

О.П. Дрибноходова, К.О. Миронов, Е.А. Поздышева,  
М.А. Винокуров, В.И. Корчагин, В.Г. Акимкин



Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

# Комплекс методик для молекулярной диагностики в онкологии

Определение герминалных мутаций и полиморфизмов, влияющих на процессы онкогенеза, может использоваться в профилактической медицине для выявления лиц, имеющих повышенный риск заболевания, оптимизации скрининговых и профилактических программ, а также в медико-генетическом консультировании. Поиск герминалных и соматических мутаций в опухолях необходим для подтверждения и уточнения диагноза, выбора лекарств и тактики ведения пациента, прогнозирования течения заболевания и мониторинга эффективности его лечения. Изучение индивидуальных фармакогенетических особенностей организма может быть полезно для выбора оптимальной дозировки лекарств и подбора их комбинаций, а также для оценки риска развития побочных реакций. В Центральном НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора разработан комплекс методик для качественного определения герминалных мутаций, приходящих к наследственным опухолевым синдромам, и генетических полиморфизмов, ассоциированных с повышенным риском развития злокачественных новообразований и эффективностью применения лекарств, а также для количественного определения доли мутантного аллеля при соматических мутациях, которые могут использоваться для решения клинических задач в онкологической практике.

**Ключевые слова:** онкогенетика, соматические мутации, герминалные мутации, генетическая предрасположенность, фармакогенетика

**Для цитирования:** Дрибноходова О.П., Миронов К.О., Поздышева Е.А., Винокуров М.А., Корчагин В.И., Акимкин В.Г. Комплекс методик для молекулярной диагностики в онкологии. Вестник РАМН. 2024;79(6):481–489. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17937>

## Введение

Онкологические заболевания являются одной из главных проблем современного здравоохранения. В России в 2021 г. было выявлено 580 415 новых случаев и зарегистрировано 278 992 смертей от злокачественных новообразований, распространенность онкологических заболеваний составила 2690,5 на 100 тыс. населения [1]. Возникновение и течение многих злокачественных опухолей связано с генетическими факторами, такими как герминалные мутации, приводящие к наследственным опухолевым синдромам, соматические мутации, ассоциированные со спорадическими опухолями, и генетические полиморфизмы, в первую очередь одноклеточные полиморфизмы (ОНП), мо-

дифицирующие влияние других онкогенных факторов. Генетический профиль опухоли и организма пациента необходимо учитывать при выборе тактики лечения и оценки прогноза заболевания. Исследование многих соматических и герминалных мутаций включено в инструкции к таргетным противоопухолевым препаратам в качестве показания или противопоказания к назначению. Фармакогенетические исследования позволяют подбирать наиболее эффективную и безопасную для пациента схему применения лекарств и их комбинаций [2–6]. В связи с этим важным направлением молекулярной диагностики в онкологии является определение герминалных и соматических мутаций и ОНП, связанных или ассоциированных с онкогенезом и ответом на терапию.

**O.P. Dribnokhodova, K.O. Mironov, E.A. Pozdysheva, M.A. Vinokurov, V.I. Korchagin, V.G. Akimkin**

Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

## The Set of PCR-Based Laboratory Methods for Molecular Diagnostics in Oncology

*The development of accessible and sensitive methods for mutations analysis leading to tumor and for evaluation of patients' individual genetic characteristics is essential for molecular genetic studies both in clinical and epidemiological research. The Central Research Institute of Epidemiology has developed a set of techniques for the qualitative detection of germinal mutations and single nucleotide polymorphisms, as well as for the quantification of the mutant alleles of somatic mutations using pyrosequencing and real-time PCR. The methods allow identifying the most common mutations in the Russian Federation in the BRCA1, BRCA2, NBN, and CHEK2 genes, responsible for hereditary tumor syndromes, and polymorphisms in the TTC34, MIR146A, CYP1A1, MICA, PAX8, MTHFR, HLA-DQB1, and HLA-DQA1 genes associated with an increased risk of cervical cancer, and in genes involved in drug biotransformation. Quantitative methods are designed to determine somatic mutations in the BRAF, KRAS, HRAS, NRAS, JAK2, MPL and CALR genes in the solid tumors and in hematology. The developed set of scientific and diagnostic techniques is being employed for analysis of genetic polymorphisms and mutations in Russian population. Some of the techniques are available as reagent kits and are used in practice.*

**Keywords:** генетическая предрасположенность, наследственная раковая синдром, фармакогенетика, мутации, одноклеточные полиморфизмы

**For citation:** Dribnokhodova OP, Mironov KO, Pozdysheva EA, Vinokurov MA, Korchagin VI, Akimkin VG. The Set of PCR-Based Laboratory Methods for Molecular Diagnostics in Oncology. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(6):481–489. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17937>

Выбор оптимального метода для определения мутаций и полиморфизмов зависит от конкретной клинической задачи. Чаще всего применяются методы, основанные на ПЦР в режиме реального времени, имеющие высокую чувствительность, и на секвенировании, позволяющие детектировать и определять как уже известные, так и новые нуклеотидные варианты [7–9].

Разработка доступных высокочувствительных методик, позволяющих выявлять мутации, приводящие к развитию опухоли или возникающие на фоне лечения, и определять индивидуальные генетические особенности организма пациента, необходима для обеспечения возможности проведения молекулярно-генетических исследований как в клинической онкологической практике, так и в эпидемиологических и научных исследованиях.

Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора — один из крупнейших в России высокотехнологичных импортозамещающих биотехнологических предприятий по производству современных изделий для молекулярной диагностики, которые применяются в различных областях научных и клинических исследований [10].

### Определение герминальных мутаций

482

Генетическая предрасположенность — важный фактор риска развития рака молочной железы и рака яичников. К наследственным формам относится до 15–25% случаев рака яичников и 5–10% случаев рака молочной железы. К настоящему времени идентифицирован и достаточно хорошо изучен ряд генов, мутации в которых приводят к данным заболеваниям [11].

Герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* ассоциированы с повышенным риском развития рака молочной железы, рака яичников, а также ряда других онкологических заболеваний, таких как рак поджелудочной железы и рак предстательной железы. Для синдрома *BRCA*-ассоциированного наследственного рака молочной железы и яичников характерны высокий риск развития первично-множественных и повторных опухолей, а также высокая чувствительность к PARP-ингибиторам и ДНК-повреждающим агентам. В российской популяции чаще всего встречается мутация 5382insC в гене *BRCA1* (55–80% всех мутаций), также часто встречаются мутации 4153delA, 300T>G, 185delAG, 2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT в гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2*. Определение этих мутаций входит в рекомендации по генетическому тестированию на наследственную предрасположенность к наследственному раку и во многие панели генетического тестирования [11–13].

