

А.А. Пушков, К.В. Савостьянов, А.Г. Никитин

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Краткие рекомендации по подготовке рукописей, содержащих информацию о результатах молекулярно-генетических исследований

## Контактная информация:

Пушков Александр Алексеевич, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-14-45, e-mail: pushkovgenetika@gmail.com

Статья поступила: 30.08.2018 г., принята к печати: 30.10.2018 г.

Даны рекомендации по терминологии, номенклатуре и определению клинической значимости различных вариантов нуклеотидной последовательности генома. Приведена информация по использованию специализированных баз данных и литературных источников при описании и интерпретации данных молекулярно-генетических исследований.

**Ключевые слова:** варианты нуклеотидной последовательности, номенклатура, референсная последовательность.

(Для цитирования: Пушков А.А., Савостьянов К.В., Никитин А.Г. Краткие рекомендации по подготовке рукописей, содержащих информацию о результатах молекулярно-генетических исследований. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (5): 364–366. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1951)

364

В последние годы все большее число статей, публикуемых в российских журналах различного медицинского профиля, содержит информацию о результатах молекулярно-генетических исследований. Это могут быть как отдельные проспективные и ретроспективные исследования, в которых представлены, в том числе и впервые, собственные результаты [1, 2], так и обзорные анализы, в которых встречается описание различных геномных вариантов [3]. Мы предлагаем авторам учитывать при написании статей, содержащих информацию подобного профиля и описывающих различные варианты нуклеотидной последовательности генома, некоторые рекомендации.

## НОМЕНКЛАТУРА ВАРИАНТОВ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

1. Все варианты нуклеотидной последовательности генома, отличные от референсной последовательности, должны быть обозначены в соответствии с принятой номенклатурой HGVS (Human Genome Variation Society; <http://www.hgvs.org>) [4] на основе рекомендаций международной организации по изучению генома человека HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee <https://www.genenames.org>). Допускается обозначение как по cDNA (например, MYH7: c.602T>C), так и по gDNA (MYH7: g.23901007G>A). Обозначение вариантов по белковой последова-

Alexander A. Pushkov, Kirill V. Savostyanov, Alexey G. Nikitin

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

## Brief Guidelines on Preparation of Manuscripts Containing Information on the Results of Molecular Genetic Research

Guidelines are given on terminology, nomenclature and determination of the clinical significance of various variants of the genome nucleotide sequence. Information on the use of specialised databases and literary sources when describing and interpreting molecular genetic research data is provided.

**Key words:** nucleotide sequence variants, nomenclature, mutation, reference sequence.

(For citation: Pushkov Alexander A., Savostyanov Kirill V., Nikitin Alexey G. Brief Guidelines on Preparation of Manuscripts Containing Information on the Results of Molecular Genetic Research. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (5): 364–366. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1951)

тельности, например *p.I201T*, является вспомогательным.

2. Написание вариантов в тексте приводится согласно следующим правилам.
    - Написание символов генов приводится без использования дефисов, верхних и нижних индексов, также не используются буквы и цифры греческого алфавита (например, верными являются обозначения *PPARG*, *TNFA*, *CBS1*, а не *PPARγ*, *TNF-α* и *CBS<sub>1</sub>*). При этом написание символов генов для других организмов (мышей, крыс) производится строчными буквами, и только первая буква в символе гена является заглавной (*Pparg*).
    - Названия белковых продуктов и ферментов не выделяются в тексте курсивом согласно рекомендациям, принятым международным сообществом биохимиков и молекулярных биологов *IUBMB* [5] (например, белковый продукт, кодируемый геном *MTRR* в тексте обозначается, как «редуктаза синтеза метионина»).
    - Гены и генотипы следует обозначать курсивом.
    - Обозначение различных вариантов нуклеотидной последовательности может быть приведено следующим образом:
      - «с.[1226A>G]; [1226A>G] или «с.1226A>G в гомозиготном состоянии»
      - «с.[1226A>G]; [1448C>T]», когда известно, что выявленные варианты находятся в транс-положении
      - с.[1226A>G] (; [1448C>T], когда неизвестно, в транс- или цис-положении находятся выявленные варианты
      - «с.[1226A>G]; [1226=]» или «с.1226A>G в гетерозиготном состоянии»
      - «с.1226A>G в гемизиготном состоянии».
- Обозначение псевдогенов производится также курсивом с добавлением символа «P» в конце (например, *GBAP* и *IDSP* — обозначения псевдогенов генов *GBAP* и *IDSP* соответственно).
3. Для всех описываемых вариантов нуклеотидной последовательности должна быть указана референсная последовательность. Информация может быть получена из соответствующего ресурса (подробнее см. раздел «Базы данных»).
  4. Все варианты нуклеотидной последовательности генома, описываемые в публикации, должны иметь единообразное обозначение. Правильность написания вариантов генома может быть верифицирована дополнительно и на других ресурсах, например <https://mutalyzer.nl> или <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/general/>
  5. Следует обратить внимание, что во многих литературных источниках может быть использована устаревшая номенклатура: например, для обозначения варианта NM\_001005741.2 (GBA): с.1226A>G часто используют обозначение N370S [6].

