

звуковой диагностике: / В.В. Митьков. - М.: Видар-М, 2019. - 756 с.

Mitkov V.V. Practical guide to ultrasound diagnostics: General ultrasound diagnostics / V.V. Mitkov. - Moscow: Vidar-M, 2019. - 756 p.

5. Мухина Т.С.. Органометрическое исследование щитовидной железы в связи с полом, возрастом и соматической патологией / Т.С. Мухина, В.В. Харченко, А.А. Должиков // Человек и его здоровье: Курский научно-практич. вестник. - 2007. - № 4. - С. 62–67.

Mukhina T.S. Organometric study of the thyroid gland in relation to gender, age and somatic pathology / T.S. Mukhina, V.V. Kharchenko, A.A. Dolzhikov // Man and his health: Kursk scientific and practical bulletin. - 2007. - No. 4. - P. 62–67.

6. Чаплыгина Е.В. Закономерности ультразвуковой анатомии щитовидной железы и их клиническое значение / Е.В. Чаплыгина, М.Б. Кучиева // Науч.-медицин. вестник Центрального Черноземья. - 2013. - № 52. - С. 128–134.

Chaplygina E.V. Patterns of ultrasonic anatomy of the thyroid gland and their clinical significance / E.V. Chaplygina, M.B. Kuchieva // Scientific and Medical Bulletin of the Central Chernozem Region. - 2013. - No. 52. - P. 128–134.

7. Ahidjo A. Ultrasound determination of thyroid gland volume among adult Nigerians / A. Ahidjo, A. Tahir, M. Tukur // The Internet Journal of Radiology. - 2005. - № 2 (4). - P. 2–5.

8. Aydinler O. Normative data of thyroid volume ultrasonographic evaluation of 422 subjects aged 0–55 years / O. Aydinler, A.E. Karakoc, A. İhsan, T. Serap, B. Abdullah // Journal of clinical research in pediatric endocrinology. - 2015. - No. 7(2). - P. 98–101. DOI:10.4274/JCRPE.1818

9. Brunn J. Volumetric analysis of thyroid lobes by realtime ultrasound / J. Brunn,

V. Block, G. Ruf [et al.] // Dtsch.Med.Wschr.-1981.-V.106.-P. 1338–1340.

10. Germano A. Normal ultrasound anatomy and common anatomical variants of the thyroid gland plus adjacent structures – A pictorial review / A. Germano, W. Schmitt, M. Rio, M. Rui // Clinical Imaging. - 2019. - No. 58. - P.114–128. DOI: 10.1016/j.clinimag.2019.07.002

11. Ivanac G. Ultrasonographic measurement of the thyroid volume / G. Ivanac, B. Rozman, F. Skreb, B. Brkljacic, L. Pavic // Collegium Anthropologicum. - 2004. - No. 28. - P. 287–291.

12. Thyroid volume and echostructure in schoolchildren living in an iodine-replete area: relation to age, pubertal stage, and body mass index / I. Kaloumenou, M. Alevizaki, C. Ladopoulos [et al.] // Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. - 2007. - No. 17. - P. 875–881. DOI:10.1089/thy.2006.0327

13. Kamran M. Correlation of thyroid gland volume with age and gender in a subset of Karachi population / M. Kamran, N. Hussain, M. Ali // Pakistan Journal of Medical Dent. - 2014. - No. 3(2) - P. 26–32.

14. Kayastha P. Study of thyroid volume by ultrasonography in clinically euthyroid patients / P. Kayastha, S. Paudel, D. Shrestha, R. Ghimire, S. Pradhan // Journal of Institute of Medicine Nepal. - 2010. - No. 32. - P. 36–43.

15. Langer J.E. Sonography of the thyroid / J.E. Langer // Radiologic Clinics of North America. - 2019. - No. 57. - P. 469–483.

16. Thyroid dimensions of Korean adults on routine neck computed tomography and its relationship to age, sex, and body size / D. Lee, K. Cho, D. Sun [et al.] // Surgical and Radiologic Anatomy. - 2006. - No. 28(1). - P. 25–32. DOI: 10.1007/s00276-005-0042-3

17. Maevskij A. Relations sonographic parameters of thyroid gland with indicators of struc-

ture and size of the body in healthy men and women up to 25 years / A. Maevskij, V. Sikora, V. Gnennaya, A. Shayuk // Biomedical and biosocial anthropology. - 2016 – No. 1(26). - P. 57–61.