Мутации в гене *CHEK2* приводят к развитию синдрома Ли–Фраумени второго типа и возникновению онкологической патологии различной локализации, чаще всего рака молочной железы. Мутации в гене *NBN* в гомозиготном состоянии приводят к развитию синдрома Ниймен-гена, повышенной чувствительности к ионизирующему излучению и предрасположенности к онкологическим заболеваниям, особенно лимфомам. Данные о предрасположенности гетерозиготных носителей к раку молочной железы и яичников в настоящее время противоречивы [11, 14–16].

Методики для определения мутаций 5382insC (rs80357906), 4153delA (rs80357711), 300T>G (C61G, rs28897672), 2080delA (rs80357522) и 185delAG (rs80357914) в гене *BRCA1* и мутации 6174delT (rs80359550) в гене *BRCA2* методом пиросеквенирования имеют регистрационное удостоверение и успешно применяются на практике [17–19].

Также для определения мутаций 5382insC, 4153delA, 300T>G, 185delAG, 3819delGTAAA (rs80357609) и 3875delGTCT (rs80357868) в гене *BRCA1*, 6174delT в гене *BRCA2*, 1100delC (rs555607708) в гене *CHEK2* и 657delG(T)4 (rs587776650) в гене *NBN* разработаны методики, основанные на ПЦР в режиме реального времени (рис. 1).

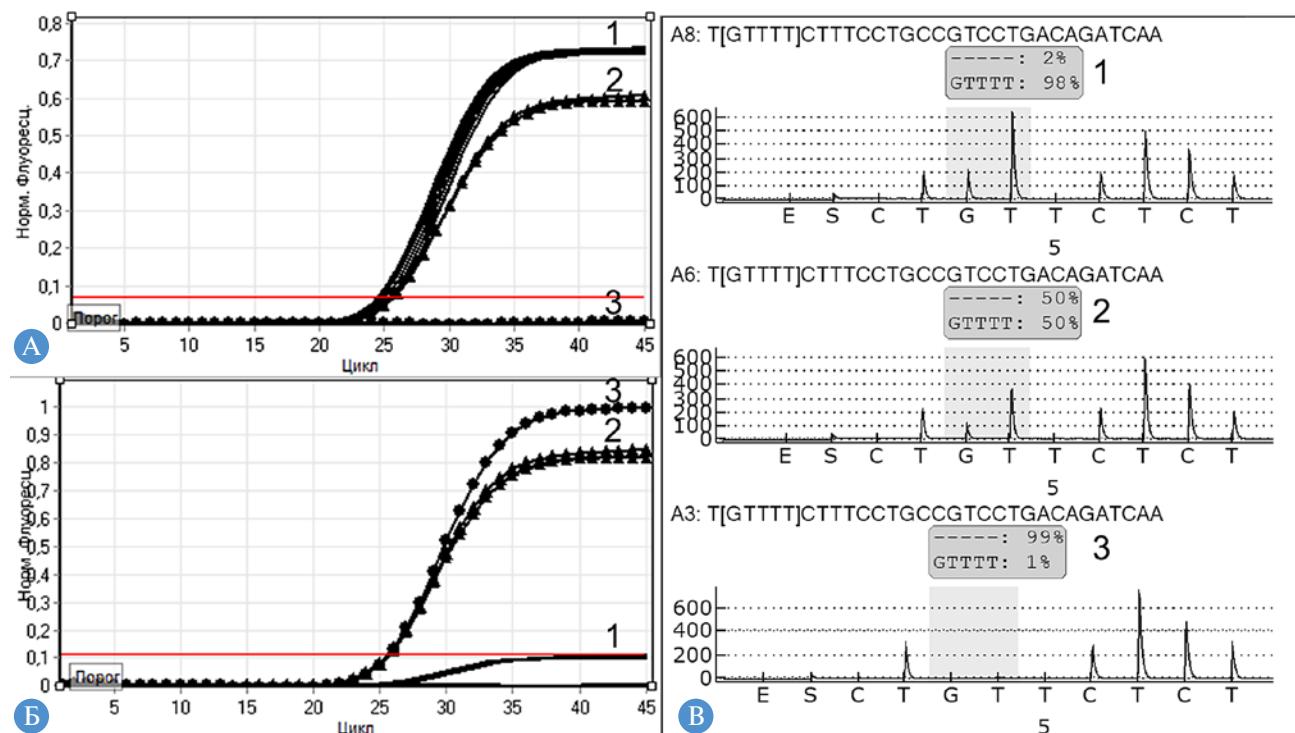
Выявление этих мутаций у онкологических пациентов может служить для подтверждения диагноза синдрома наследственного рака молочной железы и яичников, выбора оптимального лечения и оценки риска развития повторных опухолей. Диагностика наследственных опухолевых синдромов до развития заболевания позволяет проводить медико-генетическое консультирование, оптимизировать скрининг и выполнять своевременную профилактику для лиц, относящихся к группе высокого риска развития онкологических заболеваний [11, 12].

### Определение соматических мутаций в солидных новообразованиях

Одним из наиболее изученных сигнальных путей, нарушение которых приводит к развитию онкологических заболеваний, является сигнальный путь MAPK/ERK, который участвует в регуляции пролиферации, апоптоза и способности клеток к дифференцировке. Нарушение пути MAPK/ERK лежит в основе значительной части наиболее распространенных онкологических заболеваний. Активирующие соматические мутации в генах *KRAS*, *HRAS* и *NRAS* выявляются в 20–30% всех злокачественных новообразований, мутации гена *BRAF* — в 6–8% [20]. Для отдельных типов опухолей, таких как меланома, рак толстого кишечника, щитовидной железы, частота мутаций в этих генах намного выше. При этом частота и спектр наблюдаемых мутаций для разных опухолей сильно отличаются, например, мутации в 600-м кодоне *BRAF* характерны для папиллярного рака щитовидной железы, а K601E и мутации в генах *RAS* — для фолликулярных опухолей и фолликулярного варианта папиллярного рака, что позволяет использовать определение этих мутаций для уточнения диагноза при неопределенном цитологическом заключении тонкоигольной аспирационной биопсии [21–24].