## БАЗЫ ДАННЫХ

Для описания и классификации вариантов генома, приведенных в рукописи, должны быть использованы специализированные базы данных.

1. Информацию о референсной последовательности генома человека рекомендуется брать из баз данных о кодирующей последовательности генома человека, например NCBI Genome (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome>) или RefSeqGene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/rsg/>).

Для референсной последовательности митохондриальной ДНК может быть использована специализированная база данных MitoMap.

2. Частота описываемых вариантов нуклеотидной последовательности генома должна быть приведена согласно одной из доступных популяционных баз данных, например GnomAD (<http://gnomad.broadinstitute.org/>) или dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>). При этом важное значение имеет информация о частоте варианта именно в исследуемой популяции (в случае если такие исследования проводились).
3. Все выявленные варианты нуклеотидной последовательности генома должны быть классифицированы по уровню патогенности, согласно рекомендациям ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) [7]. При анализе клинической значимости вариантов необходимо использовать базы данных, содержащие информацию о фенотипах, и ассоциации вариантов генома с различными клиническими проявлениями. Наиболее доступной и общей базой на настоящий момент является ресурс OMIM ([www.omim.org](http://www.omim.org)). Наиболее полная информация о вариантах нуклеотидной последовательности генома, описанных в литературе, является информационный ресурс HGMD professional (<https://portal.biobase-international.com/>). На каждый вариант нуклеотидной последовательности, описанный в этой базе, приведен литературный источник, к которому можно обратиться для уточнения клинической значимости варианта. Следует учитывать, что в данной базе могут быть приведены не только патогенные варианты, поэтому для анализа патогенности автор должен анализировать информацию из нескольких литературных источников.

## ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ АНАЛИЗА ПАТОГЕННОСТИ ВАРИАНТОВ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ГЕНОМА

1. В том случае, если автор приводит в публикации вариант нуклеотидной последовательности, не описанный ранее, его патогенность должна быть оценена с помощью биоинформатических компьютерных программ (анализ *in silico*).
2. Для анализа патогенности могут быть использованы различные биоинформатические модули [8, 9], наиболее известными из которых являются следующие:
  - SIFT (<http://sift.bii.a-star.edu.sg/sift-bin/contact.pl>): алгоритм основан на анализе выравниваний, сильно зависит от нуклеотидного окружения варианта;
  - PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>): алгоритм основан на оценке патогенности аминокислотных замен;
  - MutationTaster (<http://www.mutationtaster.org/>): алгоритм основан на оценке патогенности аминокислотных замен;
  - MetaLR (<https://sites.google.com/site/jpopgen/dbNSFP>) — принцип работы основан на использовании комбинации алгоритмов PolyPhen-2, GERP++, MutationTaster, MutationAssessor, FATHMM, LRT, SiPhy, PhyloP;
  - FATHMM (<http://fathmm.biocompute.org.uk/>).
3. Предпочтительно использовать компьютерные программы, проводящие анализ одновременно по нескольким модулям: например, Alamut Visual (<https://www.interactive-biosoftware.com/alamut-visual/>) или ANNOVAR (<http://annovar.openbioinformatics.org>). Так, программа Alamut Visual имеет воз-

возможность классифицировать патогенность вариантов с использованием сразу нескольких коммерческих баз данных — CentoMD ([www.centogene.com/digital-solutions/mutation-database-centomd.html](http://www.centogene.com/digital-solutions/mutation-database-centomd.html)) и репозитория HGMD professional (<https://portal.biobase-international.com/>).

