

Организация биобанкирования для обеспечения медико-генетических исследований

Табак В. Ю.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова». Москва, Россия

Биобанкирование является одним из важнейших элементов современной инфраструктуры биомедицинских исследований. Организация биобанка на базе Московского «Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ») обеспечивает централизованную инфраструктуру для комплекса процедур подготовки биоматериала к исследованиям. Биобанк имеет формат центра коллективного пользования (ЦКП «Биобанк») и работает с двумя типами уникального биоматериала пациентов с генетическими заболеваниями: кровь/компоненты крови (коллекция генетического банка крови) и витальные клеточные линии различного тканевого происхождения (коллекция клеточного банка генетических заболеваний). Хранилище ЦКП «Биобанк» оборудовано системами низкотемпературного (-80°C) и криохранения (-196°C). Идентификация и поиск образцов осуществляется с использованием системы штрих-кодирования и реализуется через информационный интерфейс биобанка, интегрированный в общую регистрационную базу данных пациентов ФГБНУ «МГНЦ». Информация об образцах биоматериала, накапливаемого

в коллекционных фондах хранения генетического банка крови и клеточного банка генетических заболеваний, доступна в периодически обновляемых каталогах на странице ЦКП «Биобанк». Коллекционные фонды биобанка доступны для внутренних и сторонних пользователей.

Ключевые слова: биобанк, биобанкирование, центр коллективного пользования, биоматериал, образец, кровь, клеточная линия, медицинская генетика, наследственные заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/08-2021

Рецензия получена 11/09-2021

Принята к публикации 24/09-2021



Для цитирования: Табков В. Ю. Организация биобанкирования для обеспечения медико-генетических исследований. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3027. doi:10.15829/1728-8800-2021-3027

Management of biobanking for medical genetics research

Tabakov V. Yu.

N. P. Bochkov Medical Genetics Research Center. Moscow, Russia

Biobanking is one of the most important elements of the modern infrastructure for biomedical research. Organization of a biobank on the basis of the N. P. Bochkov Medical Genetics Research Center provides a centralized infrastructure for preparing biomaterial for research. Biobank has the format of a research equipment sharing center and works with two types of unique biomaterials from patients with genetic diseases: blood/blood components and vital cells of various tissue origin. The storage facility of the Biobank is equipped with low-temperature (-80°C) and cryostorage (-196°C) systems. Identification and search of samples is carried out using a bar-coding system and is implemented through the information interface of the biobank, which is integrated into the general database of patients at the Medical Genetics Research Center. Information on biomaterial samples is presented in periodically updated catalogs on the page of equipment sharing center «Biobank». Biobank collection is available to internal and external users.

Keywords: biobank, biobanking, research equipment sharing center, biomaterial, sample, blood, cell line, medical genetics, hereditary diseases.

Relationships and Activities: none.

Tabakov V. Yu. ORCID: 0000-0003-0291-153X.

Corresponding author: vyutab@yandex.ru

Received: 16/08-2021

Revision Received: 11/09-2021

Accepted: 24/09-2021

For citation: Tabakov V. Yu. Management of biobanking for medical genetics research. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3027. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3027

ГБК — генетический банк крови, КБГЗ — клеточный банк генетических заболеваний, НАСБИО — Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию, ФГБНУ «МГНЦ» — «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», ЦКП — центр коллективного пользования, BMMRI-ERIC — Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure-European Research Infrastructure Consortium, ESBB — European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation and Biobanking, ISBER — International Society for Biological and Environmental Repositories, LN2 — liquid nitrogen (жидкий азот).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vyutab@yandex.ru

Тел.: +7 (926) 711-93-55

[Табков В. Ю. — к.б.н., зав. центром коллективного пользования «Биобанк», ORCID: 0000-0003-0291-153X].

Введение

Биобанкирование (биобанкинг) как отдельное направление деятельности в медицине оформилось в связи с организацией крупных диагностических и исследовательских центров, работающих с большим потоком разнообразных образцов биологического материала пациентов [1].

Для обеспечения корректности и воспроизводимости результатов исследований собираемые образцы биологического материала нуждаются в стандартизации методов сбора, транспортировки, процессинга, хранения и преаналитической пробоподготовки [2-4]. Требования стандартизации комплекса преаналитических процедур могут быть удовлетворены путем организации специализированных научных подразделений и целых учреждений, осуществляющих профессиональную работу с биоматериалом — биобанков.

