

Возможности и перспективы использования биомедицинских ресурсных коллекций, полученных от пациентов детского возраста, в клинических и научных целях

Мельник О. В., Злотина А. М., Фетисова С. Г., Фомичева Ю. В., Сокольников П. С., Колесов А. А., Вершинина Т. Л., Васичкина Е. С., Костарева А. А., Конради А. О.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" Минздрава России. Санкт-Петербург, Россия

Цель. Продемонстрировать пути создания и перспективы применения биомедицинских ресурсных коллекций биоматериала пациентов детского возраста, а также возможности их дифференцированного использования в клинических и научных целях в условиях многопрофильного стационара на базе научно-исследовательского центра федерального уровня.

Материал и методы. В работу был включен биоматериал пациентов детского возраста, а также их родственников первой линии родства, забанкированный в период с 2016 по 2025 гг. в рамках реализации научных проектов НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России в области клинической генетики и педиатрии. Выделенная из образцов цельной крови и сухих пятен крови дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) использовалась для генетического тестирования с применением современных методов молекулярно-генетической диагностики.

Результаты. Возможности применения биоресурсных коллекций биоматериала пациентов детского возраста продемонстрированы на примере семейных случаев редких моногенных заболеваний, для которых ранее собранный биоматериал биобанка был использован для постановки диагноза и определения тактики дальнейшего наблюдения членов семьи, определения рисков для будущего потомства, углубления знаний по ведению пациентов с конкретным наследственным синдромом. В дополнение — возможность предполагать наличие новых фенотипов, ассоциированных с известным геном, и наоборот, раскрывать связь новых генов с известным фенотипом продемонстрирована на примерах семейных заболеваний, где биоматериал биобанка обеспечил возможность проведения сегрегационного анализа. На примере биоматериала когорты пациентов с определенной патологией проиллюстрирована возможность создания новых диагностических алгоритмов и лабораторных тест-систем, дифференцированного подхода к выбору таргетной генетической панели для диагностики, а также выявления новых клинико-генетических особенностей заболевания. Показана возможность определения мутации основателя на примере патологии, выявленной в конкретной этнической группе с потенциаль-

ной возможностью описания времени ее возникновения и особенностей географического распространения.

Заключение. Создание биоресурсных коллекций, полученных от детского контингента, является сложной, но крайне важной, клинически необходимой и перспективной научной задачей. Ее реализация способствует проведению трансляционных научно-исследовательских работ как для усовершенствования методов диагностики, понимания патогенеза, особенностей течения заболеваний детского возраста, влияния факторов окружающей среды на их формирование, поиска новых генетических причин развития наследственной патологии и описания новых фенотипов, ассоциированных с известными генами, выявления предикторов тяжести течения и прогноза, так и в долгосрочной перспективе — для поиска новых терапевтических подходов и понимания механизмов развития заболеваний у взрослых.

Ключевые слова: биобанк, биомедицинские коллекции, биоматериал, детский возраст, генетическая диагностика.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 25-15-00552.

Поступила 31/08-2025

Рецензия получена 30/09-2025

Принята к публикации 06/11-2025



Для цитирования: Мельник О. В., Злотина А. М., Фетисова С. Г., Фомичева Ю. В., Сокольников П. С., Колесов А. А., Вершинина Т. Л., Васичкина Е. С., Костарева А. А., Конради А. О. Возможности и перспективы использования биомедицинских ресурсных коллекций, полученных от пациентов детского возраста, в клинических и научных целях. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(11):4567. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4567. EDN: SILFWO

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: orangelove@yandex.ru

[Мельник О. В.* — к.м.н., с.н.с., руководитель НИГ лабораторной генетики НИЛ молекулярной кардиологии и генетики Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0001-6727-4231, Злотина А. М. — к.б.н., руководитель НИЛ молекулярной кардиологии и генетики Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-2029-1197, Фетисова С. Г. — врач-детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии, ORCID: 0000-0002-2207-8920, Фомичева Ю. В. — врач-лабораторный генетик центральной клиничко-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0001-8950-8617, Сокольников П. С. — врач-лабораторный генетик центральной клиничко-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0001-7833-7840, Колесов А. А. — главный врач станции переливания крови университетской клиники, зав. Биобанком, ORCID: 0009-0008-9993-3789, Вершинина Т. Л. — зав. отделением кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии, ORCID: 0000-0003-1311-2020, Васичкина Е. С. — д.м.н., профессор кафедры перинатологии и педиатрии Института медицинского образования, гл.н.с. НИО сердечно-сосудистых заболеваний у детей, ORCID: 0000-0001-7336-4102, Костарева А. А. — д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-9349-6257, Конради А. О. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. генерального директора по научной работе, зав. НИО артериальной гипертензии, зав. кафедрой организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-8169-7812].

Адреса организаций авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова" Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия.
Addresses of the authors' institutions: Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Akkuratova str., 2, St. Petersburg, 197341, Russia.

Potential and prospects for using biomedical resource collections obtained from pediatric patients for clinics and research

Melnik O. V., Zlotina A. M., Fetisova S. G., Fomicheva Yu. V., Sokolnikova P. S., Kolesov A. A., Vershinina T. L., Vasichkina E. S., Kostareva A. A., Konradi A. O.

Almazov National Medical Research Center. St. Petersburg, Russia

Aim. To demonstrate the development and potential applications of biomedical resource collections of pediatric patient biomaterials, as well as the potential for their differentiated use for clinical and research purposes in a multidisciplinary hospital setting at a federal research center.

Material and methods. The study included biomaterial from pediatric patients and their first-degree relatives, banked between 2016 and 2025 as part of research projects at the Almazov National Medical Research Center in the field of clinical genetics and pediatrics. Deoxyribonucleic acid (DNA) isolated from whole blood samples and dried blood spots was used for genetic testing using modern molecular genetic diagnostic methods.

