

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(25)

2021 г.

## Учредитель

Государственное учреждение  
«Республиканский научно-  
практический центр  
радиационной медицины  
и экологии человека»

**Журнал включен в** Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

**Журнал зарегистрирован**  
Министерством информации  
Республики Беларусь,  
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 12.04.21  
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 130 экз.  
Усл. печ. л. 23. Уч.-изд. л. 13,85.  
Зак. 28/1.

Издатель ГУ «Республиканский  
научно-практический центр  
радиационной медицины и  
экологии человека»  
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП  
«Редакция газеты  
«Гомельская праўда»  
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

## Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

## Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),  
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., доцент), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

## Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

## Технический редактор

С.Н. Никонович

**Адрес редакции** 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,  
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала  
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97  
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: [mbp@rcrm.by](mailto:mbp@rcrm.by)

© Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека», 2021

№ 1(25)

2021

# Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

## **Founder**

Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

Journal registration  
by the Ministry of information  
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

**ISSN 2074-2088**

**Обзоры и проблемные статьи**

- А.В. Рожко**  
Чернобыльская катастрофа 35 лет спустя: медицинские аспекты 6
- В.М. Мицура**  
Применение секвенирования нового поколения (NGS) в медицине 13

**Медико-биологические проблемы**

- А.П. Бирюков, И.В. Веялкин, Э.П. Коровкина, Ю.В. Орлов, Е.В. Васильев, И.Г. Дибиргаджиев**  
Сравнительный анализ показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями пациентов лечебно-профилактических учреждений ФМБА России и населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях Беларуси, и смертности от них 19
- К.Н. Бuzдалкин, Н.Г. Власова, А.В. Рожко**  
Ингаляционное поступление радионуклидов в зонах воздействия АЭС 29
- В.В. Евсеенко, В. Дроздович, А.В. Рожко, И.В. Веялкин, В.Ф. Миненко, Т.С. Кухта, С.Н.Трофимик, Р.И. Гракович, О.Н. Полянская, Л.С. Старостенко, Е. Кахун, М. Хэтч, М. Литтл, А.В. Бреннер, Е. Остроумова, К. Мабучи**  
Состояние здоровья и оценка доз, поглощенных в щитовидной железе, в белорусской когорте лиц, подвергшихся облучению внутриутробно и в раннем возрасте после аварии на ЧАЭС 36
- В.В. Кляус, Е.В. Николаенко, С.И. Сычик, О.М. Жукова**  
Разработка программы аварийного радиационного мониторинга вокруг Белорусской АЭС и АЭС сопредельных государств 47
- Е.В. Кравченко, Е.В. Санько-Счисленок, О.Н. Саванец, И.В. Жебракова, Р.Д. Зильберман, Н.А. Бизунок, Б.В. Дубовик**  
Влияние дипептида Pro-Gly на зоосоциальное поведение аутбредных и инбредных мышей 60

**Reviews and problem articles**

- A.V. Rozhko**  
Chernobyl disaster 35 years later: medical aspects
- V.M. Mitsura**  
The application of next-generation sequencing (NGS) in medicine

**Medical-biological problems**

- A.P. Biryukov, I.V. Veyalkin, E.P. Korovkina, Yu.V. Orlov, E.V. Vasiliev, I.G. Dibirgadzhiyev**  
Comparative analysis of cancer incidence and mortality rates of patients of therapeutic and preventive institutions of FMBA Russia and population living on radiactively contaminated territories of the Republic of Belarus
- K.N. Buzdalkin, N.G. Vlasova, A.V. Rozhko**  
Inhalation of radionuclides in the areas of nuclear power plant exposure
- V.V. Yauseyenko, V. Drozdovitch, A.V. Rozhko, I.V. Veyalkin, V.F. Minenko, T.S. Kukhta, S. Trofimik, R. Grakovitch, O.N. Polyanskaya, L. Starastsenka, E.K. Cahoon, M. Hatch, M.P. Little, A.V. Brenner, E. Ostroumova, K. Mabuchi**  
Assessment of health effects and reliability of radiation thyroid doses for belarusian persons exposed *in utero* and during early life to Chernobyl fallout
- V. Kliaus, A. Nikalayenka, S. Sychik, O. Zhukova**  
Development of the emergency radiation monitoring program around the Belarusian NPP and NPP of the neighboring states
- E.V. Kravchenko, E.V. Sanko-Chislenok, O.N. Savanets, I.V. Zhebrakova, R.D. Zilberman, N.A. Bizunok, B.V. Dubovik**  
Effect of the pro-gly dipeptide on the zosocial behavior of outbred and inbred mice