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

#### ORCID

**К. В. Савостьянов**

<http://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

**А. А. Пушков**

<http://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., и др. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2017. — Т. 72. — № 4 — С. 242–253. [Savostyanov KV, Namazova-Baranova LS, Basargina EN, et al. The new genome variants in Russian children with genetically determined cardiomyopathies revealed with massive parallel sequencing. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2017;72(4):242–253. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn872.
2. Zadro C, Dipresa S, Zorzetti G, et al. Lactase non-persistent genotype distribution in Italy. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017; 63(3):264–269. doi: 10.23736/S1121-421X.16.02355-2.
3. Akhtar M, Elliott P. The genetics of hypertrophic cardiomyopathy *Glob Cardiol Sci Pract*. 2018;(3):36. doi: 10.21542/gcsp.2018.36.
4. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al. HGVS Recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat*. 2016;37(6):564–569. doi: 10.1002/humu.22981.
5. Bairoch A. The ENZYME database in 2000. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(1):304–305. doi: 10.1093/nar/28.1.304.
6. Taddei TH, Kacena KA, Yang M, et al. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *Am J Hematol*. 2009;84(4):208–214. doi: 10.1002/ajh.21362.
7. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
8. Dong C, Wei P, Jian X, et al. Comparison and integration of deleteriousness prediction methods for nonsynonymous SNVs in whole exome sequencing studies. *Hum Mol Genet*. 2015; 24(8):2125–2137. doi: 10.1093/hmg/ddu733.
9. Flanagan SE, Patch AM, Ellard S. Using SIFT and PolyPhen to predict loss-of-function and gain-of-function mutations. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010;14(4):533–537. doi: 10.1089/gtmb.2010.0036.

366

Редакционная статья

## Из истории медицины



#### АМБРУАЗ ПАРЕ

В Средневековье хирургами были цирюльники и банщики, не получавшие специального образования. Переезжая из города в город, они осуществляли свою работу на площадях в обществе скоромников и плясунов на канате. Одним из первых французских хирургов, получивших широкую известность, был Амбруаз Паре (1516–1590). Мальчик сначала изучал хирургию у жившего по соседству цирюльника Виоло, который так же хорошо резал тела больных людей, как и стриг их волосы. По достижении 17 лет он продолжил обучение в старой парижской больнице

Отель-Дье, основанной в 651 г.н.э. при монастыре.

Через войн 1536–1569 гг. послужил Паре своеобразной школой полевого хирурга. Пулевые ранения плохо поддавались лечению, во многих случаях раны становились источником гангренозного заражения крови, причину которого видели в отравлении пороховой сажей. Лучшим средством против этого яда считалось кипящее масло, которое цирюльники старались как можно глубже влить в рану. Поэтому у палатки военного хирурга всегда горел костер, над которым висел котелок с кипящим маслом.

В 1537 г. после одной из битв, где было много раненых, у Паре кончилось кипящее масло. Переживая свою непредсказательность, он тем не менее был удивлен, когда оказалось, что раненые солдаты, которым были сделаны простые перевязки, выглядели лучше, а боли у них были меньше. Тогда Паре решил применять вместо кипящего масла пищеварительное средство из желтка, розового масла и скипидара. Вскоре его ждало приятное удивление: раны при этом не только не воспалялись, как это имело место при ожогах кипящим маслом, а наоборот, успешно заживлялись. Так, в 35 лет Паре опубликовал свой способ лечения огнестрельных ран с помощью мазевых повязок.

Другое крупнейшее достижение Паре — перевязка кровеносных сосудов во время операции. Хирурги того времени умели кое-как приостанавливать неболь-

шие кровотечения, прижимая рану губкой или сухим куском полотна, иногда пропитанного каким-нибудь целебным средством. Но при сильном кровотечении, особенно во время ампутации конечностей, способ этот не давал нужных результатов. Неизвестными «хирургами» были внедрены в практику раскаленные докрасна ножи и даже система погружения культи непосредственно после ампутации в кипящую смолу, но такие варварские процедуры чаще всего заканчивались гибелью пациента от болевого шока.

Паре применил новый способ: надрезая кожу несколько выше места операции и обнажая крупные кровеносные сосуды, он перевязывал их ниткой. Во время операции кровоточили только мелкие сосуды, которые Паре подвязывал во время самой операции. Знаменитая нить Паре произвела переворот в операционной технике, избавив пациентов от большой кровопотери.

Паре описал перелом шейки бедра; предложил ряд сложных ортопедических аппаратов (искусственные конечности, суставы и др.), разработал способ лечения переломов. Ему принадлежит авторство по методике трепанации черепа при абсцессах. В его трудах впервые описываются фантомные боли.

Амбруаз Паре был в медицине самоучкой, но это не помешало ему сыграть значительную роль в превращении хирургии из ремесла в научную дисциплину.

(по материалам сайта: [http://medviki.com/Амбруаз\\_Паре](http://medviki.com/Амбруаз_Паре))