Results. The potential of using bioresource collections of pediatric patient biomaterial was demonstrated using familial cases of rare monogenic diseases, for which previously collected biomaterial from the biobank was used to establish a diagnosis and determine follow-up strategies for family members, identify risks to future offspring, and receive advance data on the management of patients with specific hereditary syndromes. Additionally, the ability to predict new phenotypes associated with a known gene, and conversely, to uncover the relationship of new genes with a known phenotype, was demonstrated using examples of familial diseases, where biobank biomaterial enabled segregation analysis. Using biomaterial from cohorts of patients with a specific pathology, the potential for developing novel diagnostic algorithms and laboratory test systems, a differentiated approach to selecting a targeted genetic panel for diagnosis, and the identification of new clinical and genetic disease features was showed. A founder mutation was showed to be identified in a pathology determined in a specific ethnic group, with the potential to describe the onset time and geographic distribution.

Conclusion. The creation of bioresource collections obtained from pediatric populations is a complex, yet extremely important, clinically necessary, and promising scientific task. Its implementation facilitates translational research aimed at improving diagnostic methods, under-

standing the pathogenesis and progression of childhood diseases, and the influence of environmental factors on their development. It also facilitates the search for new genetic causes of hereditary pathologies and the description of new phenotypes associated with known genes. It also identifies predictors of disease severity and prognosis. In the long term, it facilitates the search for novel therapeutic approaches and understanding the disease pathogenesis in adults.

Keywords: biobank, biomedical collections, biomaterial, childhood, genetic diagnostics.

Relationships and Activities. This work was supported by Russian Science Foundation grant 25-15-00552.

Melnik O. V.* ORCID: 0000-0001-6727-4231, Zlotina A. M. ORCID: 0000-0002-2029-1197, Fetisova S. G. ORCID: 0000-0002-2207-8920, Fomicheva Yu. V. ORCID: 0000-0001-8950-8617, Sokolnikova P. S. ORCID: 0000-0001-7833-7840, Kolesov A. A. ORCID: 0009-0008-9993-3789, Vershinina T. L. ORCID: 0000-0003-1311-2020, Vasichkina E. S. ORCID: 0000-0001-7336-4102, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812.

*Corresponding author: orangelove@yandex.ru

Received: 31/08-2025

Revision Received: 30/09-2025

Accepted: 06/11-2025

For citation: Melnik O. V., Zlotina A. M., Fetisova S. G., Fomicheva Yu. V., Sokolnikova P. S., Kolesov A. A., Vershinina T. L., Vasichkina E. S., Kostareva A. A., Konradi A. O. Potential and prospects for using biomedical resource collections obtained from pediatric patients for clinics and research. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025; 24(11):4567. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4567. EDN: SILFWO

БРК — биоресурсная(ые) коллекция(и), ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ВВМРИ-ERIC — Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure-European Research Infrastructure Consortium, DSP — desmoplakin (десмоплакин).

Введение

На сегодняшний день известно >7000 редких заболеваний, <5% из которых имеют эффективные терапевтические подходы. Большинство редких заболеваний дебютируют в детском возрасте и многие из них приводят к тяжелой инвалидизации, либо летальному исходу [1]. Недавний беспрецедентный прогресс научных и лабораторных методов исследования генома, успехи разработки и внедрения генной терапии и фермент-заместительной терапии обусловили рост научного интереса к редким заболеваниям, поскольку раннее подтверждение диагноза приводит к своевременному и целенаправленному назначению терапии (если она доступна для конкретного случая), и, соответственно, к значительному улучшению прогноза и качества жизни пациента. Для разработки и внедрения новых под-

ходов к терапии редких заболеваний также необходимо накопление знаний о естественном течении заболеваний, однако перспективы использования новых подходов ограничены малочисленностью когорт пациентов [1]. Исследования в области этиологии, изучения механизмов развития и подходов к терапии редких заболеваний могут способствовать прогрессу в лечении распространенных заболеваний.

Проведение исследований на биологических образцах, полученных от детского контингента, позволяет расширить знания о генетических заболеваниях и взаимодействии генов с окружающей средой, что, в свою очередь, способствует улучшению как клинической, так и лабораторной диагностики, а также совершенствованию терапевтических подходов и созданию специальных методов лечения [2].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Биологические образцы, полученные от пациентов детского возраста, являются необходимым материалом для проведения ценных трансляционных исследований в области педиатрии.
- Создание отдельных биоресурсных педиатрических коллекций и педиатрических биобанков, долгосрочное хранение биоматериала контингента детского возраста сопряжено с рядом этических-юридических сложностей.

Что добавляют результаты исследования?

- Демонстрируют возможность, обосновывают целесообразность создания биомедицинских ресурсных коллекций биоматериала пациентов детского возраста в условиях многопрофильного стационара на базе научно-исследовательского центра федерального уровня.
- Проведение генетических исследований с применением современных методик на биоматериале, целенаправленно собранном в течение длительного времени, позволило расширить представления о клинико-генетическом ландшафте редких заболеваний, разработать дифференцированный подход к выбору размера генетической таргетной панели для генетического тестирования полигенно обусловленной патологии, выявить новую, ранее не описанную мутацию с эффектом основателя, характерную для популяции определенного региона.

Key messages

What is already known about the subject?

- Biological samples obtained from pediatric patients are essential material for valuable translational research in pediatrics.
- The creation of separate pediatric bioresource collections and pediatric biobanks, as well as the long-term storage of biomaterial from children, is associated with a number of ethical and legal challenges.

What might this study add?

- They demonstrate the feasibility and justify creating biomedical resource collections of pediatric patient biomaterial in a multidisciplinary hospital setting at a federal research center.
- Conducting genetic research using modern techniques on biomaterial purposefully collected over a long period of time made it possible to expand our understanding of the clinical and genetic landscape of rare diseases, develop a differentiated approach to selecting the size of a target panel for genetic testing of polygenic pathologies, and identify a new, previously undescribed founder-effect mutation characteristic of the population of a specific region.