- |  |    |   |  |
|--|----|---|--|
| <b>В.А. Мельник</b><br>Типологические особенности формирования соматического статуса городских школьников  | 67 | <b>V.A. Melnik</b><br>Typological features of somatotic status formation of urban schoolchildren  |  |
| <b>Е.В. Снытков, В.Н. Кипень, С.Б. Мельнов</b><br>Роль генетического полиморфизма и межгенного взаимодействия в повышении вероятности развития патологической игровой зависимости                          | 72 | <b>E.V. Snytkov, V.N. Kipen, S.B. Melnov</b><br>Role of genetic polymorphism and inter-gene interference in increased probability of the pathological game dependence development                 |  |
| <b>О.П. Сергеева, Н.А. Артемова, Е.Н. Александрова</b><br>Противоопухолевая эффективность химиотерапии в условиях общей гипертермии в эксперименте <i>in vivo</i>  | 81 | <b>O.P. Sergeeva, N.A. Artemova, E.N. Alexandrova</b><br>Antitumor efficacy of thermochemotherapy <i>in vivo</i> experiment   |  |
| <b>В.А. Филонюк, В.В. Шевляков, Е.В. Чернышова, Г.И. Эрм, А.В. Буйницкая, С.А. Баранов</b><br>Токсиколого-гигиеническое обоснование безопасного производства и применения микробного препарата «Корнеплюс» | 88 | <b>V. Filanyuk, V. Shevlyakov, E. Chernyshova, G. Erm, A. Buinitskaya, S. Baranav</b><br>Toxicologo-hygienic substantiation of safe production and use of microbial preparation «Corneplus»       |  |
| <b>Л.Н. Эвентова, А.Н. Матарас, Г.Н. Евтушкова, Е.А. Дрозд, Н.Г. Власова</b><br>Методический подход к прогнозу доз облучения населения в ситуации существующего облучения                                  | 96 | <b>L.N. Eventova, A.N. Mataras, G. N. Evtushkova, E.A. Drozd, N. G. Vlasova</b><br>Methodological approach for predicting the exposure doses to the population in the existing exposure situation |  |

### ***Клиническая медицина***

### ***Clinical medicine***

- |   |     |   |  |
|---|-----|---|--|
| <b>А.Г. Булгак, И.Б. Моссе, О.В. Зотова, Т.С. Королева, Н.В. Николаева, А.Л. Гончар</b><br>Роль генетического полиморфизма в развитии инфаркта миокарда среди мужчин из Республики Беларусь | 102 | <b>A.G. Bulgak, I.B. Mosse, O.V. Zotova, T.S. Koroleva, N.V. Nikolaeva, A.L. Gonchar</b><br>The role of genetic polymorphism in the development of myocardial infarction in men from the Republic of Belaurus |  |
| <b>С.В. Зыблева</b><br>Особенности экспрессии рецепторов ранней и поздней активации Т-лимфоцитов у пациентов после трансплантации почки   | 113 | <b>S.V. Zybleva</b><br>Features of expression of receptors of early and late activation of T-lymphocytes in patients after kidney transplantation   |  |
| <b>А.В. Коротаев, Е.П. Науменко, Л.Е. Коротаева</b><br>Возможности диагностики и прогнозирования патологического ремоделирования миокарда левого желудочка                                  | 122 | <b>A.V. Korotaev, E.P. Naumenko, L.E. Korotaeva</b><br>Diagnostic and predictive capabilities pathological remodeling of the left ventricular myocardium  |  |

