



**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ
им. акад. Б.В. Петровского**

***Генетическое тестирование
важная деталь в оценке
здоровья пациента.
Комплексный подход к
диагностике.***

**к.м.н., врач-генетик Румянцева
Виктория Алексеевна**

Лаборатория медицинской генетики



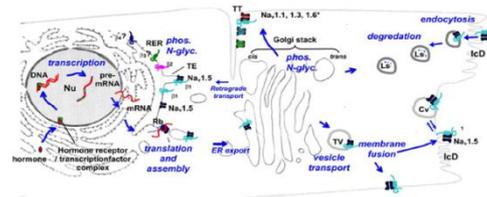
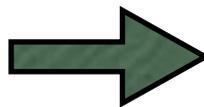


ЧЕЛОВЕК
(ГЕНОМ)

Около 10^{14} клеток



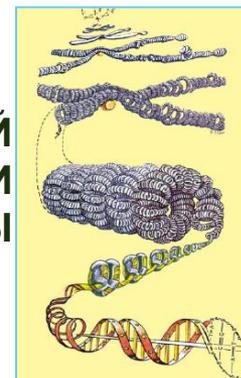
Человеческое
сообщество
(ГЕНОФОНД)



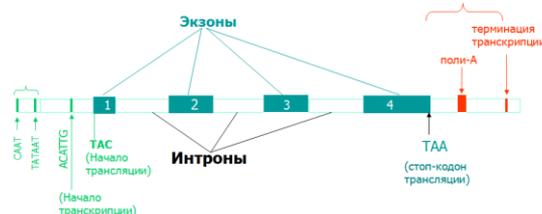
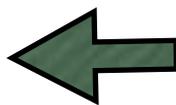
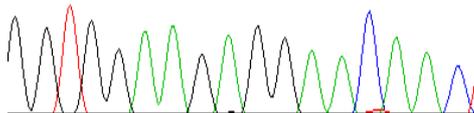
46 хромосом
(23 пары) + МТХ



МАТЕРИАЛЬНЫЙ НОСИТЕЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ИНФОРМАЦИИ
НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ



G G T G G A A G A G G A A C A A C

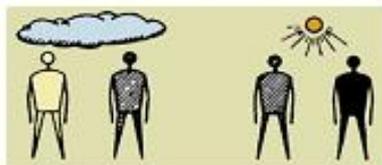


3,3 млрд нуклеотидов

Около 40 000 генов



Слагаемые здоровья



Окружающая
среда

Воздействие

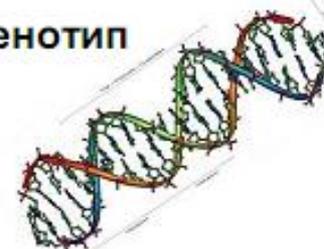


Случайные
факторы

Обстоятельства



Генотип



**Способ
реагирования**



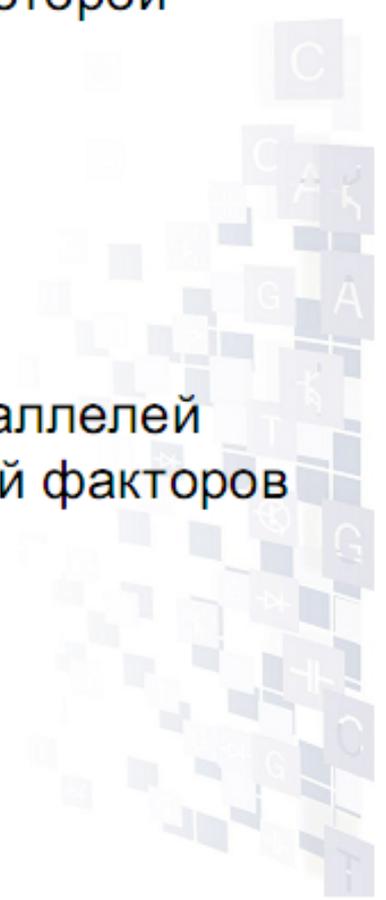
Заболевания, связанные с генетическими дефектами



Наследственная болезнь — болезнь, для которой этиологическим фактором является генная, хромосомная или геномная мутация.

Мультифакториальные болезни

(Болезни с наследственной предрасположенностью) — болезни, которые развиваются в результате взаимодействия определённых комбинации аллелей разных локусов и специфических воздействий факторов окружающей среды.





Мультифакториальные заболевания



Мультифакториальные заболевания

- ✓ обусловлены полиморфизмами нескольких генов;
- ✓ известно не менее 1500 генетических локусов, относящихся к различным генным сетям, для которых показана ассоциация с МФЗ;
- ✓ гены предрасположенности – аллели, совместимые с жизнью, но при определенных неблагоприятных условиях способствуют развитию того или иного заболевания;
- ✓ выявление аллелей риска:
 - ✓ досимптоматическое выявление лиц с высоким риском развития той или иной патологии;
 - ✓ биохимический (иммунологический) мониторинг факторов, вовлеченных в патогенетические процессы;
 - ✓ назначение лекарственной терапии в зависимости от индивидуальных особенностей систем детоксикации



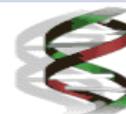
Сердечная недостаточность

**Быстро прогрессирующее состояние
с однозначно плохим исходом**

Ежегодно (США) – **200.000** человек
в конечной стадии
сердечной недостаточности

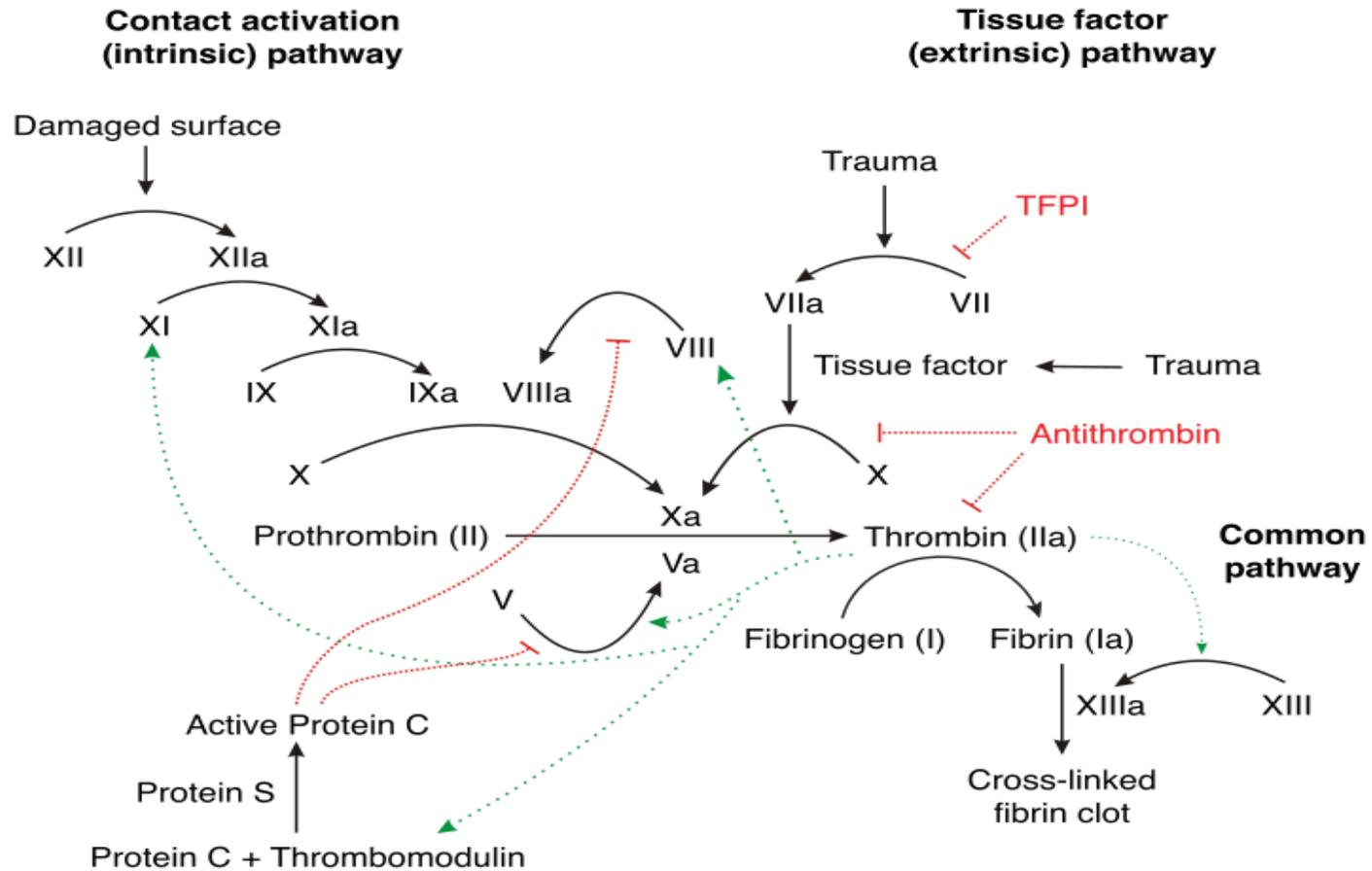
Частоты наследственных форм некоторых сердечно-сосудистых заболеваний

Наследственное заболевание	Частота в популяции	ДОЛЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ
Гипертрофическая кардиомиопатия	1:500	Не менее 50%
Дилатационная кардиомиопатия	1:2500	Не менее 50%
Аритмогенная дисплазия правого желудочка	1:10 000 – 1:5 000	>95%
Дисплазии соединительной ткани	10-30%	Точно не определена
Сердечные каналопатии (аритмии)	1:2 500	1:2 500
Врожденные пороки сердца	0.7-1.7% новорожденных	11% - хромосомные синдромы, 13% - моногенные
Семейные гиперхолестеринемии	1:50	1:50





Гемостаз





Наследственные тромбофилии

Мутация	Частота	Наследование	Риск тромбоза
Фактор V (Лейденовская мутация)	<1% Азиаты до 3-14% у Европейцев	Аутосомно- доминантно	•3-5 кратное увеличение относительного риска тромбоза для гетерозигот •50-100 кратное для гомозигот
Фактор II	5-8% Европейцы	Аутосомно- доминантно	2-3 кратное увеличение относительного риска тромбоза
Недостаточность Протеина C	0,3-0,4%	Аутосомно- доминантно	1,5% риск тромбоза в год
Недостаточность Протеина S	0,3-0,4%	Аутосомно- доминантно	1,5% риск тромбоза в год
Недостаточность антитромбина III	0,02-0,05%	Аутосомно- доминантно	8 кратное увеличение относительного риска тромбоза



Показаниями для направления на диагностику наследственных факторов предрасположенности к тромбофилии являются:



- венозный тромбоз, развитие тромбоэмболических заболеваний в молодом возрасте; рецидивирующий характер тромбоэмболизмов
- сердечно-сосудистые заболевания в семейном анамнезе, случаи внезапной смерти (инфаркт, инсульт)
- заместительная гормонотерапия, прием гормональных контрацептивов
- невынашивание беременности, фетоплацентарная недостаточность
- внутриутробная гибель плода, токсикоз, задержка развития плода, отслойка плаценты
- предоперационная подготовка пациентов к хирургическим вмешательствам.

