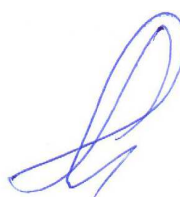


МИНИСТЕРСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДЕЛАМ  
ГРАЖДАНСКОЙ ОБОРОНЫ, ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМ СИТУАЦИЯМ  
И ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ

---

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины  
имени А.М. Никифорова»

УТВЕРЖДАЮ  
Главный врач МЧС России  
Заслуженный врач РФ  
д.м.н. профессор



С.С. Алексанин

«25» июня 2015 г.

**ПРОВЕДЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ С ЦЕЛЬЮ  
РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И  
ОНКОПАТОЛОГИИ У СОТРУДНИКОВ МЧС РОССИИ**

*Методические рекомендации*

Санкт-Петербург  
2015

УДК 616-07

**Неронова Е.Г. Проведение генетического обследования с целью раннего выявления соматических заболеваний и онкопатологии у сотрудников МЧС России. Методические рекомендации** / под редакцией С.С. Алексанина. – СПб.: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, 2015. – 12 с.

В методических рекомендациях представлены современные информативные методы молекулярно-генетических исследований, позволяющие проводить раннюю и эффективную диагностику соматических заболеваний. Особое внимание уделено FISH диагностике предраковых состояний и онкологических заболеваний. Представлен алгоритм проведения молекулярно-генетических исследований у сотрудников МЧС России. Раскрыты современные технологии молекулярно-генетических исследований актуальных для обследования сотрудников МЧС России.

Настоящие методические рекомендации подготовлены в рамках НИР «Разработка алгоритма генетического обследования сотрудников МЧС России с целью ранней диагностики соматической и онкопатологии и сохранения профессионального долголетия спасателей» (п.6.2-12/Б плана НТД МЧС России на 2011 – 2013 годы).

Рекомендации предназначены для медицинского персонала МЧС России, осуществляющего диагностику и лечение соматической патологии у сотрудников МЧС России. Методические рекомендации так же могут быть использованы в системе подготовки повышения квалификации медицинских кадров в образовательных учреждениях МЧС России.

*Рецензенты:*

Зыбина Н.Н. – главный лаборант МЧС России, заведующая отделом лабораторной диагностики, главный научный сотрудник ФГБУ ВЦЭРМ им.

А.М.Никифорова МЧС России, д.б.н. профессор;

Колубаева С.Н. – заведующая лабораторией медицинской генетики центра клинической лабораторной диагностики ФГБВОУ ВПО ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ, д.б.н

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1. ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ СОТРУДНИКОВ МЧС РОССИИ С ЦЕЛЬЮ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ СОМАТИЧЕСКИХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	4
2. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ.....	4
3. FISH ДИАГНОСТИКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	5
4. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ.....	7
4.1 Генодиагностика – HLA-B27.....	8
4.2. Молекулярно-генетическая диагностика целиакии (генотипирование локусов HLA-DQ2 и HLA - DQ8).....	8
4.3. Генодиагностика тромбофилий: комплексное исследование полиморфизмов генов системы свертываемости крови F5; F2; MTHFR (C677T и A1298C); FGB; GP IIIa; PAI-I.....	9
4.4. Подбор дозы варфарина (Идентификация гена CYP2C9, мутации Arg144Cys и Ile359Leu, и гена VKORC1, мутация G3730A).....	9
4.5. Молекулярно-генетическая диагностика гемохроматоза (Идентификация гена HFE - мутации His63Asp, Ser65Cys, Cys282Tyr).....	10
4.6. Генодиагностика синдрома Жильбера.....	10
5. СХЕМА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ СОТРУДНИКОВ МЧС РОССИИ.....	10

## **ВВЕДЕНИЕ**

В основе развития многих соматических и онкологических заболеваний лежат генетические нарушения, в связи с чем регистрация первичных изменений генетического аппарата клеток представляет собой способ ранней диагностики онкологических заболеваний, предраковых состояний и повышенной вероятности развития соматических заболеваний. Поэтому выявление генетических маркеров различных заболеваний является важным этапом в профилактике, диагностике и своевременном лечении как соматических, так и онкологических заболеваний. Применение методов генетической диагностики представляется особенно важным при обследовании сотрудников МЧС России, таких как ликвидаторы последствий аварии, на Чернобыльской АЭС, специалисты поисково-спасательных отрядов, сотрудники государственной противопожарной службы, контактирующих с генетически активными факторами производственной среды, следствием воздействия которых могут быть и онкологические заболевания.