- М.В. Линков, И.В. Веялкин, Д.К. Новик, Н.Н. Усова**  
Эпидемиологическая характеристика множественной миеломы в Республике Беларусь за 2010-2019 годы 130
- Е.А. Полякова, Д.В. Остроушко, М.В. Стёганцева, И.Е. Гурьянова, Ю.В. Тимохова, М.В. Белевцев**  
Оценка содержания кольцевых молекул ДНК Т- и В-клеточного рецептора (TREC/KREC) у новорожденных различного гестационного возраста 135
- И.Г. Савастеева, Ю.И. Ярец, М.Г. Русаленко**  
Компоненты метаболического риска у молодого населения Гомельской области 143
- М.М. Шепетько, И.О. Стома**  
Пролонгированное выделение вируса SARS-CoV-2 при инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями 151
- Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко, О.П. Логинова**  
Особенности чувствительности к антимикробным лекарственным средствам изолятов бактерий, полученных из раневого отделяемого пациентов с обширными и локальными ранами 157

**Обмен опытом**

- Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Ю.И. Ярец, Ж.Н. Пугачева, Д.А. Близин, Л.А. Смирнова**  
Галектин-3 как маркер поражения почек при моноклональной гаммапатии неуточненного значения и множественной миеломе у жителей Гомельского региона Беларуси 168
- Э.В. Могилевец, П.В. Гарелик, Л.Ф. Васильчук, Р.Э. Якубцевич, И.Н. Невген**  
Трансъюгулярное портосистемное шунтирование в собственной модификации (Предварительное сообщение о серии случаев) 175

**Experience exchange**

- Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, Yu.I. Yarets, Zh.N. Pugacheva, D.A. Blizin, L.A. Smirnova**  
Galectin-3 as a marker of kidney damage in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in residents of the Gomel region of Belarus
- E.V. Mahiliavets, P.V. Harelik, L.F. Vasilchuk, R.E. Yakubceovich, I.N. Nevgen**  
Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in our own modification (Case series preliminary report)

## ПРИМЕНЕНИЕ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ (NGS) В МЕДИЦИНЕ

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

В обзоре представлены сведения об основных принципах и технологиях генного секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS). Обсуждается ряд современных работ, касающихся возможностей, принципов и этапов NGS, а также применения NGS в различных разделах медицины: генетические заболевания, онкологические болезни, фармакогенетика и фармакогеномика. Развитие NGS-технологий открывает новые перспективы персонализированной медицины.

**Ключевые слова:** секвенирование нового поколения, медицина, генетика, диагностика

### Введение

Технологии секвенирования (от лат. sequentia – последовательность) используются для определения первичной структуры биомакромолекул (нуклеиновых кислот, белков и полисахаридов). Секвенирование нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) позволяет установить их нуклеотидную последовательность и описать первичную структуру макромолекулы в текстовом виде. Таким образом можно изучить последовательности участков генов, целых генов, тотальной матричной РНК (мРНК) и даже полных геномов организмов [1].

Первые технологии секвенирования были предложены в конце 1970-х годов. Одним из первых методов являлось секвенирование по Сэнгеру, с помощью которого удалось определить некоторые мутации и первопричину генетических заболеваний человека. Метод способен идентифицировать короткие тандемные повторы и секвенировать отдельные гены, однако требует большого количества времени и позволяет обрабатывать только относительно короткие последовательности ДНК (до 1000 пар оснований) одновременно. Тем не менее, амбициозный проект «Геном человека», заверченный в 2003 году, осуществлялся именно на базе секвенаторов, работающих по методу Сэнгера. До сих пор этот метод является самым популярным и надежным [2].

За последние 20 лет методы секвенирования продолжали совершенствоваться. Применение новых технологий получения и обработки генетической информации позволило радикально снизить стоимость полногеномного секвенирования – с 10 млн. долларов США до 1000\$ и даже до 600\$ [2, 3].

«Секвенирование нового поколения» (next-generation sequencing, NGS), представляет собой технологию массового параллельного секвенирования (MPS, massive parallel sequencing) которое позволяет одновременно расшифровать большое количество участков генома. В ходе исследования могут анализироваться до сотен миллионов и миллиардов нуклеотидных последовательностей за один рабочий цикл, а отличительной особенностью этих методов является многократное прочтение анализируемой нуклеотидной последовательности [4, 5].

