

Формирование коллекции биообразцов в биобанке для решения задач персонализированной медицины

Копылова О.В.¹, Ершова А.И.¹, Мешков А.Н.¹, Покровская М.С.¹, Ефимова И.А.¹, Лимонова А.С.¹, Блохина А.В.¹, Серебрянская З.З.¹, Сметнев С.А.¹, Михайлина В.И.¹, Мясников Р.П.¹, Киселева А.В.¹, Гарбузова Е.В.¹, Метельская В.А.^{1,2}, Борисова А.Л.¹, Драпкина О.М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ДПО "РМАНПО" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Представить подход к формированию коллекции биообразцов пациентов с редкими и представляющими научный интерес клиническими ситуациями для решения задач персонализированной медицины; проанализировать результаты применения данного подхода в течение 8 лет.

Материал и методы. Разработка подхода и формирование коллекции биообразцов крови и ее производных выполняется на базе ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России в рамках проекта "Интересные случаи в клинике НМИЦ ТПМ". Сбор биоматериала у пациентов проекта осуществляется планомерно в рамках работы стационара, а также по направлению врачей амбулаторного приема. Для всех включаемых пациентов проводится процедура подписания информированного согласия. Каждый биообразец сопровождается обширной аннотацией, включающей социально-демографические, клинические, генетические и другие виды данных. В статье представлены результаты проекта по состоянию на 12.08.2024.

Результаты. Группой экспертов разработаны 15 клинико-нозологических групп и критерии включения в эти группы. На момент анализа в проект включено 4525 стационарных и амбулаторных пациентов. Отмечается положительная динамика количества ежегодно включаемых лиц. Генетическое тестирование проведено более чем 2500 пациентам. Предлагаемый подход позволяет решать широкий спектр клинических и научно-практических задач в области персонализированной медицины: это своевременная постановка или уточнение диагноза; формирование когорт пациентов для изучения генетических аспектов заболеваний; выявление новых генетических вариантов наследственных заболеваний; разработка генетических диагностических панелей; изучение редких заболеваний; сокращение времени для создания выборки пациентов при возникновении новой научной идеи.

Заключение. Предложенный подход к сбору и сохранению биообразцов и ассоциированных с ними клинических, социально-де-

мографических, генетических и других видов данных у пациентов с представляющими научный интерес и редкими клиническими случаями является важным и эффективным для решения практических и научных задач персонализированной медицины. Алгоритм работы хорошо проработан, стандартизован и легко реализуем в рамках научно-медицинских клиник, независимо от их размера. Стандартизация преаналитического этапа при формировании коллекции биообразцов создает предпосылки для развития многоцентрового сотрудничества на национальном и международном уровне.

Ключевые слова: персонализированная медицина, биобанкирование, наследственные заболевания, редкие заболевания, генетическое тестирование, коллекция биообразцов.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского Научного Фонда № 22-15-00507.

Поступила 04/10-2024

Рецензия получена 21/10-2024

Принята к публикации 19/11-2024



Для цитирования: Копылова О.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Покровская М.С., Ефимова И.А., Лимонова А.С., Блохина А.В., Серебрянская З.З., Сметнев С.А., Михайлина В.И., Мясников Р.П., Киселева А.В., Гарбузова Е.В., Метельская В.А., Борисова А.Л., Драпкина О.М. Формирование коллекции биообразцов в биобанке для решения задач персонализированной медицины. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(11):4227. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4227. EDN QPJBVT

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sivoksana@yandex.ru

[Копылова О.В.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-5397-5387, Ершова А.И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Мешков А.Н. — д.м.н., директор Института персонализированной терапии и профилактики, руководитель отдела персонализированной диагностики, профилактики и терапии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Покровская М.С. — к.б.н., в.н.с. лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0001-6985-7131, Ефимова И.А. — ведущий эксперт лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0002-3081-8415, Лимонова А.С. — н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0003-1500-3696, Блохина А.В. — н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0002-3019-3961, Серебрянская З.З. — лаборант лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0002-8691-1395, Сметнев С.А. — м.н.с. отдела персонализированной диагностики, терапии и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-8493-4761, Михайлина В.И. — м.н.с. отдела персонализированной диагностики, терапии и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-5375-7328, Мясников Р.П. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Киселева А.В. — к.б.н., в.н.с., руководитель лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Гарбузова Е.В. — лаборант-исследователь лаборатории клиномики, ORCID: 0009-0002-3184-7573, Метельская В.А. — д.б.н., профессор, г.н.с. лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н.В. Перовой, профессор кафедры, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Борисова А.Л. — н.с., руководитель лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0003-4020-6647, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, руководитель отдела фундаментальных прикладных аспектов ожирения, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Biosample collection in a biobank to solve problems of personalized medicine

Kopylova O. V.¹, Ershova A. I.¹, Meshkov A. N.¹, Pokrovskaya M. S.¹, Efimova I. A.¹, Limonova A. S.¹, Blokhina A. V.¹, Serebryanskaya Z. Z.¹, Smetnev S. A.¹, Mikhailina V. I.¹, Myasnikov R. P.¹, Kiseleva A. V.¹, Garbuzova E. V.¹, Metelskaya V. A.^{1,2}, Borisova A. L.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow, Russia

Aim. To present an approach to collection of biosamples of patients with rare and scientifically interesting clinical situations for solving the problems of personalized medicine, as well as to analyze related 8-year experience.

Material and methods. The approach and a collection of biosamples of blood and its derivatives is developed at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine within the project "Interesting Cases at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine". The collection of biomaterial from project patients was carried out on a planned basis with the inpatient department, as well as upon referral from outpatient doctors. All included patients signed informed consent. Each biosample is accompanied by an extensive annotation, including socio-demographic, clinical, genetic and other types of data. The article presents the project results as of August 12, 2024.

Results. An expert group developed 15 disease groups and related inclusion criteria. At the time of analysis, 4525 inpatients and outpatients were included in the project. Positive changes in the number of people included annually is noted. Genetic testing was performed on >2500 patients. The proposed approach allows solving a wide range of clinical and research problems in personalized medicine as follows: timely diagnosis or clarification; formation of patient cohorts to study the genetic aspects of diseases; identification of new genetic variants of hereditary diseases; development of genetic diagnostic panels; study of rare diseases; reduction of sample creation time in case of novel scientific ideas.

Conclusion. The proposed approach to the collection and preservation of biosamples and related clinical, socio-demographic, genetic and other types of data in patients with rare clinical cases of scientific interest is important and effective for solving practical and research problems of personalized medicine. The algorithm is well developed, standardized and easily implemented within the clinics, regardless of their size. Preanalytical phase standardization creates the prerequisites for multi-center national and international cooperation.

Keywords: personalized medicine, biobanking, hereditary diseases, rare diseases, genetic testing, biosample collection.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation № 22-15-00507.