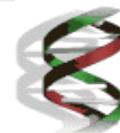


Пациент Р., 42 года

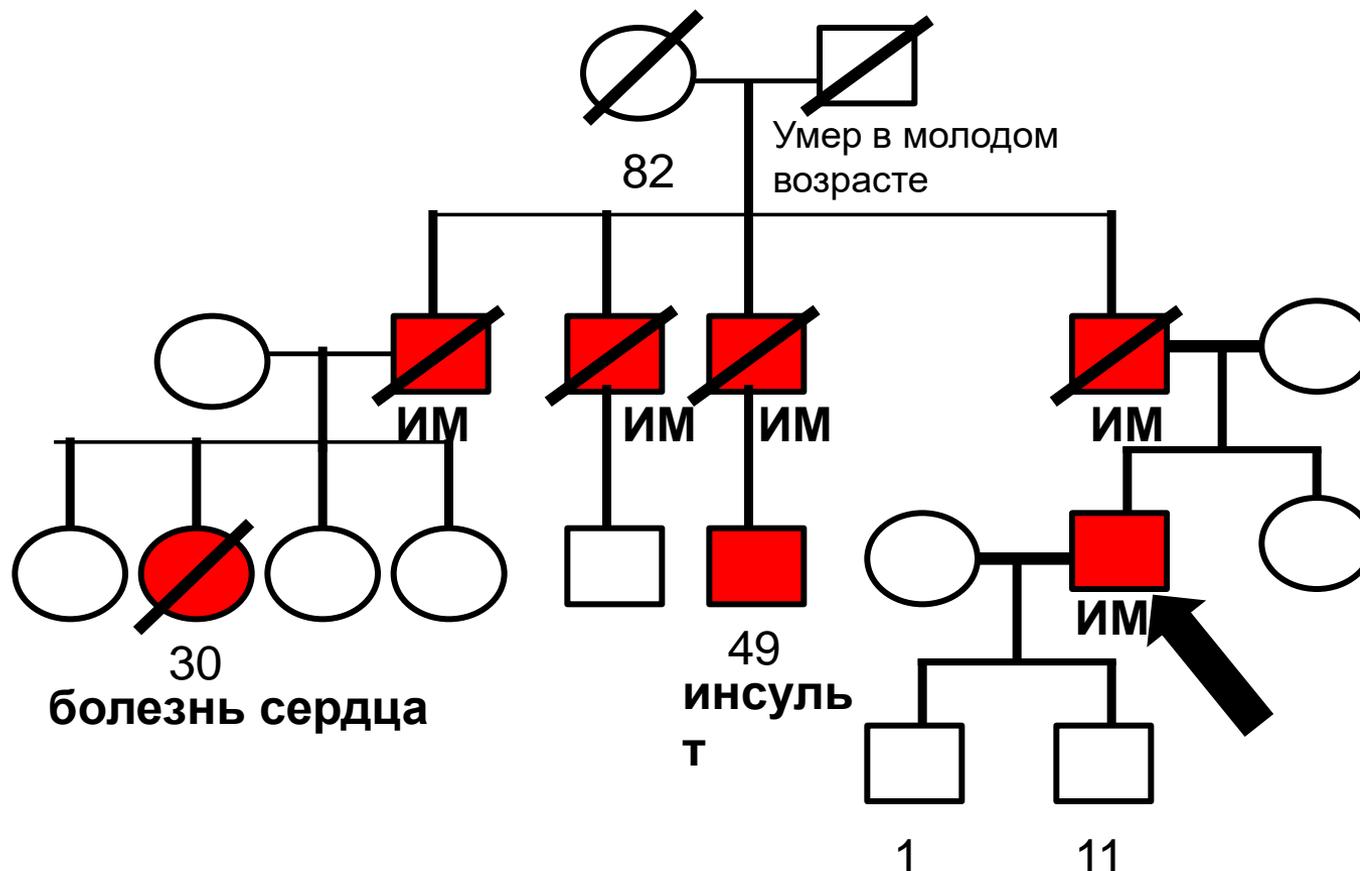
	1
Холестерин (до 5,7)	4,8
Триглицериды (до 1,7)	3,8
ЛПВП (>1,4)	0,5
ЛПНП (до 3,9)	2,6
Фактор атерогенности (до 3,5)	8,6

- Мультифокальный атеросклероз
- ИБС
- ГБ 3 стадии
- Гиперлипидемия 2Б

	1	2	3	4
Протромбиновый индекс (80-110%)	55,25	52,30	60,20	52,74
МНО (1.0-1.3)	1,81	1,91	1,66	1,86
АЧТВ (27-37 сек)	26,4	29,7	30,6	34,1
Фибриноген (2.5-3.5 г/л)	3,61	3,93	-	3,29



Пациент Р., 42 года



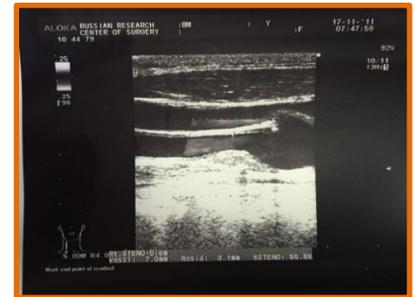
У пациента обнаружена мутация F2



Атеросклеротическое поражение сосудов

Ведущая роль отводится атеросклерозу с поражением экстрара – и интракраниальных сегментов магистральных артерий ГОЛОВЫ

- **Формирующаяся фиброзная бляшка сужает просвет артерии и создает препятствие кровотоку (стеноз более 50%)**
- **Причиной увеличения бляшки может быть**
 - фибриноидное пропитывание и усиленный атероматозный распад
 - пристеночный тромбоз
- **Рыхлые фибрино-тромбоцитарные макроагреганты, находящиеся в зоне турбуленции при стенозе с током крови попадают в дистальные отделы сосудистого русла, вызывая временное выключение кровотока**
- **На клиническое течение окклюзии существенно влияет состояние коллатерального кровообращения**





Дислипидемия

Диагноз ставится на основе нескольких критериях:

1. повышение уровня холестерина и триглицеридов,
2. гомозиготный вариант АРОЕ *2

Остальные полиморфизмы имеют лишь вклад в повышенный риск развития болезни

Smelt AH, de Beer F. Apolipoprotein E and familial dysbetalipoproteinemia: clinical, biochemical, and genetic aspects. [Semin Vasc Med. 2004 Aug;4\(3\):249-57.](#)



Аполипопротеид Е (ЛИПО-скрин)

Существует три основные изоформы белка:

АРОЕ2, АРОЕ3, АРОЕ4,

Изоформа АРОЕ4, является генетическим фактором риска болезни Альцгеймера¹

АРОЕ4 + алкоголь = повышенный риск инсульта²

Изоформа апоЕ2 связана с развитием гиперлипопротеидемии III типа²

	rs7412	rs429358
АРОЕ2	T	T
АРОЕ3	C	T
АРОЕ4	C	C

1. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. BMJ. 2009 Feb 5;338:b158

2. Mukamal K.J. Alcohol use and risk of ischemic stroke among older adults: the cardiovascular health study. Stroke. 2005 Sep;36(9):1830-4.

3. Smelt AH, de Beer F. Apolipoprotein E and familial dysbetalipoproteinemia: clinical, biochemical, and genetic aspects. Semin Vasc Med. 2004 Aug;4(3):249-57.



Варфарин: показания

- Профилактика и/или лечение:
 - Венозные тромбозы
 - Легочная эмболия
 - Тромбоэмболические осложнения, связанные с мерцательной аритмией и трансплантацией сердечных клапанов
 - Инфаркт миокарда: снижение риска повторного инфаркта миокарда и случаев тромбоэмболических осложнений (инсульт, системная эмболия)
- Профилактика и лечение кардиогенной эмболии



Расчет дозы варфарина с учетом антропометрических, расовых, генетических особенностей при помощи программы WARFARINDOSING®

WARFARINDOSING

www.WarfarinDosing.org

- > [Warfarin Dosing](#)
- > [Outcomes](#)
- > [Hemorrhage Risk](#)
- > [Patient Education](#)
- > [Contact Us](#)
- > [References](#)
- > [Glossary](#)
- > [About Us](#)

User:
Patient:
Version 17.4
Build : June 29, 2009

Required Patient Information

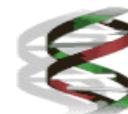
Age: 48 **Sex:** Female **Ethnicity:** Non-Hispanic
Race: White, Caucasian, or Middle Eastern
Weight: 251 lbs or 114 kgs **BSA:** 2.27
Height: (5 feet and 9 inches) or (175 cms)
Smokes: No **Liver Disease:** No
Indication: Heart valve replacement
Baseline INR: 1.06 **Target INR:** 2.5 Randomize & Blind
Amiodarone/Cordarone® Dose: 0 mg/day
Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor: No statin
Any azole (eg. Fluconazole): No
Sulfamethoxazole/Septra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim: No

Genetic Information

VKORC1-1639/3673: AG
CYP4F2 V433M: CC (wildtype)
GGCX rs11676382: CC (wildtype)
CYP2C9*2: CT (heterozygous)
CYP2C9*3: AA (wildtype)
CYP2C9*5: CC (wildtype)
CYP2C9*6: Not available/pending

[Accept Terms of Use](#)

> ESTIMATE WARFARIN DOSE





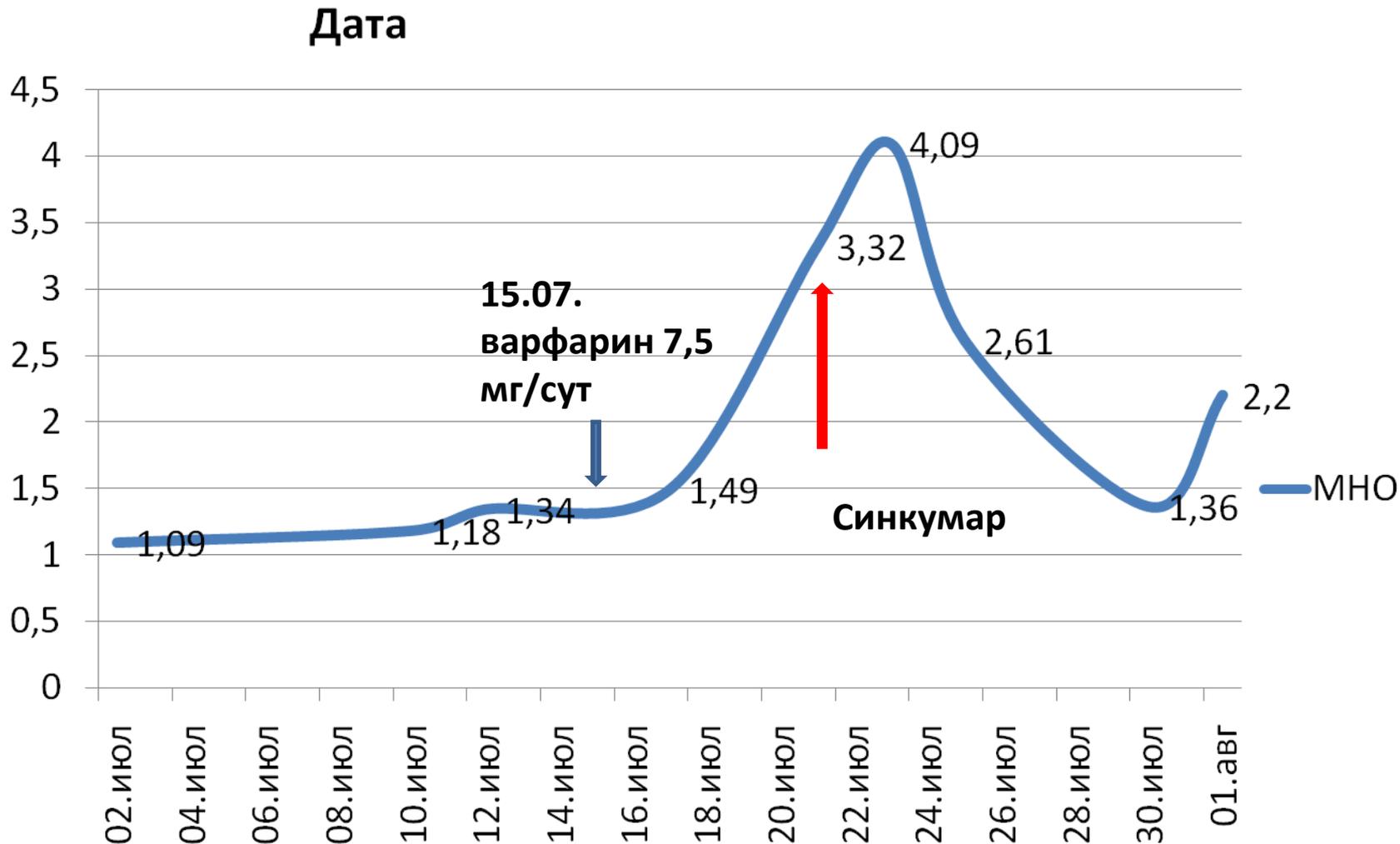
Факторы риска:

- Сопутствующие заболевания
- Применение других препаратов
- Нарушения дозировки
- Интенсивное воздействие антикоагулянта
 - **Индивидуальная чувствительность**
(обусловлена генетическим полиморфизмом в основном метаболизирующем ферменте - CYP2C9)

Побочный эффект - кровотечение



ДИНАМИКА МНО ПРИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТКИ Л.





ДИАГНОСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ВАРФАРИНУ

Пациентка Л., 61 год.

Полиморфизм	Результат
VKORC1	G/G
CYP4F2	C/C
GGCX	C/G
CYP2C9*2	C/C
CYP2C9*3	A/C
CYP2C9*5	C/C
CYP2C9*6	A/A

Варфарин не чувствительный





РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТА ДОЗЫ ВАРФАРИНА (warfarindosing.org) ДЛЯ ПАЦИЕНТКИ Л.

