

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И РЕПРОДУКТОЛОГИИ ИМЕНИ Д.О. ОТТА»
(ФГБНУ «НИИ АГИР им. Д.О. Отта»)

УДК 575.113, 616.24



УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной
работе, д.м.н.

О.Н. Беспалова

2026 г.

ОТЧЕТ

О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

по теме:

«ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛГОРИТМА ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ
БОЛЕЗНЕЙ ПУТЕМ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ, ГЕНЕТИЧЕСКОГО И СОЦИОЛОГО-
ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ СЕМЕЙ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПЕРЕДАЧИ
ЧАСТЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ»
(заключительный)

проект реализуется в рамках

Договора на выполнение научно-исследовательских работ от 28.11.2022 №2-Н между
ФГБНУ «НИИ АГИР им. Д.О. Отта» и Благотворительным фондом «Острова»

Руководитель НИР,

заведующий Отделом геномной медицины
имени В.С. Баранова, д.б.н.

А.С. Глотов

Санкт-Петербург 2026

Руководитель темы:

Зав. отделом геномной медицины
им. В.С. Баранова, д.б.н.

Глотов А.С.

(введение, заключение,
основная часть)

Исполнители темы:

старший научный сотрудник
лаборатории геномики, к.б.н.

Смирнова Ю.А.

(введение, заключение,
основная часть)

врач-генетик
медико-генетического центра

Шабанова Е.С.
(основная часть)

врач-генетик
медико-генетического центра

Двойнова Н.М.
(основная часть)

лаборант-исследователь
лаборатории геномики

Данилова М.М.
(основная часть)

лаборант-исследователь
лаборатории геномики

Султанов И.Ю.

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	3
РЕФЕРАТ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	8
2.1 МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	8
2.2 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	8
2.2.1 Выделение ДНК	8
2.2.2 Анализ частых вариантов в гене <i>CFTR</i>	8
2.2.3 Анализ делеции 7 экзона гена <i>SMN1</i>	9
2.2.3 Анализ частых вариантов в гене <i>PAH</i>	9
2.2.4 Анализ протяженных делеций и дупликаций в гене <i>CFTR</i>	9
2.2.5 Секвенирование гена <i>CFTR</i>	9
2.2.6 Секвенирование гена <i>PAH</i>	10
2.2.7. Подходы к интерпретации и классификации вариантов.....	10
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	12
1. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ НИР	12
2. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ОТБОРА УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ..	13
3. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ	15
4. РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ УЧАСТНИКОВ.....	17
5. ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ	25
5.1 Разработка тест-системы для ПГТМ муковисцидоза	25
5.2 Выполнение преимплантационного тестирования биоптатов эмбрионов	27
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	29
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	31
ПРИЛОЖЕНИЕ А	32

РЕФЕРАТ

Отчет включает 30 страниц, 2 таблицы, 8 источников, 3 рисунка, 1 приложение.

В рамках настоящего проекта проведена работа по разработке алгоритма отбора участников исследования для участия в научном исследовании с учетом социального, психологического, географического и иных статусов участника(-ов); по результатам проведенного медико-генетического консультирования сформировать план генетического обследования семей с повышенным риском наследования частых моногенных заболеваний (муковисцидоз, фенилкетонурия, спинальная мышечная атрофия), находящихся на этапе планирования беременности; выполнен поиск патогенных вариантов в гене *CFTR/PAH/SMN1* у супруга (супруги) участника исследования или других родственников участника, согласившегося участвовать в исследовании, с установленным диагнозом «муковисцидоз»/ «фенилкетонурия»/ «спинальная мышечная атрофия» или супруга (супруги) носителя патогенного варианта в генах *CFTR/PAH/SMN1*. Всего обследованы 48 участников из 43 семей; для 1 семьи, в которой оба супруга были носителями патогенных вариантов в гене *CFTR*, проведено преимплантационное генетическое тестирование 8 эмбрионов, полученных в рамках криопротокола ЭКО. Подготовлен текст методических рекомендаций по преемплантационному скринингу.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

МВ – муковисцидоз

ПААГ – полиакриламидный гель

ПГТ-М – преимплантационное генетическое тестирование на моногенное заболевание

ПС – преконцепционный скрининг

ПЦР-ПДРФ – полимеразная цепная реакция с последующим рестрикционным анализом

СМА – спинальная мышечная атрофия

ФКУ – фенилкетонурия

ЭДТА - Этилендиаминтетрауксусная кислота (консервант)