Образование крупных биобанков и сетей биобанков за рубежом сопровождалось созданием национальных и международных организаций, имеющих целью объединение усилий биобанков в вопросах кооперации, координации, специального образования, а также правовой и методической регламентации профессиональной деятельности [4].

В настоящее время известны 3 крупных международных организации в сфере биобанкинга:

- ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories: <https://www.isber.org/>) — глобальная международная организация (Head Office: Vancouver, Canada). Ключевым направлением деятельности ISBER является обмен успешными стратегиями, систематическая разработка и внедрение стандартов по биобанкированию.

- BBMRI-ERIC (Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure — European Research Infrastructure Consortium: <http://www.bbmri-eric.eu/>) — европейская исследовательская инфраструктура в области медицинского биобанкирования (Head Office: Graz, Austria). Ее оперативные подразделения объединяют организации и сообщества ученых, врачей, специалистов по биобанкированию, промышленников и пациентов в Европе с целью интенсификации актуальных направлений биомедицинских исследований.

- ESBB (European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation and Biobanking: <https://www.esbb.org/>) — европейское, ближневосточное и африканское общество в области биоконсервации и биобанкинга (Head Office: Brussels, Belgium). Общество создано для координации и решения широкого круга вопросов в области биобанкинга среди целевых организаций, специалистов и заинтересованных спонсоров в странах Европы, Ближнего Востока, Африки и др.

Для создания и развития системы национального биобанкирования в РФ в 2018г при поддержке

Министерства здравоохранения РФ зарегистрирована “Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию” (НАСБИО): Москва, Россия; <http://www.nasbio.ru/> [5].

Важнейшей задачей НАСБИО является обмен практическим опытом создания, организации, функционирования и взаимодействия биобанков различных категорий и специализации их деятельности [5]. В настоящей публикации представлены концептуальные и организационные моменты деятельности биобанка, созданного на базе ФГБНУ “Медико-генетический научный центр” (ФГБНУ “МГНЦ”: <https://med-gen.ru/>).

Основная часть

Учреждение и организационная структура биобанка

ФГБНУ “МГНЦ” является ведущим учреждением в РФ, обеспечивающим современные методы диагностики, лечения и проведения фундаментальных исследований наследственных заболеваний человека. Через клинические и научно-консультативные подразделения ФГБНУ “МГНЦ” по направлению на проведение диагностических и лечебно-консультативных мероприятий ежегодно проходит от 15 до 20 тыс. пациентов — граждан РФ и стран Союза Независимых Государств, имеющих в анамнезе предварительный диагноз с различными видами генетической патологии. Диагностические и научные исследования требуют использования разнообразного биологического материала. Полученный материал имеет не только медицинское, но и важное научное значение, особенно для случаев уникальной генетической патологии и редких мутаций. От качественных и количественных характеристик этого материала зависит результативность и ценность проводимых исследований. Создание структуры систематизированного хранения поступающих образцов биоматериала является основой современной исследовательской базы для изучения заболеваний медико-генетического профиля, а также внедрения и развития наиболее адекватного в лечении конкретного пациента направления персонализированной медицины. Сохранение уникального генетического материала обуславливает возможности его глубокого и комплексного исследования в течение длительного времени, передачу в профильные лаборатории, использование в рамках научной кооперации между организациями — участниками совместных научно-исследовательских разработок (в соответствии с существующей нормативно-правовой базой) [6].

Биобанк ФГБНУ “МГНЦ” был организован в 2017г в связи с назревшей необходимостью интенсификации преаналитического этапа работ с возрастающим потоком биоматериалов от пациентов

с генетическими заболеваниями. Организационно выбранный формат деятельности биобанка соответствует сервисным центрам коллективного пользования (ЦКП) [7]. ЦКП “Биобанк” имеет статус научного подразделения в структуре ФГБНУ “МГНЦ”.

Следует отметить, что нормы правового регулирования деятельности биобанков в настоящее время находятся на стадии активного обсуждения в среде специалистов и сильно усложнены разнообразием целей их создания, спектром решаемых задач, характером взаимодействия и зависимостью от направлений работы базовых медицинских учреждений [8]. В связи с этим ЦКП “Биобанк”, руководствуясь принципами и в сотрудничестве с “Комитетом по биомедицинской этике” ФГБНУ “МГНЦ”, разрабатывает и предлагает специальные формы регламентной документации, касающиеся правил забора, хранения и выдачи биоматериала для генетических исследований. Разработана специальная форма информированного согласия на сдачу, хранение и исследование биоматериала, определена норма анонимизированного представления информационного сопровождения в базе данных, порядок распоряжения и предоставления образцов и ассоциированной информации заинтересованным пользователям [9].