Разработанный комплекс методик для определения соматических мутаций методом пиросеквенирования позволяет определять все клинически значимые мутации в 592–601-м кодонах гена *BRAF*, 12-м и 13-м кодонах гена *KRAS*, 12-м, 13-м и 61-м кодонах генов *HRAS* и *NRAS* и количественно измерять долю мутантного аллеля. Методики обеспечивают достаточную чувствительность для выявления частых мутаций в 600-м и 601-м кодонах гена *BRAF*, позволяют их дифференцировать, а также определять редкие мутации в секвенируемых участках генов [8, 25–27].

Наличие мутаций в этих генах ассоциировано с резистентностью опухоли к таргетным препаратам, направленным на ингибирование предшествующих компонентов сигнального пути MAPK/ERK (например, ингибиторам EGFR при раке легкого и толстого кишечника), и с чувствительностью опухоли к препаратам, специфически ингибирующими мутантные варианты белка (например, к ингибиторам мутантного *BRAF* и комбинациям ингибиторов *BRAF* и *MEK* при наличии мутаций в гене *BRAF*), что делает необходимым определение мутацион-



**Рис. 1.** Пример выявления мутации 657delG(T)4 (rs587776650) в гене *NBN*: А — результаты ПЦР в режиме реального времени по каналу Green (детектируется аллель без мутации, 657G(T)4); Б — результаты ПЦР в режиме реального времени по каналу Yellow (детектируется мутация, 657delG(T)4); В — результаты пиросеквенирования. Анализируемые образцы: 1 — мутация 657delG(T)4 не обнаружена, генотип 657G(T)4/657G(T)4; 2 — мутация 657delG(T)4 обнаружена в гетерозиготном состоянии, генотип 657G(T)4/657delG(T)4; 3 — мутация 657delG(T)4 обнаружена в гомозиготном состоянии, генотип 657delG(T)4/657delG(T)4

ного статуса опухоли для выбора терапии [5, 24, 28, 29]. В ряде случаев требуется определять не только наличие мутации, но и ее тип, ингибиторы мутантного *BRAF* более эффективны в отношении мутации 600-го кодона, а препарат соторасиб специфически ингибирует белок KRAS с мутацией G12C и неактивен в отношении других мутаций [24, 30, 31].

Также для ряда опухолей было показано, что наличие мутаций в 600-м кодоне гена *BRAF* и мутаций в генах *RAS* ассоциировано с более агрессивным фенотипом опухоли и более высоким риском рецидива и метастазирования, что может использоваться при выборе тактики лечения и прогнозировании течения заболевания [24, 28–30].

### Определение соматических мутаций в онкогематологии

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения и клиническими рекомендациями для диагностики Ph-негативных хронических миелопролиферативных заболеваний (Ph-МПЗ), к которым относятся истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз, обязательным диагностическим критерием является выявление драйверных соматических мутаций в генах *JAK2*, *MPL* и *CALR* [32, 33]. Выявление драйверных соматических мутаций свидетельствует о клональной природе патологического процесса, что позволяет дифференцировать нозологию Ph-МПЗ от ряда других миелоидных неоплазий, вторичных эритроцитозов и тромбоцитозов, а также прогнозировать течение болезни и вести мониторинг лечения. Доля пациентов с истинной полицитемией, у кото-

рых выявляется мутация V617F в 14-м экзоне гена *JAK2*, достигает 96%, еще у 2% наблюдаются мутации в 12-м экзоне. Мутации гена *CALR* наблюдаются у 67–88% пациентов с эссенциальной тромбоцитемией и первичным миелофиброзом и практически не встречаются у пациентов с истинной полицитемией.

Комплекс разработанных методик и алгоритмов дифференцирования и количественной оценки аллельной нагрузки обнаруженной мутации позволяет выявлять и определять количественно как самые частые, так и редкие мутации, характерные для Ph-МПЗ: мутации в 531–547-м и 617-м кодонах гена *JAK2*, в 505–519-м кодонах гена *MPL* и в 367–385-м кодонах гена *CALR*. Предел аналитической чувствительности данных методик, основанных на пиросеквенировании, составил 3–5%, что достаточно для лабораторной диагностики Ph-МПЗ, поскольку при первичном выявлении клинически развернутого миелопролиферативного заболевания уровень аллельной нагрузки драйверных мутаций, как правило, превышает 5%. В случае необходимости детекции мутантных аллелей на фоне избыточной концентрации интактной ДНК возможно использование модификации методик, основанной на аллель-специфической ПЦР [34–37].

Разработанный комплекс методик позволяет достаточно быстро и надежно выявлять любые варианты соматических мутаций, которые могут встречаться на секвенируемых участках 12-го экзона гена *JAK2*, 10-го экзона гена *MPL* и в 9-м экзоне гена *CALR*, в том числе ранее неописанных, проводить мониторинг количественной оценки аллельной нагрузки в динамике развития заболевания, а также подтверждать мутации, определенные с использованием других основанных на ПЦР методов детекции аллелей [38–41].

## Генетические полиморфизмы, влияющие на риск развития онкологических заболеваний (на примере рака шейки матки)

Предрасположенность к онкологическим заболеваниям определяется взаимодействием факторов окружающей среды и индивидуальной генетической предрасположенности, которая складывается из действия генов, ассоциированных с повышенным риском определенных видов рака, и полиморфизмов, модифицирующих воздействие других онкогенных факторов.

В основе развития рака шейки матки (РШМ) лежит инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска. Тем не менее у ВПЧ-положительных женщин частота РШМ составляет всего 0,015%, что позволяет предполагать наличие генетической предрасположенности к данному заболеванию [42]. На роль факторов, модифицирующих риск развития онкологии, рассматривается большое количество различных генов-кандидатов. По результатам метаанализа исследований по полногеномному скринингу ассоциаций (GWAS) и исследований «случай–контроль» наиболее статистически значимую взаимосвязь у европеоидов показали следующие ОНП: rs138446575 в гене *TTCS4*; rs55986091 в *HLA-DQB1*; rs2910164 в *MIR146A*; rs1048943 в *CYP1A1*; rs2516448 в *MICA*; rs9271898 в *HLA-DQAI*; rs73728618 в *HLA-DQAI*; rs10175462 в *PAX8*; rs1801133 в *MTHFR*; rs4646903 в *CYP1A1* [43].