Kopylova O. V. * ORCID: 0000-0001-5397-5387, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Efimova I. A. ORCID: 0000-0002-3081-8415, Limonova A. S. ORCID: 0000-0003-1500-3696, Blokhina A. V. ORCID: 0000-0002-3019-3961, Serebryanskaya Z. Z. ORCID: 0000-0002-8691-1395, Smetnev S. A. ORCID: 0000-0002-8493-4761, Mikhailina V. I. ORCID: 0000-0002-5375-7328, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Garbuzova E. V. ORCID: 0009-0002-3184-7573, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Borisova A. L. ORCID: 0000-0003-4020-6647, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
sivoksana@yandex.ru

Received: 04/10-2024

Revision Received: 21/10-2024

Accepted: 19/11-2024

For citation: Kopylova O. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Pokrovskaya M. S., Efimova I. A., Limonova A. S., Blokhina A. V., Serebryanskaya Z. Z., Smetnev S. A., Mikhailina V. I., Myasnikov R. P., Kiseleva A. V., Garbuzova E. V., Metelskaya V. A., Borisova A. L., Drapkina O. M. Biosample collection in a biobank to solve problems of personalized medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(11):4227. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4227. EDN QPJIBT

ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НАСБИО — Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию, НМИЦ ТПМ — ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, СПбГУ — Санкт-Петербургский государственный университет, ШГР — шкала генетического риска, IPPM — Interesting Patients Preventive Medicine (проект "Интересные случаи в клинике НМИЦ ТПМ").

Введение

Развивающиеся в настоящее время технологии биобанкирования открывают новые возможности для проведения клинических и эпидемиологических исследований¹ [1-4]. Одним из подходов к формированию коллекций биообразцов является сбор биоматериала для изучения конкретного заболевания; биобанки подобного рода называются нозологическими биобанками. При таком подходе в рамках конкретного проекта осуществляется сбор биообразцов от пациентов с тем или иным заболе-

ванием [2, 5, 6]. Особую сложность представляет изучение редко встречающихся заболеваний, что обусловлено трудностями формирования когорты пациентов необходимого для исследования размера [7]. В таком случае биобанкирование может играть особую роль, позволяя длительно сохранять пригодные для анализа биообразцы по мере набора необходимой для анализа когорты пациентов. Подобный подход, к примеру, применяется в клинике Мейо, где в центре индивидуализированной медицины создана Программа для редких и недиагностированных заболеваний (the Program for Rare and Undiagnosed Diseases, PRaUD), целями которой являются улучшение выявляемости редких заболеваний, в т.ч.: надлежащее направление к специалистам по медицинской генетике; совершенствование

¹ Pokrovskaya M, Sivakova O, Meshkov A, et al. Biobanking of biospecimens for the epidemiology of cardiovascular risk factors and diseases in regions of the Russian Federation study (ESSE-RF). In: Biospecimen Research Symposium. 2018:30.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Научное изучение редких и необычных клинических случаев связано с рядом сложностей, обусловленных трудностями формирования когорты пациентов необходимого для исследования размера.
- Развивающиеся в настоящее время технологии биобанкирования открывают новые возможности для проведения клинических и эпидемиологических исследований.

Что добавляют результаты исследования?

- Предложенный подход к сохранению биообразцов и ассоциированных с ними данных у пациентов с представляющими научный интерес и редкими клиническими случаями является важным и эффективным для решения целого ряда задач персонализированной медицины.
- Предлагаемый подход позволяет решать широкий спектр клинических и научно-практических задач: своевременная постановка или уточнение диагноза; формирование когорт пациентов для изучения генетических аспектов заболеваний; выявление новых генетических вариантов наследственных заболеваний; разработка генетических диагностических панелей; изучение редких заболеваний; сокращение времени для создания выборки пациентов при возникновении новой научной идеи.

Key messages

What is already known about the subject?

- Study of rare and unusual clinical cases is associated with a number of difficulties due to complicated creation of a cohort of the size required for the study.
- Currently developing biobanking technologies give new opportunities for clinical and epidemiological research.

What might this study add?

- The proposed approach to preserving biospecimens and related data in patients with rare clinical cases of scientific interest is important and effective for solving a number of personalized medicine problems.
- The proposed approach allows solving a wide range of clinical and research problems in personalized medicine as follows: timely diagnosis or clarification; formation of patient cohorts to study the genetic aspects of diseases; identification of new genetic variants of hereditary diseases; development of genetic diagnostic panels; study of rare diseases; reduction of sample creation time in case of novel scientific ideas.

системы оказания медицинской помощи в тесном сотрудничестве с узкоспециализированными подразделениями и использованием генетического тестирования; содействие исследованиям путем разработки регистров и биорепозиториев для хранения образцов пациентов с редкими заболеваниями, а также развитие научного сетевого взаимодействия; повышение осведомленности пациентов, их семей, медицинских работников и общественности о редких заболеваниях [8].

Другим подходом к формированию коллекций биообразцов с целью изучения заболеваний и предикторов их развития является сбор биоматериала от широкого круга лиц в рамках популяционных исследований. Ярким примером может служить Биобанк Великобритании (UK Biobank), который объединил биообразцы и данные >500 тыс. чел. населения Великобритании [9]. При сборе биоматериала осуществлялась фиксация целого ряда клинических, социально-демографических и других видов параметров. Кроме того, благодаря использованию данных из электронных медицинских карт национальной системы здравоохранения, информация, ассоциированная с биообразцами, по-

стоянно пополняется, что позволяет осуществлять проспективное наблюдение включенных в проект участников. Всем участникам было проведено полноэкзомное или полногеномное секвенирование, что позволяет изучать генетику как распространенных, так и редких заболеваний [9, 10].

Цель настоящей статьи — представление разработанного в ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России (НМИЦ ТПМ) уникального подхода к отбору пациентов с интересными для научного изучения клиническими ситуациями и биобанкированию их образцов крови и ее производных в рамках реализации научного проекта "Интересные случаи в клинике НМИЦ ТПМ" (IPPM, Interesting Patients Preventive Medicine), анализ результатов применения данного подхода в течение 8 лет.

Проект IPPM инициирован в 2016г. Идея создания данной коллекции принадлежала группе экспертов, включая руководство НМИЦ ТПМ и биобанка, и продиктована спецификой клинической работы НМИЦ ТПМ. Особенностью НМИЦ ТПМ является наличие крупного стационара с отделе-

ниями различного профиля, принимающего пациентов со всей страны. Кроме того, НМИЦ ТПМ обслуживает большое количество амбулаторных пациентов. Важной особенностью учреждения является наличие таких специализированных структур, как Институт персонализированной терапии и профилактики, аритмологический центр, липидная клиника, клиника сердечной недостаточности, отдел остеопороза, клиника коррекции веса и сна и др. В рамках работы учреждения возможно проведение различных видов генетического тестирования. Перечисленные факторы способствуют тому, что в НМИЦ ТПМ направляются и обращаются как в референсный центр большое количество пациентов с необычными, сложными и редкими патологиями, неясным диагнозом для получения помощи самого высокого экспертного уровня с применением новейших клинических алгоритмов и подходов. С появлением в структуре учреждения биобанка стало возможным централизованно собирать, хранить и использовать для дальнейших научных исследований биоматериал и ассоциированную клиническую информацию.