### **1. ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ СОТРУДНИКОВ МЧС РОССИИ С ЦЕЛЮ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ СОМАТИЧЕСКИХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Основным, наиболее распространенным методом генетической диагностики лиц, подвергшихся действию генотоксических факторов окружающей среды, является классический цитогенетический анализ. Принцип метода основан на изучении митотических хромосом лимфоцитов периферической крови. Этот метод позволяет оценить общее состояние генома человека на цитогенетическом уровне: суммарную мутагенную нагрузку на организм, его реакцию на различные факторы внешней внутренней среды, а также выявить первые признаки некоторых онкологических заболеваний. Как известно, повышенная хромосомная ломкость рассматривается в качестве одного из основных механизмов канцерогенеза.

### **2. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**

Цитогенетическое обследование лиц, подвергшихся действию агрессивных факторов производственной среды, включает в себя анализ хромосомных aberrаций и компьютерное анкетирование обследуемых. Анкетирование проводится с целью получения сведений об образе жизни, заболеваниях, а также возможных дополнительных мутагенных воздействиях на организм. Анкетирование целесообразно производить в форме диалога с обследуемым, разъясняя некоторые пункты анкеты и задавая дополнительные во-

просы, способствующие получению наиболее полной информации о дополнительных факторах и воздействиях, способных оказать влияние на цитогенетические показатели.

Культивирование лимфоцитов периферической крови и приготовление препаратов метафазных хромосом производят по стандартным методикам.

Проводимое в ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России многолетнее наблюдение за цитогенетическими показателями большой группы ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС показало, что цитогенетические радиационные маркеры могут длительное время обнаруживаться в лимфоцитах периферической крови пострадавших от действия радиации, в том числе и малых доз.

Анализ хромосомного комплекса клеток позволяет выявлять наличие цитогенетических радиационных маркеров (дицентрических и кольцевых хромосом) и транслоцированных хромосом и благодаря этому установить дозу облучения. Цитогенетические исследования позволяют выявлять и другие типы нарушения хромосом. При этом пациенты с повышенным уровнем хромосомных aberrаций или неспецифическими для спонтанного уровня хромосомными aberrациями, должны быть отнесены к группе канцерогенного риска и регулярно проходить диспансерное обследование. Кроме того, при выявлении пациентов с рекуррентными хромосомными aberrациями в лимфоцитах периферической крови необходимо срочное обследование этих пациентов у гематолога.

### **3. FISH ДИАГНОСТИКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Методы классической цитогенетики, основанные на анализе метафазных хромосом, являются высокоинформативными и сравнительно недорогими, однако, они могут применяться только в тех случаях, когда имеется возможность получения делящихся клеток в культуре. Выявление цитогенетических нарушений в неделящихся клетках (интерфазных ядрах) стало возможно только с появлением молекулярно-генетической технологии гибридизации *in situ*. Метод базируется на использовании меченных флюоресцентными красителями ДНК-проб, специфичных для центромерных районов или уникальных последовательностей хромосом, что позволяет выявлять числовые или структурные хромосомные аномалии. В процессе малигнизации может происходить как увеличение количества, так и утрата генетического материала или его реаранжировки, что выражается в одних случаях в изменении числа, а в других цвета - флюоресцентных сигналов.