### Современные возможности NGS

Секвенирование нового поколения применяется как для анализа геномов организмов, для которых уже доступен референсный геном (ресеквенирование), так и для того, чтобы впервые расшифровать геном организма (секвенирование *de novo*). Эти задачи решаются по-разному. Для ресеквенирования применяют платформы, генерирующие большое количество коротких

фрагментов ДНК, которые при биоинформатическом анализе данных соотносятся с референсным (ранее отсеквенированным) геномом конкретного вида. Такие выравненные чтения могут использоваться для поиска однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNP), малых делеций и инсерций или других структурных изменений в геноме. Анализ нового генома, неопубликованного ранее (секвенирование *de novo*), ставит перед исследователем более сложные задачи по соединению единичных фрагментов в цельную последовательность, для чего необходимы многочисленные математические алгоритмы и огромные вычислительные мощности [4, 6].

Использование NGS в медицинских исследованиях можно условно разделить на следующие группы [7, 8]:

1) определение последовательности всей ДНК (полногеномное секвенирование – whole-genome sequencing, WGS);

2) определение последовательности белок-кодирующих участков генома (полноэкзомное секвенирование – whole-exome sequencing, WES);

3) определение последовательности интересующих генов (от «клинических экзомов», CES, которые включают около 5000 клинически значимых генов, до малых таргетных панелей, анализирующих 1-3 гена);

4) секвенирование транскриптома (РНК-секвенирование), которое часто используется в онкологии для классификации опухолей, нахождения неоантигенов, поиска новых химерных генов и т. д.

Геном человека составляет примерно  $3,2 \times 10^9$  пар нуклеотидов (п.н.). Кодирущая часть всех генов называется экзом, который у человека содержит около 20 тысяч генов и составляет примерно 1,5% от всего генома. При этом не менее 80-90% известных мутаций, вызывающих различные заболевания, происходят именно в этой области. Секвенирование экзома значительно дешевле и проще в обработке, однако с его помощью достаточно затруднительно на-

ходить крупные инсерции и делеции генов, а также большие генные перестройки [6].

Эпигеномика изучает совокупность эпигенетических модификаций генетического материала клетки, регулирующих активность генов. Существуют и так называемые постгеномные технологии, позволяющие оценивать изменения на уровне клетки, ткани или организма в целом: набор мРНК (транскриптомика), набор белков (протеомика), совокупность всех метаболитов (метаболомика) [9].

Открываются широкие перспективы персонализированной медицины, позволяющей индивидуально определять прогноз различных заболеваний, назначать соответствующее лечение. Геномные и постгеномные технологии уже начинают входить в повседневную клиническую практику [10, 11].

#### **Принципы и этапы осуществления секвенирования нового поколения**

Этапы NGS в общем представляют собой: 1) получение множества коротких фрагментов ДНК или молекул мРНК и лигирование адаптеров; 2) амплификация (умножение) этих коротких последовательностей; 3) получение библиотеки генов (т.е. набора фрагментов ДНК из данного образца) для последующего секвенирования; 4) высокопроизводительное прочтение нуклеотидных последовательностей в этом множестве генных фрагментов. Далее полученный массив данных обрабатывается на компьютере при помощи математических алгоритмов и сравнивается с образцами (референсными последовательностями генов) [1, 3, 4].

Геномные секвенаторы (приборы, на которых проводят секвенирование) для исследовательских и прикладных проектов выпускаются различными производителями, из которых в настоящее время шире всего представлены: Illumina, Thermo Fisher Scientific, Oxford Nanopore Technologies, Pacific Biosciences и другие [3, 11]. Они различаются по своим техническим характеристикам. Условно можно

сравнить производительность этих аппаратов по выходу секвенирования (суммарный размер произведенных сиквенс-данных, output), который измеряется в млн. или млрд. п.н. (англ. Mb, Gb) за определенное время. Следует отметить, что модельный ряд приборов для секвенирования совершенствуется весьма быстрыми темпами. На рынок секвенаторов в настоящее время выходят новые производители, среди которых BGI (Китай, [www.bgi.com](http://www.bgi.com)), Nebula Genomics (США, <https://nebula.org>), Axbio (США, Китай, [www.axbio.cn](http://www.axbio.cn)) и другие. Новые разрабатываемые методики секвенирования, в том числе основанные на иных технологиях, позволяют добиться миниатюризации, автоматизации, большей производительности приборов и удешевления процесса [11, 12].

Рассмотрим применение технологий NGS в медицине по следующим направлениям: генетические заболевания, онкологические болезни, фармакогенетика и фармакогеномика.