Материал и методы

После одобрения идеи проекта IPPM руководством НМИЦ ТПМ и успешного прохождения процедуры рассмотрения Независимым этическим комитетом в 2016г была создана экспертная комиссия, включившая ведущих специалистов учреждения по различным клиническим направлениям. Данной группой экспертов были разработаны критерии включения пациентов в проект, а также основные нозологические группы, потенциально интересные для дальнейших исследований. С течением времени осуществляется периодический пересмотр и дополнение критериев.

Сбор биоматериала у пациентов проекта осуществляется планоно в рамках работы стационара, а также по направлению врачей амбулаторного приема. Для отбора пациентов квалифицированным врачом проводится анализ историй болезни всех поступающих пациентов. В случае соответствия клинической картины критериям включения с пациентом проводится беседа, и, при согласии пациента к участию в проекте, осуществляются процедуры подписания информированного согласия, оформления, сбора, обработки и размещения на хранение биоматериала. Комплект документов, необходимых для биобанкирования (информированное согласие, направление, талон с указанием вида и количества пробирок для взятия крови, маркированные пробирки), оформляется в день поступления пациента в стационар, а забор крови осуществляется на следующее утро и совмещается с плановым забором крови в рамках лечебно-диагностического процесса. При направлении пациента врачом амбулаторного звена с пациентом проводится беседа, в случае согласия участвовать в проекте проводится процедура подписания информированного согласия, и пациент приглашается для сдачи крови в ближайший удобный ему день.

С июня 2016г по октябрь 2022г осуществлялся сбор и размещение на хранение 8-и алиquot сыворотки крови

по 0,5-1 мл, 4-х алиquot плазмы с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) по 0,5 мл, 4-х алиquot плазмы крови с цитратом натрия по 0,5 мл, 2-х пробирок цельной крови по 4 мл. С ноября 2022г стандартный набор пробирок был пересмотрен и в настоящее время осуществляется хранение 6-и алиquot сыворотки по 0,5 мл, 3-х алиquot плазмы с ЭДТА по 0,5 мл, 3-х алиquot цитратной плазмы по 0,5 мл, 1-й пробирки цельной крови объемом 4 мл. Изменение объемов сохраняемого биоматериала связано с оптимизацией хранения, автоматизацией ряда процессов.

Информация о биообразцах сохраняется в базе данных биообразцов при помощи специального программного обеспечения "FreezerPro", информация о пациенте, включая данные лабораторных, инструментальных и других методов исследования — в медицинской информационной системе "Медиалог", а также в специально созданной базе данных проекта IPPM.

В настоящее время проект продолжается, коллекция биообразцов и данных ежедневно пополняется. В статье представлены результаты проекта по состоянию на 12.08.2024.

Результаты и обсуждение

Разработанные критерии включения пациентов в проект IPPM

Учитывая профиль поступающих больных, основными группами интереса явились пациенты с подозрением на наследственные патологии: с ранней манифестацией ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклероза, фибрилляции предсердий в молодом возрасте, с кардиомиопатиями, дислипидемиями, аномалиями развития. В 2020 и 2024гг критерии были расширены и дополнены: добавлены группы ранней манифестации сахарного диабета (СД) 2 типа, острого нарушения мозгового кровообращения, артериальной гипертензии в молодом возрасте (при исключении вторичных форм) и др. Полный список актуальных групп пациентов и подробных критериев представлен в таблице 1.

Количество пациентов, включенных в проект IPPM

С момента начала включения пациентов в июне 2016г проанализировано >50 тыс. историй болезни стационарных больных. Всего, согласно представленным в таблице 1 критериям, включено 4525 стационарных и амбулаторных пациентов. Отмечается постепенный рост количества пациентов, включаемых за год (рисунок 1). Подобный рост может быть обусловлен большей осведомленностью лечащих врачей о критериях отбора, расширением спектра критериев и увеличением количества сложных случаев в клинике.

Распределение пациентов по группам в проекте IPPM

Распределение по группам представлено на рисунке 2. Наибольшее количество пациентов относится к группам "Кардиомиопатии", "Аритмии", "ИБС", "Дислипидемии".

Таблица 1

Критерии отбора и группы пациентов по проекту IPPM

Название группы (код)	Критерии отбора																									
Дислипидемии	1. Уровень общего ХС >8 ммоль/л 2. Уровень ТГ >5,6 ммоль/л (как минимум в 1-м анализе, в т.ч. в анамнезе) 3. Уровень ХС ЛНП >4,9 ммоль/л 4. Уровень ХС ЛНП <1,5 ммоль/л без гиполипидемической терапии 5. Уровень ХС ЛВП <0,7 ммоль/л у мужчин и <0,8 ммоль/л у женщин 6. Уровень ХС ЛВП ≥2,5 ммоль/л у мужчин или ≥3,0 ммоль/л у женщин 7. Уровень липопротеина(а) >30 г/л 8. У пациента есть кожные или сухожильные ксантомы 9. Другое (уточнить)																									
Атеросклероз	1. Отсутствие атеросклеротических бляшек >35% в коронарных (КАГ или МСКТ с контрастом), сонных и бедренных (УЗИ) артериях для мужчин >70 лет и женщин >75 лет 2. Аневризмы коронарных артерий, аорты, периферических артерий Критерии аневризмы аорты: — восходящий грудной отдел аорты ≥45 мм — нисходящий грудной отдел аорты ≥40 мм — брюшной отдел ≥35 мм 3. Ранний атеросклероз периферических артерий (>90-го перцентиля максимального стеноза для соответствующего пола и возраста):																									
	<table><tr><th>Возраст</th><th colspan="2">Мужчины</th><th colspan="2">Женщины</th></tr><tr><td></td><th>СА</th><th>БА</th><th>СА</th><th>БА</th></tr><tr><td><40 лет</td><td>≥30%</td><td>≥25%</td><td>≥30%</td><td>≥25%</td></tr><tr><td>40-49 лет</td><td>≥35%</td><td>≥35%</td><td>≥30%</td><td>≥30%</td></tr><tr><td>50-54 лет</td><td>≥45%</td><td>≥45%</td><td>≥40%</td><td>≥35%</td></tr></table>	Возраст	Мужчины		Женщины			СА	БА	СА	БА	<40 лет	≥30%	≥25%	≥30%	≥25%	40-49 лет	≥35%	≥35%	≥30%	≥30%	50-54 лет	≥45%	≥45%	≥40%	≥35%
Возраст	Мужчины		Женщины																							
	СА	БА	СА	БА																						
<40 лет	≥30%	≥25%	≥30%	≥25%																						
40-49 лет	≥35%	≥35%	≥30%	≥30%																						
50-54 лет	≥45%	≥45%	≥40%	≥35%																						
ИБС	1. Возраст развития доказанной ИБС <55 лет для мужчин или <60 лет для женщин																									
Аритмии	1. Первичные электрические болезни сердца (синдром удлинённого интервала QT, синдром укороченного интервала QT, синдром Бругада, катехоламин-зависимая желудочковая тахикардия, идиопатическая фибрилляция желудочков, болезнь Ленегре) 2. ФП неклапанной этиологии, возникшая в возрасте <50 лет 3. Другое (уточнить)																									
Ожирение	1. Морбидное ожирение (ИМТ ≥40 кг/м²) 2. Ожирение без метаболических нарушений (сочетание всех признаков): • ИМТ ≥35 • глюкоза крови <5,5 ммоль/л • ТГ <1,7 ммоль/л • ЛВП ≥1,03 у мужчин или ≥1,3 у женщин																									
Стентирование	1. Тромбоз стента 2. Рецидивирующий рестеноз в ранее имплантированных стентах (=повторный рестеноз в той же или другой артерии) 3. Другое (уточнить)																									
Кардиомиопатии	1. Кардиомиопатии (не ИБС): — гипертрофическая кардиомиопатия — дилатационная кардиомиопатия — аритмогенная дисплазия правого желудочка — некомпактный миокард — рестриктивная кардиомиопатия 2. Болезни накопления 3. Другое (уточнить)																									
Пациенты с ранним ОНМК	1. Возраст развития ОНМК <55 лет для мужчин, <60 лет для женщин																									
Дисплазии соединительной ткани	1. Синдром дисплазии соединительной ткани 2. Другое (уточнить)																									
Долгожители	1. Возраст ≥90 лет																									
Редкий диагноз	1. Любые редко встречающиеся диагнозы и клинические состояния, в т.ч.: • Спонтанная диссекция коронарных, СА • Аномалии строения артерий, выявляемые при ангиографии • Миопатии • Наследственные моногенные заболевания, которые не указаны в других группах IPPM • Другое (уточнить)																									
Раннее развитие АГ	1.1. Сочетание двух факторов: — возраст до 35 лет — исключен вторичный генез																									