Рабочие помещения ЦКП “Биобанк” представлены лабораторией, где проводится преаналитическая обработка биоматериала, и хранилищем, в котором расположены системы низкотемпературного хранения образцов. Производственная деятельность ЦКП “Биобанк” обеспечивается комплексом базового лабораторного оборудования и стандартным пополняемым набором расходных материалов, необходимых для приема, регистрации, процессинга, хранения и подготовки биоматериала к проведению исследований. В лабораторном помещении находятся ламинарные системы II-класса для обеспечения стерильности и безопасности выполняемых работ с биоматериалом, CO₂-инкубаторы для получения и проведения работ с культурами клеточных линий, инвертированный флуоресцентный микроскоп исследовательского класса, лабораторные и микроцентрифуги, бытовые холодильники (+4° С) для хранения термолabileльных сред, растворов и материалов, комплекс вспомогательного оборудования и инструментов. Процессированные, вторичные образцы биоматериала переносятся в хранилище и размещаются в системах хранения при ультранизких температурах (-80° С) — кровь, компоненты, биологические жидкости, и в жидком азоте (-196° С, LN₂) — фрагменты тканей, витальные клеточные линии. Помещение хранилища имеет системы температурного и газового контроля среды, интернет-оповещения о сбоях в работе подключаемого оборудования.

По содержанию коллекционных фондов хранения ЦКП “Биобанк” относится к категории зоологических репозиториев. В соответствии с первоначальным проектом ЦКП “Биобанк” имеет 2 отдела систематизированного хранения и работ с образцами биоматериалов: “Генетический банк крови” (ГБК) и “Клеточный банк генетических заболеваний” (КБГЗ).

ГБК

Для проведения лабораторных исследований на установление и изучение маркеров генетической патологии в ФГБНУ “МГНЦ” ежегодно осуществляется сбор ~10-11 тыс. образцов периферической (венозной) крови пациентов. По направлению от врачей-генетиков консультативного отделения ФГБНУ “МГНЦ” до 1/4 от общего числа образцов поступает на хранение в ГБК ЦКП “Биобанк”. ГБК осуществляет стандартные процедуры приема, регистрации, процессинга, хранения и выдачи для исследования образцов крови пациентов по направлению или запросам от врачей-генетиков и специалистов научных подразделений. Поэтапный комплекс методических процедур работы с материалами крови описан в специальной циклограмме для специалиста ГБК и подтвержден стандартной операционной процедурой. Весь поступающий биоматериал снабжен уникальным штрих-кодом, соответствующим идентификационному номеру (ID) медицинской карты пациента.

В соответствии с техническим заданием сотрудников ЦКП “Биобанк” специалисты информационного отдела ФГБНУ “МГНЦ” (IT-специалисты) разработали интегрированную в общую базу данных пациентов систему регистрации и поиска образцов ГБК. Система позволяет осуществлять быстрый поиск образцов с использованием различных фильтров: по ФИО, заболеванию, датам рождения и взятия материала, возрасту, полу пациента (рисунок 1 А). Размещение и изъятие образцов в штативах осуществляется под контролем наглядной схемы хранения при сканировании генерируемых информационной системой биобанка штрих-кодов (рисунок 1 Б). Информация о накапливаемом в фондах хранения ГБК биоматериале отражена в ежеквартально обновляемом электронном Каталоге на странице ЦКП “Биобанк” [9]. Депонирование образцов крови и ее компонентов происходит в системах низкотемпературного хранения (низкотемпературных морозильниках) при -80° С. В соответствии с заинтересовавшими потенциальных пользователей характеристиками (маркерами заболеваний), образцы из коллекции ГБК могут быть затребованы и, после одобрения ответственным работником администрации поступившей заявки, выданы для исследования на-

Данные биобанка (Для сотрудников биобанка) (Установлен дополнительный отбор)

Сформировать | Выбрать вариант... | Настройки...