18. A community – based ultrasound determination of normal thyroid volumes in the adult population, Assin North District, Ghana. / M. Morna, D. Tuoyire, B. Jimah [et al.] // The Pan African medical journal. - 2020. - No. 37 - P. 251. DOI: 10.11604/pamj.2020.37.251.20778.

19. Sahin E. Regional Values of Thyroid Gland Volume in Turkish Adults / E. Sahin, U. Elboga, E. Kalender // Serbian Archives of Medicine. - 2015. - No. 143 (3–4). - P. 141–145.

20. Systematic determination of thyroid volume by ultrasound examination from infancy to adolescence in Japan: The Fukushima Health Management Survey / S. Suzuki, S. Midorikawa, T. Fukushima [et al.] // Endocrine journal. - 2015. - № 62 (3). - P. 261–268.

21. Turcios S. Thyroid volume and its relation to anthropometric measures in a healthy Cuban population / S. Turcios, J. Lence-Anta, J. Santana // European thyroid journal. - 2015. - No. 4 (1). - P. 651–655. DOI:10.1159/000371346

22. Viduetsky A. Sonographic evaluation of thyroid size: a review of important measurement parameters / A. Viduetsky, C. Herrejon // Journal of Diagnostic Medical Sonography. - 2019. - No. 35 (3). - P. 206–210. DOI:10.1177/8756479318824290

23. Local reference ranges of thyroid in Sudanese normal subjects using ultrasound / Yousef M., A. Sulieman, B. Ahmed [et al.] // Journal of Thyroid Research. - 2011. - No. 2011. - P. 935141. DOI:10.4061/2011/935141

24. Zou Y. Factors influencing thyroid volume in Chinese children / Y. Zou, G. Ding, X. Lou // European Journal of Clinical Nutrition. - 2013. - No. 67. - P. 1138–1141.

С.К. Кононова

ВНЕДРЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ЯКУТИИ НА ПРИМЕРЕ СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ АТАКСИИ I ТИПА В КОНТЕКСТЕ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.26

УДК 616-009.26(571.56)(091)

Приведено резюмирование истории трансляции научных исследований в практическое здравоохранение Республики Саха (Якутия) на примере спиноцеребеллярной атаксии I типа, наиболее распространенного наследственного заболевания в якутской популяции.

В течение двадцатилетнего периода произошло развитие трансляционной медицины в Якутии, разрабатываются подходы к персонализированной медицине, применение геномных технологий стало реальностью нашего времени.

Ключевые слова: спиноцеребеллярная атаксия I типа, ДНК-диагностика, геномные технологии, трансляционная медицина.

The article summarizes the history of the translation of scientific research into practical healthcare in the Republic of Sakha (Yakutia) on the example of spinocerebellar ataxia type 1, the most common hereditary disease in the Yakut population.

During the twenty-year period, translational medicine has developed in Yakutia, approaches to personalized medicine are being developed, the use of genomic technologies has become a reality of our time.

Keywords: spinocerebellar ataxia type 1, DNA diagnostics, genomic technologies, translational medicine.

КОНОНОВА Сардана Кононовна – к.б.н., гл.н.с.-руковод. отдела Якутского науч. центра комплексных мед. проблем, konsard@rambler.ru.

Введение. Несомненно, самыми важными из множества открытий в области генетики в конце 20 века, пред-

варяющими вступление человечества в геномную эру, являются следующие: ДНК – главная универсальная мо-

лекула генома живых систем – была подвергнута искусственному изменению с помощью векторных вирусов и плазмид, в результате чего впервые была получена рекомбинантная ДНК; открытый за этим в 1980-х гг. революционный метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) ускорил развитие технологий, что позволило расшифровать геном живых организмов и человека, понять многие молекулярно-генетические механизмы передачи генетической информации [3,25]. С 1999 г. секвенирование (расшифровка) генома человека ускорилось использованием большого количества одновременно работающих роботизированных установок компании «Selega» и в 2001 г. нуклеотидная последовательность генома человека была полностью прочитана, систематизирована и стала доступна для исследователей в области генетики [24].

Таким образом, общая и медицинская генетика получила мощные инструменты исследований в области молекулярной генетики человека, особенно в выяснении причин (мутаций генов) наследственных заболеваний, исследователи стали использовать генотипы индивидов как некий механизм по принципу «разделить» и «изучить» [32]. К настоящему времени в мире идентифицировано огромное количество генов, ответственных за многие моногенные и мультифакториальные болезни человека, структуры этих генов полностью расшифрованы, а сами они клонированы [20,27].