RINDOSING

www.WarfarinDosing.org

Целевое МНО 2,5

Нагрузочная доза
5,4 мг/сут

Терапевтическая
доза 3,6 мг/сут

Для быстрого
набора МНО –
8 мг/сут 1-2 дня

Estimate of Warfarin Dose

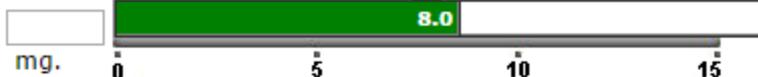
Estimated [mini-loading dose](#): 5.4 mg for initial warfarin dose.*

Estimated therapeutic dose: 3.6 mg/day.

*To have the INR rise quickly, prescribe ~50% more than the mini-loading dose (e.g., 8 mg) for the initial 1 or 2 days.

[Click here](#) to get an IWPC estimate.

Today's prescribed dose:



(Slide the Pointer to the dose you would like to prescribe today.)

Patient Code (e.g. TestABC or 007) :

Email address to save patient under :

When would you like an email to remind you to check the INR: In hours.

All information entered into this site is kept confidential. Your e-mail address will not be shared, sold, or rented. It is required to save and to access this record.

Sponsored by [NIH \(R01 HL074724\)](#) &





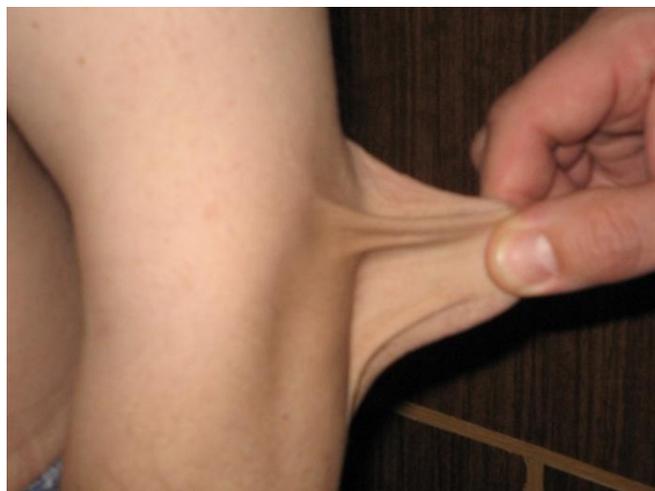
АЛЬТЕРНАТИВА?

- Аценокумарол (Синкумар) – блокатор К-витамин-редуктазы.
- Комбинации препаратов (аценокумарол + аспирин) Meschengieser et al., 1997.
- Фенпрокумон (Маркумар)
- дабигатран* (Прадакса)
- ривароксабан* (Ксарелто) - ингибитор фактора Ха
- апиксабан (Эликвис)* - ингибитор фактора Ха

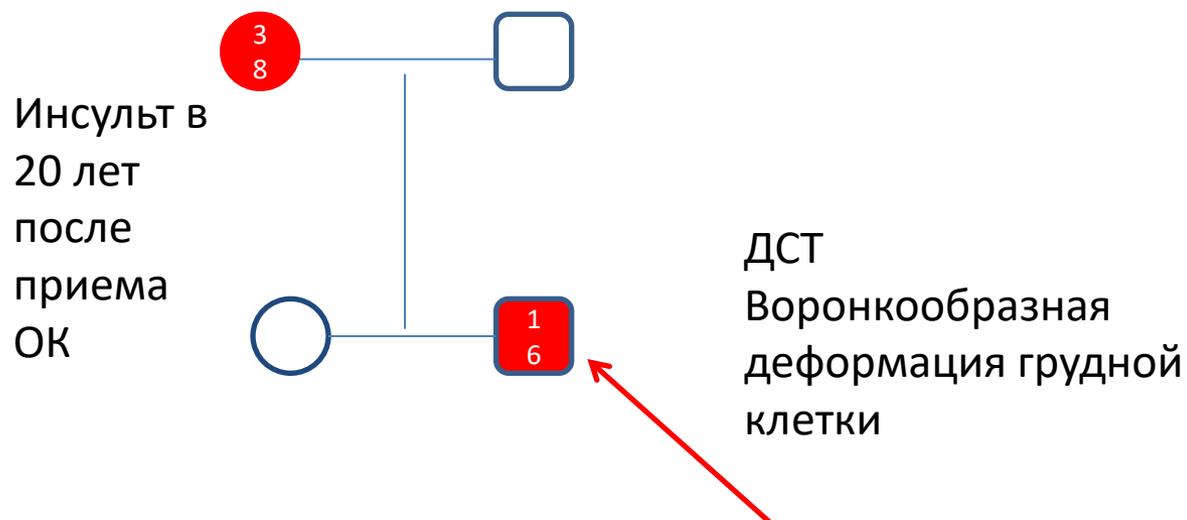
* Одобрены FDA



Дисплазия соединительной ткани



Наследственная тромбофилия F5 (Лейденовская мутация).



Пациент Д., 38 лет – с. Марфана (?).

Наследственная тромбофилия: FV (Лейденовская мутация)

Жалобы: сосудистые кризы (ортостатическая гипотензия?), особенно при перемене положения.

Незаживающие трофические язвы на ногах. Хронические боли в спине, суставах, контрактуры в стопах (трудности при ходьбе). Хроническая задержка мочи(нейрогенный мочевого пузыря), запоры.

При осмотре отмечаются признаки дисплазии соединительной ткани, характерные для с.Марфана. Астеническое телосложение (рост 218 см), долихостеномелия- размах рук >рост, арахнодактилия,положительный симптом большого пальца и запястья, кожа гиперэластична, характерные стрии на плечах, несколько «папиросных» рубцов, ограниченное разгибание в локтевых суставах. Искривление позвоночника (сколиоз грудного и поясничного отделов), искривление грудины, контрактуры стоп. Гипотрофия мышц спины и нижних конечностей, лицевой мускулатуры. Лицевая асимметрия, микрогнатия, нёбо высокое, неправильный рост зубов.

В семейном анамнезе: мать с 40 лет страдает варикозной болезнью нижних конечностей,флеботромбоз глубоких вен левой голени. В 1997 году – флелбэктомия вен голени. В настоящее время наблюдается с диагнозом: рецидивирующая ТЭЛА,НК ПА, NYHAIV.сопутствующие: артериальная гипертензия 1ст, язвенная болезнь12-перст.кишки в, нефролитиаз правой почки. Хр.панкреатит. **Наследственная тромбофилия: FV**

Из исследований: Сердце: гипертрофия ЛЖ, недостаточность МК, ТК- регургитация 1степени.

Сосуды: Глубокие вены бедра и голени проходимы, ХВН, признаки клапанной недостаточности, расширение с-мы поверхностных вен с формированием варикозных узлов.

Признаки церебральной ангиодистонии . Гипоплазия левой ПА.Патологическая извитость левой ВСА без признаков септального стенозирования. Признаки экстравазального и миофасциального влияния на кровоток по левой ПА с изменением скоростных показателей при проведение позиционных проб. Суточный профиль АД нормотензивного типа в течение суток.Легкие: КТ признаки эмфиземы в нижних долях легких с воздушной буллой в нижней доле правого легкого.УЗИ бр.полости: Гепатомегалия, диф.изменения поджелудочной железы. Микролитиаз.МРТ головы: Очаговых сигналов не выявлено. Кистовидный участок в проекции гипофиза, обусловленный особенностью формирования турецкого седла.

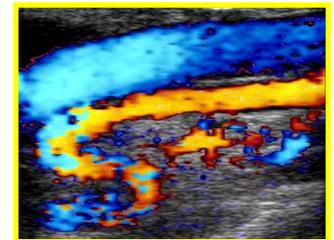
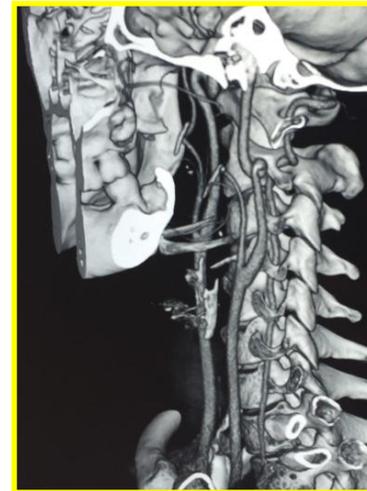
Гормоны: АКТГ,ТТГ, FE4, АтГПО, кортизол, тестостерон, паратиреоидный гормон, пролактин, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон – все в пределах референсных значениях. **Коагулограмма – без особенностей.**



Инструментальное обследование пациентов с ДСТ

- При проведении ДС БЦА выявляются:

патологические деформации БЦА (одно- и двусторонние С- и S-деформации ВСА, петли ВСА (койлинг), гипоплазия, деформации хода, аномалии положения ПА; сочетание деформаций ВСА и ПА)



- При проведении других инструментальных исследований диагностируют ПМК, ДХЛЖ, гипермобильность межпредсердной перегородки, изменения со стороны внутренних органов (перегибы и деформации желчного пузыря, опущение желудка, почек)

Пациент О., 42 года.

Жалобы на боли в повышенную утомляемость, слабость, понижение АД.

Из анамнеза: инфаркт мозга (вертебро-базиллярный бассейн) в 2015 году, веноэктомия в 2011 году. При осмотре выявлены следующие признаки дисплазии соединительной ткани: кожа повышенной эластичности, нарушение осанки, деформация грудной клетки, плоскостопие, выраженная гипермобильность суставов кистей, высокое небо.

Из исследований: гипоплазия левой ПА,
гипербилирубинемия.

Выявлены генетические факторы, приводящие к
повышению свертывания крови и АФС:

- **MTHFR: 677 T>T**,
- **MTR:66A>G- AG** - повышенная потребность в фолатах, гипергомоцистеинемия, особенно при высоких температурах
- **SERPINE1: 675 5G>4G – 5G/4G**- снижение фибринолитической активности крови, венозные тромбозы при дефиците протеина S

ITGA2: 807 C/T (Гликопротеин Ia (VLA-2 receptor) - T>T - гиперагрегация тромбоцитов, резистентность к аспирину

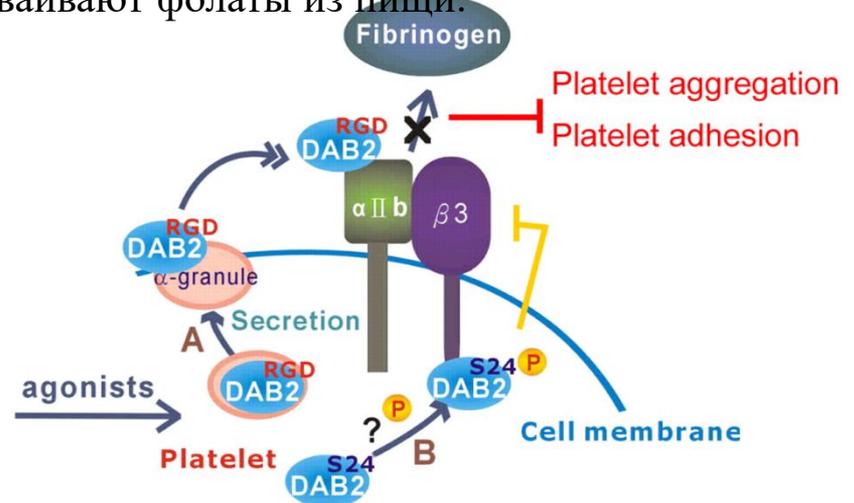
2. В связи с повышенным общим билирубином для подтверждения **синдрома Жильбера** проведена прямая ДНК-диагностика, посредством определения числа повторов в промоторной части гена UGT1A1.

Полиморфизм	Результат
UGT1A1(TA) _n	(TA) ₇ / (TA) ₇

MTHFR: 677 C>T (Ala222Val) (Метилентетрагидрофолатредуктаза)

Повышенная потребность в фолатах
Гипергомоцистеинемия

У лиц, гомозиготных по данной мутации **T/T**, отмечается термолабильность MTHFR и снижение активности фермента примерно до 35% от среднего. Наличие аллеля 677T связано с повышением уровня гомоцистеина плазмы, Показано, что носители аллеля T хуже усваивают фолаты из пищи.





Проведение анализа на наличие повторов в гене UGT1A1 показано:

- при дифференциальной диагностике синдрома Жильбера и других заболеваний, сопровождающихся гипербилирубинемией.
- перед началом лечения с использованием лекарственных средств, обладающих гепатотоксическими эффектами (анаболические стероиды, глюкокортикоиды, андрогены, сульфаниламиды, левомицетин, рифампицин, хлорамфеникол, комбинированные оральные контрацептивы);
- при возможности осложнений терапии иринотеканом (противоопухолевым препаратом).