При репликации результатов на российской популяции rs55986091 в *HLA-DQB1* также показал устойчивую статистически значимую ассоциацию как с развитием РШМ, так и с дисплазиями высокой степени (CIN2, CIN3). Показан протективный эффект аллеля rs55986091-А: показатель отношения шансов при сравнении ВПЧ-отрицательных женщин и женщин с РШМ был равен 0,4 (95%-й ДИ: 0,25–0,65) [44].

Полученные данные о наследственных изменениях наряду с другими факторами дадут возможность учесть повышенный риск заболевания для каждого конкретного пациента.

Результаты генетического анализа, определяющего риск развития РШМ и тяжелой дисплазии, могут быть использованы вместе с данными других исследований, таких как анализ на ВПЧ и цитологическое исследование, в процессе скрининга РШМ. Это поможет оценить индивидуальный риск, выявить группы риска и скорректировать периодичность проведения цервикального скрининга.

Однако важно понимать, что даже при суммарно низком генетическом риске не исключается возможность развития онкологии, так как наличие аллеля, ассоциированного с заболеванием, не является основанием для постановки диагноза. Поэтому оценка генетического риска может быть полезна только в сочетании с другими факторами, такими как длительность инфекции, возраст, инфекции, передаваемые половым путем, курение и др. [45]. Лечащий врач может использовать эту информацию при определении дальнейшей тактики ведения пациентки, учитывая все эти факторы, а также получить согласие и информировать пациентку о возможных рисках и последствиях [46].

В настоящее время разрабатывается программное обеспечение для комплексной оценки риска онкологических заболеваний шейки матки. Также проводятся исследования для подтверждения полученных результатов на других группах населения, проживающих на территории Рос-

сийской Федерации. Аналогичный подход может быть использован для определения риска других видов рака.

## Фармакогенетические исследования

Реакция организма на применение различных лекарств в значительной степени зависит от его генетических особенностей, таких как состояние систем биотрансформации и особенности белков-транспортеров, определяющих основные параметры фармакокинетики. В настоящее время для многих препаратов разработаны клинические рекомендации по особенностям дозировки и применения лекарств в зависимости от генетических факторов [5].

Разработанный комплекс методик позволяет определять методом пиросеквенирования ОНП в генах первой и второй фаз биотрансформации (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP4F2*, *NAT2*, *EPHX1*, *GSTM1*, *TPMT*, *UGT1A1*), влияющих на активность кодируемых этими генами ферментов, а также полиморфизмы в генах белков-транспортеров *ABCB1* и *ABCG2*.

Гены семейства цитохрома Р450 кодируют ряд ферментов, которые участвуют в метаболизме широкого спектра лекарственных препаратов, в том числе используемых в онкологической практике. Многие ОНП в этих генах ассоциированы с уровнем активности соответствующих ферментов, что может влиять на скорость метаболизма их субстратов. Например, *CYP2D6* преобразует анальгетики трамадол и кодеин в активные метаболиты. У носителей неактивных аллелей *CYP2D6* при назначении стандартной дозы может наблюдаться недостаточная эффективность препарата, в то время как при наличии аллелей с повышенной активностью повышен риск тяжелых побочных эффектов, в связи с чем рекомендуется избегать назначения этих препаратов у таких пациентов [5].

Методика для определения количества ТА-повторов в промоторе гена *UGT1A1* позволяет определять аллели с 5, 6, 7 и 8 ТА-повторами (rs8175347). Увеличение числа повторов приводит к снижению эффективности транскрипции и уровня экспрессии фермента, может быть причиной развития гипербилирубинемии и приводить к повышенному риску развития нежелательных лекарственных реакций при назначении ряда лекарственных препаратов, например атазанавира и белиностата, что требует корректировки стартовой дозы. Определение этого полиморфизма используется для дифференциальной диагностики гипербилирубинемий и подтверждения диагноза синдрома Жильбера. Генотип по rs8175347 рекомендуется учитывать при назначении препаратов, ингибирующих UGT1A1, так как это может вызывать усиление побочных эффектов от метаболизируемых этим ферментом лекарств, повышение уровня билирубина и усиление симптоматики синдрома Жильбера [5, 47–50].

Нарушение активности системы биотрансформации приводит к повышенному риску развития нежелательных лекарственных реакций или снижению эффективности терапии, а также должно учитываться при одновременном назначении препаратов, влияющих на активность ферментов и ими метаболизируемых.

Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1*, — один из важнейших транспортеров ксенобиотиков и в том числе многих лекарственных препаратов. Он участвует во всасывании, распределении в организме и экскреции

## Разработки ЦНИИ Эпидемиологии для онкогенетики

Направление исследований	Наборы реагентов и методики	Публикации
Определение герминальных мутаций	«BRCA-скрин» (9)* «АмплиСенс BRCA1-FL»** «АмплиСенс NBS-FL»** «АмплиСенс CHEK2-FL»**	[18, 19, 52]
Определение соматических мутаций в солидных новообразованиях	Методики для определения мутаций в генах <i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> , <i>HRAS</i> и <i>NRAS</i>	[8, 25–27]
Определение соматических мутаций в онкогематологии	«ТРОМБО-скрин» (8)*. Методики для определения мутаций в генах <i>JAK2</i> , <i>MPL</i> и <i>CALR</i>	[34–36, 40, 53]
Полиморфизмы, влияющие на риск развития онкологических заболеваний	Методика для определения полиморфизма в гене <i>HLA-DQB1</i> . Методика для определения гаплотипа <i>JAK246/1</i>	[43, 44, 54]
Фармакогенетические исследования	«ФАРМА-скрин-1» (16)* «ФАРМА-скрин-2а» (17)* «ФАРМА-скрин-2б» (18)* «ФАРМА-скрин-транспорт» (19)* «ФАРМА-скрин-Варфарин» (20)* «ФАРМА-скрин-Иматиниб» (21)* «АмплиСенс Пироскирин UGT1A1-скрин»***	[47, 48, 51, 55, 56]

\*Формы комплектации набора реагентов «АмплиСенс Пироскирин» — регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13246 от 19.03.2012, в скобках указан номер формы комплектации.

\*\*Набор реагентов проходит процедуру регистрации.

\*\*\*Регистрационное удостоверение № РЗН 2016/4339 от 28.06.2016, № РЗН 2016/4339 от 17.10.2022.