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

NGS – секвенирование нового поколения

MLPA – multiplex ligation-dependent probe amplification

STR – short tandem repeats

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 5-7% новорожденных имеют различные наследственные патологии, которые обуславливают 20-30% младенческой и 30% детской смертности. Оценочное число редких болезней по данным ВОЗ может достигать 10 492, а количество больных – около 5% всего населения земного шара. 80% (9073) редких заболеваний являются генетическими по происхождению и, таким образом, присутствуют на протяжении всей жизни человека, даже если их симптомы сразу не проявляются. На сегодняшний день идентифицировано около 5000 генов, кодирующих белки, ассоциированные с моногенными заболеваниями и фенотипическими признаками [1]. Согласно данным Европейской организации по редким заболеваниям (EURORDIS), приблизительно 30 миллионов человек в Европе страдают от редких заболеваний, из которых большинство (80%) имеет генетическое происхождение [2]. По информации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), наследственные и врожденные патологии занимают второе место среди причин детской смертности. Более того, по оценкам, около 70% редких заболеваний проявляются в детском возрасте, и многие из этих заболеваний являются как инвалидизирующими, так и угрожающими жизни. Последние исследования показывают, что аутосомно-рецессивные (АР) и X-сцепленные рецессивные (ХС) заболевания затрагивают примерно 30 из каждых 10 000 новорожденных [3]. Несмотря на значительные достижения в области генетических технологий и внедрение современных молекулярно-генетических методов в клиническую практику, наследственные заболевания зачастую выявляются лишь на этапе пренатальной диагностики, неонатального скрининга или при появлении клинических симптомов, что не позволяет существенно снизить генетическую нагрузку на популяцию.

Преимплантационный скрининг (ПС), также известный как скрининг носительства, представляет собой генетическое тестирование, предназначенное для оценки статуса носительства патогенных вариантов, ассоциированных с моногенными заболеваниями с рецессивным типом наследования. Основной целью ПС является выявление лиц или пар, имеющих риск рождения ребенка с моногенным заболеванием. Данный скрининг предоставляет будущим родителям возможность узнать о своих репродуктивных рисках до рождения ребенка с наследственным заболеванием, что в идеале должно происходить до зачатия. Полученные в результате ПС знания позволяют родителям принимать обоснованные решения относительно текущей или планируемой беременности [4]. Преимплантационный скрининг является важнейшим инструментом оценки риска наследственной патологии в семьях на этапе планирования беременности и позволяет

повысить информированность потенциальных родителей о наследственных факторах, связанных с беременностью, а также вовремя сформировать тактику планирования и ведения беременности для предотвращения рождения больного ребенка.

Муковисцидоз, спинально-мышечная атрофия и фенилкетонурия являются одними из наиболее распространенных генетических патологий в популяции РФ. Если один из партнеров является носителем патогенного варианта, связанного с частым аутосомно-рецессивным заболеванием, в гетеро- или гомозиготном состоянии, то риск передачи патогенного аллеля ребенку составляет 25% или 50%, соответственно, а значит с учетом высокой частоты носительства данных заболеваний в популяции для такой семьи существует высокий риск рождения ребенка с генетическим заболеванием. В такой ситуации генетическое обследование второго партнера является крайне рекомендованным для исключения бессимптомного носительства патогенных вариантов в том же гене.

Целью настоящего проекта является сбор и обработка данных результатов комплексного генетического обследования 60 семей с повышенным риском наследования частых моногенных заболеваний (муковисцидоз, фенилкетонурия, спинальная мышечная атрофия), находящиеся на этапе планирования беременности.

Реализация 1 и 2 этапов проекта осуществлялась в период с 28 ноября 2022 года по 13 февраля 2025. В результате выполнения проекта разработан алгоритм отбора участников исследования для участия в научном исследовании с учетом социального, психологического, географического и иных статусов участника(-ов); по результатам проведенного медико-генетического консультирования сформировать план генетического обследования семей с повышенным риском наследования частых моногенных заболеваний (муковисцидоз, фенилкетонурия, спинальная мышечная атрофия), находящихся на этапе планирования беременности; выполнен поиск патогенных вариантов в гене *CFTR/PAH/SMN1* у супруга (супруги) участника исследования или других родственников участника, согласившегося участвовать в исследовании, с установленным диагнозом «муковисцидоз»/ «фенилкетонурия»/ «спинальная мышечная атрофия» или супруга (супруги) носителя патогенного варианта в генах *CFTR/PAH/SMN1*. Всего обследованы 48 участников из 43 семей; для 1 семьи, в которой оба супруга были носителями патогенных вариантов в гене *CFTR*, проведено преимплантационное генетическое тестирование 8 эмбрионов, полученных в рамках криопротокола ЭКО.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отбор пациентов для проведения обследования и подтверждения соответствия критериям включения в Программу осуществлялся по электронной почте путем обработки ответов семей на анкету-заявку, размещенную на сайте проекта www.медгенетика.рф, а также распространяемую пациентской организацией. За отчетный период было получено 114 обращений, большая часть которых касалась нозологии «Муковисцидоз» - 85 семей, причиной обращения «Фенилкетонурия» указали 19 семей, на долю заболевания «Спинальная амиотрофия» пришлось 7 заявок обследующихся. Всего включено в Программу 43 семьи.

2.2 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.2.1 Выделение ДНК

Образцы периферической крови от всех участников брали в вакуумные пробирки с ЭДТА объемом 4 мл. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием протокола солевой/хлороформной экстракции с модификациями [5]. Целостность выделенной ДНК оценивали с помощью электрофореза в 3% агарозном геле. Чистоту ДНК определяли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, США). Концентрацию ДНК дополнительно измеряли на флуориметре Qubit 2.0 (Invitrogen, США).