**СМЕРТНОСТЬ ОТ ИНСУЛЬТА
в возрасте от 1 до 15 лет
0.6 на 100000**

**Смертность детей с развившимся
ИНСУЛЬТОМ**

7-36%

Причины инсультов у детей

- аномалии сосудистой системы
- патология сердца и нарушения его деятельности
- генетические нарушения** – наследственные тромбофилии
- инфекционные и аллергические васкулиты
- токсические поражения сосудов мозга
- болезни с симптоматической артериальной гипертензией
- гематологические расстройства
(антикардиолипиновые антитела, вторичная полицитемия)

Пациент Б., 2года

Анамнез: ишемический инсульт на фоне полного здоровья.

-**Коагуляционный фактор XIII F XIII, Val35Leu G>T**) - приводит к изменению кинетики сшивания фибрина, также фибриновые волокна становятся более тонкие и уменьшена их пористость.

- **Метионин-синтаза MTR(Asp919Gly A>G)**- повышенная потребность в фолатах, гипергомоцистеинемия.

Интегрин Альфа-2, гликопротеина 1a(807 C>T) предрасположенность индивида к развитию кардиоваскулярных заболеваний, венозной тромбоэмболии, тромбозов, инфаркт миокарда у взрослых.

Тромбоцитарный рецептор фибриногена (ITGB3),

тромбоцитарный гликопротеин 1B(5T->C) - приводит к гиперагрегация тромбоцитов.

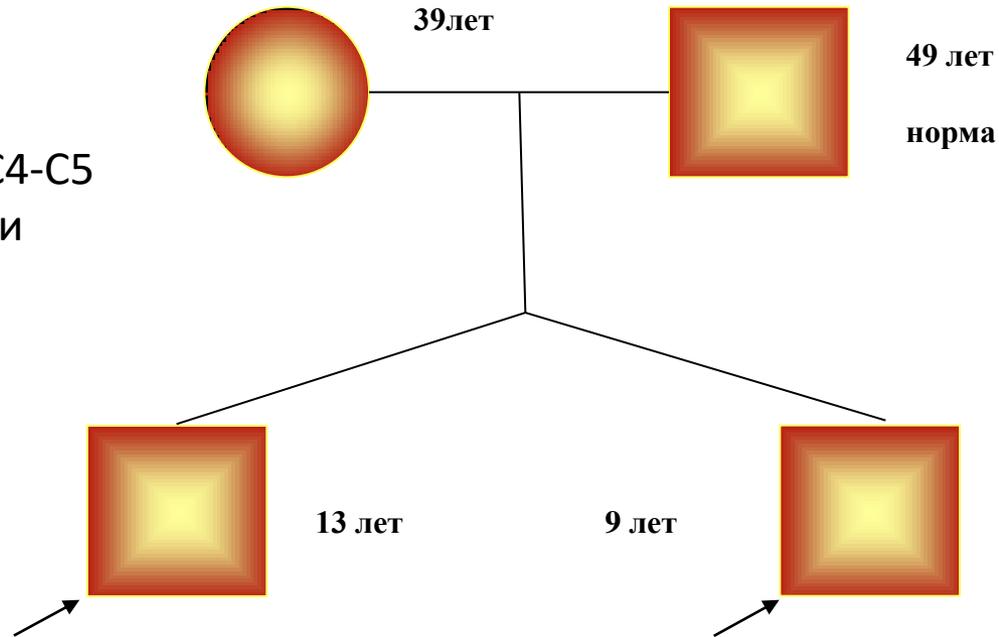
MR-ангиограмма ребенка В., 9 лет



1 – локальный двойной
угловой изгиб правой ВСА
2 – S – деформация левой
ВСА

Родословная семьи В.

S-деформация ВСAd
Угловой изгиб ВСAs
С-изгиб ПАd между С4-С5
Извитость ПАs на V1 и
между С2-С3



S-деформация ВСAd,
спиралевидный изгиб ВСAs,
вхождение ПАd на уровне С4
позвонка
(мигренозные цефалгии)

перегиб ВСAd,
петлеобразный изгиб ВСAs,
вхождение ПАs на уровне С5
позвонка,
извитость обеих ПА
(мигренозные цефалгии)

Алопеция? Тики?

Наследственная тромбофилия(F2).

Пациент Г., 6 лет.

Консультация невролога:

Жалобы моргает и зажмуривает глаза, навязчивые движения в мышцах лица с июня 2017г.

В анамнезе: в течении 2 лет наблюдается по поводу гнездой алопеции.

Неврологический статус патологических и очаговых рефлексов не выявлено. Координация уверенная. Мышечный тонус удовлетворительный.

В исследованиях: повышение АЧТВ, гипергомоцистеинемия.

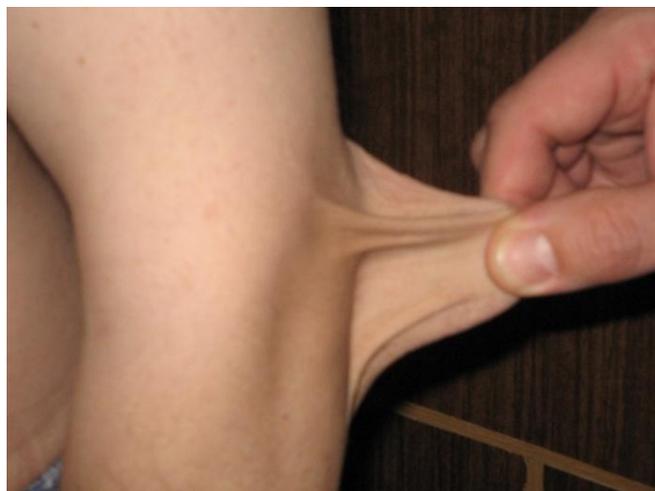
При капилляроскопии: резко выраженный венозный спазм артериальных отделов микрососудов до 68-79% (норма 0-10%).

Заключение: Наследственная тромбофилия(F2). Высокий риск тромбообразования из-за мутации в гене протромбина (коагуляционный фактор II), что требует постоянного врачебного контроля . Данный полиморфизм нарушает коагуляционный каскад свертывания крови – вызывает резистентность к активированному протеину С. Частота встречаемости в европейской популяции – 2-8 %, и имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Этот риск увеличивается при наличии дополнительных факторов риска: неподвижность, курение, избыточный вес, прием гормонозаместительной терапии, оральных контрацептивов. Нарушение фолатного цикла, склонность к гипергомоцистеинемии.

Определение генетической предрасположенности к риску нарушений системы свертывания крови.

Полиморфизм	Генотип	Требует внимание	Комментарий
F2: 20210 G>A (Протромбин, коагуляционный фактор II)	G/A	✓✓	Венозные тромбозы
F5: 1691 G>A (Arg506Gln) Лейден мутация (Коагуляционный фактор V)	G/G		Без особенностей
MTHFR: 677 C>T (Ala222Val) (Метилентетрагидрофолатредуктаза)	T/T	✓	Повышенная потребность в фолатах Гипергомоцистеинемия У лиц, гомозиготных по данной мутации, отмечается <u>термолабильность</u> MTHFR и снижение активности фермента примерно до 35% от среднего. Наличие <u>аллеля</u> 677T связано с повышением уровня <u>гомоцистеина</u> плазмы. Показано, что носители аллеля T хуже усваивают фолаты из пищи.
MTHFR: 1298 A>C (Glu429Ala) (Метилентетрагидрофолатредуктаза)	A/A		Без особенностей
MTR: 2756 A>G (Asp919Gly) (Метioniн синтетаза)	A/G	✓	Повышенная потребность в фолатах. Риск онкологических заболеваний
MTRR: 66 A>G (Ile22Met) (Метioniн-синтетаза-редуктаза)	A/G	✓	Гипергомоцистеинемия Ассоциация с низким уровнем B12 в плазме

Дисплазия соединительной ткани



Пациент Д.(1996 г.р.) Жалобы на 2 случая перелома руки за последний год, головные боли, боли в спине, суставах, быструю утомляемость, неприятные ощущения в области сердца, сердцебиение, головокружения при физической нагрузке, носовые кровотечения, плохую заживляемость кожи, склонность к экхимозам.

При осмотре отмечаются следующие особенности фенотипа, характерные для синдрома Марфана: астенического телосложения, долихостеномия (размах рук > роста), арахнодактилия, положительный симптом большого пальца, кожа гиперэластичная, бархатистая на ощупь, характерные стрии на спине, несколько «папиросных» рубцов. Сколиотическое искривление позвоночника, килевидная деформация грудины, продольное плоскостопие обеих стоп, синдактилия (2 – 5 палец) стоп, гиперфалангимия. Нёбо высокое, микрогнатия. Гипермобильность суставов.

Из исследований: На ЭХО-КГ: диаметр аорты = 3,0 см (на уровне СВ) по верхней границе возрастной нормы, уплотнение правой коронарной створки АК в области комиссур.

Остеохондропатический кифоз по типу б.Шойэрман-Мау, спондилолистероз.

Близорукость средней степени, слух – без особенностей.

Из семейного анамнеза: Наследственных заболеваний отрицают, есть случаи внезапной смерти, у отца отмечается расширение диаметра аорты.

Была определена **генетическая предрасположенность к остеопорозу** выявлено:

VDR: 283 A>G (BsmI) (Рецептор витамина Д)- снижение минеральной плотности кости, увеличение риска переломов, низкая минерализация позвонков поясничного отдела, риск идиопатического юношеского сколиоза

VDR: 2A>G (Lys2Arg) (FokI) (Рецептор витамина Д)- снижение уровня липопротеинов высокой плотности, повышение базального уровня инсулина

ESR1: 2014 G>A (Эстрогеновый рецептор альфа)- ассоциация со снижением минеральной плотности кости

TNFRSF11B (OPG): 245 A>C, TNFRSF11B (OPG): 163 T>C (Остеопротегерин)- Ответ на терапию аледронатами

COL1A1: -1997 G>T (Коллаген тип I альфа 1)- ассоциация со снижением минеральной плотности костей, с остеопорозом

IL6: -174 G>C (Интерлейкин 6)- риск остеоартрита

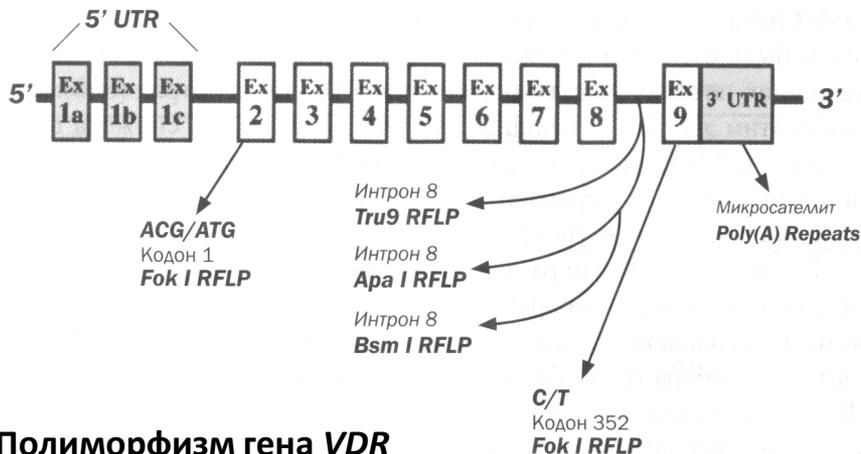
Заключение: Наследственная дисплазия соединительной ткани - с.Марфана, с.Жильбера, предрасположенность к остеопорозу.