485

лекарств и является одним из важнейших компонентов гематоэнцефалического барьера. Полиморфизмы в генах белков-транспортеров могут влиять на их уровень экспрессии и субстратную специфичность, снижение их эффективности или повышение риска побочных эффектов, а также предрасположенность к развитию различных заболеваний, в том числе онкологических [5, 51].

Фармакогенетическое тестирование может применяться во всех областях медицины для выбора наиболее эффективных и безопасных для конкретного пациента препаратов, подбора оптимальной дозировки, оценки и снижения риска возможных нежелательных лекарственных реакций, предсказания лекарственных взаимодействий при одновременном назначении нескольких лекарственных средств.

## Заключение

Комплекс разработанных методик для качественного определения герминальных мутаций и генетических полиморфизмов, а также количественного определения доли мутантного аллеля соматических мутаций с использованием пиросеквенирования и ПЦР в режиме реального времени направлен на решение различных диагностических, лечебных и профилактических задач в сфере онкологии [57]. В табл. 1 представлены разработанные методики, классифицированные по области применения и их использования в качестве медицинских изделий, а также научные публикации, посвященные результатам их применения.

Разработанные методики используются как в исследованиях генетических полиморфизмов и мутаций в российской популяции, так и в диагностических лабораториях. Методики определения герминальных мутаций применяются для диагностики и выбора тактики лечения ряда онкологических заболеваний в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [22, 33, 57].

Определение аллелей ОНП может быть использовано для фармакогенетического тестирования, направленного на повышение эффективности и безопасности назначения лекарств, а также для определения индивидуальных рисков развития или неблагоприятного течения заболеваний. В сочетании с другими распространенными методами диагностики использование данного комплекса методик позволяет повысить эффективность персонализированных подходов в медицине.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** В 2021–2023 гг. исследование выполнялось в рамках темы НИОКР государственного задания «Изучение генетической предрасположенности к мультифакторным заболеваниям» (рег. № АААА-А21-121011890130-7).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. В работе использованы наборы реагентов и реактивы «АмплиСенс» производства ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора.

**Участие авторов.** О.П. Дрибноходова — разработка и практическое применение методик, написание статьи; К.О. Миронов — постановка задач исследования, разработка методик, написание статьи; М.А. Винокуров — разработка и практическое применение методик, написание статьи; Е.А. Поздышева — разработка и практическое применение методик, написание статьи; В.И. Корчагин — статистическая обработка данных, написание статьи; В.Г. Акимкин — общее руководство исследованием, прочел и одобрил направление рукописи на публикацию. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприной, В.В. Стадинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. [Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the FSBI “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. (In Russ.)]
2. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. [Geneticheskii pasport — osnova individual'noi i prediktivnoi meditsiny. Ed. by V.S. Baranov. Saint Petersburg: N-L; 2009. (In Russ.)]
3. Имянитов Е.И., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. — СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2007. [Imyanitov EN, Khanson KP. Molekulyarnaya onkologiya: klinicheskie aspekty. Saint Petersburg: SPbMAPO; 2007. (In Russ.)]
4. Schulz WA. *Molecular Biology of Human Cancers*. Springer, Cham; 2023. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-16286-2>
5. Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK61999/>
6. Абдуллаев Ш.П., Аметов А.С., Боярко А.В., и др. *Прикладная фармакогенетика*: монография / под ред. Д.А. Сычева. — М.: Триада, 2021. [Abdullaev ShP, Ametov AS, Boyarko AV, et al. *Prikladnaya farmakogenetika*: monografiya. Ed. by D.A. Sychev. Moscow: Triada; 2021. (In Russ.)]
7. Миронов К.О., Дунаева Е.А., Дрибноходова О.П., и др. Детекция генетических полиморфизмов с использованием системы генетического анализа на основе пиро секвенирования PyroMark Q24 // Справочник заведующего КДЛ. — 2011. — № 4. — С. 39–48. [Mironov KO, Dunaeva EA, Dribnokhodova OP, et al. Detektsiya geneticheskikh polimorfizmov s ispol'zovaniem sistemy geneticheskogo analiza na osnove pirosekvenirovaniya PyroMark Q24. *Spravochnik zaveduyushchego KDL*. 2011;4:39–48. (In Russ.)]
8. Дрибноходова О.П., Есьман А.С., Корчагин В.И., и др. Комплекс методик на основе пиро секвенирования для определения соматических мутаций в кодонах 600 и 601 гена BRAF. // Современные технологии в медицине. — 2022. — Т. 14. — № 2. — С. 41–50. [Dribnokhodova OP, Esman AS, Korchagin VI, et al. A complex of pyrosequencing-based methods for detection of somatic mutations in codons 600 and 601 of the BRAF gene. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2022;14(2):41–50. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.2.04>
9. Аксельрод Э.В., Миронов К.О., Дунаева Е.А., и др. Сравнение трех молекулярно-генетических методик для определения основных мутаций в гене HFE, связанных с развитием наследственного гемохроматоза // Клиническая лабораторная диагностика. — 2016. — № 5. — С. 316–320. [Axelrod EV, Mironov KO, Dunaeva EA, et al. The comparison of three molecular genetic techniques for identifying major mutations in gene HFE related to development of inherited hemochromatosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2016;61(5):316–320. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-5-316-320>
10. Никитина Т.С., Горелов А.В. Центральному научно-исследовательскому институту эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека — 60 лет // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2023. — Т. 13. — № 2. — С. 6–8. [Nikitina TS, Gorelov AV. The Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, is 60 years old. *Epidemiology and infectious diseases. Current items*. 2023;13(2):6–8. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/epidem.2023.13.2.6-8>
11. Любченко Л.Н., Батенева Е.И. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников. — М.: ИГ РОНЦ, 2014. [Lyubchenko LN, Bateneva EI. *Mediko-geneticheskoe konsul'tirovaniye i DNK-diagnostika pri nasledstvennoi predraspolozhennosti k raku molochnoi zhelezы i raku yaichnikov*. Moscow: IG RONTS; 2014. (In Russ.)]
12. Имянитов Е.Н., Криворотко П.В., Енальдиеva Д.А., и др. Рак молочной железы: критерии включения в программу панельного генетического тестирования мутаций BRCA1/2: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. — СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023. — 48 с. [Imyanitov EN, Krivorotko PV, Enaldieva DA, et al. *Rak molochnoi zhelezы: kriterii vklucheniya v programmu panel'nogo geneticheskogo testirovaniya mutatsii BRCA1/2*: uchebnoe posobie dlya vrachei i obuchayushchikhsya v sisteme vysshego i dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniya. Saint Petersburg: NMRC of Oncology named after N.N. Petrov; 2023. (In Russ.)]
13. Национальная программа RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» [Natsional'naya Programma RUSSCO “Sovershenstvovanie molekulyarno-geneticheskoi diagnostiki v Rossiiskoi Federatsii s tsel'yu povysheniya effektivnosti protivoopukholevogo lecheniya” (In Russ.)] Available from: <https://www.cancergenome.ru/> (accessed: 05.08.2024).
14. Котив Х.Б., Городнова Т.В., Соколенко А.П., и др. Наследственные злокачественные опухоли яичника // Сибирский онкологический журнал. — 2022. — Т. 21. — № 5. — С. 123–134. [Kotiv KhB, Gorodnova TV, Sokolenko AP, et al. Hereditary ovarian cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2022;21(5):123–134. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-5-123-134>
15. Daly MB, Pal T, AlHilli Z, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 3.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503>
16. Sharapova SO, Pashchenko OE, Bondarenko AV, et al. Geographical Distribution, Incidence, Malignancies, and Outcome of 136 Eastern Slavic Patients with Nijmegen Breakage Syndrome and NBN Founder Variant c.657\_661del5. *Front Immunol*. 2021;11:602482. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.602482>
17. Миронов К.О., Дрибноходова О.П., Дунаева Е.А., и др. Определение нуклеотидных полиморфизмов с помощью систем генетического анализа, основанных на пиро секвенировании // Лабораторная медицина. — 2013. — № 12. — С. 75–79. [Mironov KO, Dribnokhodova OP, Dunaeva EA, et al. Opredelenie nukleotidnykh polimorfizmov s pomoshch'yu sistem geneticheskogo analiza, osnovannyykh na pirosekvenirovaniyu. *Laboratornaya meditsina*. 2013;12:75–79. (In Russ.)]
18. Потехина Е.С., Миронов К.О., Дрибноходова О.П., и др. Генетические полиморфизмы и риск развития некоторых мультифакторных заболеваний // Справочник заведующего КДЛ. — 2014. — № 9. — С. 36–51. [Potekhina ES, Mironov KO, Dribnokhodova OP, et al. Geneticheskie polimorfizmy i risk razvitiya nekotorykh mul'tifaktornykh zabolевaniy. *Spravochnik zaveduyushchego KDL*. 2014;9:36–51. (In Russ.)]
19. Миронов К.О., Дунаева Е.А., Дрибноходова О.П., и др. Опыт использования систем генетического анализа на основе технологии пиро секвенирования // Справочник заведующего КДЛ. —