### **Генетические заболевания**

Известно большое количество наследственных заболеваний, которые нарушают качество жизни пациентов, приводя к инвалидизации и раннему летальному исходу. Отсутствие эффективных тестов затрудняет постановку диагноза, что влечет за собой невозможность корректного прогноза и соответствующего лечения. Применение секвенирования позволило установить генные дефекты для многих заболеваний и разработать специальные панели генотипирования [1, 2, 4].

По сравнению с традиционными методами тестирования ДНК, NGS гораздо более эффективно может выявлять генные и хромосомные aberrации. Тестирование на мутации при врожденных заболеваниях может включать целевое панельное, полное экзомное, полногеномное или секвенирование митохондриальной ДНК [13].

Таргетные панели для генов, ассоциированных с определенным клиническим фенотипом, обычно являются первой ли-

нией тестирования на наследственные расстройства, в то время как секвенирование всего экзома зарезервировано для случаев, когда таргетное тестирование было неинформативным. Такие таргетные панели включают от нескольких до сотен генов, наборы которых могут различаться в зависимости от лаборатории. Их применение возможно для широкого спектра наследственных заболеваний, таких как иммунодефициты, синдромы недостаточности костного мозга, слепота, глухота, митохондриальные расстройства, почечные расстройства, неврологические расстройства, заболевания соединительной ткани, кардиомиопатии и синдромы предрасположенности к раку, и прочих. Тестирование всего экзома часто включает в себя тестирование ребенка и обоих родителей, для облегчения интерпретации результатов. Кроме того, технологии NGS используются для анализа бесклеточной фетальной ДНК в крови беременной женщины, что позволяет эффективно выявлять генные нарушения у плода и избежать инвазивных процедур [11, 13, 14].

Генетическое исследование индивидуальных геномов, кроме научных и медицинских, имеет целый ряд этических и нормативных проблем, которые активно обсуждаются в последнее время [15].

### **Онкологические болезни**

Злокачественные опухоли сейчас рассматриваются как геномное заболевание, и выявление характерных геномных aberrаций при раке стало неотъемлемой частью так называемой точной («прецизионной») медицины. NGS можно использовать для идентификации различных геномных изменений, включая SNP, инсерции/делеции, мутации онкогенов и генов-супрессоров опухоли, и гибридные гены при гематологических или солидных злокачественных новообразованиях [14, 16].

Области применения секвенирования в онкологии включают скрининг или диагностику рака, мониторинг прогрессирования или рецидива и подбор терапии для пациента с известным диагнозом рака [17].



Хотя доступность секвенирования всего генома, экзома или транскриптома увеличивается, целевое секвенирование генов является методом выбора в клинических лабораториях для диагностики рака. Небольшие панели NGS (<50 генов) могут применяться для конкретных видов рака, таких как острый миелоидный лейкоз или рак молочной железы. Любой данный ген в пределах панели может быть полностью или только частично секвенирован (например, клинически значимые участки, «горячие точки»). Секвенирование всего экзома и всего генома в настоящее время не используется в практике для тестирования онкологии [11, 17].

В настоящее время во многих странах NGS тестирование уже включено в протоколы диагностики различных видов рака. Именно молекулярно-генетическая характеристика опухоли определяет последующее лечение таргетными препаратами. Пример – Oncomine Dx Target Test, разработанный компанией Thermo Fisher (США), который был первым диагностическим тестом такого рода, одобренным FDA США в июне 2017 года. Этот тест одновременно оценивает варианты в 23 генах, связанных с немелкоклеточным раком легкого и его результаты используются для специфической таргетной терапии [18].

Так, исследователями из США было показано, что тестирование NGS панелей имело клиническое значение в 88,7% случаев лейкозов / лимфом, 90,6% опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и 62,6% солидных опухолей у детей [19]. Во Франции анализы NGS повлияли на изменение схемы лечения (назначение таргетных препаратов) у 20% пациентов [20].

Неоднородность рака, ограниченное количество образцов биопсии рака и инвазивные процедуры – вот некоторые из проблем молекулярной диагностики и мониторинга солидных опухолей [11, 17].

Перспективным направлением является применение NGS для тестирования циркулирующей опухолевой ДНК в крови или других биологических жидкостях. Это

исследование часто называют «жидкой биопсией». В частности, ее можно применять для мониторинга минимальной остаточной болезни – выявления небольшого числа раковых клеток, которые остаются в организме в процессе или после лечения опухоли. Данные методики могут также использоваться для мониторинга болезни в реальном времени, выбора терапии и диагностики рака на ранних стадиях заболевания [21].