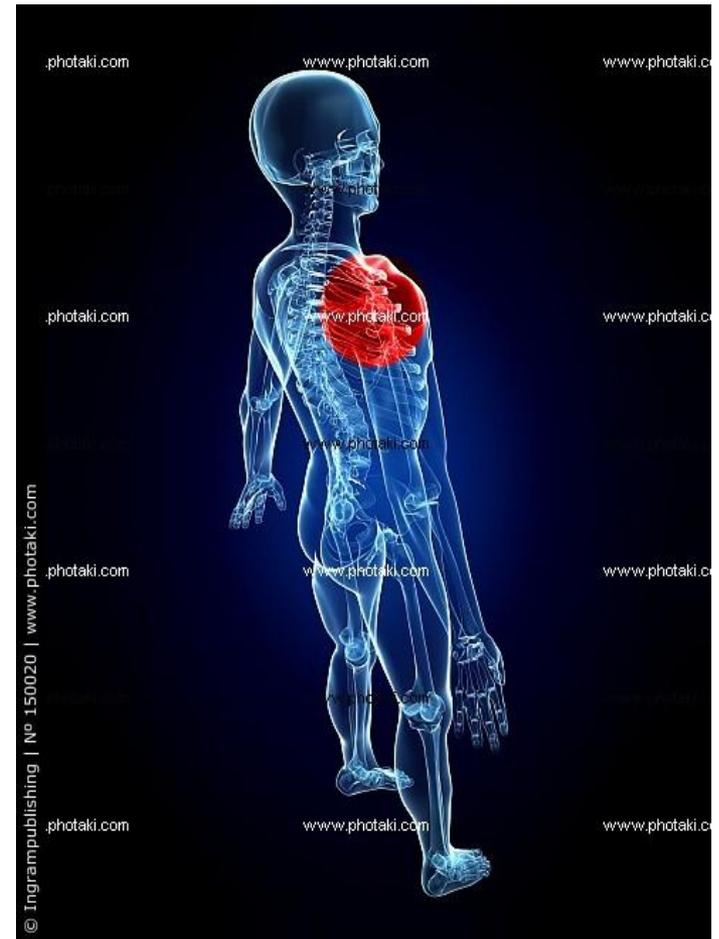
Полиморфизм	Результат
UGT1A1(TA) _n	(TA) ₇ / (TA) ₇

Остеопороз

хронически прогрессирующее системное, обменное заболевание скелета или клинический синдром, проявляющийся при других заболеваниях, который характеризуется снижением плотности костей, нарушением их микроархитектоники и усилением хрупкости из-за нарушения метаболизма костной ткани с преобладанием катаболизма над процессами костеобразования, снижением прочности кости и повышением риска переломов



Полиморфизм гена *VDR*
(Gennari, 2002)

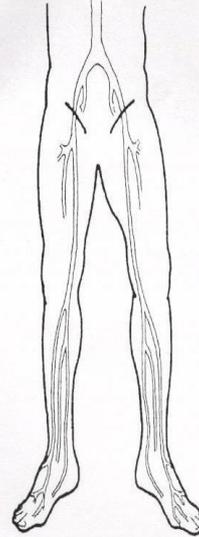


Пациентка Ф. 63 года

Жалобы: длительно незаживающие язвы на ногах.



1. С обеих сторон. Глубокие вены голени, подколенные вены, общие и поверхностные бедренные вены, сафено-феморальные соустья - не расширены, сжимаемы, стенки вен голени и подколенного сегмента несколько утолщены и уплотнены, лоцируется фазный кровоток, связанный с дыханием.



Снижена реакция на венах голени и подколенного сегмента при дистальной компрессии мышц голени с обеих сторон.

2. Остиальные и нижележащие клапаны больших подкожных вен при пробе Вальсальвы - с признаками клапанной недостаточности (справа - незначительная, слева - умеренная степень).

Умеренные варикозные изменения притоков и стволов больших подкожных вен на уровне сегмента нижней трети бедра и на уровне сегмента колено-голень с обеих сторон (по медиальной и передней поверхности).

Малые подкожные вены с обеих сторон - не расширены, проходимы. Устья вен расположены - типично, не расширены. Диффузное утолщение подкожной клетчатки обеих нижних конечностей.

3. Стенки подвздошного артериального сегмента, общих и поверхностных бедренных, подколенных артерий равномерно утолщены и уплотнены, интима ровная, без нарушения дифференцировки интимы на слои. Лоцируются локальные просовидные плотные атеросклеротические бляшки, в небольшом количестве и стенозирующие просветы указанных

сосудов до 20-25%.

Кровоток по общим и поверхностным бедренным, подколенным артериям, по задним большеберцовым артериям и артериям тыла стоп с обеих сторон - магистральный, симметричный, не снижен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

1. Проходимость глубоких вен обеих нижних конечностей - изменена.
2. Признаки вероятного ПТФС обеих нижних конечностей (сегмент - голень-колено).
3. Признаки варикозных изменений подкожных вен обеих нижних конечностей + признаки лимфостаза нижних конечностей (больше слева).
4. Признаки атеросклероза артерий нижних конечностей со стенозом бедренно-подколенных артериальных сегментов с обеих сторон до 20-25%.

Пациентка Ф. 63 года

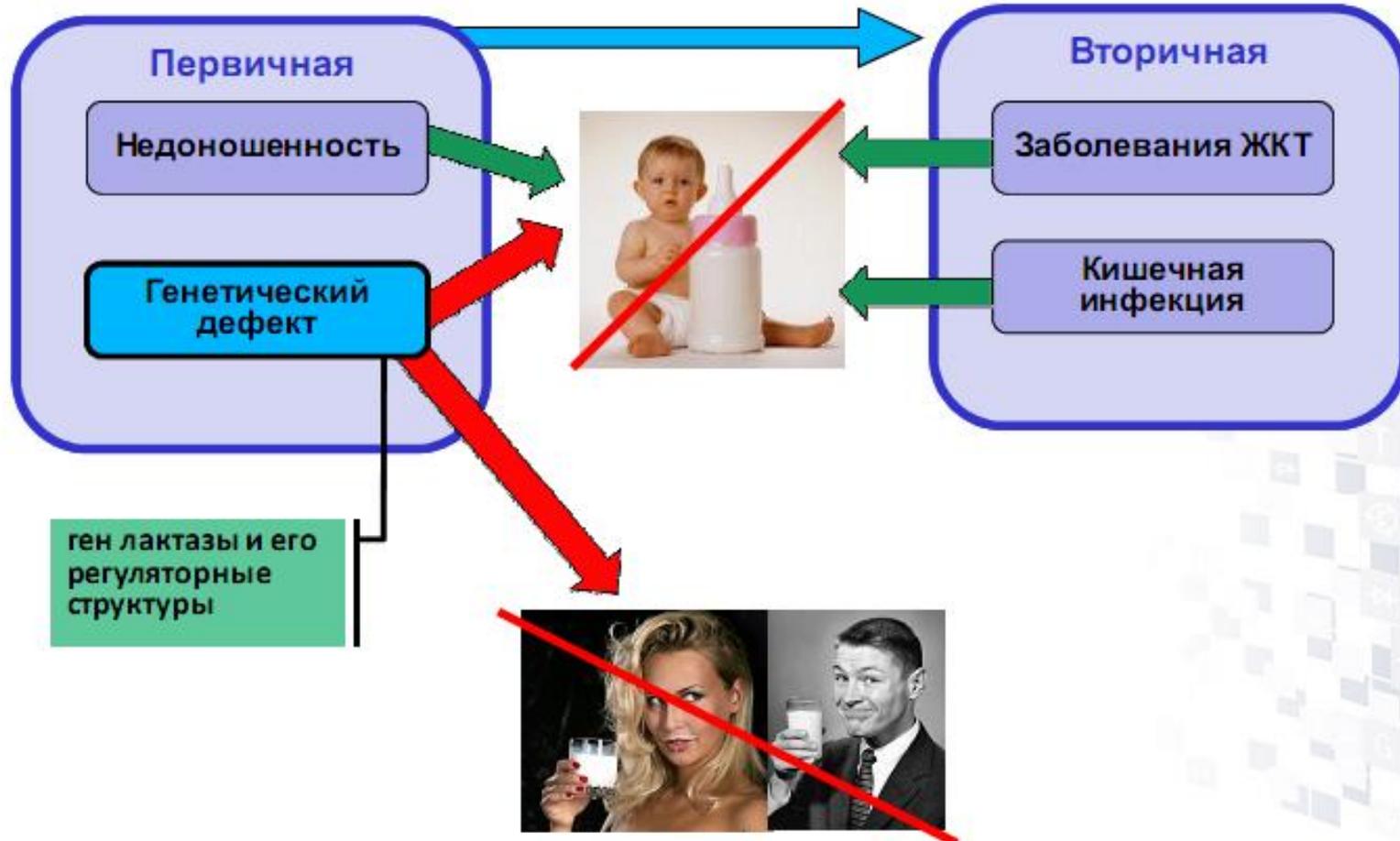
Жалобы: длительно
незаживающие язвы на
ногах.

Очень высокий риск развития сахарного
диабета II типа.



Полиморфизм	Генотип	Требуется внимание	Комментарий
ADAMTS (g.64711904 C>T)	C/T	✓	Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину
KCNJ11: C>T (Glu23Lys) (Kir6.2 субъединица АТФ- зависимого калиевого канала)	C/T	✓	Диабет II типа нарушение регуляции секреции инсулина
KCNQ1 (c.1795-11803 A>C) субъединица АТФ-зависимого калиевого канала)	C/C	✓	Диабет II типа нарушение регуляции секреции инсулина
PPARG: 34 C>G (Pro12Ala) (Гамма- рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом)	C/C		Без особенностей

Лактозная непереносимость (лактазная недостаточность)



Для исключения первичной (генетически обусловленной) лактазной недостаточности

анализ гена **MCM6** в «горячих точке» в интроне 13, приводящий к изменению активности транскрипции гена LCT и нарушению расщепления лактозы.

анализ гена **LCT c.-13910C>T –**
Регулятор транскрипционной активности промотора гена лактазы, приводящий к нарушению расщепления лактозы.

ГЕН	ПОЛИМОРФИЗМ	АЛЛЕЛЬ РИСКА	ОЦЕНКА РИСКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПАХ (ВОЗМОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА)
MCM6 (<i>minichromosome maintenance complex component 6</i>)	-13910 T>C	- 13910C	<p>Гомозиготы CC – не способны к усвоению лактозы Женщины в постменопаузе – большой риск развития остеопороза, требуется назначение препаратов кальция</p> <p>Гетерозиготы CT – переменный уровень лактазной активности, у таких людей чаще развивается вторичная лактазная недостаточность</p> <p>Гомозиготы TT – легко усваивают лактозу, хорошо переносят молочные продукты</p>
	-22018 T>C	- 22018C	<p>Гомозиготы CC(GG) – не способны к усвоению лактозы</p> <p>Гетерозиготы CT(GA) – лактозная непереносимость встречается редко</p> <p>Гомозиготы TT(AA) – легко усваивают лактозу, хорошо переносят молочные продукты</p>

Ожирение и сахарный диабет

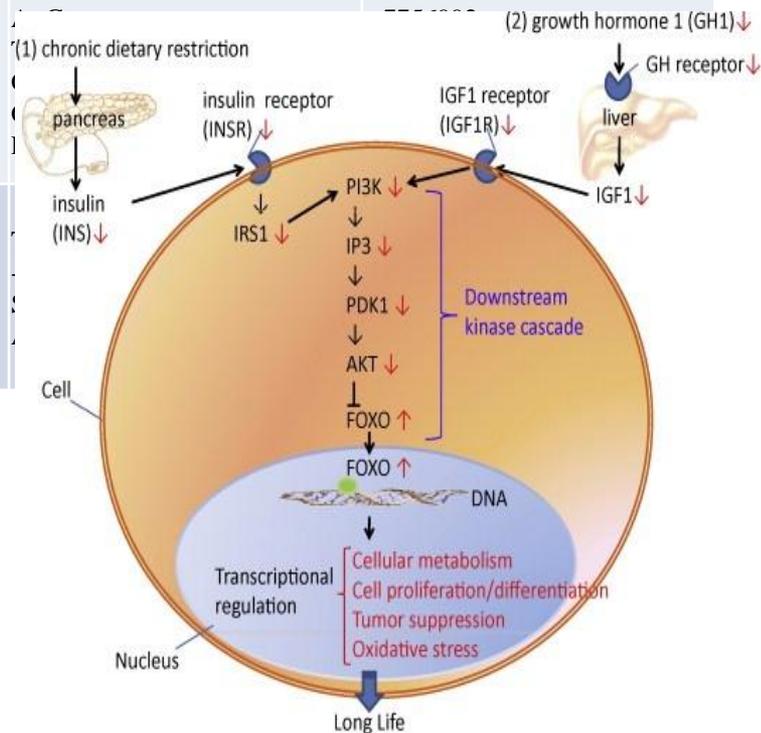
заболевание, характеризующееся избыточным отложением жира в подкожной клетчатке и других тканях организма и увеличением массы тела более чем на 20% от средних норм. По данным Всемирной организации здравоохранения 30% населения развитых стран имеют массу тела, превышающую норму. Таким образом, ожирение является медико-социальной проблемой. Причинами ожирения могут являться различные факторы: переедание, малоподвижный образ жизни, эндокринные нарушения. Важную роль в развитии заболевания играет генетическая предрасположенность.