2016. — № 5. — С. 33–42. [Mironov KO, Dribnokhodova OP, Dunaeva EA, et al. Opyt ispol'zovaniya sistem geneticheskogo analiza na osnove tekhnologii pirosekvenirovaniya. *Spravochnik zaveduyushchego KDL*. 2016; 5:33–42. (In Russ.)]
20. Tate JG, Bamford S, Jubb HC, et al. COSMIC: the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D941–D947. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gky1015>
21. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg*. 2020;271(3):e21–e93. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003580>
22. Дифференцированный рак щитовидной железы: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. [Differentsirovannyj rak shchitovidnoj zhelezы: Klinicheskie rekomendatsii]. Ministry of Health (Russia); 2020. (In Russ.)] Available from: [https://cr.minszdrav.gov.ru/schema/329\\_1](https://cr.minszdrav.gov.ru/schema/329_1)
23. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
24. Rubio I, Prior I, eds. *RAS activity and signaling*. Humana New York, NY; 2021. doi: <https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1190-6>
25. Дрибноходова О.П., Дунаева Е.А., Лешкина Г.В., и др. Выявление соматических мутаций в гене BRAF методом пиро секвенирования. // Сибирский онкологический журнал. — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 75–83. [Dribnokhodova OP, Dunaeva EA, Leshkina GV, et al. Detection of somatic mutations in the BRAF gene by pyrosequencing. *Siberian Journal of Oncology*. 2021;20(5):75–83. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-5-75-83>
26. Дрибноходова О.П., Миронов К.О., Дунаева Е.А., и др. Выявление активирующих соматических мутаций в гене KRAS методом пиро секвенирования // Клиническая лабораторная диагностика. — 2013. — № 6. — С. 49–51. [Dribnokhodova OP, Mironov K.O, Dunaeva EA, et al. The detection of activating somatic mutations in gene KRAS using pyrosequencing technique. *Klinicheskaya laboratornaia diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2013;6:49–51. (In Russ.)]
27. Дрибноходова О.П., Есьман А.С., Дунаева Е.А., и др. Определение соматических мутаций в генах KRAS, HRAS и NRAS методом пиро секвенирования // Молекулярная диагностика и биобезопасность — 2022: сборник материалов конгресса с международным участием (Москва, 27–28 апреля 2022 г.) / под ред. В.Г. Акимкина, М.Г. Твороговой. — М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2022. — С. 197. [Dribnokhodova OP, Esman AS, Dunaeva EA, et al. Somatic Mutations Determination in KRAS, HRAS and NRAS Genes by Pyrosequencing. *Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost'* — 2022: sbornik materialov kongressa s mezhdunarodnym uchastiem (Moscow, 2022 Apr 27–28). Ed. by V.G. Akimkin, M.G. Tvorogova. Moscow: Central Research Institute for Epidemiology; 2022. P. 197. (In Russ.)]
28. Pisapia P, Pepe F, Iaccarino A, et al. BRAF: A Two-Faced Janus. *Cells*. 2020;9(12):2549. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9122549>
29. Ducreux M, Chamseddine A, Laurent-Puig P, et al. Molecular targeted therapy of BRAF-mutant colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919856494. doi: <https://doi.org/10.1177/1758835919856494>
30. Bracht JWP, Karachaliou N, Bivona T, et al. BRAF Mutations Classes I, II, and III in NSCLC Patients Included in the SLLIP Trial: The Need for a New Pre-Clinical Treatment Rationale. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1381. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11091381>
31. Singhal A, Li BT, O'Reilly EM. Targeting KRAS in cancer. *Nat Med*. 2024;30(4):969–983. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02903-0>
32. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et als. *WHO Classification of tumours of lymphoid and hematopoietic tissues*. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
33. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Субботина И.Н., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.) // Клиническая онкогематология. — 2021. — № 2. — С. 262–298. [Melikyan AL, Kovrigina AM, Subbotseva IN, et al. National Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms (Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis) (Ed. 2020). *Clinical oncohematology*. 2021;14(2):262–298. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298>
34. Дунаева Е.А., Миронов К.О., Дрибноходова О.П., и др. Количественное определение мутации V617F в гене JAK2 методом пиро секвенирования. // Клиническая лабораторная диагностика. — 2014. — Т. 59. — № 11. — С. 60–63. [Dunaeva EA, Mironov KO, Dribnokhodova OP, et al. The quantitative testing of V617F mutation in gen JAK2 using pyrosequencing technique. *Klinicheskaya laboratornaia diagnostika*. 2014;59(11):60–63. (In Russ.)]
35. Дунаева Е.А., Миронов К.О., Субботина Т.Н., и др. Разработка и сравнительная апробация методик для повышения чувствительности определения мутации V617F в гене JAK2 методом пиро секвенирования // Клиническая лабораторная диагностика. — 2017. — Т. 62. — № 2. — С. 125–128. [Dunaeva EA, Mironov KO, Subbotina TN, et al. The development and comparative approbation of methods of increasing sensitivity of detection of mutation V617F in gene JAK2 by pyrosequencing. *Klinicheskaya laboratornaia diagnostika*. 2017;62(2):125–128. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-2-125-128>
36. Дунаева Е.А., Миронов К.О., Есьман А.С., и др. Молекулярная диагностика Ph-негативных миелопролиферативных новообразований с помощью пиро секвенирования // Молекулярная диагностика и биобезопасность — 2022: сборник материалов конгресса с международным участием (Москва, 27–28 апреля 2022 г.) / под ред. В.Г. Акимкина, М.Г. Твороговой. — М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2022. — С. 199–200. [Dunaeva EA, Mironov KO, Esman AS, et al. Molecular diagnostics of Ph-negative myeloproliferative neoplasms by pyrosequencing. *Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost'* — 2022: sbornik materialov kongressa s mezhdunarodnym uchastiem (Moscow, 2022 Apr. 27–28). Ed. by V.G. Akimkin, M.G. Tvorogova. Moscow: Central Research Institute for Epidemiology; 2022. P. 199–200. (In Russ.)]
37. Горбенко А.С., Столяр М.А., Субботина Т.Н., и др. Разработка метода определения аллельной нагрузки соматической мутации V617F в гене JAK2 (янус-киназы-2) в пулах проб венозной крови // Лабораторная служба. — 2016. — № 1. — С. 19–25. [Gorbenko AS, Stolyar MA, Subbotina TN, et al. Developing method for allelic somatic mutations burden of Janus kinase 2 (V617F JAK2) detection in pools of venous blood samples. *Laboratornaya sluzhba*. 2016;1:19–25. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/labs20165119-25>
38. Субботина Т.Н., Дунаева Е.А., Миронов К.О., и др. Использование метода пиро секвенирования для выявления и количественной оценки аллельной нагрузки мутаций в 12-м экзоне гена JAK2 // Гематология и трансфузиология. — 2016. — Т. 61. — № 4. — С. 196–200. [Subbotina TN, Dunaeva EA, Mironov KO, et al. Using of pyrosequencing method for the detection and quantitative determination of mutant JAK2 exon 12 allele burden. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2016;61(4):196–200. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-4-196-200>