2.2.2 Анализ частых вариантов в гене *CFTR*

Анализ наиболее частых вариантов в гене *CFTR* (delF508, CFTRdele2,3, E92K, 3849+10kbC-T, L138ins, G542X, 394delTT, 621+1G>T, R334W, S466X, 1677delTA, 2143delT, 2184insA, 2789+5G>A, S1196X, 3821delT, W1282X, W1282R, N1303K, L1335P) выполняли методом ПЦР-ПДРФ. Разделяли фрагменты в 7,5% полиакриламидном геле с последующей окраской в бромистом этидиуме и визуализацией под ультрафиолетовым светом. Праймеры для амплификации фрагментов гена были разработаны с помощью ПО Oligo 6.0 и инструмента NCBI BLAST.

2.2.3 Анализ делеции 7 экзона гена *SMN1*

Количественный анализ делеции 7-го экзона гена *SMN1* выполняли с использованием набора Genome-X SMA/TREC/KREC testing kit (ООО «Геномикс», Россия) на основе технологии TaqMan qPCR. Амплификацию проводили на термоциклере QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific). Расчет числа копий 7-го экзона *SMN1* и анализ на наличие делеции проводили относительно референсного гена (эндогенного контроля) в ПО QuantStudio Design and Analysis Software v.1.5.1 (Thermo Fisher Scientific).

2.2.3 Анализ частых вариантов в гене *PAH*

Анализ наиболее частых вариантов в гене *PAH* (R408W, R261X, R261Q, R252W) выполняли методом ПЦР-ПДРФ. Разделяли фрагменты в 7,5% полиакриламидном геле с последующей окраской в бромистом этидиуме и визуализацией под ультрафиолетовым светом. Праймеры для амплификации фрагментов гена были разработаны с помощью ПО Oligo 6.0 и инструмента NCBI BLAST.

2.2.4 Анализ протяженных делеций и дупликаций в гене *CFTR*

Детекцию протяженных делеций и дупликаций в гене *CFTR* проводили методом MLPA с использованием наборов SALSA MLPA Probemix P091 *CFTR* (MRC-Holland, Нидерланды) согласно протоколу производителя. Продукты амплификации анализировали методом капиллярного электрофореза на генетических анализаторах ABI 3100 и 3130xl (Thermo Fisher Scientific). Исходные данные анализировали с помощью ПО Coffalyser.net (MRC-Holland) в соответствии с инструкцией.

2.2.5 Секвенирование гена *CFTR*

Анализ последовательности гена *CFTR* проводили методом секвенирования следующего поколения (next-generation sequencing, NGS). Библиотеки для экзомного секвенирования готовили с использованием наборов KAPA HyperPlus Kit (Roche), KAPA Unique Dual-Indexed Adapter Kit (Roche) для платформы Illumina, панели KAPA HyperCap Heredity Panel (Roche), наборов KAPA HyperCapture Reagent Kit (Roche), KAPA HyperCapture Bead Kit (Roche) и MGIEasy Universal Library Conversion Kit (App-A) (MGI) с 200 нг геномной ДНК на входе в соответствии с инструкциями производителей. Концентрацию библиотек измеряли с помощью набора Qubit dsDNA HS Assay Kit на флуориметре Qubit 2.0 (Invitrogen). Контроль качества библиотек проводили с использованием набора High Sensitivity DNA assay на системе Agilent 2200 TapeStation

(Agilent Technologies, США). Меченные индивидуальными штрих-кодами библиотеки объединяли в эквимольных количествах и секвенировали методом парных концов (paired-end) на платформе DNBSEQ-G50 (MGI) в соответствии с инструкциями производителя. Для обработки результатов секвенирования был разработан автоматизированный алгоритм анализа данных. Пайплайн реализован в операционной системе Linux с использованием синтаксиса системы управления рабочими процессами Snakemake, языка программирования Python и связанных с ним библиотек. Аннотацию генетических вариантов с помощью Ensembl Variant Effect Predictor (VEP). Для каждого варианта добавлялась следующая информация: rsID, данные об эффекте и аминокислотной замене, частота в общих и популяционно-специфичных (RUSeq) базах данных, ассоциация с известными наследственными заболеваниями из общедоступных баз (gnomAD, ClinVar, COSMIC, OMIM), а также результаты программ предсказания патогенности (SIFT, Polyphen, PROVEAN) на основе данных базы dbNSFP.

2.2.6 Секвенирование гена *PAH*

Для таргетного секвенирования генов *PAH* использовали технологию ампликонного обогащения AmpliSeq (Thermo Fisher Scientific). Разработанная панель, содержащая пары праймеров для покрытия экзонов указанных генов, была спроектирована с помощью онлайн-инструмента Ion AmpliSeq Designer (Thermo Fisher Scientific). Библиотеки готовили с использованием набора Parseq Prep&Seq™ U-target DNA kit согласно инструкции производителя. Образцы амплифицировали и секвенировали на платформе DNBSEQ-G50 (MGI) в соответствии с инструкциями производителя.