Ожирение может быть причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний суставов, тромбоэмболических и онкологических заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и пр. Кроме того, ожирение приводит к пониженной работоспособности, быстрой утомляемости, отдышке, проблемам с пищеварением и половой функции.



Ожирение и сахарный диабет

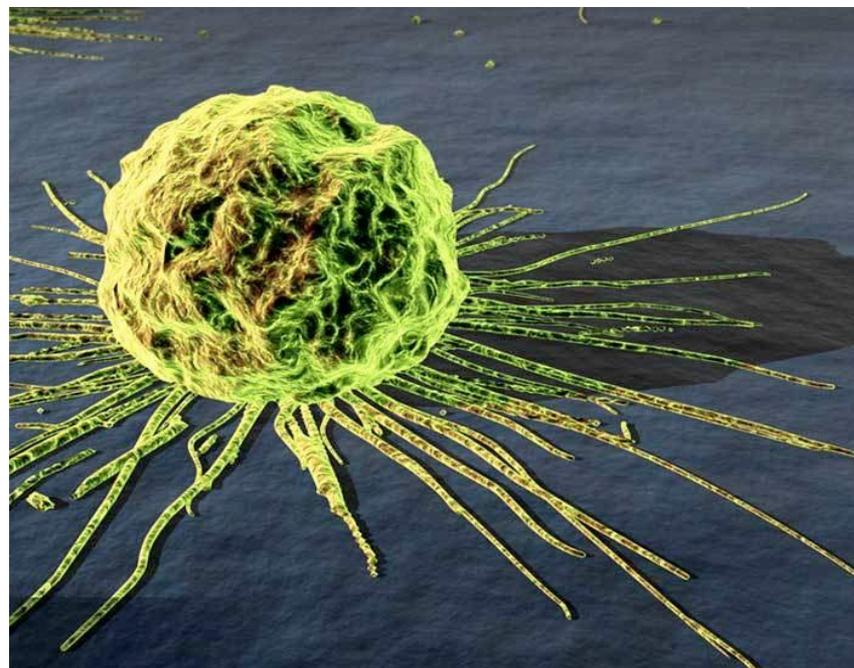
«ДИАБЕТ-1-скрин» – профиль «Сахарный диабет 1-го типа».	C12ORF30 CLEC16A rs2544677 INS PTPN22	NatB субъединица CLEC16A – Инсулин Тирозин фосфатаза	A>G A>G G>C A>T G>A	rs17696736 rs12708716 rs2544677 rs689 rs2476601
«ДИАБЕТ-2-скрин» – профиль «Сахарный диабет 2-го типа».	KCNJ11 PPARG TCF7L2 TCF7L2	АТФ-зависимый калиевый канал Фактор транскрипции PPAR гамма Фактор транскрипции 7 Фактор транскрипции 7	K23E C>T P12A C>G IVS3 C>T IVS4 G>T	rs5219 rs1801282 rs7903146 rs12255372
«ДИАБЕТ-2Д-скрин» – профиль «Сахарный диабет 2-го типа, дополнительный профиль».	CDKAL1 CDKN2A/2B HHEX IGF2BP2 SLC30A8	Циклин-зависимая киназа Ингибиторы циклин-зависимой киназы Фактор транскрипции Регулятор ростового фактора Транспортер ионов цинка		(2) growth hormone 1 (GH1)↓
«АДИПО-скрин» – профиль «Ожирение».	FTO PPARD PPARGC1A PPARGC1B	Ген, ассоциированный с жировой массой Фактор транскрипции PPAR дельта Коактиватор 1a PPARG Коактиватор 1b PPARG		



Применение генетики в онкологии

- 1) скрининг и создание регистров онкологически отягощенных пациентов и членов их семей;
- 2) проведение специализированного генетического обследования пациентов и оценка риска развития злокачественных новообразований;
- 3) определение молекулярных маркеров, необходимые для подбора индивидуальной химиотерапии.
- 4) организация клинико-генетического наблюдения групп «онкологического риска».

Рак – особый тип
генетического
заболевания

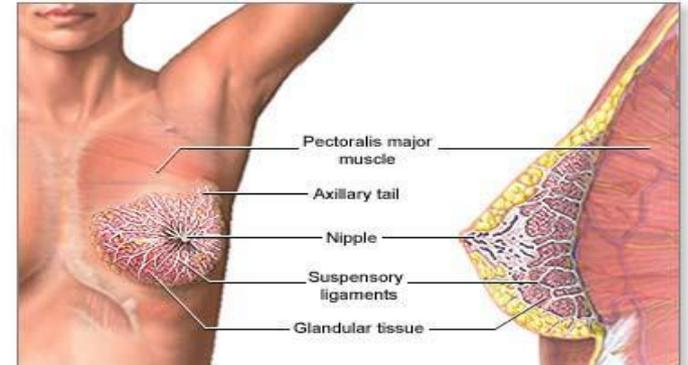


Наборы реагентов «ПИРОСКРИН» для онкодиагностики

«BRCA-скрин» -
профиль «Рак молочной железы и/или яичников»

для определения наследственной предрасположенности к развитию
рака молочной железы, яичников

Breast cancer gene 1	185delAG
Breast cancer gene 1	300T>G (C61G)
Breast cancer gene 1	2080delA
Breast cancer gene 1	4153delA
Breast cancer gene 1	5382insC
Breast cancer gene 2	6174delT

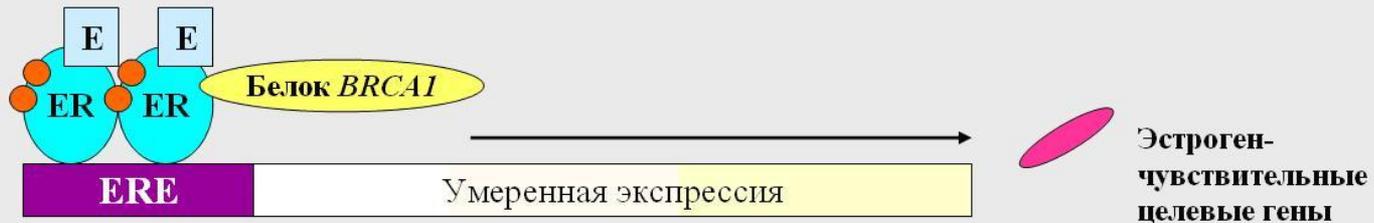


Роль BRCA1 в развитии рака молочной железы

Е - эстрадиол
○ - фосфорилирование

НОРМА:

белок BRCA1 сдерживает транскрипционную активность комплекса гормон-рецептор



ПАТОЛОГИЯ:

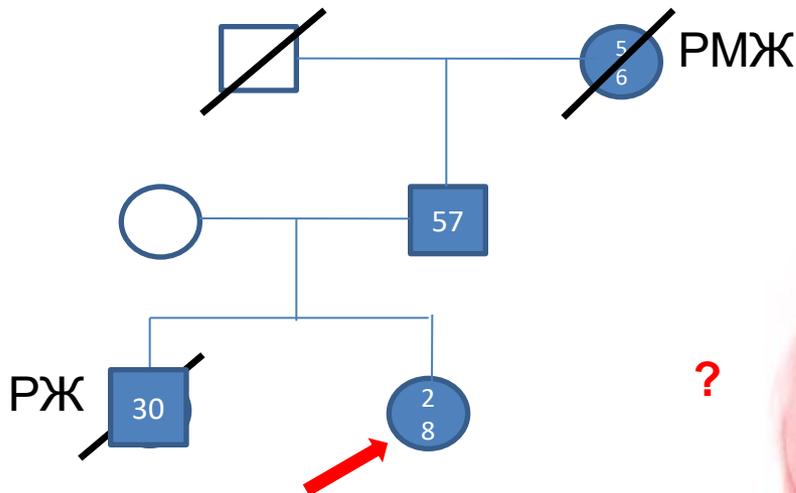
Мутантный белок BRCA1 приводит к активации рецептора при низких концентрациях эстрогенов или даже при их отсутствии



Наблюдение семей с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*

Пациентка Д. 28 лет. Беременность 22 нед, стимулированная методом ЭКО. Ср.правой молочной железы.

В анамнезе: бесплодие в течение 5 лет. Наблюдалась по поводу фибрознокистозной мастопатии.

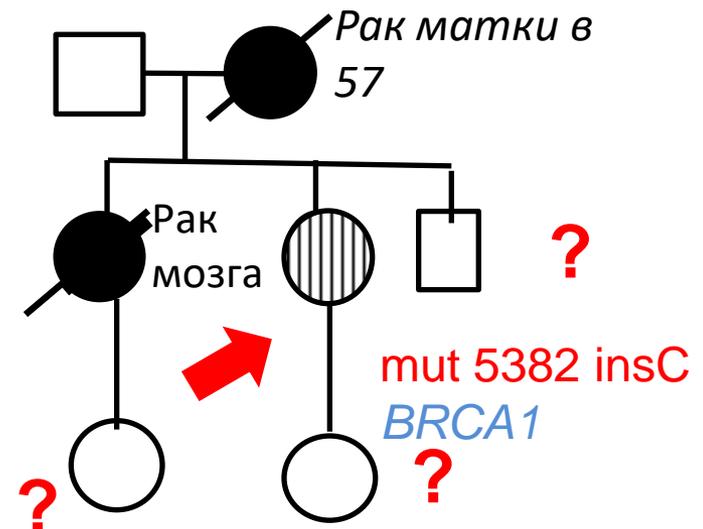


mut 5382 insC *BRCA1*



Пациентка Г. 43 года. Ср.правой молочной железы.

В анамнезе: в 34 года проходила лечение (химиотерапия, радикальная резекция левой МЖ) по поводу РМЖ.



Наблюдение семей с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*

Пациентка Ф., 34
лет

Планирует беременность.

В настоящее время – состояние
после секторальной резекции
левой МЖ 3 года назад.

Принимает тамоксифен 20мг
ежедневно непрерывно в
течении 5 лет.

В семейном анамнезе: среди
родственников
онкозаболеваний не было.

mut 5382 insC *BRCA1*

Пациентка П., 54 года

В настоящее время – болезненность левой
МЖ.

В семейном анамнезе: у матери и двоюродной
сестры РМЖ.

На маммографии: мягкотканый компонент
1,4x1,0см

На УЗИ: анэхогенное образование 1,1x0,6см

Цитология: эритроциты, бесструктурные
массы, клетки уплощенного кубического
эпителия типа выстилки кисты.

Заключение: доброкачественная дисплазия
молочной железы

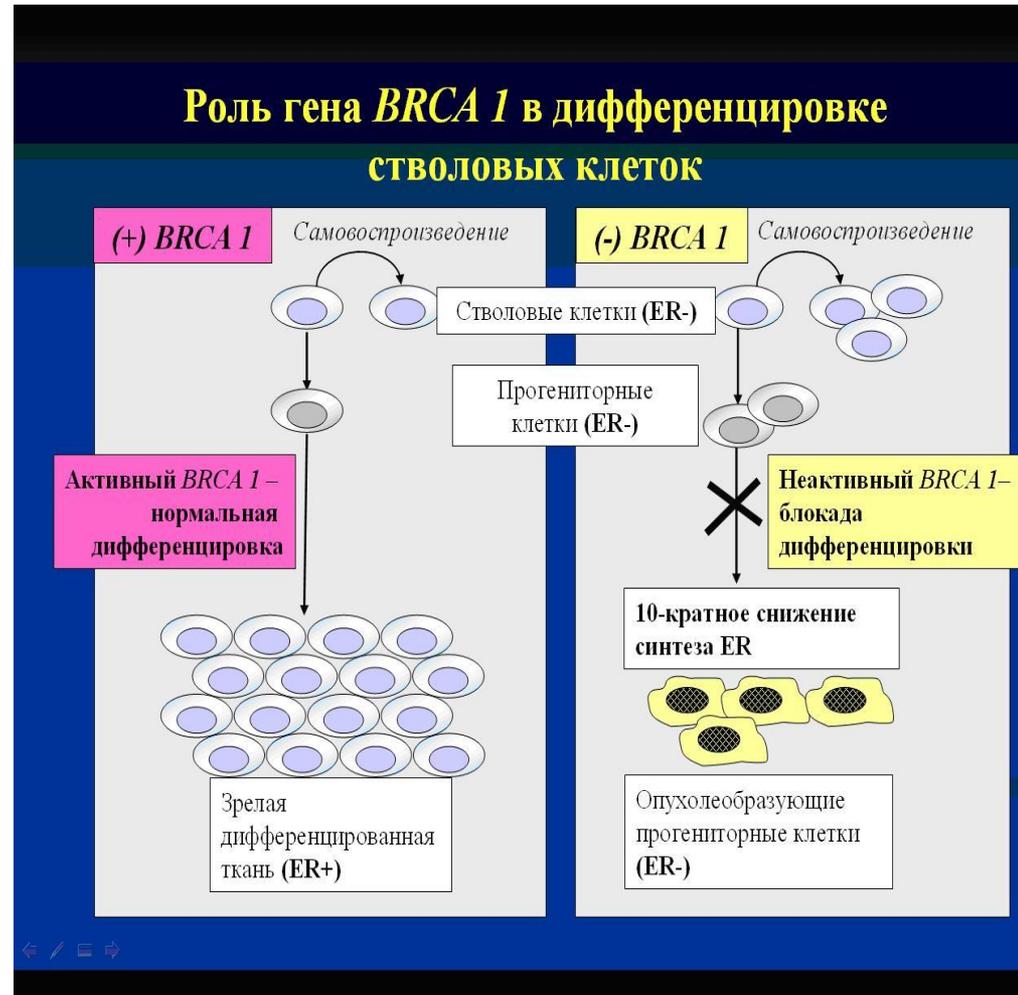
Mut 3819del 5 *BRCA1*

Синдром семейного рака молочной железы и яичников

Обязательное тестирование

на **BRCA1** и **BRCA2**:

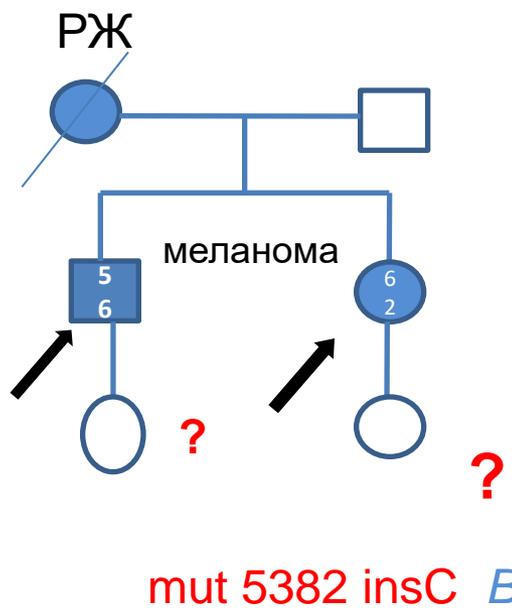
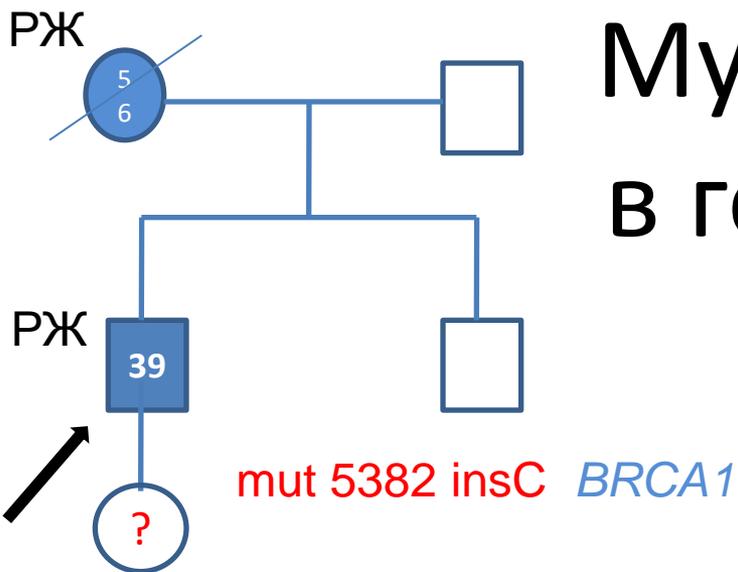
- пациентам с РМЖ, имеющих родственников с РМЖ и РЯ;
- моложе 50 лет;
- билатеральный РМЖ;
- трижды негативная опухоль (ER-,PR-,HER2/neu-);
- пациенты с РЯ.



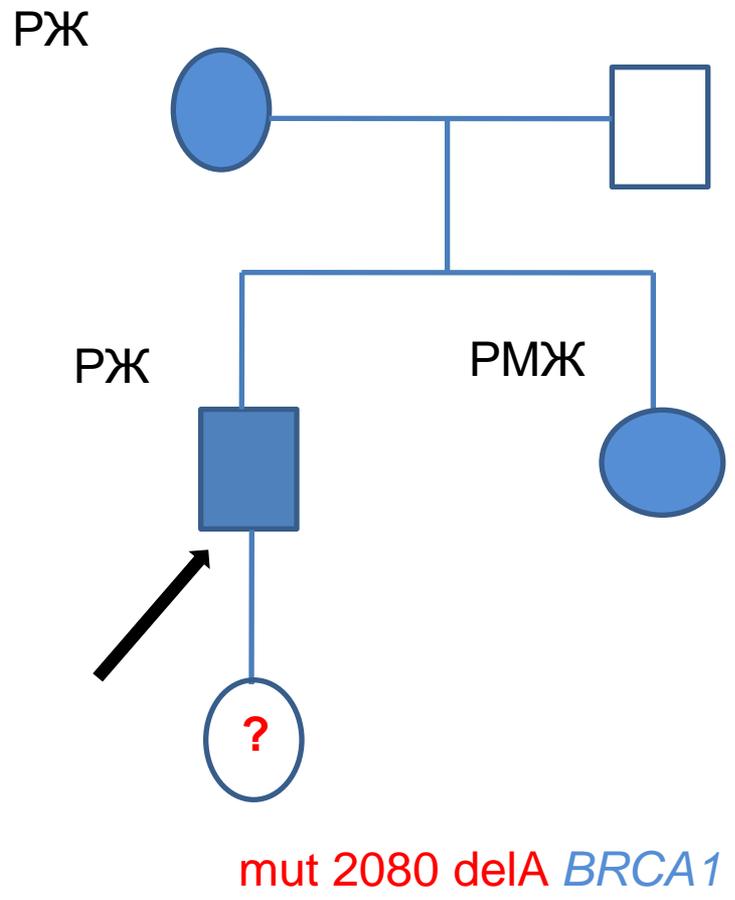
В России – **5382 insC** - 75% мутаций в **BRCA1**



Мужчины с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*



В 47 лет – левая РМЖ
 В 55 – РЯ
 В 62 – правая РМЖ

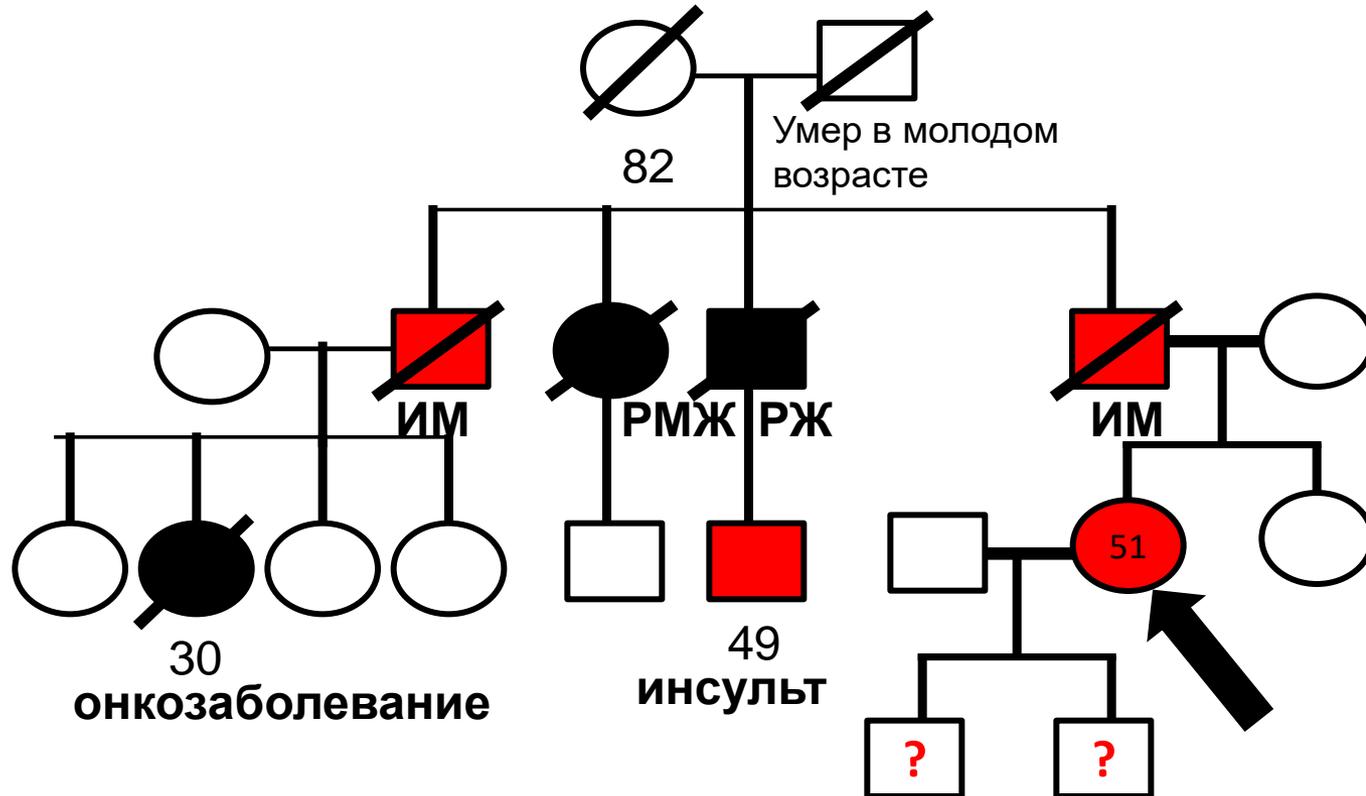


Пациентка С. 51 год.

Поступила для оперативного лечения по поводу РМЖ левой.

В 38 лет проходила лечение по поводу рака эндометрия

В анамнезе: сахарный диабет 1 типа, диабетическая ангионепропатия с трансплантацией правой почки, стентирование артерий нижних конечностей в 2013 году. **Тромбофилия?**



185 delA/G BRCA1

Рекомендации пациентам

с

наследственной тромбофилией.

Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение
"Российский Научный Центр Хирургии им. академика Б.В. Петровского"
Лаборатория медицинской генетики

Дата консультации: 18.03.2016
ФИО: Г. Возраст: 43.

Диагноз:
ОЗ: злокачественное новообразование правой молочной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основании ранней манифестации заболевания было проведено исключение семейных форм онкологических заболеваний (анализ «горячих точек» генов *BRCA1* и *BRCA2*, *CHEK2*)

№ п/п	Мутация	Результат
1	185del AG / BRCA1	не выявлено
2	5382ins C / BRCA1	не выявлено
3	4153del A / BRCA1	не выявлено
4	300T>G/BRCA1	не выявлено
5	3819 del 5 / BRCA1	не выявлено
6	3875 del 4 / BRCA1	не выявлено
7	2080del A / BRCA1	не выявлено
8	6174del T / BRCA2	не выявлено
9	1100del C/CHEK2	не выявлено
10	FVS2+1G>A/CHEK2	не выявлено
11	470T>C(1e15T1r)/CHEK2	не выявлено

2. С целью исключения факторов наследственной тромбофилии (тромбоз в постоперационном периоде) проведена ДНК-диагностика частых полиморфизмов (F2F5), predisposing к тромбофилии.

Результат исследования полиморфизмов системы свертывания крови.

Факторы FII G20210A G>A и FV R506Q G>A

Полиморфизм	Результат
FII G20210A G>A	G/G
FV R506Q G>A	G/A

Заключение: наследственная тромбофилия (Лейденовская мутация)

Врач-генетик, к.м.н

В. А. Румянцева

Полиморфизм **1691G>A** в гене **FV (Лейденовская мутация)** в гетерозиготном состоянии. Фактор V вместе с другими факторами формирует комплекс (протромбиназа), который превращает протромбин в тромбин.

Данный полиморфизм нарушает коагуляционный каскад свертывания крови – вызывает резистентность к активированному протеину С. Частота встречаемости в европейской популяции до 14%, и имеет аутосомно-доминантный тип наследования.