В настоящее время разработан ряд молекулярно-цитогенетических тестов, с успехом применяемых на практике для ранней диагностики онкологических заболеваний. Среди них - **метод молекулярно-генетической диагностики рака мочевого пузыря**, основанный на использовании патентованного набора флуоресцентных зондов UroVysion и получивший название UroVysion тест. Этот метод является неинвазивным (анализируются клетки мочевого пузыря, полученные из образца мочи). Высокая диагностическая ценность метода, продемонстрированная в результате многоцентровых испытаний, неинвазивный характер исследования, отсутствие противопоказаний (тест может использоваться и после БЦЖ терапии) послужили основанием для внедрения UroVysion теста в клиническую практику, как на этапе первичной диагностики, так и для выявления рецидивов рака мочевого пузыря.

Опережение диагностики рецидива заболевания с помощью UroVysion теста в сравнении с классическими методами диагностики рака мочевого пузыря опосредовано природой возникновения онкологических заболеваний. Цитогенетические изменения имеются уже на самых ранних этапах малигнизации, предшествующих микроскопическим и макроскопическим проявлениям опухоли. Поэтому молекулярно-цитогенетическое исследование способно обнаружить рецидив рака до того, как клинические проявления заболевания становятся очевидными при цистоскопии. Выигрыш во времени выявления рецидивов заболевания при использовании молекулярно-цитогенетических технологий в некоторых случаях составляет до 6 месяцев.

Технология выполнения UroVysion теста подробно излагается в прилагаемых к набору реактивов инструкциях. Необходимо точно следовать указаниям фирмы-изготовителя набора, так как только в этом случае будет обеспечено получение достоверных результатов.

В ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в течение нескольких лет проводится выполнение UroVysion теста. На основании полученного опыта рекомендуется особое внимание уделять забору материала (образцов мочи) для приготовления препаратов: моча должна содержать минимальное количество посторонних включений - солей, бактерий и т.д. В случае получения образца мочи неудовлетворительного качества целесообразно повторить забор материала после того, как больной выпьет большой объем жидкости и промоет мочевой пузырь.

Молекулярно-цитогенетические исследования являются высокоэффективными и **при раке молочной железы. FISH** исследования в экономически

развитых странах включены в обязательный протокол обследования при данной патологии.

FISH-исследование при раке молочной железы производится с помощью наборов специфических ДНК зондов, в состав которых входят пробы LSI® HER-2/new и CEP® 17. Технология выполнения теста подробно излагается в прилагаемых к набору реактивов инструкциях. Анализ является быстрым, нерадиоактивным, требует небольшого количества материала опухолевой ткани. Он может быть проведен как на свежем материале биопсий, так и на гистологических препаратах. Как показывает опыт нашей работы, при проведении FISH гибридизации на гистологических препаратах принципиально важна правильность подготовки материала (условия фиксации, приготовления парафиновых блоков и крепление препаратов на предметном стекле).

НИЛ генетической диагностики и биодозиметрии внедрены в практику FISH - диагностика при **раке желудка, пищеводе Баррета, раке легкого**. Ведутся работы по внедрению в практику методов молекулярно-генетической диагностики онкологических заболеваний и предраковых состояний желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, печени и желчевыводящих путей, рака простаты и других видов онкопатологии.

Наиболее широкое применение **FISH** диагностика получила в **онкогематологии**. Это направление исследований успешно развивается не только за рубежом, но и в нашей стране. В настоящее время во ВЦЭРМ выполняется более 15 FISH-тестов для диагностики наиболее часто встречающихся онкогематологических заболеваний.

#### **4. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ**

Многолетний опыт применения молекулярно-генетического тестирования во ВЦЭРМ по обследованию различных категорий сотрудников МЧС России и данные литературы свидетельствуют об эффективности этого подхода для диагностики и профилактики соматических заболеваний. Список исследований позволяющих врачу выявить заболевание, провести профилактические мероприятия постоянно расширяется. Перечень наиболее актуальных исследований приводится далее.