2.2.7. Подходы к интерпретации и классификации вариантов

Клиническому анализу подвергались P/LP варианты в генах *CFTR*, *SMN1*, *PAH*. Гипоморфные варианты также учитывались с целью минимизации репродуктивных рисков для пары. Аннотированные варианты визуализировались и ранжировались с использованием проприетарной системы скоринга.

Классификация вариантов проводилась в соответствии с:

- 1 Рекомендациями ACMG по интерпретации последовательностей [6].
- 2 Уточненными критериями ACMG–AMP (Sherloc) [7].
- 3 Российскими методическими рекомендациями по интерпретации вариантов, выявляемых методом высокопроизводительного секвенирования [8].

Для оценки клинической значимости выявленных вариантов использовались базы данных dbSNP, ClinVar, OMIM, GeneBe, Franklin Genoox, VarSome, а также генно-специфичные ресурсы (например, CFTR2) и данные научной литературы. Популяционная частота идентифицированных вариантов указывалась в соответствии с глобальной частотой аллелей из базы gnomAD v4.1.1.

2.2.8. Преимплантационное генетическое тестирование

Для проведения ППТ-М в семье носителей патогенных вариантов в гене *CFTR* использовалась была разработана тест-система для исследования 17 полиморфных STR-маркеров (rs1610915, rs3216897, rs147516910, rs34394902, rs5886858, rs3034759, rs4148685, rs3034794, rs533842244, rs10673991, rs3840660, rs147915016, rs112990013, rs2067229, rs59078067, rs144262146, rs34861118, rs80129403, rs58578763), расположенных выше и ниже гена *CFTR*. Праймеры были разработаны с помощью программного обеспечения Oligo 6 и инструмента NCBI BLAST. Была выполнена верификация тест-системы на образцах геномной ДНК и образцах WGA.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ НИР

Цель (генетика):

Сбор и обработка данных результатов комплексного генетического обследования 60 семей с повышенным риском наследования частых моногенных заболеваний (муковисцидоз, фенилкетонурия, спинальная мышечная атрофия), находящиеся на этапе планирования беременности.

Задачи (генетика):

1. Разработать алгоритм отбора участников исследования для участия в научном исследовании с учетом социального, психологического, географического и иных статусов участника(-ов).
2. По результатам проведенного медико-генетического консультирования сформировать план генетического обследования 60 семей с повышенным риском наследования частых моногенных заболеваний (муковисцидоз, фенилкетонурия, спинальная мышечная атрофия), находящихся на этапе планирования беременности.
4. Выполнить поиск патогенных вариантов в гене *CFTR/PAH/SMN1* у супруга (супруги) участника исследования или других родственников участника, согласившегося участвовать в исследовании, с установленным диагнозом «муковисцидоз»/ «фенилкетонурия»/ «спинальная мышечная атрофия» или супруга (супруги) носителя патогенного варианта в генах *CFTR/PAH/SMN1*.
5. В случае обнаружения патогенных вариантов у супругов разработать индивидуальных план профилактики в зависимости от патологии супругов.

2. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ОТБОРА УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На подготовительном этапе работы Программы был разработан алгоритм отбора семей для участия в исследовании и предполагаемый объем проводимого исследования. Разработаны анкета запроса на участие в программе и форма информированного добровольного согласия (Приложение 1). Дополнительно согласованы формы внутренней отчетности для оформления и ведения медицинских карт в поликлинике. О начале исследования проинформированы пациентские организации, а также врачи-генетики и иные профильные специалисты, которые ведут диспансерное наблюдение пациентов с наследственной патологией из перечня Программы, а также сведения о Программе были представлены в докладах на междисциплинарных конференциях и лекциях.

На информационном портале отдела геномной медицины им. Д.О. Отта (www.медгенетика.рф) была создана страница программы, где представлена исчерпывающая информация о программе, включающая:

- 1 Краткое описание проекта: цели, задачи исследования, сроки реализации и прочие ключевые аспекты
- 2 Критерии включения и исключения для участия в программе,
- 3 Алгоритм обследования, обеспечивающий прозрачность процесса,
- 4 Объем исследования и перечень анализируемых генетических вариантов,
- 5 Интерактивная анкета, разработанная для удобства участников,
- 6 Контактная информация для связи с организаторами.

Информация о семьях, желающих принять участие в исследовании, собирается путем заполнения анкеты кандидатами посредством заполнения онлайн-формы на сайте Программа www.медгенетика.рф, путем активного запроса семей по электронной почте, а также с поликлинического приема.