Педиатрия — сложная область в биобанкировании в силу ряда причин. Прежде всего, это сопряжено с этическими-юридическими аспектами, поскольку информированное согласие на взятие, хранение и использование биоматериала детей дают их законные представители. Имеют ли право родители давать широкое информированное согласие или должны давать его под конкретный проект? Достаточно ли информированного согласия от одного из родителей или необходимо брать согласие у обоих вследствие получения ребенком равного генетического материала от каждого из них? Должно ли родительское информированное согласие быть ограничено временем наступления совершеннолетия ребенка? Необходимо ли брать повторное информированное согласие у пациента по достижении им совершеннолетия с правом отзыва родительского согласия, биологических образцов пациента из биобанка и их утилизации? Имеют ли родители этическое право подвергать ребенка процедуре взятия биоматериала против его воли, невзирая на страх ребенка

перед болезненностью процедуры? Помимо этических-юридических вопросов существуют технические сложности — невозможность получения достаточного количества биоматериала для биобанкирования у определенной категории пациентов (например, новорожденные и недоношенные дети), страх ребенка перед медицинскими манипуляциями, страх перед болью, брезгливость и отвращение к биологическим жидкостям.

Международные рекомендации по биобанкированию в основном касаются взрослых участников, и даже если речь идет о детском контингенте, документы не имеют обязательной силы, противоречивы или содержат лишь ограниченные рекомендации по ряду вопросов, касающихся детских биобанков. Национальные рекомендации по биобанкированию с особым вниманием к педиатрии имеют несколько стран: Австралия, Италия, Великобритания, Ирландия, Германия, Швейцария, Япония. В основном они носят рекомендательный характер, кроме Австралии, Великобритании и Японии, где подлежат к исполнению [3].

Таблица 1

Количество организаций и коллекций биоматериала доноров детского возраста по данным BVMRI-ERIC в зависимости от параметров фильтрации поиска

	Количество организаций	Количество коллекций
Всего:	403	3550
Параметры фильтрации:		
Категория "Paediatrics"	123	440
Категория "Paediatrics" + тип материала "Whole blood"	63	155
+ тип материала "DNA"	98	319
Категория "Paediatrics" + тип материала "Whole blood" + тип коллекции "Hospital"	28	39
+ тип материала "DNA"	30	67
Категория "Paediatrics" + тип материала "Whole blood" + тип коллекции "Birth cohort"	11	14
+ тип материала "DNA"	15	22
Категория "Paediatrics" + тип материала "Whole blood" + тип коллекции "Population-based"	22	32
+ тип материала "DNA"	31	52
Категория "Paediatrics" + тип материала "Whole blood" + тип коллекции "Twin-study"	6	6
+ тип материала "DNA"	9	9

Примечание: BVMRI-ERIC — Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure-European Research Infrastructure Consortium, DNA — deoxyribonucleic acid (дезоксирибонуклеиновая кислота, ДНК).

Этические вопросы, возникающие при создании коллекций биоматериала, полученного от пациентов детского возраста, отличаются более сложным устройством, чем у пациентов взрослой когорты, и охватывают такие аспекты, как: информированное согласие, повторное согласие по достижении совершеннолетия, последствия результатов генетических исследований для ребенка и членов его семьи [4]. Информированное согласие в случае участника детского возраста дает его законный представитель. С юридической точки зрения согласия одного из родителей достаточно как в Российской Федерации, так и за рубежом, однако лучшей практикой является получение информированного согласия от обоих родителей [5]. Вопрос юридической силы родительского информированного согласия и необходимости повторного получения согласия у самого ребенка по достижении им совершеннолетия остается дискуссионным [6, 7]. Согласно результату исследования по опросу подростков (11–21 лет) в Великобритании, 76,5% опрошенных предпочли бы дать повторное согласие, когда станут достаточно зрелыми для этого, даже если ранее было получено согласие родителей [8]. Именно по причине того, что дети не могут самостоятельно дать согласие и отказаться от права на отзыв в момент донорства, право на отзыв для детей важнее, чем право на отзыв для взрослых доноров [9].

Вышеизложенные трудности обуславливают немногочисленность педиатрических биомедицинских коллекций в мире. Так, согласно данным общенационального опроса биобанков США 2012г,

44% из них хранят биообразцы, собранные у участников в возрасте до 18 лет и только в 2% биобанков хранятся исключительно педиатрические образцы, однако численность коллекций не приводится [10].

По данным BVMRI-ERIC (Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure-European Research Infrastructure Consortium)¹ в разделе поиска образцов и данных представлено 403 организации и 3550 коллекций. При фильтрации поиска по категории "Педиатрия" ("Paediatrics") количество организаций уменьшается до 123, коллекций до 440. При выборе фильтра помимо категории "Педиатрия" тип материала "Цельная кровь" ("Whole blood"), количество организаций сокращается до 63, коллекций до 155. Данные таблицы 1 демонстрируют изменение количества организаций и коллекций по данным BVMRI-ERIC, имеющих педиатрические биообразцы, в зависимости от параметров фильтрации поиска.

Педиатрические биоресурсные коллекции (БРК) в европейских биобанках представлены преимущественно биообразцами пациентов с конкретным заболеванием, либо собранных случайно в определенной больнице во время стационарного лечения у пациентов, чьи законные представители дали информированное согласие на взятие и хранение биоматериала. Однако некоторые страны-участницы BVMRI-ERIC располагают коллекциями биоматериала детского населения, созданными в рамках

¹ BVMRI-ERIC Directory <https://directory.bbmri-eric.eu/ERIC/directory/#/catalogue>.

не только нозологических проектов, но и исследований здоровья детей и подростков и средовых факторов, влияющих на него, а также близнецовых когорт (Нидерланды, Финляндия, Чешская Республика, Швеция, Германия, Мальта).

Еще сложнее получить информацию о наличии педиатрических биомедицинских коллекций в российских биобанках. При анализе пресс-релизов биобанков-членов НАСБИО (Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию), нам удалось лишь у 6 найти сведения о хранении биообразцов, полученных от детского контингента, среди которых и биобанк НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России².

Все вышеизложенное отражает колоссальное значение создания БРК биологического материала, полученного от пациентов и здоровых доноров детского возраста для клинической и научной медицины. А значимость биобанков, как ключевой составляющей реализации долгосрочных научно-исследовательских проектов, к которым относятся преимущественно генетические исследования, является неоспоримой.

Цель исследования — продемонстрировать пути создания и перспективы применения биомедицинских ресурсных коллекций биоматериала пациентов детского возраста, а также возможности их дифференцированного использования в клинических и научных целях в условиях многопрофильного стационара на базе научно-исследовательского центра федерального уровня.