Геномные исследования бросили вызов обществу и стали объектом повышенного интереса населения к генетике в странах с различным государственным строем, религией, культурой, и в связи с этим возникла опасность неверных представлений или завышенных ожиданий от применений генетических технологий. Международные общественные организации (ООН, ЮНЕСКО, ВОЗ, ВМА) обратили пристальное внимание к использованию генетических технологий в медицинской практике с требованиями соблюдать права человека и предотвращать злоупотребления в данной области. Биоэтические исследования стали проводиться в рамках одного из трех генеральных направлений программы «Геном человека» ELSI (Ethical, Legal and Social Implications), т.е. «Этические, правовые и социальные аспекты исследований генома человека» [18,21].

В настоящее время в медицинскую практику вошли новые термины, свя-

занные с интеграцией молекулярной генетики и медицины: молекулярная медицина, геномная медицина, фармакогенетика, онкогенетика и др., кроме этого, возникли современные направления «трансляционная медицина», «персонализированная медицина» [28,30]. Параллельно произошла трансформация традиционной медицинской этики в биоэтику. Это было связано с применением новейших медицинских технологий и поиском решений моральных дилемм, которые затронули основные принципы биомедицинской этики: принцип «не навреди», «делай благо», принцип уважения автономии личности, принцип справедливости [19].

Трансляционная медицина (ТМ) – направление в медицинской науке, изучающее механизмы и принципы внедрения в медицинскую практику современных достижений (методов) фундаментальной науки, таких как молекулярная генетика, клеточные технологии, репродуктивные технологии и др., с трансляционной медициной тесно связана предиктивная и персонализированная медицина – актуальные направления современной медицины. Так, например, предиктивная медицина значительно снижает затраты на здравоохранение, а персонализированная медицина подразумевает такие технологии диагностики и лечения пациента, при которых улучшается качество жизни пациента, удлиняется период трудоспособности и увеличивается продолжительность жизни, а также удовлетворенность качеством оказанной медицинской помощи. ТМ имеет мультидисциплинарный характер, тесно связана с биологией, биомедициной и социальными науками. Трансляционная медицина имеет несколько этапов исследований: фундаментальные исследования; внедрение результатов фундаментальных исследований в клиническую практику, поиск более эффективных способов (методов) и обеспечение безопасности той или иной технологии и/или лечения препаратами; оценка эффективности внедренной в медицинскую практику новой технологии и её экономической составляющей [12,16,22].

В начале 2000-х гг. в Республике Саха (Якутия) впервые были внедрены методы молекулярно-генетической диагностики (ДНК-диагностика) моногенных заболеваний. **Целью** данной статьи является резюмирование истории трансляции молекулярно-генетических технологий в медицинскую практику Якутии за 20-летний период

на примере наиболее распространенного в якутской популяции наследственного заболевания – спиноцереbellарной атаксии I типа.

Трансляция геномных технологий в клиническую практику Якутии на примере спиноцереbellарной атаксии I типа (СЦА I)

Проведение фундаментальных эпидемиологических, популяционных и молекулярно-генетических исследований СЦА1, установление генотипических характеристик заболевания. Наследственная мозжечковая атаксия (НМА), причисляемая к одной из клинических форм виллоуского энцефаломиелита, была выделена в самостоятельную нозологию как нейродегенеративное наследственное заболевание в 70-х гг. прошлого века [4,7]. В 1992 г. началось углубленное исследование НМА в рамках государственной научно-исследовательской программы «Биология виллоуского энцефаломиелита». Совместный проект отдела нейрогенетики Национального института нервных болезней (NINDS/NIH) США и Научно-практического центра «Виллоуский энцефаломиелит» РС(Я) имел название «Идентификация генов и генетических механизмов, вызывающих наследственные неврологические заболевания». В 1993 г. была опубликована работа доктора Н. Orr et al. по идентификации гена Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) [33], а в 1994 г. – результаты по молекулярно-генетическому изучению НМА в якутской популяции, которые выявили аллельную ассоциацию высокоинформативных маркеров D6S274 и D6S89, фланкирующих локус гена SCA1 на 6-й хромосоме, с заболеванием НМА. Сильная ассоциация наблюдалась в случае микросателлита D6S274, тогда как сцепление с маркером D6S89 наблюдалось лишь в 2 семьях, предполагая этим возможную историческую рекомбинацию и давность возникновения мутации в популяции [29]. Популяционные исследования и частота распространения установили НМА как крупнейший из известных в мире сибирский очаг накопления заболевания и идентифицировали её как Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) – спиноцереbellарную атаксию I типа [23]. По данным Ф.А. Платонова (2003), распространенность СЦА1 в якутской популяции составляет 38,6 на 100000. Выявление гомозигот по мутантному аллелю гена SCA1 подтверждает чрезвычайно широкое для наследственных доминантных патологий ЧНС распространение заболевания [14,15].