Таблица 1. Продолжение

Название группы (код)	Критерии отбора
Раннее развитие СД 2 типа	1. Развитие СД 2 типа в возрасте до 45 лет
Фармакогенетика	1. Непредусмотренный фармакотерапией эффект, возникающий при использовании лекарственного препарата в терапевтической дозе 2. Отсутствие эффекта при назначении лекарственного препарата в терапевтической дозе 3. Другое (уточнить)
CONTROL	1. Контрольная группа (нет данных о наличии каких-либо заболеваний)

Примечание: БА — бедренные артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронароангиография, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СА — сонные артерии, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФП — фибрилляция предсердий, ХС — холестерин, IPPM — Interesting Patients Preventive Medicine (проект "Интересные случаи в клинике НМИЦ ТПМ").

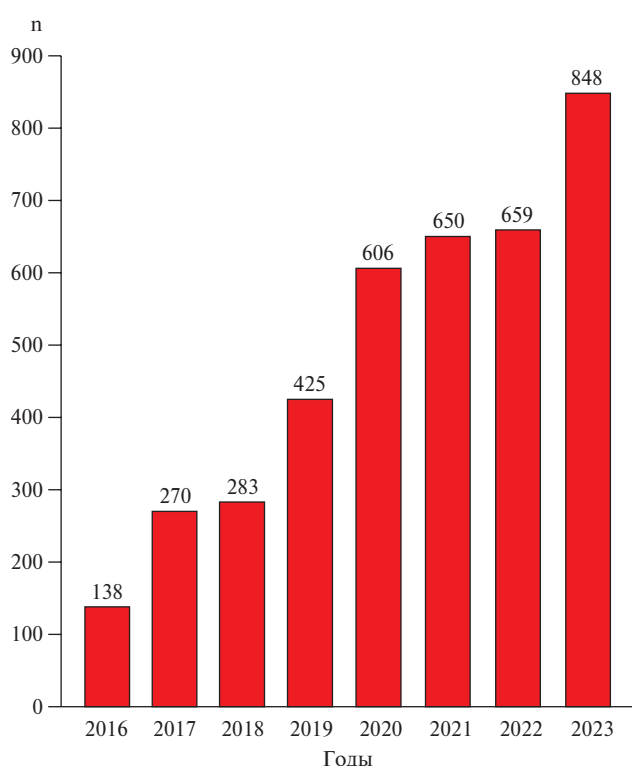


Рис. 1 Количество пациентов, включенных в проект IPPM в разные годы.

Общая схема проекта IPPM

Каждый биообразец сопровождается подробной информацией, включающей клинические, социально-демографические, лабораторные, инструментальные, генетические и другие виды данных (рисунок 3). Благодаря такому подходу формируется коллекция биообразцов с качественной клинической аннотацией, которая служит основой для новых научных идей и реализации исследовательских проектов в области изучения диагностики, профилактики и лечения хронических неинфекционных, в т.ч. редких и наследственных заболеваний.

Генетическое тестирование биоматериала в проекте IPPM

Значительному количеству пациентов (>2500 чел.) проведено генетическое тестирование. В част-



Рис. 2 Распределение пациентов, включенных в проект IPPM, по группам.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет.

ности, секвенирование по Сенгеру выполнено 416 чел., таргетное секвенирование — 1178 чел., полноэкзомное секвенирование — 186 чел., полногеномное секвенирование — 763 чел.

Клиническое и научно-практическое приложение проекта IPPM

Подход к сбору биоматериала и информации, реализованный в проекте IPPM, открывает новые возможности в решении ряда важных клинических и научно-практических задач.

1) Своевременная постановка или уточнение диагноза

Одной из задач, которые позволяет решить сбор биоматериала и данных от пациентов с интересными и редкими клиническими случаями, является своевременная постановка или уточнение диагноза. Одним из примеров решения подобной задачи может