Материал и методы

Биоматериал от пациентов детского возраста в биобанке НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России начал кумулироваться с 2016г, когда стартовали первые генетические проекты в области педиатрии. После разработки дизайна исследования, критериев включения и исключения, каждый проект проходил этап согласования с руководством учреждения, процедуру одобрения Независимым этическим комитетом. Наша практика реализации генетических исследований включает в себя: получение широкого информированного согласия законных представителей на взятие биоматериала; сбор и хранение цельной крови пробанда и выделенной из нее дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) — долгосрочное хранение при температуре -20 °С; дифференцированное выделение и хранение РВМС (peripheral blood mononuclear cells, мононуклеарные клетки периферической крови) — долгосрочное хранение при температуре -80 °С — для возможного проведения дальнейших генетических и функциональных исследований; получение информированного согласия и биоматериала родителей, сибсов и ближайших родственников (если они доступны) в случаях больших родословных. Мы не используем полную анонимизацию биообразцов, а применяем кодированную систему, поскольку работа с детскими когортами зачастую подразумевает динамическое наблюдение

за участниками, а также, при необходимости, обеспечивает возможность повторного генетического тестирования. Данные полноэкзомного секвенирования, таргетного секвенирования панелей генов хранятся на сервере учреждения на диске "Биобанк", что по необходимости в дальнейшем позволяет проведение реанализа. Клинико-anamнестические и лабораторные данные хранятся в системе qMS, ассоциированной с программным обеспечением Биобанка.

В настоящее исследование выборочно был включен биоматериал пациентов детского возраста, а также их родственников первой линии родства, забанкированный в период с 2016 по 2025гг в рамках реализации генетических проектов НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России в области педиатрии: проекта по генотипированию редких генетических синдромов (1 семья), проекта по генотипированию пациентов детского возраста с аритмологическими синдромами (1 семья с прогрессирующим нарушением проводимости, ассоциированным с вариантом гена *DSP*, кодирующего десмоплакин), проекта по генотипированию пациентов детского возраста с дилатационной кардиомиопатией — ДКМП (1 семья), научно-исследовательской работы по генотипированию пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), в т.ч. уникальной группы детей с дебютом ГКМП в возрасте до 1 года и проекта по изучению семейных случаев первичной цилиарной дискинезии. Для биобанкирования использовалась цельная кровь в объеме от 1 до 4 мл (в зависимости от возраста и состояния пациента), взятая одновременно с плановыми анализами крови в клинических целях, чтобы избежать дополнительной травматизации ребенка. В случаях сбора биоматериала из регионов, к биобанкированию принимались сухие пятна крови. Из образцов цельной крови и сухих пятен крови выделялась ДНК, которая в последующем использовалась для генетического тестирования с применением различных методов: таргетное секвенирование гена интереса по Сэнгеру, метод секвенирования нового поколения с целевым обогащением на приборе Illumina MiSeq с помощью целевых панелей генов, а также полноэкзомное секвенирование. Остаточный биоматериал (цельная кровь, ДНК) повторно принимался в биобанк для дальнейшего ответственного хранения.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Письменное информированное согласие было получено у законных представителей детей, включенных в данное исследование, а также у каждого взрослого участника.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 25-15-00552 (роль источника финансирования — анализ и интерпретация данных).

Результаты

БРК биоматериала пробандов детского возраста в Биобанке НМИЦ им. В.А. Алмазова сформировалась в ходе реализации отдельных проектов в области педиатрии, начиная с 2016г, и на сегодняшний день составляет >1500 образцов цельной крови и геномной ДНК, а также, в ряде случаев, плазмы, мочи, тканей, и охватывает такие нозологии, как все виды кардиомиопатий (ГКМП,

² Члены НАСБИО <http://nasbio.ru/chlenstvo/chleny-nasbio>.

ДКМП, рестриктивная), аритмологические синдромы (синдром Бругада, синдром удлиненного интервала QT), множественные врожденные пороки, редкие генетические синдромы, неоплазии. Возможности использования данной коллекции представлены в нижеизложенных клинических примерах, демонстрирующих как научный, так и клинический потенциал коллекций, а также перспективы применения персонализированного подхода в современной медицине и, в частности, в области редких и орфанных нозологий.

Пример использования биоматериала БРК редких заболеваний для проведения медико-генетического консультирования

В 2018г нами был описан клинический случай синдрома Барта (OMIM#302060, ORPHA:111) у мальчика с отягощённым семейным анамнезом по внезапной смерти на фоне инфекционного заболевания внучатого дяди пробанда и летальным исходом пробанда от внезапной смерти на фоне эпизода инфекционного заболевания в возрасте 12 мес. [11]. Синдром Барта — X-сцепленное наследственное рецессивное заболевание с частотой встречаемости 1:300000-400000 живорожденных, обусловленное вариантами в гене тафазина (*TAZ*). Вовремя собранный и забанкированный биоматериал пробанда и родственников первой линии родства (родители, старший брат по матери) позволил, при появлении технических и лабораторных возможностей, провести полноценное генетическое тестирование с применением современных методов генетической диагностики. В биоматериале пробанда была детектирована ранее неописанная замена в гене *TAZ* (chrX:153648584, NM_000116:exon9:c.680dupA:p. Y227_F228delinsX) в гемизиготной форме, носительство данного варианта было установлено у матери пациента.

Спустя 2 года, во время третьей беременности, к нам обратились родители пробанда с просьбой проведения пренатальной диагностики. На сроке 12 нед. была выполнена биопсия ворсин хориона с последующим выделением ДНК плода, кариотипированием и секвенированием по Сэнгеру гена *TAZ*. В результате диагностики был установлен мужской кариотип 46XY, вместе с тем, замен в гене интереса обнаружено не было. Беременность благополучно завершилась рождением здорового мальчика.

В настоящее время в биобанке хранится цельная кровь и ДНК пробанда, а также всех обследованных членов семьи.