Изучение подходов к применению ДНК-диагностики СЦА1. Впервые в 1999 г. была проведена подготовка к внедрению ДНК диагностики СЦА1 в молекулярно-генетическом отделе клинической лаборатории медико-генетической консультации (МГК) Республиканской больницы №1-Национального центра медицины. Нормативные документы, приказы и инструкции Министерства здравоохранения РФ по молекулярно-генетической диагностике наследственных заболеваний в то время не были разработаны, соответственно мы приняли собственный алгоритм ДНК-диагностики СЦА1 как рутинного клинического анализа: форму направления пациента на анализ ДНК, этапы метода выделения ДНК из лимфоцитов периферической крови, проведение ПЦР и электрофорез продуктов амплификации, документирование результатов, форму выдачи результатов молекулярно-генетического исследования клиническому отделу МГК. Разграничили обязанности врача-лаборанта/биолога, фельдшера-лаборанта и санитара молекулярно-генетического отдела МГК [2,8].

Внедрение метода прямой ДНК-диагностики СЦА1 в практику медико-генетической консультации РБН-1-НЦМ. Спинаocerebellarная атасия I типа относится к группе наследственных нейродегенеративных болезней с динамическими мутациями и поздней манифестацией. Мутация заключается в бесконтрольном увеличении CAG повторов в кодирующей части гена SCA1. В норме количество повторов составляет 25-33, патологические аллели содержат 39-72 повтора.

В настоящее время, по данным Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии Республики Саха (Якутия), зарегистрирован 401 больной с СЦА1 [5,13].

Обнаружение мутации в гене SCA1 осуществляли прямым методом ДНК-диагностики посредством ПЦР с последующей визуализацией фрагментов ДНК в агарозном геле (рисунок).

По опубликованным данным, с 2000 по 2013 г. в МГК РБН-1-НЦМ ДНК-тестирование проведено 1841 пациенту, динамическая мутация в гене SCA1 выявлена у 606 пациентов (33%) [6].

Внедрение в практику МГК пренатальной ДНК-диагностики (ПД) СЦА1. Мы анализировали востребованность технологии ПД дляотягощенных семей (n = 36 чел.) с 2002 по 2008 г. [10,11]. Всего было 46 обращений, из них 7 женщин прошли проце-



Прямая диагностика СЦА1 в 2%-ном агарозном геле: 1, 3, 4 – здоровый пациент, 2 – пациент с известным числом CAG-повторов в 30/50; 5 – пациент с удлинённым аллелем гена СЦА1

дуру пренатального ДНК-тестирования несколько раз (4 женщины – два раза и 3 женщины – 3 раза). Отказов от ПД было больше, чем согласий, таким образом, за 6 лет было проведено 25 процедур ПД, из них в 12 случаях у плодов была обнаружена мутация СЦА1: 10 беременностей с положительным результатом (наличие мутации) при согласии семей были прерваны, 2 беременности – сохранены (таблица).

Внедрение в практику МГК этических правил ДНК-тестирования. Заключительной третьей фазой трансляции геномных технологий в систему здравоохранения, по мнению исследователей, является пересмотр и разработка правовых и биоэтических

норм с учетом применения молекулярно-генетической диагностики, а также установление рекомендаций по эффективному и безопасному использованию новых медицинских технологий с целью удовлетворения пациента процессом оказания медицинской помощи [12].

Внедренная впервые в РС(Я) в 2000 г. ДНК-диагностика СЦА1 немедленно приобрела статус рутинного клинического анализа, в это же время возникла необходимость разработки биоэтических правил применения генетических технологий в медицинской практике МГК. Это было начало научных исследований по прикладной биоэтике в РС(Я) [1].

Таким образом, нами впервые были разработаны и внедрены в практику медико-генетической консультации РБН-1-НЦМ биоэтические правила генетического консультирования, ДНК-тестирования и пренатальной диагностики СЦА1 [1,17,26].