Рекомендовано:

1. Анализ носительства наследственных факторов тромбофилии родственникам 1-2 степени родства (родители, сыновья).
2. Контроль гемостазиограммы: адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, ингибитора активатора плазминогена, индекс атерогенности, уровень VIIIc, уровень протеина S, гомоцистеина, сывороточного вит В12 в течение всей жизни.
3. Решение вопроса о пожизненной антикоагулянтной терапии.
4. Противопоказаны **оральные контрацептивы**, вопрос о гормональной заместительной терапии решается индивидуально.
5. УЗДГ сосудов нижних конечностей (не реже 1 раз в 6мес), компрессионный трикотаж.
6. Исключение дополнительных факторов риска тромбообразования: неподвижность, курение, избыточный вес.

Микроскопическое описание

Иммуногистохимическое исследование №15/4-4479

Результаты исследования рецепторного статуса по Allred:

Рецепторы эстрогенов (клон SP1): 0(PS)+0(I)S=0(TS)

Рецепторы прогестерона (клон 1E2): 0(PS)+0(I)S=0(TS)

Рецепторы андрогенов (клон AR441): 0(PS)+0(I)S=0(TS)

Оценка Her2-статуса по ASCO/CAP'13

Her2-статус: 2+

Ki67: 92%

CK5: 85%

Иммуногистохимическое заключение

Инвазивный неспецифицированный рак с преобладанием лимфоидной инфильтрации стромы правой молочной железы, 3 степень злокачественности. Суррогатный молекулярный тип: нелиминальный тип. Her2-статус опухоли уточняется ISH-исследованием.

▲

Обязательный

скрининг

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»
лаборатория молекулярной биологии и цитогенетики
www.rncrr.ru

Наследственный рак молочной железы

как узнать свою генетическую
предрасположенность
к заболеванию

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»
117997, ГСП-7, МОСКВА, ул. Профсоюзная, 86
тел: 8(499)120 65 10; факс: 8(495) 334 79 24
Лаборатория молекулярной биологии и цитогенетики
тел: 8(495)334 92 88

Молекулярно-генетический анализ мутаций в генах BRCA1/ BRCA2 и CHEK2
(метод ПШР)

ФИО:

Возраст: 41г.

№ амб. карты / истории болезни:

Дата исследования: 02.02.2015

Материал: венозная кровь

образец № 5640

№ п/п	Мутация	Результат
1	185del AG / BRCA1	не выявлено
2	5382ins C / BRCA1	не выявлено
3	4153del A / BRCA1	не выявлено
4	300T-G / BRCA1	не выявлено
5	3819 del 5 / BRCA1	не выявлено
6	3875 del 4 / BRCA1	не выявлено
7	2080delA / BRCA1	не выявлено
8	6174del T / BRCA2	не выявлено
9	1100delC / CHEK2	не выявлено
10	1VS2+1G-A / CHEK2	не выявлено
11	470T-C (1e15 / Thr) / CHEK2	не выявлено

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Результаты проведенного исследования свидетельствуют об отсутствии мутаций в генах BRCA1/BRCA2 и CHEK2.

Заведующая лабораторией, д.б.н.

Г.П. Сингирева

Медицинская регистрационная карта № _____

Ф.И.О.			
Дата рождения		№ карты	
Адрес:			
контактный телефон		e-mail	
Были ли у Вас или у Ваших родственников:			
	да/нет	Возраст начала заболевания (до 50 лет или после)	у кого?
рак молочной железы			
рак яичников			
рак желудка			
другие онкологические заболевания			
Этническая принадлежность			
	Национальность	место происхождения(регион, область)	
Отец			
Мать			
Были ли в родословной:			
Белорусы		Татары	
Евреи		Поляки	
Другие национальности			
Имеются ли братья, сестры, дети?			
Братья, сестры		Дети	
Пол	Возраст	Пол	Возраст
Сталкивались ли Вы с вредностью на работе, в быту, в жизни?			
Облучение радиацией		Профессиональные вредности	
Химические вещества			
Длительный прием лекарственных веществ			

Я информирован о возможности проведения генетических исследований

Дата заполнения _____ Подпись _____

Возникли ли у Вас какие-либо сложности при заполнении данной карты?

Если да, то какие?

Рекомендации носителям MUT гена *BRCA1* и *BRCA2*

- самообследование молочных желез –
с 18-20 лет (ежемесячно)
- клиническое обследование молочных желез
с 25 лет (1-2 раза в год)
- осмотр гинеколога – с 18-20 лет (ежегодно)
- УЗИ молочных желез и органов малого таза
с 25 лет (1-2 раза в год)
- МРТ молочных желез – с 25 лет (ежегодно)
- маммография – с 35 лет (ежегодно)
- мониторинг СА-125 – с 25 лет по показаниям;
- профилактическая гормонотерапия
(антиэстрогенные препараты, тамоксифен) – по показаниям;
- профилактическая мастэктомия (с реконструкцией) – по показаниям;
- профилактическая овариоэктомия в постменопаузе – по показаниям
- запрет ОК, индивидуальный подбор гормональной терапии

Терапия и генетика: индивидуальный подход неизбежен

Специфические
лекарственные средства
действуют не на всех
пациентов



Лекарственные средства		Эффективность
Антидепрессанты	62%	
Астма	60%	
Диабет 1, 2 типа	57%	
Артрит	50%	
Болезнь Альцгеймера	30%	
Онкология	25%	

 = Лекарства не работают

Выявление соматических мутаций в онкогенах рекомендовано Европейским и Американским Обществами Медицинских Онкологов и Обществом онкологов-химиотерапевтов России и является показанием к выбору терапии

Таргетные препараты, разрешенные для клинического применения в РФ, США и Евросоюзе

Препарат разрешен для лечения в РФ	Онкоген	Доказательный уровень эффективности генетических методов	Опухоли
Герцептин (трастузумаб)	HER2	1	Рак молочной железы, рак желудка, карцинома гастроэзофагеального перехода
Эрбитукс (цетуксимаб), Вектибикс (панитумумаб)	EGFR, KRAS	2a	Рак толстой кишки, рак головы и шеи
Гливек (иматиниб), Сутент (сунитиниб)	KIT	2a	Гастроинтестинальные стромальные опухоли
Тарцева (эрлотиниб), Иресса (гефитиниб)	EGFR	2b	Немелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы
Зельбораф (вемуорофениб)	BRAF	2b	Меланома
Ксалкори (кризотиниб)	EML4-ALK	2b	Немелкоклеточный рак легкого

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА -

изучение места и роли генетических факторов в формировании ответа организма на лекарственные средства:

- эффективность лекарственного средства;
- возможность развития неблагоприятных лекарственных реакций.



**Все яд и все лекарство,
и только доза решает
чем ему быть - тем или
другим**

ПАРАЦЕЛЬС

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

– выявление генотипов, ассоциированных с изменением фармакологического ответа.

**ЗАДАЧА ВРАЧА –
ПОДБОР АДЕКВАТНОЙ ДОЗЫ**



Медицина «4Р»



- **Predictive** (предсказательная)
- **Personalize** (персонализированная)
- **Preventive** (превентивная)
- **Participatory** (подразумевающая активное участие пациента)

Leroy Hood «Systems Biology and Systems Medicine»

The European Human Genetics Conference 2008

Barcelona, Spain, May 31 - June 3, 2008

Назначение генетических исследований

Специалист	Заболевания и состояния, при которых проводится генетический скрининг	Генетические исследования	Наборы ПИРОСКРИН
Хирург	<ul style="list-style-type: none"> Подозрение на наследственный характер опухолей. 	BRCA 1,2	BRCA-скрин
Сосудистый хирург	<ul style="list-style-type: none"> Тромбофилия. ТЭЛА. Нетипичные тромбозы. Необходимость назначения или клиническая резистентность к клопидогрелу. 	F5 Leiden, FII протромбин CYP2C19*2	ПЛАЗМО-скрин
Кардиолог /Терапевт	<ul style="list-style-type: none"> Необходимость назначения или клиническая резистентность к клопидогрелу. Уточнение диапазона доз варфарина при необходимости его назначения. Выявление наследственного характера полицитемии Определение максимально переносимых доз статинов Уточнение резистентных форм гипертонии 	CYP2C19*2 CYP2C9*2*3, VKORC1 JAK2 SLCO1B1, KIF6	ФАРМА-скрин ТРОМБО-скрин ТОНО-скрин ЛИПО-скрин
Уролог	<ul style="list-style-type: none"> Подозрение на наследственный характер опухолей 	BRCA 2	BRCA-скрин
Гинеколог	<ul style="list-style-type: none"> Подозрение на наследственный характер опухолей Невынашивание беременности 	BRCA1,2	BRCA-скрин ФОЛАТ-скрин ПЛАЗМО-скрин
Гастроэнтеролог	<ul style="list-style-type: none"> Неэффективность ранее проводимой антихеликобактерной терапии или необходимость ее назначения. Болезнь Крона 	CYP2C19*17	ФАРМА-скрин КОЛО-скрин
Эндокринолог	<ul style="list-style-type: none"> Оценка необходимости профилактики остеопороза Выявление группы риска по сахарному диабету 	COL1A1	ОСТЕО-скрин ДИАБЕТ-скрин

Сравнение генетических и общеклинических исследований



Общеклинические исследования

Генетические исследования

Когда проводить исследования ?

Что получаем ?

Симбиотные и патогенные микроорганизмы

Информация о текущем состоянии организма

Экзогенные химические вещества

Строго определенные временные рамки (циркадные ритмы)

Морфологические признаки

Чувствительность и диагностическая ценность зависят от стадии заболевания

Исследуемые показатели изменяются во времени

Врожденные индивидуальные особенности организма

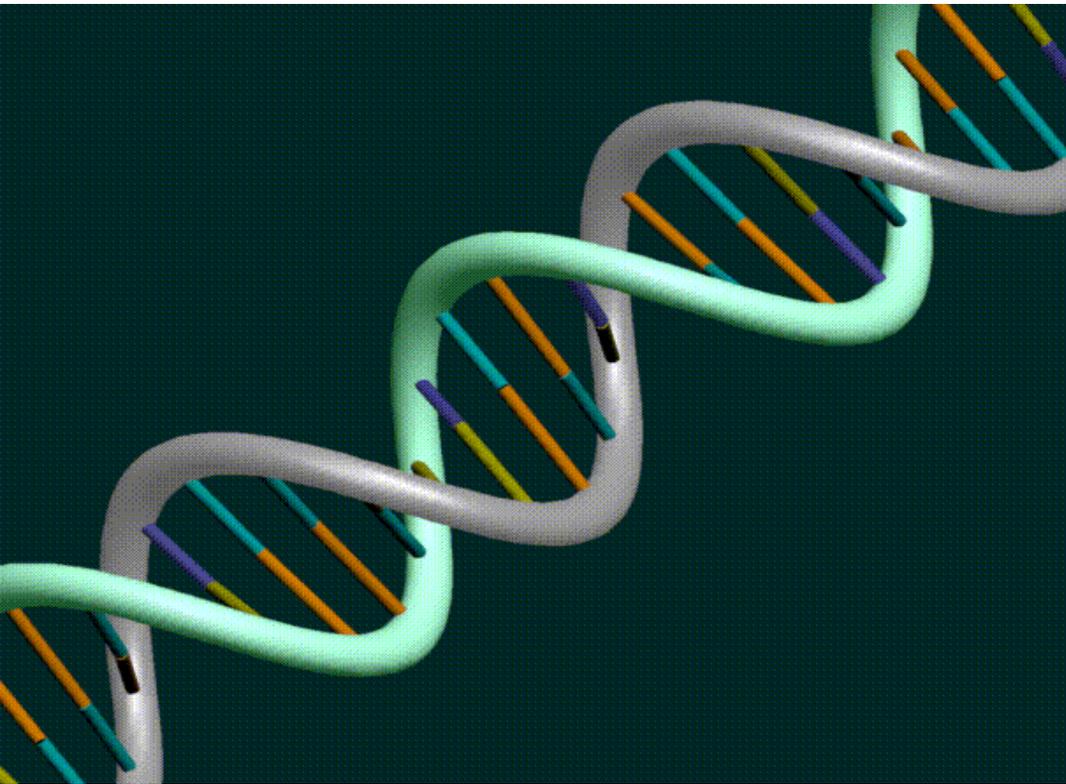
Предимплантационная диагностика

Аутопсийный материал

Генотип является врожденным и не меняется в течение жизни

Исследуемые показатели постоянны

Спасибо за внимание!



*« Мы раньше думали,
что нашу судьбу
определяют звезды.
Сейчас мы знаем, что
во многом наша судьба
– это наши гены»
Нобелевский лауреат
Джеймс Уотсон*

РНЦХ им. Б.В.Петровского РАН
Лаборатория медицинской генетики,
к.м.н. Румянцева Виктория Алексеевна
vicrumyan@gmail.com