#### **4.1 Генодиагностика – HLA-B27**

Ген HLA-B27 играет важную роль в дифференциальной диагностике аутоиммунных болезней. Его выявляют у 89% больных анкилозирующим спондилитом, 79% пациентов с синдромом Рейтера, у 42% пациентов с ювенильным ревматоидным артритом, тогда как у здоровых людей данная последовательность HLA-B27 встречается только в 8% случаев. HLA-B27 часто обнаруживают при псориатическом артрите, хронических воспалительных заболеваниях кишечника, протекающих с сакроилеитом, спондилитом, увеите и реактивном артрите, вызванном *Yersinia spp.*, *Chlamydia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*

Выявление гена HLA-B27 проводят в следующих случаях: при необходимости исключить анкилозирующий спондилит у больного, родственники которого страдают этим заболеванием; для дифференциальной диагностики неполной формы синдрома Рейтера (без уретрита или увеита) с гонококковым артритом; для дифференциальной диагностики синдрома Рейтера, сопровождающегося тяжелым артритом, с ревматоидным артритом; при обследовании больных ювенильным ревматоидным артритом. Если HLA-B27 не обнаружен, анкилозирующий спондилит и синдром Рейтера маловероятны, хотя полностью исключить эти заболевания в таком случае нельзя.

#### **4.2. Молекулярно-генетическая диагностика целиакии (генотипирование локусов HLA-DQ2 и HLA - DQ8)**

Наследственную предрасположенность к целиакии определяют, в основном, аллели молекулы HLA. Более чем 97% лиц с целиакией имеют DQ2 и DQ8 HLA аллели, которые встречаются в нормальной популяции с частотой 40%. На практике определение HLA-гаплотипа используют на втором этапе лабораторного алгоритма, когда полученные результаты серологических маркеров не отвечают клиническим проявлениям болезни. Кроме того, определение генетических маркеров рекомендовано проводить: пациентам с повышенным риском развития болезни (например, родственникам больных целиакией); пациентам, имеющим в анамнезе болезни, ассоциированные с целиакией (инсулинозависимый сахарный диабет, ювенильный ревматоидный артрит, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, печени, кардиомиопатия и др.), при неопределенных результатах биопсии.



### **4.3. Генодиагностика тромбофилий: комплексное исследование полиморфизмов генов системы свертываемости крови F5; F2; MTHFR (C677T и A1298C); FGB; GP IIIa; PAI-I**

Тромбофилии характеризуется повышенной склонностью к формированию тромбов и, следовательно, приводит к проблемам с кровообращением. В настоящее время показано, что 80-90% случаев ухудшения свертываемости связаны с генетическими факторами. Генетический анализ тромбофилий предполагает изучение полиморфизмов генов, влияющих на активность или количество факторов свертывания, на концентрацию фибриногена в плазме, а также полиморфизмов генов, которые воздействуют на кроветворение и вязкость крови. При высоком риске развития тромбофилии своевременные анализы и профилактика помогут избежать сердечно-сосудистых заболеваний, а также болезней, являющихся следствием нарушения кровообращения. Показаниями к применению метода являются: отягощенный семейный анамнез (наличие родственников с тромботическими осложнениями в возрасте до 50 лет – тромбозы глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть); пациенты, которым показано хирургическое вмешательство (трансплантация, гинекологические операции, эндопротезирование); пациенты в возрасте до 50 лет, имеющие в анамнезе эпизод тромбоза (особенно - курящие мужчины в возрасте до 50 лет с эпизодом венозной тромбоэмболии). В данном исследовании определяется полиморфизм генов системы свертывания крови: ген протромбина (фактор II) G20210A; ген V фактора (мутация Лейден) G1691A; ген фибриногена FGB G-455A; ген тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIIa 1a/1b (Leu33Pro); ген ингибитора активатора плазминогена PAI-1 -675 4G/5G; ген метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C 677T; ген метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR A1298C.