Центр нейродегенеративных заболеваний в Клинике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). СЦА1 – заболевание с прогрессирующим нейродегенеративным процессом, приводящее пациента к инвалидности и социальной дезадаптации. Больные СЦА1 нуждаются в диспансеризации, психологической, социальной помощи и лечении в стационаре как минимум дважды в год. Исследование, прове-

Пренатальная диагностика спиноцереbellарной атасии I типа

Медико-социальные характеристики	Результаты ПД СЦА1 (n=36)
Возрастной ранг	19 -40 лет
Образование (%): высшее /среднее	22 (61) / 8 (22)
Проживание (%): город /село	11 (30) / 25 (69)
Отягощенная наследственность по линии (%): мать/отец/муж	10 (28) / 10 (28) / 11 (30)
Наличие клинических проявлений болезни (%): есть/нет	1 (3) / 24 (96)
Решение семьи на предложенную ПД (%): согласие/отказ	16 (44) / 20 (56)
Количество обращений на ПД (%): всего / повторных	46 (100) / 7 (15)
Срок беременности при обращении (%): 1-й триместр / 2-й триместр	26 (57) / 20 (43)
Количество проведенных ПД инвазивно	25
Результаты пренатального ДНК-тестирования (%): отрицательно / положительно	13 (52) / 12 (48)
Исход беременности при наличии мутации у плода (%): сохранение / прерывание	2 (17) / 10 (83)
Сроки прерывания беременности при наличии мутации у плода (%): 1-й триместр / 2-й триместр	5 (50) / 5 (50)

денное в 2019 г., показало недостаточное количество стационарных коек, которые удовлетворили бы нужды пациентов с нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ) в РС(Я) [9]. В связи с этим во исполнение приказа Министерства здравоохранения РФ «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях нервной системы» (№ 926н от 15.11.2.11) в Министерстве здравоохранения РС(Я) был издан приказ «О порядке маршрутизации больных неврологического профиля, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, на амбулаторно-поликлиническом и госпитальном этапах» (№01-07/184 от 14.02.2019). Таким образом, открытый в 2019 г. специализированный Центр нейродегенеративных заболеваний при ЯНЦ КМП с персонализированным подходом к больным является усовершенствованной моделью оказания медицинской помощи пациентам с НДЗ и примером успешной консолидации медицинской науки и практического здравоохранения в РС (Я)[9].

Ассоциация пациентов с СЦА1 и другими нейродегенеративными заболеваниями создана с целью оказания медико-социальной и психологической помощи пациентам с НДЗ и их родственникам. Задачами организации являются консолидация поддержки социальных партнеров по преодолению проблем НДЗ в республике, информирование больных, родственников и общества, правовая защита больных НДЗ. 17 января 2020 г. было получено Свидетельство о государственной регистрации некоммерческой организации региональной общественной организации «Ассоциация пациентов со спиноцереbellарной атаксией I типа и другими нейродегенеративными заболеваниями в Республике Саха (Якутия)», регистрационный номер 1201400000757. При поддержке Фонда президентских грантов РФ, гранта Главы РС(Я) закупается необходимое медицинское оборудование и расходный материал, проводятся научно-практические медицинские экспедиции для оценки состояния здоровья больных в районы наибольшего накопления НДЗ, а также лекции, семинары, выступления по радио и телевидению, публикации в широкой печати.

Разработка методов физической реабилитации больных с СЦА1 в Центре НДЗ. Больные, страдающие НДЗ, имеют низкую мотивированность к занятиям физической культурой, так как, во-первых, существует множе-

ство внешних преград, прежде всего, отсутствие доступной среды для оздоровительных занятий; во-вторых, больные имеют психологические проблемы (страх, смущение на публике, разочарование); в-третьих, больных демотивируют физические проблемы (мышечная слабость, скованность, неустойчивость походки и т.д.). В то же время исследованиями доказано, что специальное целенаправленное применение физических упражнений улучшает нарушенные функции организма, имеет общий оздоравливающий эффект [31]. В настоящее время разрабатываются научно обоснованные подходы к физической реабилитации больных с СЦА1 с использованием современных методов, таких как стабилметрия.