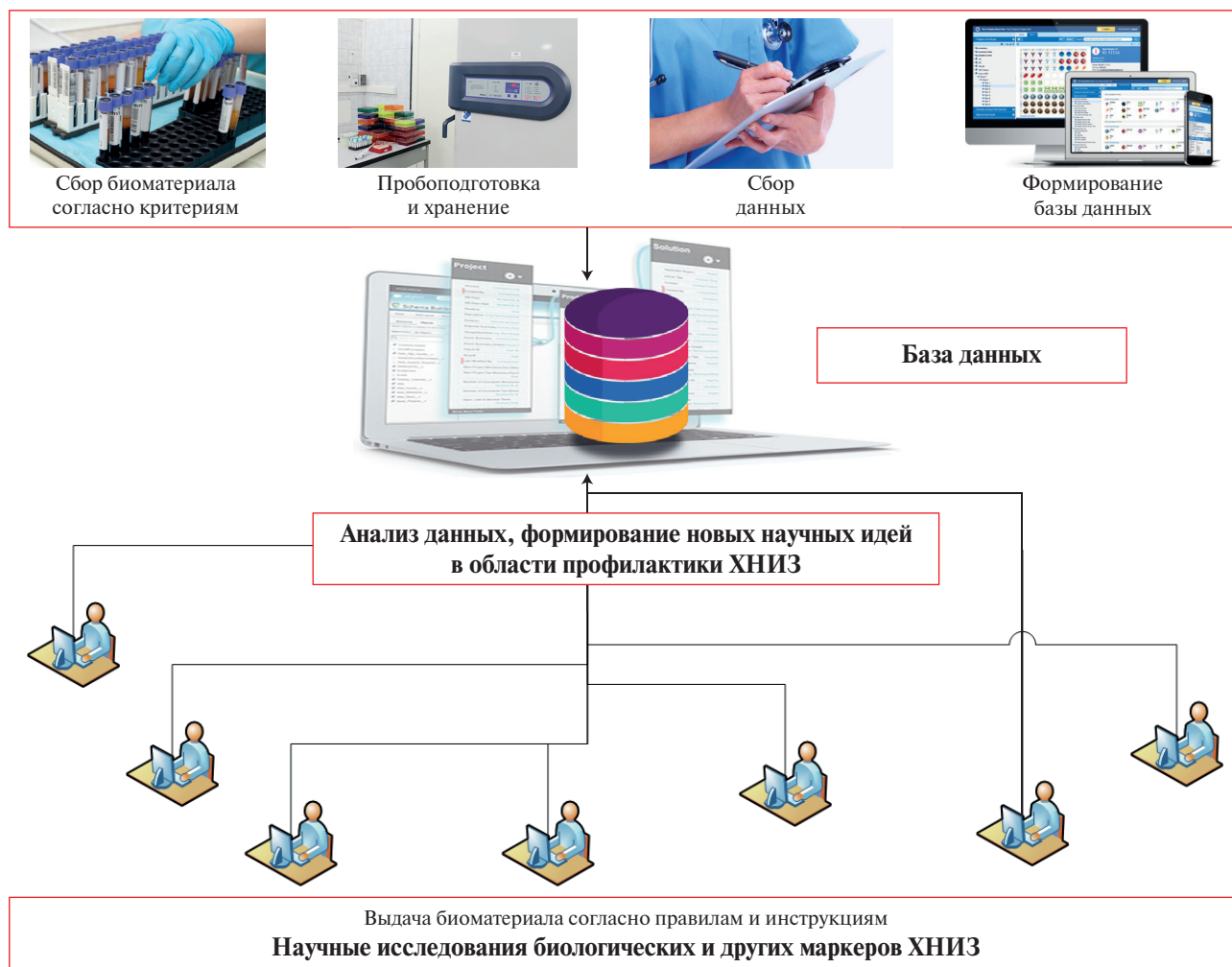


Рис. 3 Схема проекта IPPM.

Примечание: ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

служить следующий клинический случай — мужчина, 41 год, с подозрением на наличие дисплазии соединительной ткани: высокий рост с детства, развитие варикозного расширения вен нижних конечностей с юношеского возраста, выраженная миопия, нарушения опорно-двигательного аппарата (арахнодактилия кистей, сандалевидные стопы, сколиоз, килевидная асимметрия грудной клетки, гиперподвижность суставов), готическое небо, скрученность зубов, гиперэластичность кожи, множественные "папиросные" рубцы и стрии на коже, аневризма корня аорты [11]. Биоматериал пациента и его родственников первой линии родства был сохранен в рамках проекта IPPM. Пациент был консультирован врачом-генетиком, учитывая фенотип больного, установлен диагноз наследственного нарушения соединительной ткани, рекомендовано проведение дифференциальной диагностики между синдромом Марфана и синдромом Элерса-Данлоса. Благодаря наличию в биобанке биообразцов и клинических данных пациента и его родственников стало возможным оперативное проведение молекулярно-

генетического исследования, по результатам которого установлен диагноз синдрома Марфана: у проба́нда и его 3-летнего сына был выявлен новый, ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности (ВНП) в гене *FBNI* — (hg19::chr15: 48757772_48757775del, p.R1644fs). После получения данных молекулярно-генетического анализа педиатрами проведено дополнительное обследование сына пациента: по результатам эхокардиографии выявлены аневризма аорты, пролапс створок митрального клапана, пролапс створок трикуспидального клапана, установлен диагноз синдрома Марфана [11]. Ранняя постановка диагноза открывает широкие возможности для своевременной профилактики и качественного динамического наблюдения подобных больных.

Показательным является еще один случай — пациентка, 41 год, госпитализированная в НМИЦ ТПМ с целым спектром разнообразных, казалось бы, никак не связанных между собой клинических симптомов: одышка при физической нагрузке с подросткового возраста; макротромбоцитопения;

артралгия коленных суставов; поликистоз яичников с резекцией в 23 года; замершая беременность в анамнезе; слабость родовой деятельности, потребовавшая проведения кесарева сечения; выраженное повышение уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности; тяжелое многососудистое поражение коронарных артерий в 36 лет, потребовавшее выполнения аортокоронарного шунтирования; раннее наступление менопаузы в 39 лет [12]. Семейный анамнез относительно раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний был не отягощен. С учетом клинической картины, согласно критериям сети голландских липидных клиник, липидологом был установлен диагноз семейная гиперхолестеринемия (СГХС). Вместе с тем было рекомендовано биобанкирование в рамках проекта IPPM для последующего проведения генетического тестирования [12]. Благодаря сохранению биообразцов, в последующем стало возможным проведение таргетного секвенирования 25 генов, ответственных за липидный обмен. В результате генетического тестирования патогенных ВНП в генах, ассоциированных с развитием СГХС, обнаружено не было. При этом выявлено, что пациентка является гомозиготой относительно ВНП в гене *ABCG8* (NM_022437.2: c.1083G >A, p.Trp361Ter), который описан как патогенный в отношении развития редкого аутосомно-рецессивного заболевания — ситостеролемии, характеризующегося нарушением обмена растительных стеролов, поступающих с пищей, и отложением их в различных тканях и органах. Была исследована сыворотка крови, хранившаяся в биобанке. Выявлено, что уровень растительных стеролов в крови данной пациентки существенно повышен: для ситостерола в 16 раз, для кампестерола в 6 раз, что явилось дополнительным подтверждением диагноза и объяснением всех имеющих у пациентки клинических проявлений [12]. Данный пример показывает, что именно биобанкирование крови в рамках проекта IPPM и проведение генетического тестирования позволили установить точный диагноз у пациентки, наблюдавшейся по поводу разнообразных, в т.ч. тяжелых диагнозов у разных врачей в течение многих лет, подобрать этиологически обоснованное лечение, в т.ч. прием эзетимиба и диетические рекомендации относительно значительного ограничения количества потребляемых с пищей растительных стеролов [12].

Проведение генетического тестирования позволяет выявлять ВНП, ответственные за манифестацию заболевания в той или иной семье. В частности, опубликованы данные обследования и генотипирования семей с фенотипом некомпактной кардиомиопатии: выявлены патогенные ВНП в генах *MYH7*, *RBM20*, *PRDM16*, *FLNC*, *MYBPC3*, *TTN* и др. [13–19]. Подобный подход позволяет провести генетический анализ и раннюю диагностику у всех

доступных членов семьи и, при выявлении патогенного ВНП, осуществить максимально раннюю профилактику и более тщательное динамическое наблюдение, что, безусловно, может существенно улучшить прогноз у данных пациентов.