### **4.4. Подбор дозы варфарина (Идентификация гена CYP2C9, мутации Arg144Cys и Le359Leu, и гена VKORC1, мутация G3730A)**

Варфарин представляет собой антикоагулянт непрямого действия. Используется для профилактики и лечения эмболий кровеносных сосудов и тромбозов. На подбор дозы варфарина оказывают влияние многие факторы, в том числе и генетические особенности пациентов, включающие варианты гена CYP2C9, мутации Arg144Cys и Le359Leu, и гена VKORC1, мутация G3730A. На основании исследований, доказывающих значимость данных полиморфизмов в метаболизме варфарина Food and Drug Administration

(FDA) США приняла обновленный протокол использования варфарина с учетом влияния на дозу вышеуказанных полиморфизмов.

#### **4.5. Молекулярно-генетическая диагностика гемохроматоза (Идентификация гена HFE - мутации His63Asp, Ser65Cys, Cys282Tyr)**

В диагностику включены исследования полиморфизма гена HFE методом полимеразной цепной реакции с определением мутаций His63Asp, Ser65Cys, Cys282Tyr, влияющих на вероятность развития болезни. Нарушения в этом гене связаны и изменениями в регуляции обмена железа клетками слизистой оболочки ЖКТ, что приводит к его неконтролируемой абсорбции и отложению в печени, сердце, коже суставах, гипофизе с последующим повреждением клеток и разрастанием соединительной ткани. Анализ на гемохроматоз показан для пациентов с увеличенным содержанием железа и ферритина в сыворотке крови; при снижении показателей общей железосвязывающей способности сыворотки и трансферрина; для диагностика болезни у прямых родственников.

#### **4.6. Генодиагностика синдрома Жильбера**

Эффективный метод диагностики пигментного гепатоза, развивающегося из-за нарушения внутриклеточного перемещения непрямого билирубина. Причина развития болезни - уменьшение активности печеночного фермента УДФГТ, кодируемого геном UGT1A1. Синдром Жильбера - доброкачественное хроническое заболевание и самая распространенная форма функциональной гипербилирубинемии. Синдром характеризуется увеличением в плазме крови общего билирубина за счет нерямой фракции значения которого могут варьировать от 20 до 50 мкмоль/л на фоне стрессовых ситуаций, физических нагрузок, длительного голодания, инфекционных заболеваний возможно повышение общего билирубина до 100 мкмоль/л.

### **5. СХЕМА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ СОТРУДНИКОВ МЧС РОССИИ**

С целью наибольшей эффективности выявления предраковых состояний рекомендуется двухэтапная схема обследования сотрудников МЧС России:

- На I этапе проводится скринирующая программа цитогенетического обследования сотрудников МЧС России. Скрининг осуществляется путем анализа нестабильных хромосомных aberrаций. Лица, у которых по результатам скрининга выявляется повышенный уровень или не-

обычный спектр хромосомных aberrаций, подлежат мониторинговому наблюдению и/или углубленному медицинскому обследованию как группа повышенного риска развития онкопатологии. В случае воздействия ионизирующих излучений (острого или хронического облучения) выполняется цитогенетическая биодозиметрия с использованием анализа нестабильных хромосомных aberrаций или FISH диагностики стабильных нарушений.

- На II этапе лицам с подозрением на онкопатологию, по рекомендации лечащего врача проводится FISH диагностика тех онкологических заболеваний, для которых имеются хорошо зарекомендовавшие себя на практике тест-наборы. С учетом результатов FISH анализа выбирается соответствующая тактика лечения больного.