Заключение. Приведен пример успешной трансляции научных исследований спиноцереbellарной атаксии I типа, наиболее распространенного в якутской популяции наследственного заболевания, в практическое здравоохранение Республики Саха (Якутия). Проведены популяционно-генотипические исследования СЦА1, в практику медико-генетического консультирования Республиканской больницы №1-Национального центра медицины внедрен метод ДНК-диагностики, применяется пренатальное ДНК-тестирование СЦА1, применяются биоэтические правила медико-генетического консультирования, организован Центр нейродегенеративных заболеваний и Ассоциация пациентов с СЦА1 и другими НДЗ. Разрабатываются подходы к развитию предиктивной и персонализированной медицины. Как мы видим, процесс перехода научных исследований из лаборатории в клинику происходит не быстро, в течение двадцатилетнего периода шло развитие трансляционной медицины в Якутии, молекулярно-генетические методы диагностики становятся рутинным анализом, но при этом необходимо продолжать исследования проблем применения геномных технологий в практической медицине.

Литература

1. Биоэтические проблемы пресимптоматической ДНК-диагностики спиноцереbellарной атаксии 1-го типа в практике медико-генетической консультации Якутии / С.К. Кононова, О.Г. Сидорова, А.Л. Сухомясова, Э.К. Хуснутдинова // Медицинская генетика.- 2005.-№12.-С.583-588

Bioethical problems of the presymptomatic DNA diagnosis of spinocerebellar ataxia type1 in the practice of medical-genetic consultation in Yakutia / S.K. Kononova, O.G. Sidorova, A.L.

Sukhomyasova, E.K. Khusnutdinova // Medical genetics. 2005. – No.12. – P. 583-588.

2. Внедрение рутинной ДНК-диагностики наследственных моногенных заболеваний в Республике Саха (Якутия) / С.К.Кононова, С.А.Федорова, В.Л.Ижевская [и др.] // Вестник СВФУ, 2012.-Т.9, №4.-С.21-26.

Introduction of routine DNA diagnostics of hereditary monogenic diseases in the Republic of Sakha (Yakutia) / S.K.Kononova, S.A.Fedorova, V.L.Izhevsk [et al.] // Bulletin of NEFU. 2012. – V. 9. – No. 4. – P. 21-26.

3. Глик Б. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение / Б. Глик, Дж. Пастернак; пер. с англ. – М.: Мир, 2002. – 589 с., Glick B., Pasternak J. Molecular biotechnology. Principles and application. Translated from English – M.: Mir, 2002. - 589 p.

4. Дифференциальная диагностика виллозного энцефаломиелимита: Изучение наследственной мозжечковой атаксии в Якутии / Г.Л. Зубри, Л.Г. Гольдфарб, П.А. Петров [и др.] //Актуальные проблемы вирусологии и профилактики вирусных заболеваний. - М: АМН СССР, 1972. - С.201-210.

Differential diagnosis of Vilyuisk encephalomyelitis: The study of hereditary cerebellar ataxia in Yakutia / G.L. Zubri, L.G. Goldfarb, P.A. Petrov [et al.] //Actual Problems of Virology and Prevention of Viral Diseases. Moscow: USSR Academy OF Medical Sciences.1972. – P. 201-210.

5. Медико-генетическая служба населению Республики Саха (Якутия) / А.Н. Ноговицына, Н.Р. Максимова, А.Л. Сухомясова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2014. – № 2(46). – С. 6-11.

Medical-genetic service to the population of the Republic of Sakha (Yakutia) / A.N. Nogovitsyna, N.R. Maksimova, A.L. Sukhomyasova [et al.] // Yakut Medical Journal. – 2014. – No. 2 (46). – P. 6-11

6. Молекулярно-генетические методы диагностики моногенных болезней в Республике Саха (Якутия) / С.К. Степанова, В.А. Захарова, Е.В. Тапыев // Генетические исследования населения Якутии / Под ред. В.П. Пузырева, М.И. Томского. - Якутск: СІР НБР Саха, 2014.-С.233-245

Molecular genetic methods of diagnosis of monogenic diseases in the Republic of Sakha (Yakutia) / S.K. Stepanova, V.A. Zakharova, E.V. Tapyev // Genetic studies of the population of Yakutia. Edited by V.P.Puzyrev, M.I. Tomsy. Yakutsk: СІР NBR Sakha, 2014. – P. 233-245.

7. Наследственная мозжечковая атаксия в Якутии / Г.Л. Зубри, Л.Г. Гольдфарб, А.П. Савинов [и др.] // Материалы Первой Всесоюзной конференции по медицинской генетике. - М: АМН СССР, 1975. - С.60-62.

Hereditary cerebellar ataxia in Yakutia / G.L. Zubri, L.G. Goldfarb, A.P. Savinov [et al.] // Proceedings of the First All-Union Conference on Medical Genetics. Moscow: USSR Academy OF Medical Sciences.1975. – P. 60-62.