- 488
39. Субботина Т.Н., Курочкин Д.В., Маслюкова И.Е., и др. Использование гетеродуплексного анализа для скринингового выявления соматических мутаций в 9 экзоне гена CALR у пациентов с Ph-МПН // *Онкогематология*. — 2021. — Т. 16. — № 2. — С. 48–55. [Subbotina TN, Kurochkin DV, Maslyukova IE, et al. Application of heteroduplex analysis for CALR mutation screening detection in patients with Ph-myeloproliferative neoplasms. *Oncohematology*. 2021;16(2):48–55. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2021-16-2-48-55>
40. Субботина Т.Н., Маслюкова И.Е., Семашенко К.С., и др. Анализ соматических мутаций в генах JAK2, CALR, MPL и ASXL1 и оценка их влияния на выживаемость пациентов с миелофизозом // *Онкогематология*. — 2023. — Т. 18. — № 1. — С. 63–75. [Subbotina TN, Maslyukova IE, Semashchenko KS, et al. Analysis of somatic mutations in the JAK2, CALR, MPL and ASXL1 genes and evaluation of their impact on the survival of patients with myelofibrosis. *Oncohematology*. 2023;18(1):63–75. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-1-63-75>
41. Курочкин Д.В., Маслюкова И.Е., Субботина Т.Н., и др. Скрининг соматических мутаций в генах JAK2 и CALR методом анализа кривых плавления с высоким разрешением // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2021. — Т. 66. — № 5. — С. 315–320. [Kurochkin DV, Maslyukova IE, Subbotina TN, et al. Screening of somatic mutations in the JAK2 and CALR genes by high-resolution melting curve analysis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021;66(5):315–320. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-5-315-320>
42. Duenas-Gonzalez A, Serrano-Olvera A, Cetina L, Coronel J. New molecular targets against cervical cancer. *Int J Womens Health*. 2014;6:1023–1031. doi: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S49471>
43. Винокуров М.А., Миронов К.О., Корчагин В.И., и др. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с раком шейки матки: систематический обзор // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2022. — Т. 99. — № 3. — С. 353–361. [Vinokurov MA, Mironov KO, Korchagin VI, et al. Genetic polymorphism associated with cervical cancer: a systematic review. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022;99(3):353–361. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-251>
44. Vinokurov MA, Mironov KO, Domonova EA, et al. The genetic variant *rs55986091* HLA-DQB1 is associated with a protective effect against cervical cancer. *Front Oncol*. 2023;13:1207935. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1207935>
45. Zhang S, Xu H, Zhang L, et al. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res*. 2020;32(6):720–728. doi: <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05>
46. Abu-El-Haija A, Reddi HV, Wand H, et al. The clinical application of polygenic risk scores: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2023;25(5):100803. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2023.100803>
47. Дрибноходова О.П., Миронов К.О., Дунаева Е.А., и др. Определение полиморфизма (TA)6/(TA)7 в гене UGT1A1 методом пиро секвенирования // *Молекулярная медицина*. — 2014. — № 2. — С. 38–40. [Dribnokhodova OP, Mironov KO, Dunaeva EA, et al. A Pyrosequencing-based Method for the Detection of UGT1A1 (TA)6/(TA)7 Polymorphism. *Molecular medicine*. 2014;2:38–40. (In Russ.)]
48. Мельникова Л.И., Ильченко Л.Ю., Дунаева Е.А., и др. Выявление синдрома Жильбера методом пиро секвенирования у пациентов в реальной клинической практике // *Архив внутренней медицины*. — 2019. — Т. 9. — № 6. — С. 475–482. [Melnikova LI, Ilchenko LYu, Dunaeva EA, et al. Diagnosis of gilbert's syndrome via pyrosequencing in clinical practice. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(6):475–482. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-6-475-482>
49. Канестри В.Г., Миронов К.О., Кравченко А.В., и др. Генетические маркеры клинически выраженных нежелательных явлений у больных с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2014. — Т. 6. — № 2. — С. 49–57. [Kanestri VG, Mironov KO, Kravchenko AV, et al. Genetic Markers of Clinically Manifested Adverse Effects in HIV Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2014;6(2):49–57. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2014-6-2-49-57>
50. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., и др. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2022. — Т. 12. — № S4. — С. 3–107. [Pokrovskiy VV, Yurin OG, Kravchenko AV, et al. *Epidemiology and infectious diseases. Current items*. 2022;12(S4):3–107. (In Russ.)]
51. Дрибноходова О.П., Миронов К.О., Дунаева Е.А., и др. Полиморфизмы генов, кодирующих транспортеры лекарственных средств ABCB1 и ABCG2, и исследование их методом пиро секвенирования // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2012. — Т. 75. — № 10. — С. 29–36. [Dribnokhodova OP, Mironov KO, Dunaeva EA, et al. Polymorphism of ABCB1 and ABCG2 genes encoding drug transporters and their investigation by pyrosequencing. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2012;75(10):29–36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2012-75-10-29-36>
52. Колотвин В.В. Определение наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичника методом пиро секвенирования // *Лабораторная служба*. — 2014. — Т. 3. — № 1. — С. 29–31. [Kolotvin VV. Determination of diagnostics genetic predisposition to breast and ovarian cancer by pyrosequencing. *Laboratory Service*. 2014;3(1):29–31. (In Russ.)]
53. Поздышева Е.А., Дрибноходова О.П., Миронов К.О. Количественное определение соматических мутаций с использованием пиро секвенирования // *Молекулярная диагностика и биобезопасность — 2023: сборник тезисов Конгресса с международным участием (Москва, 27–28 апреля 2023 г.)* / под ред. В.Г. Акимкина, М.Г. Твороговой. — М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023. — С. 252–253. [Pozdysheva EA, Dribnokhodova OP, Mironov KO. Quantitative Detection of Somatic Mutations by Pyrosequencing. *Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost' — 2023: sbornik tezisov kongressa s mezhdunarodnym uchastiem (Moscow, 2023 Apr. 27–28)*. Ed. by V.G. Akimkin, M.G. Tvorogova. Moscow: Central Research Institute for Epidemiology; 2023. P. 252–253. (In Russ.)]
54. Ольховский И.А., Столляр М.А., Комаровский Ю.Ю., и др. Исследование ассоциации гаплотипа 46/1 гена янус-киназы 2 (JAK2) и драйверных мутаций хронических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований // *Гематология и трансфузиология*. — 2022. — Т. 67. — № 3. — С. 377–387. [Olkhovskiy IA, Stolyar MA, Komarovskiy YuYu., et al. Study of the Janus kinase 2 (JAK2) gene haplotype 46/1 association with driver mutations of chronic Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2022;67(3):377–387. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-377-387>
55. Насырова Р.Ф., Шнайдер Н.А., Миронов К.О., и др. Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике: клинический случай // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2018. — Т. 10. — № 4. — С. 88–93. [Nasyrova RF, Schnaider NA, Mironov KO, et al. Pharmacogenetics of schizophrenia in real clinical practice: a clinical case. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):88–93. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-88-93>
56. Дрибноходова О.П., Корчагин В.И., Миронов К.О., и др. Определение полиморфизмов, ассоциированных с лекарственно-