2) Формирование когорт пациентов для изучения генетических аспектов заболеваний

Подход к сбору биоматериала пациентов в рамках проекта IPPM в соответствии с четкими критериями включения позволяет формировать когорты больных с различными нозологиями. В частности, создается одна из самых больших коллекций биообразцов пациентов с некомпактной кардиомиопатией и их родственников (>350 семей, >800 чел.). В 2023г был проведен генетический анализ у членов 48 семей с подробно описанным фенотипом (n=214). Было идентифицировано 54 патогенных и вероятно патогенных ВНП в 24 генах (преимущественно в генах *MYH7* и *TTN*) [20]. Выявлено, что в одной семье могут манифестировать различные подтипы некомпактной кардиомиопатии левого желудочка, а более тяжелое течение заболевания у пациента может быть обусловлено наличием нескольких ВНП. Данные результаты поддерживают идею о том, что пациентам с некомпактной кардиомиопатией может быть рекомендовано генетическое тестирование для более корректных диагностики и определения прогноза [20]. Данное исследование расширило понимание генетического ландшафта некомпактной кардиомиопатии и возможности клинической интерпретации генетических данных пациентов с данной патологией в России.

Пациенты из проекта IPPM вошли в когорту с диагностированной СГХС, включившую 595 пробандов, из которых, согласно клиническим критериям, у 6 пациентов наблюдался фенотип гомозиготной СГХС, у остальных — гетерозиготной СГХС [21]. С помощью таргетного и полногеномного секвенирования у 49,4% пациентов идентифицированы ВНП в генах *LDLR*, *APOB* и *PCSK9*, ассоциированные с развитием СГХС [21]. Полученные данные служат уникальным справочником для клинической интерпретации генетических данных пациентов с СГХС в России.

3) Выявление новых генетических ВНП наследственных заболеваний

Описанная выше работа по изучению генетического ландшафта заболеваний, помимо всего прочего, позволяет выявлять новые генетические ВНП, не описанные ранее. В частности, при изучении когорты пациентов с некомпактной кардиомиопатией 14,8% ВНП ранее не были описаны в других популяциях и могут являться специфичными для населения России [20]. При исследовании биоматериала пациентов с СГХС впервые обнаружено 34 новых ВНП в гене *LDLR*, 6 новых ВНП в гене *APOB* и 6 новых ВНП в гене *PCSK9* [21].

Примером процесса выявления и подтверждения патогенности новых ВНП может служить случай сочетания некомпактной кардиомиопатии левого желудочка с миопатией скелетных мышц. Благодаря тому, что кровь пациентов из обследуемой семьи в стандартизированном виде хранилась в биобанке в рамках проекта IPPM, стало возможным проведение генетического тестирования, в результате которого выявлен редкий вероятно патогенный ВНП в гене *DES* (p.A337P). Патогенность данного варианта была подтверждена путем проведения функционального анализа, который был выполнен в рамках международного сотрудничества с участием лаборатории университетской клиники Института Эриха и Ханны Клесманн (Германия) [22]. Одним из важных выводов данной работы стало предложение о включении гена *DES* в генетический анализ для пациентов с некомпактной кардиомиопатией в будущем, особенно если присутствует клиническое поражение скелетных мышц [22].

4) Разработка генетических диагностических панелей

А) Для диагностики моногенных заболеваний

Работа по изучению генетического ландшафта СГХС в России позволила выявить наиболее характерные для представителей российской популяции ВНП, ассоциированные с СГХС, ставшие основой для создания незарегистрированной тест-системы для диагностики СГХС, которая внедрена в работу НМИЦ ТПМ. Выявленные в работе ВНП также легли в основу создания тест-системы для диагностики предрасположенности к раннему развитию ИБС².

Б) Для диагностики полигенных заболеваний

На сегодняшний день активно развивается направление по созданию шкал генетического риска (ШГР) хронических неинфекционных заболеваний, для разработки которых требуются выборки большого размера. Однако для валидации разработанных ШГР может быть достаточно выборки небольшого размера, созданной по четко заданным критериям. Так, когорта больных с ранним развитием ИБС, созданная в рамках проекта IPPM, позволила провести валидацию ШГР ИБС [23].

5) Изучение редких заболеваний

В рамках проекта IPPM собирается коллекция биообразцов пациентов с редкими заболеваниями, в частности, с атаксией Фридрейха, болезнью Фабри и др. Сбор и сохранение биоматериала и ассоциированной клинической информации по единому стандарту позволяют собирать данные и биообраз-

цы от значимого количества пациентов с течением времени, что может явиться основой для клинических и фундаментальных научных исследований в будущем как в рамках НМИЦ ТПМ, так и в сотрудничестве с другими центрами, изучающими подобные патологии [24-26].

Сохранение биоматериала может иметь важное клиническое значение для ряда пациентов с редкой клинической симптоматикой. Показательным является случай семьи с множественными фенотипическими аномалиями. Благодаря включению в проект IPPM и возможности генетического анализа трех поколений семьи при клиническом обследовании и генетическом тестировании родственников пробанда с некомпактной кардиомиопатией, у всех пациентов из данной семьи, имеющих признаки кардиомиопатии, удалось выявить ВНП с.4411-2A>C в гене *ALPK3*, влияющий на сплайсинг; при этом впервые был проведен функциональный анализ данного ВНП, который подтвердил гаплонедостаточность белкового продукта [27]. Кроме того, у сестры пробанда был выявлен патогенный ВНП в гене *GATA3*, ассоциированный с HDR-синдромом (сочетание гипопаратиреоза, нейросенсорной тугоухости, дисплазии почек), а у дочери пробанда обнаружен другой крайне редкий ВНП p.Ser251del в гене *WDR45*, ассоциированный с нейродегенерацией, связанной с β -пропеллерным белком [27]. Этот уникальный случай трех моногенных заболеваний в одной семье показывает, как комплексный подход с тщательным фенотипированием и обширным генетическим тестированием всех лиц с симптомами обеспечивает точную диагностику и соответствующее последующее наблюдение, воплощая концепцию персонализированной медицины.

6) Сокращение времени для создания выборки пациентов при возникновении новой научной идеи

Примером реализации данной задачи может служить совместное исследование с биобанком Санкт-Петербургского государственного университета (СПбГУ) [28]. У исследователей возникла идея использования изучения генетических маркеров ожирения и СД. Для реализации идеи требовались выборки пациентов с ожирением II-III ст. без СД, с СД 2 типа без ожирения и с сочетанием данных диагнозов. Поиск подобных групп пациентов является достаточно трудоемким и затратным по времени. В связи с тем, что к тому моменту в рамках проекта IPPM уже было накоплено значительное количество биообразцов и ассоциированных с ними данных, был проведен поиск по заданным критериям включения и исключения, отобрано значительное количество пациентов, которого хватило в совокупности с биообразцами из биобанка СПбГУ для формирования каждой из требуемых выборок. Такой подход позволил сразу приступить непосредственно к экспериментальной части ра-

² Мешков А.Н., Киселева А., Ершова А.И. и др. Патент № 2762958 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/145. Способ прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца на основании данных генетического тестирования. Заявка № 2021125458 от 30.08.2021. Оpubл. 24.12.2021, Бюлл. № 36. Заявитель ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России — EDN AW7TYY.