8. Организационные, методические и этические проблемы ДНК-диагностики моногенных заболеваний в практике медико-генетической консультации Якутии / С.К. Кононова, С.А. Федорова, С.К. Степанова [и др.] // Мат. Всеросс. науч.-практ.конф. «Молекулярно-генетическая диагностика моногенных заболеваний: возможности и перспективы». Медицинская генетика.-2006.-Т.5.-С.14-17

Organizational, methodological and ethical problems of DNA diagnostics of monogenic diseases in the practice of medical-genetic consultation in Yakutia / S.K. Kononova, S.A. Fedorova, S.K. Stepanova [et al.] // Mat. All-Russian

Scientific and Practical conference "Molecular genetic diagnostics of monogenic diseases: opportunities and prospects". Medical genetics. – 2006. – V.5. – P.14-17.

9. Опыт создания специализированного центра медицинской помощи для больных с нейродегенеративными заболеваниями на базе клиники научного учреждения / Т.К. Давыдова, С.К. Кононова, О.Г. Сидорова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2020. – № 4(72). – С. 53-57. [DOI 10.25789/YMJ.2020.72.14].

The experience of creating a specialized medical care center for patients with neurodegenerative diseases on the basis of a clinic of a scientific institution / T.K. Davydova, S.K. Kononova, O.G. Sidorova [et al.] // Yakut Medical Journal. – 2020. – No. 4(72). P. 53-57. [DOI 10.25789/YMJ.2020.72.14].

10. Пренатальная диагностика в Республике Саха (Якутия) / Л.В. Готовцева, А.Л. Сухомясова, Т.Ю. Павлова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2014. – № 2(46). – С. 53-56.

Prenatal diagnostics in the Republic of Sakha (Yakutia) / L.V. Gotovtseva, A.L. Sukhomyasova, T.Y. Pavlova [et al.] // Yakut Medical Journal. – 2014. – No. 2(46): 53-56.

11. Проблемы пренатального медико-генетического консультирования моногенных болезней с динамическими мутациями в Якутии / О.Г. Сидорова, С.К. Кононова, А.Л. Сухомясова, Э.К. Хуснутдинова // Якутский медицинский журнал. – 2007. – № 1(17). – С. 33-35.

Problems of prenatal medical-genetic counseling of monogenic diseases with dynamic mutations in Yakutia / O.G. Sidorova, S.K. Kononova, A.L. Sukhomyasova, E.K. Khusnutdinova // Yakut Medical Journal. – 2007. – No. 1(17). – P. 33-35.

12. Пальцев М.А. Трансляционная медицина – новый этап развития молекулярной медицины / М.А. Пальцев, Н.Н. Белушкина // Молекулярная медицина. – 2012. – № 4. – С. 3-6.

Palsev M.A., Belushkina N.N. Translational medicine – a new stage in the development of molecular medicine / M.A. Fingers, N.N. Belushkina // Molecular Medicine. – 2012. – No. 4. – P. 3-6.

13. Разнообразие наследственной патологии в Республике Саха (Якутия) по данным Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии / А.Л. Сухомясова, Н.Р. Максимова, А.Н. Ноговицына [и др.] // Генетические исследования населения Якутии. – 2014. – С. 78-85.

Diversity of hereditary pathology in the Republic of Sakha (Yakutia) according to the Re-

publican Genetic Register of Hereditary and Congenital Pathology/ A.L. Sukhomyasova, N.R. Maksimova, A.N. Nogovitsina [et al.] // Genetic studies of the population of Yakutia. – 2014. – P. 78-85.

14. Распространённость спиноцеребеллярной атаксии 1 типа в Якутии: современное состояние / А.И. Федоров, А.Л. Сухомясова, П.И. Голикова [и др.] // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 7(216). – С. 29-30. [DOI 10.25557/2073-7998.2020.07.29-30]

Prevalence of spinocerebellar ataxia type 1 in Yakutia: current state / A.I. Fedorov, A.L. Sukhomyasova, P.I. Golikova [et al.] // Medical genetics. – 2020. – V. 19. – No. 7(216). – P. 29-30 (in Russ.) [DOI 10.25557/2073-7998.2020.07.29-30].

15. Спинаocereбеллярная атаксия первого типа в Якутии: распространённость и клинико-генетические сопоставления / Ф.А. Платонов, С.Н. Иллариошкин, С.К. Кононова [и др.] // Медицинская генетика. – 2004. – Т. 3, № 5. – С. 242-248.