### **Фармакогенетика и фармакогеномика**

Индивидуальные различия в ответе на медикаменты могут быть результатом вариаций генов, контролирующих фармакокинетику или фармакодинамику лекарственных средств. Индивидуальные различия в абсорбции, распределении, метаболизме и выведении лекарств приводят к изменениям фармакологических эффектов, генетические вариации в генах-мишенях лекарственного средства будут влиять на концентрацию лекарственного средства, необходимую для оптимального ответа на лекарственный препарат. Фармакогенетические исследования были сосредоточены на генах, кодирующих ферменты, метаболизирующие лекарства, транспортные белки и мишени для лекарств (часто называемые фармакогенами), с учетом влияния других лекарств и факторов окружающей среды [10, 22].

Фармакогенетика известна как исследование наследственной изменчивости ответа на лекарственные препараты, тогда как фармакогеномика понимается как более всеобъемлющий, общегеномный подход к ответу на лекарства. На сегодняшний день изучено большое количество SNP, влияющих на метаболизм медикаментов. Это, например, изменчивость в генах цитохрома P450s, глутатионтрансферазы, UDP-глюкуронозилтрансферазы, витамин К-редуктазы (VKORC1), β-адренорецепторов 1 и 2 (ADRB1 и 2) и других [22].

На основе исследований фармакогенетики разрабатываются рекомендации по лекарственной терапии, учитывающие различные дозы и схемы применения ле-

карственных средств для лиц с различным генотипом. Клинические рекомендации по назначению лекарств на основе генотипа пациентов доступны онлайн (например, ресурс [cricrgx.org](http://cricrgx.org)). В рекомендации уже включены более 30 препаратов, включающие антикоагулянт варфарин и антиагрегант клопидогрель, снижающий уровень холестерина симвастатин, иммунодепрессанты азатиоприн и меркаптопурин, противовирусный препарат абакавир, лекарство от подагры аллопуринол и противоэпилептический карбамазепин. Многие производители этих лекарств уже включили фармакогенетические маркеры в инструкции по применению препаратов. Список этих маркеров продолжит пополняться по мере накопления новых данных [22, 23].

Редкие вариации метаболизма лекарств и генов ответа составляют еще не выявленную часть индивидуальных различий в лекарственной терапии. NGS представляет собой многообещающую новую технологию, позволяющую быстро, экономично и всесторонне прогнозировать фенотипы отдельных лекарств у пациентов и, таким образом, более адекватно корректировать дозы на основе генотипа [4, 22].

### **Заключение**

NGS – это революционная технология, открывающая новые возможности для медицины. Многие клинические лаборатории уже внедрили технологию NGS для диагностики генетических нарушений, геномного профилирования для точной онкологии и подбора адекватной лекарственной терапии. Однако остаются и не до конца нерешенные вопросы в анализе, интерпретации и хранении данных. Кроме того, на сегодняшний день внедрение NGS в клинико-диагностических лабораториях требует значительных ресурсов, что зачастую непозволительно дорого для многих небольших лабораторий. Предполагается, что применение геномного секвенирования будет расширяться, решая все большее количество диагностических и лечебных задач в различных отраслях медицины.