Пример использования биоматериала БРК, позволивший расширить представления о возможных клинических фенотипах DSP-ассоциированной патологии

В 2016г нами был опубликован семейный случай DSP-ассоциированного прогрессирующего нарушения сердечной проводимости, где пробан-

дом был пациент с повторяющимися обмороками с подросткового возраста [12]. У пациента был диагностирован синдром слабости синусового узла и атриовентрикулярная блокада 2 ст. Вследствие симптоматической брадикардии ему был имплантирован кардиостимулятор. Семейный анамнез был отягощен случаями внезапной сердечной смерти (два брата пробанда и его племянник скончались в возрасте 18 и 19 лет). Матери пациента в возрасте 42 лет был имплантирован кардиостимулятор из-за преходящей атриовентрикулярной блокады, а у еще одного брата на электрокардиограмме был выявлен синдром слабости синусового узла. На основании данных клинической картины было заподозрено семейное прогрессирующее нарушение проводимости (болезнь Ленегра) и определены показания к проведению генетического тестирования. У пробанда и всех доступных членов семьи (брата и матери) был детектирован один и тот же вариант в гене *DSP* (Chr6:7581474, rs1135401735, NM_004415.4:c. A5051G:p.His1684Arg) в гетерозиготном состоянии. На тот момент данный ген был описан исключительно в связи с развитием аритмогенной кардиомиопатии (OMIM#125647), сообщений о его связи с развитием синдрома слабости синусового узла или изолированным нарушением проводимости не было. Проведение сегрегационного анализа в комплексе с функциональным исследованием индуцированных плюрипотентных клеток [13, 14], дифференцированных в кардиогенном направлении, позволило подтвердить патогенную роль выявленного генетического варианта и благодаря семейному случаю заболевания впервые описать новый клинический фенотип для гена *DSP*.

Пример использования биоматериала БРК для проведения каскадного скрининга членов семьи и выявления новых случаев заболевания

В рамках проекта по генотипированию когорты детей с ДКМП наблюдали мальчика 16 лет, который до 15 лет рос и развивался без особенностей, когда после перенесенного инфекционного перикардита произошло ремоделирование сердца с формированием дилатационного фенотипа кардиомиопатии со снижением сократительной способности, наличием трикуспидальной недостаточности 3 ст., признаками застойной сердечной недостаточности.

В результате генетического тестирования был выявлен вариант нуклеотидной последовательности в гене *JPH2*, кодирующем белок юнктофилин-2 (Chr20:42815068, rs1131692244, NM_020433.4:c. G278A:p.Arg93His) (OMIM#605267), в гетерозиготном состоянии. При генетическом тестировании родителей пробанда, носительство детектированного у пациента генетического варианта было обнаружено у его фенотип-отрицательной матери, благодаря чему, мать пробанда была включена в скрининговую программу динамического наблюдения.

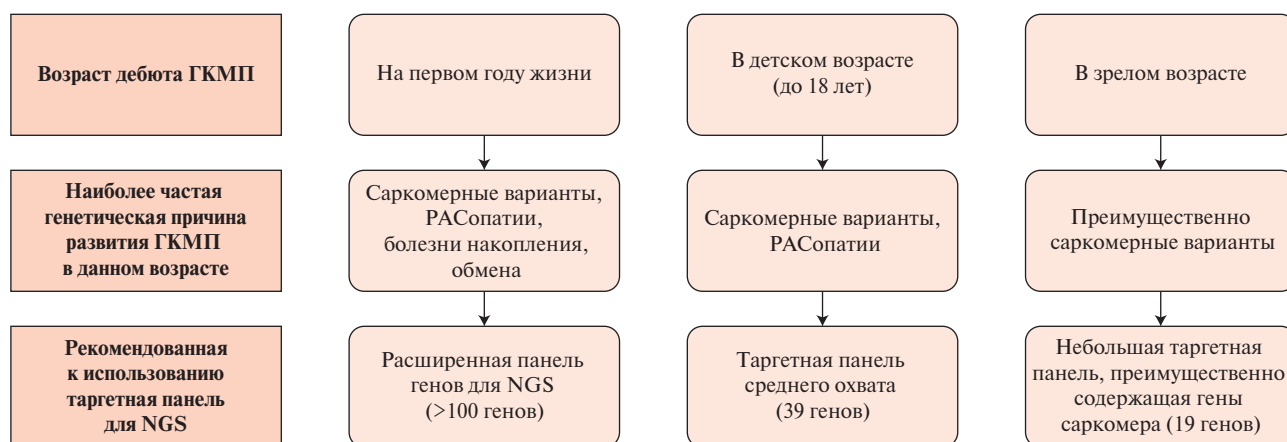


Рис. 1 Дифференцированный подход к выбору таргетных панелей для NGS-диагностики ГКМП в зависимости от возраста дебюта заболевания и данных об этиологической структуре ГКМП в возрастном аспекте.

Примечания: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, NGS — next generation sequencing (секвенирование следующего поколения). РАСопатии — группа фенотипически схожих генетических синдромов, вызванных мутациями в генах, кодирующих компоненты и регуляторы RAS-MAPK сигнального пути (РАС/митоген-активируемая протеинкиназа), ответственного за пролиферацию, дифференцировку, старение и апоптоз клеток и обеспечивающего этим нормальное развитие клеток и тканей организма в целом в эмбриональном и постнатальном периодах.

При отсутствии жалоб, в возрасте 45 лет у нее были обнаружены участки фиброза миокарда, акинезия и незначительное снижение систолической функции без предшествующего инфаркта миокарда или других причин, что позволило включить асимптомного носителя патогенного варианта в программу активного диспансерного наблюдения и, в последующем, вовремя инициировать терапию.

На момент генетического тестирования пробанда в 2017г в мировой научной литературе варианты в гене юнктофилина ассоциировали с развитием ГКМП. Позднее, в результате накопления данных, была показана роль гена *JPH2* в развитии ДКМП.

Пример использования биоматериала БРК для анализа редких когорт пациентов и разработки дифференцированного подхода к выбору панели для генетического тестирования в зависимости от возраста дебюта заболевания

Десять лет назад был описан летальный случай тяжелой ГКМП с внутриутробным дебютом, обусловленный двойной мутацией в генах RAS-сигнального пути, у мальчика 10- мес. возраста [15]. Этот случай определил научный интерес к изучению генетического пейзажа ранних дебютов ГКМП и положил начало созданию БРК биоматериала, полученного от детей с дебютом ГКМП в возрасте до 1 года. За последующие 9 лет нам удалось собрать репрезентативную по численности на мировом уровне [16-18] и наиболее полно охарактеризованную когорту данной патологии [19].