индуцированным удлинением интервала QT, в московском регионе // *Молекулярная диагностика и биобезопасность — 2023: сборник тезисов Конгресса с международным участием (Москва, 27–28 апреля 2023 г.)* / под ред. В.Г. Акимкина, М.Г. Твороговой. — М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023. — С. 245–246. [Dribnokhodova OP, Korchagin VI, Mironov KO, et al. Determination of the SNP Associated with diLQTs in the Moscow Region. *Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost' — 2023: sbornik tezisov kongressa s mezhdunarodnym uchastiem* (Moscow, 2023 Apr. 27–28).]

Ed. by V.G. Akimkin, M.G. Tvorogova. Moscow: Central Research Institute for Epidemiology; 2023. P. 245–246. (In Russ.)

57. Приказ Минздрава России от 24.04.2018 № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». [Order of Ministry of Health of the Russian Federation of 24 April 2018 No. 186 “Ob utverzhdenii Kontseptsii prediktivnoi, preventivnoi i personalizirovannoi meditsiny”. (In Russ.)] Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662> (accessed: 16.01.2024).

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Дрибноходова Ольга Павловна**, к.б.н. [*Olga P. Dribnokhodova*, PhD in Biology]; **адрес**: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А [**address**: 3A Novogireevskaya str., 111123, Moscow, Russia]; **e-mail**: dribnokhodova@cmd.su, **SPIN-код**: 8513-7531, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0003-4918-4907>

**Миронов Константин Олегович**, д.м.н. [*Konstantin O. Mironov*, MD, PhD]; **e-mail**: mironov@pcr.ru, **SPIN-код**: 2706-5561, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>

**Винокуров Михаил Андреевич** [*Michail A. Vinokurov*]; **e-mail**: vinokurov@cmd.su, **SPIN-код**: 3569-5130, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-4101-0702>

**Поздышева Елена Алексеевна** [*Pozdysheva A. Elena*]; **e-mail**: ead82@mail.ru, **SPIN-код**: 5866-8568, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-4477-8506>

**Корчагин Виталий Иванович**, к.б.н. [*Vitaly I. Korchagin*, PhD in Biology]; **e-mail**: korchagin@cmd.su, **SPIN-код**: 4420-1095, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0003-2264-6294>

**Акимкин Василий Геннадьевич**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vasily G. Akimkin*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail**: vgakimkin@yandex.ru, **SPIN-код**: 4038-7455, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>