### **Библиографический список**

1. Аникаев, А.Ю. Применение секвенирования нового поколения (NGS) в клинической практике / А.Ю. Аникаев, А.М. Ломоносов // Лабораторная служба. – 2014. – №1. – С.32-36
2. Heather, J.M. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA / J.M. Heather, B. Chain // Genomics. – 2016. – Vol. 107, N1. – P. 1-8. doi: 10.1016/j.ygeno.2015.11.003
3. Поколения методов секвенирования ДНК (обзор) / А. Г. Бородин, [и др.] // Научное приборостроение. – 2020. – Т. 30, № 4. – С.3-20
4. Yohe, S. Review of clinical next-generation sequencing / S. Yohe, B. Thyagarajan // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2017. – Vol. 141, N11. – P.1544-1557. doi: 10.5858/arpa.2016-0501-RA.
5. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). / О.П. Рыжкова [и др.] // Медицинская генетика – 2019. – Т. 18, №2. – С. 3-23
6. Opportunities and challenges of whole-genome and -exome sequencing / B.-S. Petersen [et al.] // BMC Genet. – 2017. – Vol. 18, N1. – 14. doi: 10.1186/s12863-017-0479-5.
7. Бархатов, И.М. Секвенирование нового поколения и области его применения в онкогематологии / И.М. Бархатов, А.В. Предеус, А.Б. Чухловин // Онкогематология. – 2016. – Т. 11, №4. – С.56-63
8. Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit / R.Z. Haysams [et al.] // Genomic Medicine. – 2020. – Vol. 5. – P.56; doi: 10.1038/s41525-020-00164-7
9. Chiu, Ch.Y. Clinical metagenomics / Ch.Y. Chiu, S.A. Miller // Nature Rev. Genetics. – 2019. – Vol. 20. – P.341-355
10. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы / И.И. Дедов [и др.] // Вестник РАМН. – 2012. – № 12. – С. 4-12
11. Application of next generation sequencing in laboratory medicine / Y. Zhong

- [et al.] // *Ann. Lab. Med.* – 2021. – Vol. 41, N1. – P.25-43. doi: 10.3343/alm.2021.41.1.25.
12. Comparative analysis of sequencing technologies for single-cell transcriptomics / K.N. Natarajan [et al.] // *Genome Biol.* – 2019. – Vol. 20. – P. 70.
13. Next generation sequencing and bioinformatics analysis of family genetic inheritance / A.M. Kanzi [et al.] // *Front. Genet.* – 2020. – Vol. 11. – P. 544162.
14. A systematic literature review of whole exome and genome sequencing population studies of genetic susceptibility to cancer / M. Rotunno [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2020. – Vol. 29. – P.1519-1534.
15. Cracking the code of human diseases using next-generation sequencing: applications, challenges, and perspectives / V. Precone [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 161648.
16. Erikainen, S. Contested futures: envisioning «Personalized», «Stratified», and «Precision» medicine / S. Erikainen, S. Chan // *New Genet. Soc.* – 2019. – Vol. 38, No 3. – P. 308-330.
17. Sabour, L. Clinical applications of next-generation sequencing in cancer diagnosis / L. Sabour, M. Sabour, S. Ghorbian // *Pathol. Oncol. Res.* – 2017. – Vol. 23, N2. – P.225-234. doi: 10.1007/s12253-016-0124-z.
18. A targeted high-throughput next-generation sequencing panel for clinical screening of mutations, gene amplifications, and fusions in solid tumors / R. Luthra [et al.] // *J. Mol. Diagn.* – 2017. – Vol. 19. – P.255-264.
19. Clinical utility of custom-designed NGS panel testing in pediatric tumors / L.F. Surrey [et al.] // *Genome Med.* – 2019. – Vol. 11. – P.32
20. Impact of next generation sequencing on clinical practice in oncology in France: better genetic profiles for patients improve access to experimental treatments / S. Coquerelle [et al.] // *Value Health.* 2020. – Vol. 23, N7. – P. 898-906. doi: 10.1016/j.jval.2020.03.005.
21. Targeting minimal residual disease: a path to cure? / M.R. Luskin [et al.] // *Nat. Rev. Cancer* – 2018. – Vol. 18. – P. 255-263.
22. Schwarz, U.I. The role of next-generation sequencing in pharmacogenetics and pharmacogenomics / U.I. Schwarz, M. Gulilat, R.B. Kim // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2019. – Vol. 9. – P. a033027
23. Orrico, K.B. Basic concepts in genetics and pharmacogenomics for pharmacists // K.B. Orrico // *Drug Target Insights.* – 2019. – Vol. 13. – P.1177392819886875.

**V.M. Mitsura**

### **THE APPLICATION OF NEXT-GENERATION SEQUENCING (NGS) IN MEDICINE**

In this review, the basic principles and technologies of next-generation sequencing (NGS) are presented. A number of modern references concerning principles and stages of NGS, as well as the use of NGS in various branches of medicine: genetic diseases, oncological diseases, pharmacogenetics and pharmacogenomics, are discussed. The development of NGS technologies opens up new perspectives for personalized medicine.

**Key words:** *next-generation sequencing, medicine, genetics, diagnostics*

*Поступила 16.03.21*