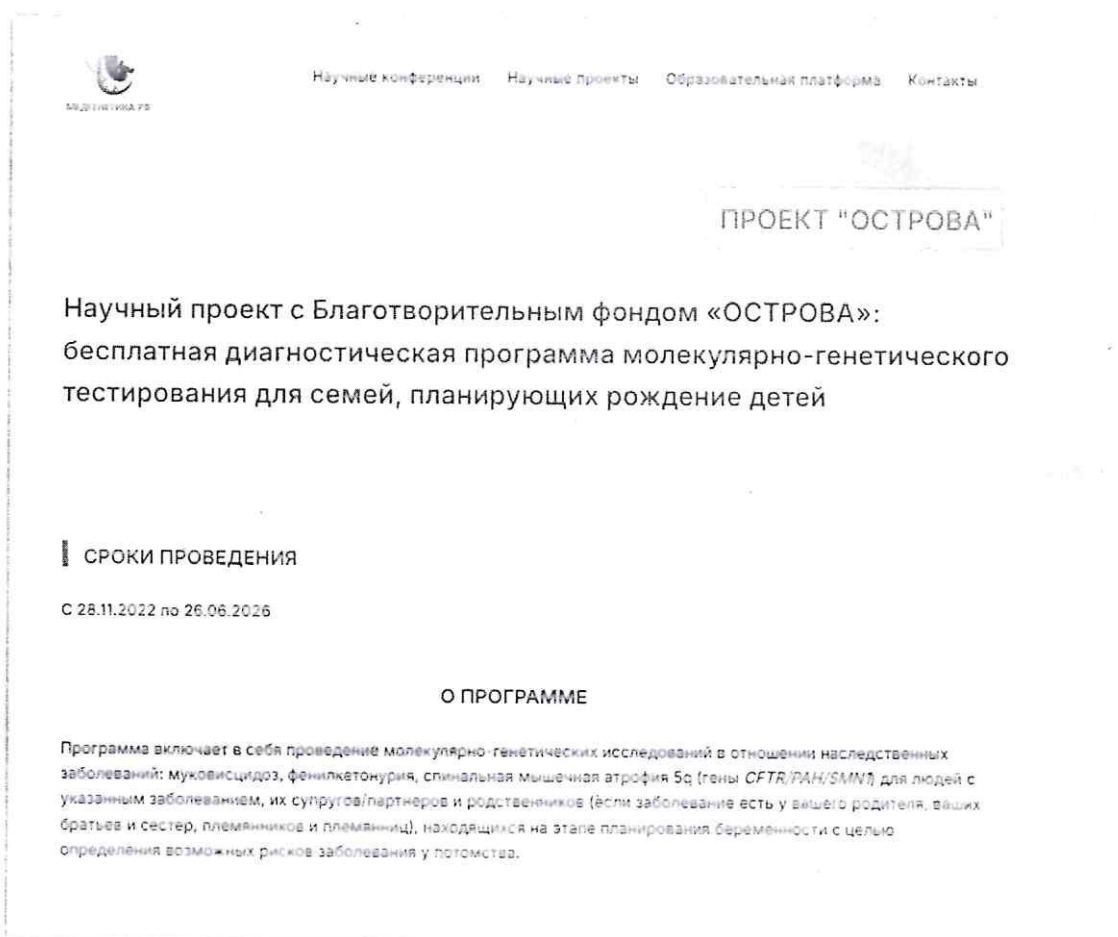


Рисунок 1 – Интерфейс страницы программы (изображение 1)

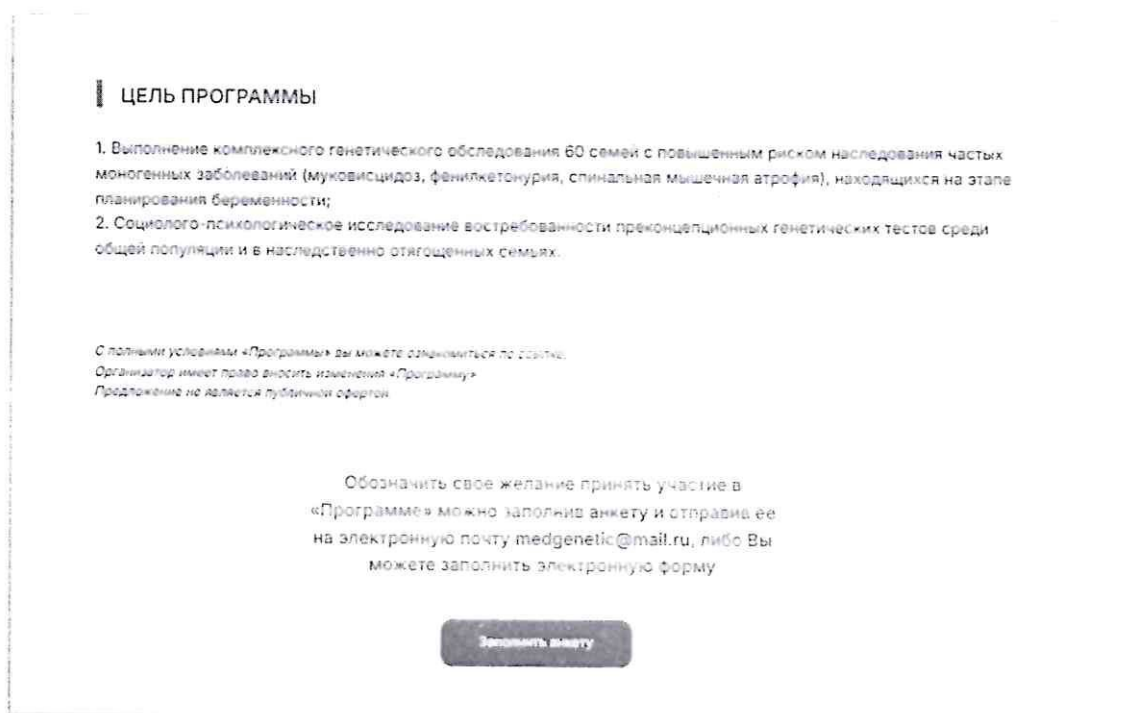


Рисунок 2 – Интерфейс страницы программы (изображение 2)

3. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

За отчетный период было получено 114 обращений, большая часть которых касалась нозологии «Муковисцидоз» - 85 семей, причиной обращения «Фенилкетонурия» указали 19 семей, на долю заболевания «Спинальная амиотрофия» пришлось 7 заявок обследующихся. Для удобства распределения пациентов на группы семьи указывали степень отношения родства к человеку, имеющему заболевание: «супруг(а) пациента с установленным диагнозом», «супруг(а) носителя заболевания», «родственник пациента». Среди пациентов, претендующих на включение в Программу, несколько семей не смогли предоставить подтверждающие данные о наличии родственника с указанным заболеванием, а просто хотели протестировать себя на носительство мутаций в данных заболеваниях, несколько семей были переадресованы на другие научно-диагностические проекты, которые в большей степени могли ответить их интересам. Стоит отметить обращения из группы «супруг(а) пациента, с установленным диагнозом», их количество составило 39 заявок. Это наиболее мотивированные семьи, поскольку в случае носительства патогенного варианта вторым партнером, риск для потомства будет достигать высокого значения в 50% и имея диагноз наследственного заболевания, будущий родитель максимально был заинтересован в предотвращении наследования патологии.

Из 43 семей-участниц проекта, 23 семьи относились к данной группе. Семьи, которые не дошли до этапа сдачи крови, наиболее часто указывали проблемой доставку биологического материала в Санкт-Петербург, поскольку она не была включена в Программу и ее организация оставалась в зоне ответственности пациентов. Первым этапом работы с семьей выполнялось медико-генетическое консультирование обратившихся, которое осуществлялось онлайн для иногородних пациентов и в очном режиме для пациентов из Санкт-Петербурга и Ленинградской области. На этом этапе собирался анамнез семьи, устанавливалась степень родства консультируемых с родственником, имеющим наследственное заболевание, проверялась медицинская документация, на основании которой был установлен диагноз, обсуждались основные принципы наследования для потомства заболеваний с аутосомно-рецессивным типом, оценивались иные члены родословной, которые могли бы быть включены в Программу. Для двух семей потребовалось проведение дообследования самих пациентов, имеющих заболевание, поскольку был выявлен один патогенный вариант в гене *CFTR*. Для одной семьи после проведенного обследования диагноз был подтвержден (второй патогенный вариант детектирован), для второй семьи диагноз был снят (пациент не имел жалоб, не получал терапии, диагноз был выставлен около 30 лет назад по причине выявленного

носительства одного патогенного варианта). В зависимости от статуса пациента (родственник пациента или супруг(а) пациента), с лабораторией согласовывался объем запланированного тестирования (анализ одного патогенного варианта, нескольких наиболее частых патогенных вариантов, секвенирование гена, анализ протяженных перестроек структуры гена). Две семьи были обследованы на два заболевания одновременно. Так, например, женщина имела диагноз «Муковисцидоз», а ее супруг был носителем патогенного варианта в гене фенилкетонурии. Для оценки риска для потомства, для женщины было выполнено секвенирование гена PAH, а для ее супруга – анализ mlpa и секвенирование гена CFTR. В другой семье мужчина имел ребенка с диагнозом «Муковисцидоз» от первого брака, одновременно был носителем патогенного варианта в гене спинальной амиотрофии. Для его супруги от II брака был выполнен тест на частые патогенные варианты в гене CFTR и анализ делеции 7 экзона в гене SMN1. В отношении одной семьи было выполнено ПГТ-М по гену CFTR во время проведения протокола ЭКО. К моменту написания отчета есть данные о наступлении беременности в этой семье.

На каждую семью заводилась медицинская амбулаторная карта, содержащая согласия на обработку персональных данных, дистанционную консультацию и работу с биологическим материалом. Составлялись направления для проведения соответствующих исследований в лаборатории. После получения результатов обследования семья приглашалась на повторное общение, где выполнялось послетестовое консультирование с обязательной оценкой риска заболевания для потомства и составлением заключения о дальнейшем наблюдении у узких специалистов по месту жительства. Для пациентов, которым требовалось выполнение вспомогательных репродуктивных технологий, например, по причине муковисцидоз-ассоциированной азооспермии, давались указания в отношении целесообразности обследования полученных эмбрионов. По окончании работы с семьей в рамках Программы, биологический материал передавался на хранение в Биобанк.

4. РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ УЧАСТНИКОВ

За отчетный период в МГЦ ФГБНУ «НИИ АГиР им Д.О. Отта» были обследованы 48 пациентов из 43 семей с отягощенным семейным анамнезом по наследственной патологии (33 семьи с МВ, 7 – с ФКУ, 1 семья с СМА, 1 – с МВ и СМА, 1 – с МВ и ФКУ). Для 26 пациентов, которые являются пациентами с МВ/супругами пациентов с установленным диагнозом МВ, были выполнены 2 типа исследований гена *CFTR*: 1) секвенирование всей кодирующей последовательности гена *CFTR*, а также фланкирующие интронные регионы, 2) анализ протяженных делеций или инсерций в гене *CFTR*. У одного пациента с МВ в результате проведенного секвенирования был обнаружен ранее неустановленный вариант *E92K*. Для 6 пациентов, которые являются супругами носителей патогенных вариантов в гене *CFTR*, было выполнено исследование наиболее распространенных вариантов в гене *CFTR*. 2 пациентам, для которых было установлено носительство варианта в гене *CFTR* в семье, были выполнены исследования для анализа 1 варианта. У одного пациента выявлено носительство частого варианта *c.413_415dup (p.Leu138dup)* в гене *CFTR*. Для семьи №35, обратившихся с запросом на выполнение ПГТМ в рамках криопротокола ЭКО была разработана индивидуальная тест-система для анализа как патогенных вариантов в гене *CFTR*, так и 19 STR-маркеров, и затем с ее помощью проанализированы биоптаты 8 эмбрионов. Для 6 пациентов было выполнено секвенирование экзонов гена *PAH*, 2 – исследовали частые мутации в гене *PAH*, 2 – анализировали носительство 1 варианта - *R408W*. У 2 родственников пациентов с ФКУ обнаружено гетерозиготное носительства варианта *R408W*. Для 2 семей выполнен анализ делеции 7 экзона в гене *SMN1*. Результаты всех проведенных исследований представлены в Таблице 1.

Таким образом, проведенное исследование позволило исключить риск рождения ребенка с МВ, ФКУ или СМА для всех 42 обследованных семей на этапе планирования беременности и для 1 семьи с установленным риском рождения ребенка с МВ провести ПГТМ.

Таблица 1 – Результаты генетического обследования участников Программы

#	Ре. номер семьи				Регион				Выполненное исследование	Результат
1	1				Татарстан				Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	N/N
2	2				Москва				Анализ протяженных делеций/инсерций в гене <i>CFTR</i>	N/N
3	4				Башкортостан				Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	N/N
4	5				Санкт-Петербург				Секвенирование 1 экзона гена <i>CFTR</i>	c.413_415dup/N
5									Анализ частых мутаций в гене <i>CFTR</i>	N/N
6	6				Санкт-Петербург				Анализ частых мутаций в гене <i>CFTR</i>	N/N

7	7		Санкт-Петербург		Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	N/N
8	8		Санкт-Петербург		Анализ протяженных делеций/инсерций в гене <i>CFTR</i>	N/N
9	9		Саратов		Анализ частых мутаций в гене <i>CFTR</i>	N/N
					Анализ делеции 7 экзона в гене <i>SMN1</i>	N/N
					Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	N/N
10	10		Санкт-Петербург		Анализ протяженных делеций/инсерций в гене <i>CFTR</i>	N/N
11					Анализ носительства варианта <i>508delF</i> в гене <i>CFTR</i>	N/N
					Анализ частых мутаций в гене <i>CFTR</i>	N/N
12	11		Москва		Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	N/N
					Анализ протяженных делеций/инсерций в гене <i>CFTR</i>	N/N
13	12		Ярославль		Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	N/N
					Анализ протяженных делеций/инсерций в гене <i>CFTR</i>	N/N

14	14	Московская обл.	Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	N/N
15	15		Анализ протяженных делеций/инсерций в гене <i>CFTR</i>	N/N
16		Анализ носительства варианта R408W в гене <i>PAH</i>	R408W/N	
17	16	Анализ носительства 9 частых вариантов в гене <i>PAH</i>	N/N	
		Секвенирование экзонов гена <i>PAH</i>	N/N	
18	17	Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	N/N	
		Анализ протяженных делеций/инсерций в гене <i>CFTR</i>	N/N	
19	18	Анализ 4 частых мутаций в гене <i>PAH</i>	R408W/N	
20		Секвенирование экзонов гена <i>PAH</i>	N/N	
21	19	Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	N/N	
		Анализ протяженных делеций/инсерций в гене <i>CFTR</i>	N/N	
		Секвенирование экзонов гена <i>PAH</i>	N/N	

22	20	Ленинградская область, Сланцы		Анализ 9 частей мутаций в гене <i>PAH</i>	N/N
23	21			Анализ частей мутаций в гене <i>CFTR</i>	N/N
24	22			Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	N/N
25	23			Анализ протяженных делеций/инсерций в гене <i>CFTR</i>	N/N
26	24			Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	N/N
27	25			Анализ протяженных делеций/инсерций в гене <i>CFTR</i>	N/N
28	26			Анализ частей мутаций в гене <i>CFTR</i>	N/N
29	27			Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	delF508/E92K
				Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	N/N
				Анализ протяженных делеций/инсерций в гене <i>CFTR</i>	N/N
		Омск		Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	N/N
				Анализ протяженных делеций/инсерций в гене <i>CFTR</i>	N/N