При анализе клинико-генетических данных этой группы детей было показано примерно одинаковое распределение случаев заболевания, обусловленных патогенными и вероятно-патогенными

вариантами в генах саркомера и генах *RAS-MAPK* сигнального пути; при этом более благоприятный прогноз характерен для пациентов с саркомер-ассоциированной ГКМП, тогда как наименьшая 1- и 5-летняя выживаемость, обусловленная прогрессирующей сердечной недостаточностью, имела место в случаях ГКМП, детерминированных причинными вариантами в метаболических генах [19].

В дополнение в рамках проекта по генотипированию группы детей в возрасте от 0 до 18 лет включительно с гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии, в результате анализа собственных данных и доступных литературных данных нами был предложен алгоритм дифференцированного подхода к использованию таргетных панелей для NGS (next generation sequencing, секвенирование следующего поколения)-диагностики ГКМП в зависимости от возраста дебюта заболевания и сведений об этиологической структуре ГКМП в возрастном аспекте (рисунок 1) [20]. Наши данные внесли вклад в написание последних клинических рекомендаций по лечению и диагностике ГКМП [21], а также были внедрены в практическую деятельность стационара НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Пример использования биоматериала БРК, для идентификации природы и времени возникновения мутации-основателя

В 2024г в рамках проекта по изучению генетической природы врожденных пороков при генотипировании 21 семьи с диагнозом "первичная цилиарная дискинезия" из разных регионов Российской Федерации, мы впервые описали интронный вариант с.2052+3G>T в гене *DNAH5*, кодирующем денин тяжелой цепи 5 (OMIM#603335) на стыке 14 экзона и 14 интрона. Согласно анализу секвени-

рования мРНК-транскриптов реснитчатых клеток дыхательных путей, данный вариант приводит к аномальному сплайсингу с пропуском экзона 14 и сдвигом рамки считывания. Вариант был детектирован у 4-х неродственных семей, проживающих на территории Удмуртии (г. Ижевск и его окрестности), в 3-х из которых пробанды были компаунд-гетерозиготами, а в одной — гомозиготой. Во всех 4-х случаях вариант с.2052+3G>T не был заменой *de novo*, а был унаследован пробандами от их родителей. Это позволило предположить, что данный вариант представляет собой мутацию основателя в удмуртской популяции. Анализ гаплотипов пробандов, проведенный с помощью SNP (Single Nucleotide Polymorphism)-генотипирования, подтвердил, что пациенты не имеют генетического родства по всему геному, но имеют общий гаплотип протяженностью ~6,25 млн п.н. (250-300 SNPs) в локусе *DNAH5*, что свидетельствует о роли эффекта основателя в распространении этого интронного варианта в популяции Удмуртии. В настоящее время этот вариант отсутствует как в международных, так и в российских общедоступных базах данных о частотах аллелей вариантов. С практической точки зрения, учитывая высокую распространённость мутации с.2052+3G>T среди российских пациентов с первичной цилиарной дискинезией из Удмуртской Республики, её следует учитывать при разработке генетических тестов для конкретных групп населения [22].

Обсуждение

Биобанки обеспечивают главнейшее условие реализации научно-исследовательских работ — долгосрочное хранение образцов биоматериала, что в большей степени касается биообразцов для генетических исследований и особо ценно в случае столь проблематичного создания коллекций биоматериала, полученного от пациентов детского возраста.

Мы в своей практике, при обсуждении с родителями и ребенком (если это уместно по возрасту и развитию ребенка) вопросов о необходимости взятия биоматериала у ребенка с последующим биобанкированием, стараемся брать письменное информированное согласие у обоих родителей (в случае их доступности), уведомляя при этом о бессрочности хранения биообразцов в нашем биобанке и о возможности отзыва согласия при личном обращении в биобанк как родителями в любое время, так и самим пациентом по достижении им совершеннолетия. Получение повторного информированного согласия пациента по достижении им совершеннолетия, безусловно, представляется необходимым, но, в то же время, является сложно осуществимой задачей в силу переездов семей, неактуальности контактной информации и пр. Однако мы считаем правильной и оправданной практику повторного получения информирован-

ного согласия у пациентов по достижении ими совершеннолетия, особенно в случае использования их биоматериала в генетических исследованиях, несмотря на отсутствие таковой практики в нашей стране. Согласно нашему опыту, родители/законные представители охотнее соглашаются на биобанкирование в случаях, когда осведомлены о вероятной генетической природе заболевания ребенка и имеют возможность получить генетическую диагностику, результаты которой будут обезличены в возможных научных публикациях. Мы разделяем позицию национального комитета по биоэтике Италии (NBC — National Bioethics Committees), призывающего запретить третьим лицам доступ к данным педиатрических биобанков [3], и полагаем, что уровень доверия биобанкам при лечебных и научно-исследовательских учреждениях с лечебной базой у родителей будет выше, нежели к коммерческим и научным биобанкам.

Приведенные нами примеры раскрывают не только научное предназначение биобанкирования биоматериала, полученного от контингента детского возраста, но и клиническую, этическую, моральную стороны, имеющие главенствующую роль для доноров биообразцов. Каждый пациент и каждая семья, включенные в настоящую работу, бесплатно получили дорогостоящую генетическую диагностику жизнеугрожающего заболевания, высококвалифицированную медицинскую помощь, динамическое наблюдение всех генотип-положительных членов их семей в условиях медицинского центра федерального уровня.