#### Литература.

1. Алексанин С.С. Цитогенетическое обследование профессиональных спасателей МЧС России / С.С. Алексанин, Н.М. Слозина, Е.Г. Неронова, М.Н. Тимофеева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2007. -Т. 144. -№ 10. -С. 437-440.
2. Гребенюк А.Н., Носов А.В., Мусийчук Ю.И, Рыбалко В.М. Медицинские и защитные мероприятия при химических авариях и катастрофах // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2009. – № 2. – С. 14–20.
3. Колычева И. Условия труда и здоровье пожарных / И. Колчева., О. Лахман // Пожарное дело. – 2006. – № 8. – С. 36–42.
4. Drieschner N., Rippe V., Laabs A., Dittberner L., Nimzyk R., Junker K., Rommel B., Kiefer Y., Belge G., Bullerdiek J., Sendt W. Interphase fluorescence in situ hybridization analysis detects a much higher rate of thyroid tumors with clonal cytogenetic deviations of the main cytogenetic subgroups than conventional cytogenetics // Cancer Genet. – 2011. – V. 204. – P. 366-374.
5. Flint M.S., Baum A., Chambers W.H., Jenkins F.J. Induction of DNA damage, alteration of DNA repair and transcriptional activation by stress hormones. // Psychoneuroendocrinology. – 2007. - V.32. - P. 470-479.
6. Lindberg H.K., Falck G.C., Jarventaus H., Norppa H. Characterization of chromosomes and chromosomal fragments in human lymphocyte micronu-

- clei by telomeric and centromeric FISH // *Mutagenesis*. – 2008. – V. 23, N. 5. – P. 371–376.
7. Maffei F., Carbone F., Angelini S., Forti G.C., Norppa H., Hrelia P. Micro-nuclei frequency induced by bleomycin in human peripheral lymphocytes: correlating BLHX polymorphism with mutagen sensitivity // *Mutat Res*. – 2008. – V.639, N. 1–2. – P. 20–26.
  8. Manno M.; Viau, C.; Cocker, J.; Colosio, C.; Lowry, L.; Mutti, A.; Nordberg, M.; Wang, S. // *Biomonitoring for occupational health risk assessment (BOHRA)*. - *Toxicol. Lett.* – 2010. – V.192, - P. 3-16).
  9. Norppa H., Bonassi S., Hansteen I.L., Hagmar L., Stromberg U., Rossner P., Boffetta P., Lindholm C., Gundy S., Lazutka J., Cebulska-Wasilewska A., Fabianova E., Sram R.J., Knudsen L.E., Barale R., Fucic A. Chromosomal aberrations and SCEs as biomarkers of cancer risk // *Mutat Res*. – 2006. – V. 600, N. (1-2). – P. 37-45.
  10. O'Toole S.A., Selinger C.I., Millar E.K., Lum T., Beith J.M. Molecular assays in breast cancer pathology // *Pathology*. – 2011. – V. 43. – P. 116-127.
  11. Pesch B., Nasterlack M., Eberle F., Bonberg N., Taeger D., Leng G., Feil G., Johnen G., Ickstadt K., Kluckert M., Wellhausser H., Stenzl A., Bruning T.; UroScreen Group. The role of haematuria in bladder cancer screening among men with former occupational exposure to aromatic amines // *BJU Int*. – 2011. – V. 108. – P. 546-552.
  12. Polonikov A.V., Solodilova M.A., Ivanov V.P. Genetic variation of myeloperoxidase gene contributes to atopic asthma susceptibility: a preliminary association study in Russian population // *J Asthma*. – 2009. – V. 46. N. 5. – P. 523-528.
  13. Ribeiro F.R., Henrique R., Martins A.T., Jeronimo C., Teixeira M.R. Relative copy number gain of MYC in diagnostic needle biopsies is an independent prognostic factor for prostate cancer patients // *Eur Urol*. – 2007. – V. 52. – P. 116-125.
  14. Saadi A., Gao G., Li H., Wei C., Gong Y., Liu Q. Association study between vitamin D receptor gene polymorphisms and asthma in the Chinese Han population: a case-control study // *BMC Med Genet*. – 2009. – V. 10. – P. 71.

**ПРОВЕДЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ С ЦЕЛЬЮ  
РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И  
ОНКОПАТОЛОГИИ У СОТРУДНИКОВ МЧС РОССИИ**

*Методические рекомендации*

Отпечатано в типографии «Политехника-принт» с оригинал-макета заказчика  
(195005, Санкт-Петербург, Измайловский пр., д. 18-д)

Подписано в печать 17.08.2015 г. Тираж 500 экз.  
Формат 60×90<sup>1/16</sup>. Объем 0,8 п.л.