Spinocerebellar ataxia of the first type in Yakutia: prevalence and clinical and genetic comparisons/ F.A. Platonov, S.N. Illarioshkin, S.K. Kononova [et al.] // Medical genetics. – 2004. – V. 3, No. 5. – P. 242-248.

16. Щербо С.Н. Трансляционная медицина / С.Н. Щербо // Медицинский алфавит. – 2012. – Т. 2. – № 10. – С. 5-6.

Shcherbo, S.N. Translational medicine / S.N. Shcherbo // Medical Alphabet. – 2012. – V. 2. – No. 10. – P. 5-6.

17. Этические аспекты пренатальной диагностики поздно манифестирующих наследственных заболеваний с динамическими мутациями / С.К. Кононова, О.Г. Сидорова, С.К. Степанова [и др.] // Медицинская генетика. – 2010. – Т. 9. – № 99. – С. 10-15.

Ethical aspects of prenatal diagnosis of late-manifesting hereditary diseases with dynamic mutations/ S.K. Kononova, O.G. Sidorova, S.K. Stepanova [et al.] // Medical Genetics. – 2010. – V.9. – No. 9 (99). – P.10-15.

18. Finley Austin M.J. and Thane Kreiner Integrating genomics technologies in health care: practice and policy challenges and opportunities// Physiol Genomics. – 2002. – Vol. 8. – P.33-40.

19. Fletcher J.C., Berg K., Tranoy K.E. Ethical aspects of medical Genetics. A proposal for guidelines in genetic counseling, prenatal diagnosis and screening// Clinical Genetics. – 1985. – Vol. 27. – P.199-205.

20. Frank A.L. Ethical and practical aspects of human studies// Mutation Research. – 2001. – Vol. 480. – P.333-336.

21. Gyngell C, Bowman-Smart H, Savulescu J. Moral reasons to edit the human genome: picking up from the Nuffield report. J Med. 2019 ; 45 (8):514-523. doi: 10.1136 / medethics-2018-105084.

22. Ginsburg G.S., Willard H.F. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. Trans. Res., 2009, 54, 6, 277–87

23. Goldfarb L.G., Vasconcelos O., Platonov F.A. et al. Unstable Triplet Repeat and Phenotypic Variability of Spinocerebellar Ataxia Type 1 // Ann. Neurol. – 1996. – Vol. 39. – № 4. – P.500-506.

24. International HapMap Consortium. The International HapMap Project. Nature. 2003 Dec 18;426(6968):789-96. doi: 10.1038/nature02168.

25. Jackson, D.A., Symons, R.H. and Berg, P., "Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: circular SV40 DNA containing lambda phage genes and the galactose operon of Escherichia coli," Proc. Nat. 1972. P.2904-2909.

26. Kononova S.K., Fedorova S.A., Khusnutdinova E.K. Bioethical aspects of genetics and genomics in Yakut (Siberia) // Genomics and Health in the Developing World. – 2012. – P. 1426-1430. [DOI: 10.1093/med/9780195374759.001.0001 EDN: YXSXDV]

27. Leonard Debra G.B. The future of molecular genetic testing// Clinical Chemistry. – 1999. – Vol. 45. – P.726-731.

28. Lindahl R., Jonson V.P. Molecular medicine: a primer for clinicians-PartVI: Introduction to genetic testing// SDJ Med. – 1994. – Vol. 47(11):392-5.

29. Lunkes A., Goldfarb L.G., Platonov F.A. et al. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA) in a Siberian Founder Population: assignment to the SCA1 locus// Experimental neurology. – 1994. – Vol. 126. – P.310-312.

30. Moldrup C. Ethical, Social and Legal Implications of Pharmacogenomics: A Critical Review//Community Genetics. – 2001. – Vol. 4(4). – P. 204-214.

31. Newitt R, Barnett F, Crowe M. Understanding factors that influence participation in physical activity among people with a neuromusculoskeletal condition: a review of qualitative studies// Disabil Rehabil. 2016;38(1):1-10. [doi: 10.3109/09638288.2014.996676.]

32. Renzong Q. Human genome and philosophy: what ethical challenge will human genome studies bring to the medical practices in the 21st century? //CR Acad.Sci.III, 2001. – Vol. 324(12). – P.1097-102.

33. Orr H.T., Chang M.-Y., Banfi S. et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1// Nature Genet. – 1993. – Vol. 4. – P.221-226.