Дата взятия материала: ☒ Больше или равно: ☐ Штрихкод:

Дата взятия материала: ☒ Менее или равно: ☐ Возраст пациента на момент взятия материала:

Гражданство:

Национальность:

Диагноз: ☐ Генетический статус: ☒ Установлен

Пол пациента:

Пациент:

Отбор: Дата взятия материала Больше или равно "01.01.2020" И
Дата взятия материала Менее или равно "10.08.2021" И
Генетический статус Равно "Установлен" И
Штрихкод Равно "000007659550"

Машинный код пациента	ФИО	Штрихкод	Дата создания материала в биобанке	Количество для биобанка	Остаток	Дата взятия материала	Дата рождения пациента	Возраст пациента на момент взятия материала	Пол пациента	Гражданство	Национальность
000177911		000007659550	04.12.2020	3	3	04.12.2020	05.06.1974	46	Мужской	Россия	русские

Лаборатория	Диагноз	Генетический статус	Дата постановки диагноза
4	Поясно-конечностная мышечная дистрофия	Установлен	04.12.2020 17:22:49

А

МГНЦ / ЦС Предприятие

Печать этикеток для криопробирок
Поместить криопробирки в штативы
Работа с биобанком

Помещения с холодильными агрегатами
Холодильники
Полки в холодильниках
Ряды на полках
Штативы для биобанка
Адреса материалов биобанка

См. также
Исходные материалы биобанка
Материалы биобанка

Поместить криопробирки в штативы

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										

Пом. №: 10 Хол №: Холодильник 1
Полка №: 1 Ряд на полке: 3
Штатив №: 44

Информация по ячейке

Б

Рис. 1 Интегрированная в регистрационную базу данных ФГБНУ "МГНЦ" информационная система ЦКП "Биобанк": (А) Интерфейс биобанка с представлением ассоциированной с вариантом депонированного биоматериала информации; (Б) Схема хранения образцов варианта биоматериала в штативе системы хранения (низкотемпературный морозильник, -80° С).

учным подразделениям ФГБНУ “МГНЦ” или сторонним организациям [9]. При этом рекомендуемые потребителям материала гарантийные сроки хранения, в зависимости от характера планируемых исследований, могут составлять от 1 года и >10 лет [10, 11].

КБГЗ

Диагностика и исследование патогенеза генетических заболеваний зачастую требует проведения функциональных тестов и экспериментов на витальном материале пациента. Такие возможности предоставляет использование разнообразных методов в применении к технологии культуры клеток и тканей. Клетка, как минимальная самоподдерживающаяся система вне организма пациента, несет функционально активный геном и обеспечивает возможность оценить проявления мутации на транскриптомном, протеомном и метаболомном уровнях экспрессии. Кроме того, образцы витального материала клеточного банка при необходимости могут быть обновлены в коллекции, что позволяет неоднократно обращаться к нему для проведения дополнительных исследований.

Инициаторами получения и депонирования живого клеточного материала выступают врачи-исследователи научно-консультативного отделения и сотрудники научных лабораторий ФГБНУ “МГНЦ” в процессе диагностической и научной работы в ходе реализации программы Государственного задания. Первичный биопсийный, аутопсийный, операционный материал поступает в КБГЗ и подвергается специальному процессингу с целью получения целевых клеточных линий, несущих маркеры исследуемых заболеваний. В лаборатории ЦКП “Биобанк” разработаны эффективные методы получения, культивирования, хранения и преаналитической подготовки клеточного материала пациентов к широкому спектру молекулярно-генетических, функциональных и цитогенетических исследований.

Список видов клеточного/тканевого материала КБГЗ, доступного для исследования на июнь 2021г

I. Клеточная фракция жидких/диффузных тканей организма (периферическая кровь, лимфа, костный мозг, спинномозговая жидкость, амниотическая жидкость).

1. Лимфоциты периферической крови (первичная культура, популяция пролиферирующих Т-клеток).

2. Сегментоядерные лейкоциты периферической крови.

3. Мононуклеары костного мозга и пуповинной крови.

4. Первичные культуры клеточных фракций лимфы и спинномозговой жидкости.

5. Первичная культура пролиферирующих клеток амниотической жидкости.

II. Клеточные культуры оформленных/структурированных органов/тканей организма (буккальный эпителий, уринальный эпителий, кожа, скелетные мышцы, нервная ткань, хорион).

1. Осадок клеток буккального эпителия для проведения целевого молекулярно-биологического исследования (~0,5 мл/забор).