боты, анализу генетических особенностей каждой из групп. В результате от момента возникновения научной идеи до публикации результатов в высоко-рейтинговом журнале прошло <1 года, что является очень хорошим показателем [28].

Таким образом, предложенный в 2016г подход к сбору биоматериала пациентов с редкими и интересными для определенных научных целей клиническими случаями демонстрирует высокую эффективность для решения целого ряда задач. Подход уникален тем, что представляет собой целостную, хорошо организованную работу по выявлению пациентов с разнообразными, представляющими научный и клинический интерес заболеваниями, сохранению биоматериала и данных и дальнейшего анализа биохимических и генетических маркеров как в рамках работы по постановке и уточнению диагноза, так и с целями научного изучения редких и необычных патологий. Анализ литературы не выявил работ, использующих подобный подход к формированию коллекции биообразцов с широким спектром разработанных экспертами критериев включения для изучения разнообразных редких и интересных клинических случаев.

Стандартизация всех процедур преаналитического этапа исследований в рамках биобанкирования дает возможность объединения усилий различных биобанков и исследовательских групп с целью изучения редких заболеваний [29]. Примером такого объединения может служить Европейская сеть биобанков, изучающих редкие заболевания [30]. Эксперты данной сети подчеркивают, что для повышения эффективности биобанков редких заболеваний, необходимо решить три основные задачи: 1) максимизировать доступ научному сообществу к редким биологическим образцам, хранящимся в биобанках по всему миру; 2) содействовать сетевому взаимодействию таких биобанков для обмена стандартами и процедурами качества; 3) создать эффективную модель управления, соответствующую правовым и этическим нормам и обеспечивающую устойчивость биобанков [30].

В России в 2018г была создана Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБИО), которая объединяет 44 организации и 50 специалистов в сфере биобанкирования³ [3, 31]. Среди прочего, в рамках работы

НАСБИО создается единая платформа, объединяющая различные биобанки нашей страны. Кроме того, в 2022г в России образована Национальная ассоциация экспертов по редким заболеваниям⁴. Перспективным может явиться взаимодействие специалистов двух ассоциаций с целью совершенствования практик биообанкирования и научного изучения биообразцов пациентов с редкими и наследственными заболеваниями.

Заключение

Предложенный подход, подразумевающий сбор и сохранение биообразцов и ассоциированных с ними клинических, социально-демографических, лабораторных, инструментальных, генетических и других видов данных у пациентов с редкими и представляющими научный интерес клиническими случаями, является важным и эффективным для решения целого ряда задач как в сфере изучения новых биомаркеров, так и в решении научно-практических вопросов постановки и уточнения диагноза, оптимизации и персонализации лечения пациентов. Особенностью проекта IPPM является широкий набор критериев, который разработан специалистами экспертного уровня, позволяющий включить большое количество разнообразных клинических случаев, требующих углубленного изучения и персонализированного подхода. Важным является тот факт, что алгоритм работы хорошо проработан, стандартизован и легко реализуем в рамках научно-медицинских клиник, независимо от их размера. Биобанкирование позволяет собирать уникальные коллекции биоматериала и базы данных, проводить генетическое тестирование, определение ряда биомаркеров в отсроченном режиме, что открывает новые возможности для персонализированной диагностики и лечения в сложных и нетипичных клинических случаях. Стандартизация преаналитического этапа в рамках биобанкирования интересных для научного изучения и редких клинических случаев создает предпосылки для развития многоцентрового сотрудничества на национальном и международном уровне.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского Научного Фонда № 22-15-00507.

³ About the association — NASBIO. Accessed October 5, 2021. http://nasbio.ru/about_us/ob-assocciaczii.html (10 September 2024).

⁴ National association of rare disease experts. <http://naerez.ru/#naerez> (10 September 2024).

Литература/References

1. Kopylova OV, Ershova AI, Pokrovskaya MS, et al. Population-nosological research biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine: analysis of bio-samples, principles of collecting and storing information. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(8):3119. (In Russ.) Копылова О.В., Ершова А.И., Покровская М.С. и др. Популяционно-нозологический исследовательский биобанк "НМИЦ ТПМ": анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3119. doi:10.15829/1728-8800-2021-3119.
2. Zohouri M, Ghaderi A. The Significance of Biobanking in the Sustainability of Biomedical Research: A Review. Iran Biomed J. 2020;24(4):206-13. doi:10.29252/ibj.24.4.206.