В первом примере исследование биоматериала членов семьи, хранившегося в биобанке, позволило установить причину редкого заболевания. Для описанной семьи это дает понимание необходимости семейного генетического скрининга в дальнейшей перспективе, возможность принимать обоснованные решения в планировании жизни и деторождении. Вместе с тем, возможность получения бесплатной пренатальной диагностики в центре с высоким уровнем доверия для данной семьи имела колоссальное этическое-моральное значение в виде снижения уровня страха и тревожности не только беременной женщины, но и всей семьи. Вышеизложенные аспекты улучшают качество жизни семей с редким заболеванием. С научной позиции, этот пример является частью накопления общемировых данных по конкретному синдрому. Так, в генетическую базу данных Barth Syndrome Foundation³, предоставляющую информацию о синдроме Барта клиницистам и исследователям по всему миру, внесен описанный нами вариант в гене *TAFZ*⁴.

³ Home: Barth Syndrome Foundation <https://www.barthsyndrome.org/>.

⁴ Human TAFAZZIN Variants Database <https://www.barthsyndrome.org/research/tafazzindatabase.html>.

Второй пример, благодаря семейному случаю заболевания, позволил впервые описать новый клинический фенотип для гена *DSP*. На сегодняшний момент данный ген ассоциирован с целым рядом наследственных заболеваний миокарда, одним из которых является прогрессирующее нарушение проводимости с риском последующего неблагоприятного ремоделирования миокарда. Данный пример демонстрирует, что семейные случаи с возможностью проведения сегрегационного исследования, позволяют предположить связь гена с определенным, возможно, новым и ранее не описанным фенотипом, тем самым, расширяя сведения о генетических заболеваниях.

Третий пример дал возможность заподозрить связь гена *JPH2* не только с развитием ГКМП, но и ДКМП, и этим расширить представление о генетическом разнообразии ДКМП. Он также продемонстрировал обоснованность использования широких таргетных панелей при генетической диагностике ДКМП, поскольку ген *JPH2* отсутствует в перечне рекомендованных к обязательному скринированию при генетическом тестировании пациентов с ДКМП (*LMNA, TTN, MYH7, RBM20, FLNC, SCN5A, BAG3, DSP, VCL, TNNT2, TNNC1, TPM1, ACTC1, PLN, NEXN*), согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ДКМП [23]. Помимо этого, фенотип-отрицательная, но генотип-положительная мать пробанда была включена в скрининговую программу, благодаря чему, в возрасте 45 лет в ходе планового осмотра у нее были обнаружены ранние изменения миокарда при отсутствии клинических проявлений и жалоб.

Четвертый пример демонстрирует не только реальность создания БРК биоматериала, полученной от редкой когорты пациентов детского возраста, благодаря наличию биобанка в научно-исследовательском учреждении федерального уровня, но и значимость результатов генетического исследования данного биоматериала для практической медицины и научного сообщества, которые нашли отражение в публикации в высокорейтинговом педиатрическом научном журнале *Pediatric Research* [19]. Данное исследование также иллюстрирует, как многолетний опыт наблюдения пациентов определенной нозологической группы, биобанкирование биоматериала пробандов и их родственников первой линии родства и последующая генетическая диагностика дают возможность не только определить особенности клинического течения заболевания, спектр причинных генов, но и оценить эффективность и рациональность применения таргетных панелей генов разного охвата.

Последний пример отображает выход в клиническую практику подтвержденной научной гипотезы. В результате когортного исследования была выявлена новая мутация основателя, характерная для

удмуртской популяции. Эти данные, безусловно, стоит учитывать при разработке популяционных генетических тест-систем. Как известно, при достаточной выборке по мутации с эффектом основателя можно предсказать происхождение мутации, ее примерный возраст, географию распространения, а также миграцию популяций [24]. Данное понимание может быть важно и для внедрения экономически эффективного скрининга с учётом происхождения [24]. Таким образом, этот пример может стать началом большого когортного исследования по определению происхождения, возраста и географии описанной нами мутации.

Среди перспективных направлений биобанкирования биоматериала, полученного от детского контингента, приоритетным представляется создание БРК здоровых доноров детского возраста согласно выделяемым в педиатрии периодам детства. В отличие от научно-исследовательских работ, проводимых на когортах пациентов детского возраста, получение биоматериала здоровых доноров группы контроля и сравнения при проведении научных исследований с использованием БРК, полученных от взрослого контингента, не представляет трудностей. Так, в НМИЦ им. В. А. Алмазова много лет функционирует станция переливания крови с донорской базой >20 тыс. чел., что является неоспоримым преимуществом и позволяет исследователям оперативно получить информированные согласия и собрать коллекцию биоматериала взрослых здоровых доноров определенного возраста с конкретными критериями включения. Однако в нашем биобанке нет биологических образцов, полученных от клинически здоровых доноров детского возраста. Мы считаем создание такой коллекции биоматериала хоть и сложно осуществимой, как юридически, так и технически, но крайне важной задачей для проведения трансляционных исследований в педиатрии. По примеру ряда зарубежных биобанков, создавших профессиональные видеоролики для объяснения основ биобанкирования [7], вероятно, эту задачу возможно реализовать общими усилиями членов НАСБИО путем создания определенного наглядного пособия (например, мультфильма), доступно демонстрирующего детям и их родителям важность донорства биоматериала биобанкам. К примеру, в Бостонской детской больнице такое информационное видео включено в онлайн-согласие в качестве введения в биобанкирование [7].

Заключение

Создание БРК, полученных от детского контингента, особенно условно здоровых доноров, является сложной, но крайне важной, клинически необходимой и перспективной научной задачей для проведения трансляционных научно-исследовательских

работ как в практической педиатрии — для усовершенствования методов диагностики, понимания патогенеза, особенностей течения заболеваний детского возраста, влияния факторов окружающей среды на их формирование, поиска новых генетических причин развития наследственной патологии и описания новых фенотипов, ассоциированных с известными генами, выявления предикторов тяжести течения и прогноза, так и в долгосрочной перспективе — для понимания механизмов развития заболеваний

у взрослых и поиска новых терапевтических подходов. Приоритет в создании таких коллекций принадлежит биобанкам лечебных и научных учреждений с наличием клинической базы в силу более высокой степени доверия законных представителей к таким биобанкам перед коммерческими и научными биобанками.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 25-15-00552.