2. Получение клеточных линий фибробластов кожи.

3. Получение клеточных линий миобластов скелетных мышц.

4. Получение смешанной нейроглиальной культуры клеток нервной ткани из операционного материала.

5. Получение клеточных линий ворсин хориона (абортивный материал, биоптаты ворсин хориона).

6. Получение клеточных линий уринального эпителия почечных канальцев.

Полученные клеточные линии депонируются в системах криохранения при температуре кипения жидкого азота (-196° C). Система регистрации и размещения образцов клеточного банка аналогична ГБК и через интерфейс биобанка сопряжена с общей базой данных пациентов ФГБНУ “МГНЦ”. Обновляемый раз в полгода электронный каталог клеточных линий КБГЗ также доступен на странице ЦКП “Биобанк” [9]. Условия доступа различных категорий пользователей к образцам оговорены в регламентной документации.

Основной тканевой элемент, представленный в коллекциях КБГЗ — фибробласт дермального слоя кожи. Научные и диагностические исследования, проводимые в ФГБНУ “МГНЦ” на моделях мутантных диплоидных линий фибробластов, охватывают широкий спектр наследственных болезней: геномные и хромосомные аномалии, наследственные болезни обмена, нарушения транскрипции и сплайсинга, митохондриальные болезни, множество изменений структурно-функционального гомеостаза тела человека, начиная от молекулярного и до организменного [12-15]. Кроме того, ряд лабораторий центра с использованием методов направленной дифференцировки индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, полученных из фибробластов кожи пациентов, разрабатывают прикладные технологии редактирования генома (CRISPR/CAS9 — Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats/CRISPR-Associated nuclease 9) для лечения моногенных заболеваний [16].

Традиционным направлением диагностической и научной работы ФГБНУ “МГНЦ” является изучение наследственных патологий нервной и мышечной систем организма. Для обеспечения работ данного направления ЦКП “Биобанк” предложил эффективную методику получения и куль-

тивирования миобластов скелетной мускулатуры [17]. Работа по исследованию механизмов патогенеза нервной ткани обеспечивается получением модельной системы нейроглиальной культуры *in vitro* [18]. В настоящее время в сотрудничестве с лабораториями научного отдела активно внедряются методы изучения тканеспецифической экспрессии ряда генов в первичных культурах Т-лимфоцитов и диплоидных линиях уринальных клеток [19, 20].

Заключение

Общая стратегия развития ЦКП “Биобанк” предполагает постоянное расширение доступного арсенала первичного биоматериала с целью наиболее полного охвата структур организма подверженных разнообразной генетической патологии. Особое и наиболее перспективное направление работы биобанка связано с применением клеточных технологий для исследования молекулярных меха-

низмов нарушений функционирования мутантного генома в клетках и тканях пациентов.