3. Meshkov AN, Glotov AS, Anisimov SV, et al. National Association of Biobanks and Biobanking Specialists. BIOBANKING. NATIONAL GUIDE. Triumph Publishing House; 2022. (In Russ.) Мешков А. Н., Глотов А. С., Анисимов С. В. и др. Национальная ассоциация биобанков и специалистов по Биобанкированию. БИОБАНКИРОВАНИЕ. НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО. Изд-во Триумф; 2022. ISBN: 978-5-93673-322-2.
4. Pokrovskaya MS, Sivakova OV, Efimova IA, et al. Biobanking as a necessary tool for research in the field of personalized medicine in the scientific medical center. Pers Med. 2019;16(6):501-9. doi:10.2217/pme-2019-0049.
5. Galvin JW, Patterson BM, Bozoghlian M, et al. Musculoskeletal Biorepository: Establishment, Sustainment, and Tips for Success. J Am Acad Orthop Surg. 2024;32(11):485-93. doi:10.5435/JAAOS-D-24-00153.
6. Xu W, Liang X, Chen L, et al. Biobanks in chronic disease management: A comprehensive review of strategies, challenges, and future directions. Heliyon. 2024;10(11):e32063. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e32063.
7. Asbury CH. The Orphan Drug Act. The first 7 years. JAMA. 1991;265(7):893-7.
8. Pinto e Vairo F, Kemppainen JL, Vitek CRR, et al. Implementation of genomic medicine for rare disease in a tertiary healthcare system: Mayo Clinic Program for Rare and Undiagnosed Diseases (PRAUD). J Transl Med. 2023;21(1):410. doi:10.1186/s12967-023-04183-7.
9. Wang Q, Dhindsa RS, Carss K, et al. Rare variant contribution to human disease in 281,104 UK Biobank exomes. Nature. 2021;597(7877):527-32. doi:10.1038/s41586-021-03855-y.
10. Patrick MT, Bardhi R, Zhou W, et al. Enhanced rare disease mapping for phenotype-wide genetic association in the UK Biobank. Genome Med. 2022;14(1):85. doi:10.1186/s13073-022-01094-y.
11. Meshkov AN, KaluginA EV, Kiseleva AV, et al. Genetic screening in the family of a patient with connective tissue dysplasia syndrome and a new pathogenic variant of the FBN1 gene. Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(2):109-16. (In Russ.) Мешков А. Н., Калугина Е. В., Киселева А. В. и др. Генетический скрининг в семье пациента с синдромом дисплазии соединительной ткани и новым патогенным вариантом гена FBN1. Профилактическая медицина. 2020;23(2):109-16. doi:10.17116/profmed202023021109.
12. Limonova AS, Ershova AI, Meshkov AN, et al. Case Report: Next Generation Sequencing in Clinical Practice—A Real Tool for Ending the Protracted Diagnostic Odyssey. Front Cardiovasc Med. 2022;8. doi:10.3389/fcvm.2021.778961.
13. Myasnikov RP, Kulikova OV, Meshkov AN, et al. A Splice Variant of the MYH7 Gene Is Causative in a Family with Isolated Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy. Genes (Basel). 2022;13(10):1750. doi:10.3390/genes13101750.
14. Kudryavtseva MM, Kiseleva AV, Myasnikov RP, et al. Nucleotide sequence variant of the TPM1 gene in a family with different phenotypes of left ventricular non-compaction. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(12):3471. (In Russ.) Кудрявцева М. М., Киселева А. В., Мясников Р. П. и др. Вариант нуклеотидной последовательности гена TPM1 в семье с различными фенотипами некомпактного миокарда левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3471. doi:10.15829/1728-8800-2022-3471.
15. Kulikova OV, Myasnikov RP, Meshkov AN, et al. RBM20 nucleotide sequence variant in a family with a dilated phenotype of left ventricular non-compaction. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(12):3470. (In Russ.) Куликова О. В., Мясников Р. П., Мешков А. Н. и др. Вариант нуклеотидной последовательности гена RBM20 в семье с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3470. doi:10.15829/1728-8800-2022-3470.
16. Myasnikov RP, Bukaeva AA, Kulikova OV, et al. New variant of PRDM16 gene nucleotide sequence in a family with various phenotypic manifestations of the non-compacted myocardium. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(1S):4315. (In Russ.) Мясников Р. П., Букаева А. А., Куликова О. В. и др. Новый вариант нуклеотидной последовательности гена PRDM16 в семье с различными фенотипическими проявлениями некомпактного миокарда. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1S):4315. doi:10.15829/1560-4071-2021-4315.
17. Kulikova OV, Myasnikov RP, Meshkov AN, et al. Variant of the FLNC gene nucleotide sequence in a family with different phenotypic manifestations of left ventricular non-compaction. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(10):4748. (In Russ.) Куликова О. В., Мясников Р. П., Мешков А. Н. и др. Вариант нуклеотидной последовательности гена FLNC в семье с различными фенотипическими проявлениями некомпактного миокарда левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2021;26(10):4748. doi:10.15829/1560-4071-2021-4748.
18. Myasnikov RP, Kulikova OV, Meshkov AN, et al. New Variant of MYH7 Gene Nucleotide Sequence in Familial Non-Compaction Cardiomyopathy with Benign Course. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(3):383-91. (In Russ.) Мясников Р. П., Куликова О. В., Мешков А. Н. и др. Новый вариант нуклеотидной последовательности в гене MYH7 у пациентов с семейной формой некомпактной кардиомиопатии с доброкачественным течением. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(3):383-91. doi:10.20996/1819-6446-2020-06-01.
19. Myasnikov RP, Kulikova OV, Meshkov AN, et al. The combination of left ventricular non-compaction and hypertrophic cardiomyopathy in one family with a pathogenic variant in the MYBPC3 gene (rs397516037). Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):4115. (In Russ.) Мясников Р. П., Куликова О. В., Мешков А. Н. и др. Сочетание некомпактного миокарда левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатии в одной семье с патогенным вариантом нуклеотидной последовательности в гене MYBPC3 (rs397516037). Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):4115. doi:10.15829/1560-4071-2020-4115.
20. Meshkov AN, Myasnikov RP, Kiseleva AV, et al. Genetic landscape in Russian patients with familial left ventricular noncompaction. Front Cardiovasc Med. 2023;10. doi:10.3389/fcvm.2023.1205787.
21. Meshkov A, Ershova A, Kiseleva A, et al. The LDLR, APOB, and PCSK9 Variants of Index Patients with Familial Hypercholesterolemia in Russia. Genes (Basel). 2021;12(1):66. doi:10.3390/genes12010066.
22. Kulikova O, Brodehl A, Kiseleva A, et al. The Desmin (DES) Mutation p.A337P Is Associated with Left-Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy. Genes (Basel). 2021;12(1):121. doi:10.3390/genes12010121.
23. Ershova AI, Meshkov AN, Kutsenko VA, et al. Validation of genetic risk scores for coronary artery disease, developed on European population samples, in Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(12):3856. (In Russ.) Ершова А. И., Мешков А. Н., Куценко В. А. и др. Валидация шкал генетического риска ишемической болезни сердца, разработанных на европейских популяционных выборках, у представителей российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3856. doi:10.15829/1728-8800-2023-3856.

24. Fomicheva EI, Myasnikov RP, Selivyorstov YA, et al. Cardiomyopathy in the Friedreich ataxia: clinical presentation and diagnostics of complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(10):100-6. (In Russ.) Фомичева Е.И., Мясников Р.П., Селиверстов Ю.А. и др. Кардиомиопатия при атаксии Фридрейха: клинические проявления и диагностика осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(10):100-6. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-100-106.
25. Fomicheva EI, Myasnikov RP, Selivyorstov YA, et al. Cardiomyopathy of Friedreich's Disease. *Modern Methods of Diagnostic. Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(1):105-10. (In Russ.) Фомичева Е.И., Мясников Р.П., Селиверстов Ю.А. и др. Кардиомиопатия при болезни Фридрейха: современные методы диагностики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(1):105-10. doi:10.20996/1819-6446-2021-01-05.
26. Zlobina PD, Kalemberg AA, Myasnikov RP, et al. Shortened PQ interval in the differential diagnosis of Anderson-Fabry disease: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5123. (In Russ.) Злобина П.Д., Калемберг А.А., Мясников Р.П. и др. Укороченный интервал PQ в дифференциальной диагностике болезни Андерсона-Фабри *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5123. doi:10.15829/1560-4071-2022-5123.
27. Bukaeva A, Myasnikov R, Kulikova O, et al. A Rare Coincidence of Three Inherited Diseases in a Family with Cardiomyopathy and Multiple Extracardiac Abnormalities. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(14):7556. doi:10.3390/ijms25147556.
28. Barbitoff YA, Serebryakova EA, Nasykhova YA, et al. Identification of Novel Candidate Markers of Type 2 Diabetes and Obesity in Russia by Exome Sequencing with a Limited Sample Size. *Genes (Basel)*. 2018;9(8). doi:10.3390/GENES9080415.
29. Kodra Y, Weinbach J, Posada-de-la-Paz M, et al. Recommendations for Improving the Quality of Rare Disease Registries. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1644. doi:10.3390/ijerph15081644.
30. Monaco L, Crimi M, Wang CM. The Challenge for a European Network of Biobanks for Rare Diseases Taken up by RD-Connect. *Pathobiology*. 2014;81(5-6):231-6. doi:10.1159/000358492.
31. 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.