Литература/References

- Kaufmann P, Pariser AR, Austin C. From scientific discovery to treatments for rare diseases — the view from the National Center for Advancing Translational Sciences — Office of Rare Diseases Research. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):196. doi:10.1186/s13023-018-0936-x.
- Cannovo N, Guarino R, Fedeli P. Ethical and deontological aspects of pediatric biobanks: the situation in Italy. *Cell Tissue Bank.* 2020;21(3):469-77. doi:10.1007/s10561-020-09833-4.
- Prince S, Then SN, O'Grady KA. Determining the state of guidance on pediatric biobanking for researchers, HRECS, and families: Regulatory mapping of international guidance. *Eur J Pediatr.* 2024;183(5):2477-90. doi:10.1007/s00431-024-05469-8.
- Tarling TE, Goldenberg A, Ellis A, et al. Ethical Challenges for Pediatric Biobanks. *Biopreserv Biobank.* 2021;19(2):101-5. doi:10.1089/bio.2020.0116.
- Hens K, Cassiman J-J, Nys H, et al. Children, biobanks and the scope of parental consent. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(7):735-9. doi:10.1038/ejhg.2011.29.
- Hartsock JA, Schwartz PH, Waltz AC, et al. Anticipatory Waivers of Consent for Pediatric Biobanking. *Ethics Hum Res.* 2019;41(2):14-21. doi:10.1002/eahr.500008.
- Kasperbauer TJ, Halverson C. Adolescent Assent and Reconsent for Biobanking: Recent Developments and Emerging Ethical Issues. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:686264. doi:10.3389/fmed.2021.686264.
- van der Velden FJS, Lim E, Gills L, et al. Biobanking and consenting to research: a qualitative thematic analysis of young people's perspectives in the North East of England. *BMC Med Ethics.* 2023;24(1):47. doi:10.1186/s12910-023-00925-w.
- Holm S. Informed consent and the bio-banking of material from children. *Genomics Soc Policy.* 2005;1:16-26. doi:10.1186/1746-5354-1-1-1.
- Henderson GE, Cadigan RJ, Edwards TP, et al. Characterizing biobank organizations in the U.S.: results from a national survey. *Genome Med.* 2013;5(1):3. doi:10.1186/gm407.
- Melnik OV, Loevets TS, Vershinina TL, et al. Barth syndrome in practice of cardiology. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(3):54-9. (In Russ.). Мельник О. В., Лоевец Т. С., Вершинина Т. Л. и др. Синдром Барта в практике кардиолога. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(3):54-9. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-54-59.
- Kiselev A, Mikhaylov E, Parmon E, et al. Progressive cardiac conduction disease associated with a DSP gene mutation. *Int J Cardiol.* 2016;216:188-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.164.
- Khudiakov A, Perepelina K, Klauzen P, et al. Generation of two iPSC lines (FAMRCi004-A and FAMRCi004-B) from patient with familial progressive cardiac conduction disorder carrying genetic variant DSP p.His1684Arg. *Stem Cell Res.* 2020;43:101720. doi:10.1016/j.scr.2020.101720.
- Gusev K, Khudiakov A, Zaytseva A, Perepelina K, et al. Impact of the DSP-H1684R Genetic Variant on Ion Channels Activity in iPSC-Derived Cardiomyocytes. *Cell Physiol Biochem.* 2020;54(4):696-706. doi:10.33594/00000249.
- Pervunina T, Vershinina T, Kiselev A, et al. Neonatal hypertrophic cardiomyopathy caused by double mutation in RAS pathway genes. *Int J Cardiol.* 2015;184:272-3. doi:10.1016/j.ijcard.2015.02.029.
- Norrish G, Kolt G, Cervi E, et al. Clinical presentation and long-term outcomes of infantile hypertrophic cardiomyopathy: a European multicentre study. *ESC Heart Fail.* 2021;8(6):5057-67. doi:10.1002/ehf2.13573.
- Stegeman R, Paauw ND, de Graaf R, et al. The etiology of cardiac hypertrophy in infants. *Sci Rep.* 2021;11(1):10626. doi:10.1038/s41598-021-90128-3.
- Marston NA, Han L, Olivotto I, et al. Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2021;42(20):1988-96. doi:10.1093/eurheartj/ehab148.
- Fetisova S, Melnik O, Vasichkina E, et al. The clinical and genetic spectrum of pediatric hypertrophic cardiomyopathy manifesting before one year of age. *Pediatr Res.* 2025;98(4):1301-12. doi:10.1038/s41390-025-03989-z.
- Fetisova SG, Melnik OV, Fomicheva YV, et al. Comparative informativeness of various targeted panels in the genetic diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy in children. *Translational Medicine.* 2025;12(1):6-14. (In Russ.) Фетисова С. Г., Мельник О. В., Фомичева Ю. В. и др. Сравнительная информативность применения различных таргетных панелей при генетической диагностике гипертрофической кардиомиопатии у детей. *Трансляционная медицина.* 2025;12(1):6-14. doi:10.18705/2311-4495-2025-12-1-6-14.
- Bokeria LA, Shlyakhto EV, Gabrusenko SA, et al. 2025 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology.* 2025;30(5):6387. (In Russ.) Бокерия Л. А., Шлякто Е. В., Габрусенко С. А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2025. *Российский кардиологический журнал.* 2025;30(5):6387. doi:10.15829/1560-4071-2025-6387. EDN: BUUCJT.
- Zlotina A, Barashkova S, Zhuk S, et al. Characterization of pathogenic genetic variants in Russian patients with primary ciliary dyskinesia using gene panel sequencing and transcript analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):310. doi:10.1186/s13023-024-03318-3.
- Chesnikova AI, Sitnikova MYu, Ageev FT, et al. Dilated cardiomyopathy. Guidelines 2025. *Russian Journal of Cardiology.* 2026;31(-):6672. Ahead of print. (In Russ.) Чесникова А. И., Ситникова М. Ю., Агеев Ф. Т. и др. Дилатационная кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2025. *Российский кардиологический журнал.* 2026;31(-):6672. doi:10.15829/1560-4071-2026-6672. EDN: DBDNKD. В печати.
- Tuazon AMA, Lott P, Bohórquez M, et al. Haplotype analysis of the internationally distributed BRCA1 c.3331_3334delCAAG founder mutation reveals a common ancestral origin in Iberia. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):108. doi:10.1186/s13058-020-01341-3.