Работа ЦКП “Биобанк” тесно связана с исследовательскими проектами, осуществляемыми в лабораториях ФГБНУ “МГНЦ”. Поэтому уровень подготовки биоматериала на преаналитическом этапе и вовлеченность ресурсов сервисного подразделения на аналитическом и постаналитическом этапах экспериментов определяются инфраструктурой и задачами конкретного исследования. Важнейшей задачей ЦКП “Биобанк” является организация творческого взаимодействия и кооперации между коллективами исследователей внутри ФГБНУ “МГНЦ” и со сторонними пользователями в процессе комплексной работы с доступным биоматериалом.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Somiari SB, Somiari RI. The Future of Biobanking: A Conceptual Look at How Biobanks Can Respond to the Growing Human Biospecimen Needs of Researchers. *Adv Exp Med Biol.* 2015;864:11-27. doi:10.1007/978-3-319-20579-3_2.
2. Betsou F, Barnes R, Burke T, et al. Human biospecimen research: experimental protocol and quality control tools. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(4):1017-25. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-1231.
3. Liu A, Pollard K. Biobanking for Personalized Medicine. *Adv Exp Med Biol.* 2015;864:55-68. doi:10.1007/978-3-319-20579-3_5.
4. Annaratone L, De Palma G, Bonizzi G, et al. Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients. *Virchows Arch.* 2021;479(2):233-46. doi:10.1007/s00428-021-03151-0.
5. Anisimov SV, Meshkov AN, Glotov AS, et al. National Association of Biobanks and Biobanking Specialists: New Community for Promoting Biobanking Ideas and Projects in Russia. *Biopreserv Biobank.* 2021;19(1):73-82. doi:10.1089/bio.2020.0049.
6. Chalmers D. Genetic research and biobanks. *Methods Mol Biol.* 2011;675:1-37. doi:10.1007/978-1-59745-423-0_1.
7. The draft concept of the Common Use Center functioning (minutes of the interdepartmental working group meeting on the development of research infrastructure in Russian Federation from 25.10.2017 No. D14-55/14pr). (In Russ.) Проект концепции функционирования центра коллективного пользования (протокол заседания межведомственной рабочей группы по развитию исследовательской инфраструктуры на территории Российской Федерации от 25.10.2017 №Д14-55/14пр). <https://ckp-rf.ru/docs/>. (12 June 2021).
8. Maleina MN. Legal status of a biobank (a bank of human biological materials). *Law. Journal of the Higher school of Economics.* 2020;1:98-117. (In Russ.) Малеина М. Н. Правовой статус биобанка (банка биологических материалов человека). *Право. Журнал Высшей школы экономики.* 2020;1:98-117. doi:10.17323/2072-8166.2020.1.98.117.
9. Common Use Center “Biobank”. (In Russ.) Центр коллективного пользования “Биобанк”. <https://med-gen.ru/o-tcentre/>
10. Elliot P, Peakman TC. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. *Int J Epidemiol.* 2008;37(2):234-44. doi:10.1093/ije/dym276.
11. Skirko OP, Meshkov AN, Efimova IA, et al. Shelf life of whole blood samples in a biobank and the yield of deoxyribonucleic acid during genetic testing. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(6):2726. (In Russ.) Скирко О. П., Мешков А. Н., Ефимова И. А. и др. Срок хранения образцов цельной крови в биобанке и выход выделенной из нее дезоксирибонуклеиновой кислоты при проведении генетических исследований. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(6):2726. doi:10.15829/1728-8800-2020-2726.
12. Marakhonov AV, Tabakov VY, Zernov NV, et al. Two novel COL6A3 mutations disrupt extracellular matrix formation and lead to myopathy from Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy spectrum. *Gene.* 2018;672:165-71. doi:10.1016/j.gene.2018.06.026.
13. Papizh S, Serzhanova V, Filatova A, et al. CTNS mRNA molecular analysis revealed a novel mutation in a child with infantile nephropathic cystinosis: a case report. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):400. doi:10.1186/s12882-019-1589-2.
14. Krylova TD, Sheremet NL, Tabakov VY, et al. Three rare pathogenic mtDNA substitutions in LHON patients with low heteroplasmy. *Mitochondrion.* 2020;50:139-44. doi:10.1016/j.mito.2019.10.002.
15. Bychkov I, Filatova A, Perelman G, et al. Additive effect of frequent polymorphism and rare synonymous variant alters splicing in twin patients with Niemann-Pick disease type C. *Eur J Hum Genet.* 2021. doi:10.1038/s41431-021-00898-7. Epub ahead of print.
16. Kondratyeva E, Demchenko A, Slesarenko Y, et al. Derivation of iPSC line (RCMGi002-A) from dermal fibroblasts of a cystic fibrosis female patient with homozygous F508del mutation. *Stem Cell Res.* 2021;53:102251. doi:10.1016/j.scr.2021.102251.

17. Tabakov VY, Zinov'eva OE, Voskresenskaya ON, Skoblov MY. Isolation and Characterization of Human Myoblast Culture In Vitro for Technologies of Cell and Gene Therapy of Skeletal Muscle Pathologies. Bull Exp Biol Med. 2018;164(4):536-42. doi:10.1007/s10517-018-4028-7.
18. Filev AD, Shmarina GV, Ershova ES, et al. Oxidized Cell-Free DNA Role in the Antioxidant Defense Mechanisms under Stress. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:1245749. doi:10.1155/2019/1245749.
19. Pansarasa O, Bordoni M, Druifuca L, et al. Lymphoblastoid cell lines as a model to understand amyotrophic lateral sclerosis disease mechanisms. Dis Model Mech. 2018;11(3):dmm031625. doi:10.1242/dmm.031625.
20. Pavathuparambil Abdul Manaph N, Al-Hawwas M, Bobrovskaya L, et al. Urine-derived cells for human cell therapy. Stem Cell Res Ther. 2018;9(1):189. doi:10.1186/s13287-018-0932-z.