30	27	Санкт-Петербург	Анализ частых мутаций в гене <i>CFTR</i>	N/N
31			Анализ частых мутаций в гене <i>CFTR</i>	N/N
32	28	Санкт-Петербург	Анализ 9 частых мутаций в гене <i>PAH</i>	N/N
33	29	Уфа	Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	N/N
34	30	Санкт-Петербург	Анализ протяженных делеций/инсерций в гене <i>CFTR</i>	N/N
35	31	Санкт-Петербург	Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	N/N
36	32	Санкт-Петербург	Анализ протяженных делеций/инсерций в гене <i>CFTR</i>	N/N
37	33	Москва	Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	N/N
			Анализ протяженных делеций/инсерций в гене <i>CFTR</i>	N/N

38	34	Санкт-Петербург	Секвенирование экзонов гена <i>PAH</i>	N/N	N/N
39	35		22.184 Подготовительный этап к ПГТ одного моногенного заболевания	Разработана тест-система	
40			22.180 ПГТ для 8 эмбрионов	Эмбрионы 1,3-6, 8 – N/N; эмбрионы 3,7 – delF508/N	
41	36	Оренбург	Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	N/N	N/N
42	37	Санкт-Петербург	Анализ протяженных делеций/инсерций в гене <i>CFTR</i>	N/N	N/N
43	38	Татарстан	Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	N/N	N/N
44	39	Ленинградская область	Анализ протяженных делеций/инсерций в гене <i>CFTR</i>	N/N	N/N
45	40	Санкт-Петербург	Анализ делеции 7 экзона гена SMN1	N/N	N/N
			Анализ частой мутации R408W в гене <i>PAH</i>	N/N	N/N

46	41		Саратов		Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>	N/N
					Анализ протяженных делений/инсерций в гене <i>CFTR</i>	N/N
47	42	Ставрополь	Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>		N/N	
			Анализ протяженных делений/инсерций в гене <i>CFTR</i>		N/N	
48	43	Санкт- Петербург	Секвенирование экзонов гена <i>CFTR</i>		N/N	
			Анализ протяженных делений/инсерций в гене <i>CFTR</i>		N/N	

N – аллель “дикого типа”

5. ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

5.1 Разработка тест-системы для ПГТМ муковисцидоза

Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ-М) представляет собой метод исследования биоптата трофэктодермы эмбриона на наличие определённых генетических вариантов, ассоциированных с наследственными заболеваниями. В настоящее время алгоритм выполнения ПГТ-М включает обязательный подготовительный этап, в рамках которого разрабатывается индивидуальная тест-система для каждого конкретного патогенного варианта (мутации) (прямая диагностика) и информативных косвенных маркеров (косвенная диагностика). Обычно этот этап часто требует значительного времени и ресурсов. Была разработана тест-система для выполнения преимплантационного генетического тестирования муковисцидоза (*CFTR*). Принцип работы тест-систем основывается на анализе коротких tandemных повторов (short tandem repeats, STR) и идентификации «гаплотипов высокого риска» и «гаплотипов низкого риска» в обследуемых семьях. В рамках выполнения задачи подбирались последовательности олигонуклеотидов (праймеров) на референсной последовательности генома для анализа косвенных маркеров (минимум 5 upstream, 5 downstream). Для всех пар праймеров была выполнена проверка специфичности и эффективности с помощью *in silico* инструментов. Основными критериями выбора олигонуклеотидов для косвенных маркеров были следующие:

1. По базе Ensembl частота MAF для варианта >15% в искомой популяции.
2. Размер фрагмента не более 300 п.о.
3. Отсутствие шпилек и димеров в праймерах.
4. %GC не выше 65, температура отжига максимально близкая (разница максимум 2°).
5. Проверка специфичности олигонуклеотидов в базе Blast.
6. Расстояние от анализируемого гена $\pm 100\text{kb}$ по нуклеотидной последовательности.

Основные характеристики тест-системы (ID маркеров, их локализация, последовательность разработанных олигонуклеотидов) указаны в таблице 2. Разработанные последовательности были синтезированы в специализированной компании и верифицированы на образцах ДНК. Разработанные тест-системы обеспечивают возможность косвенного анализа наследования патогенных вариантов в семьях, что снижает вероятность ошибок, в том числе связанных с явлением выпадения аллеля (allele-drop-out). Гаплотипирование в семье позволило установить 11 информативных STR маркеров для анализа в семье.

Таблица 2 – Тест-система для ПГТ муковисцидоза

Ген	STR/SNP	Последовательности олигонуклеотидов	Координаты
CFTR	rs1610915	F: ATCCCTAAATCTAGAAGAAGC R: TCAAGTCTTTTATGGTCTCTC	7:117314692-117314699
	rs3216897	F: GTTTTTCATTTTACCTCCAGATG R: TCTAAGAAAAGGCCCAAGATC	7:117317510-117317511
	rs147516910	F: ATTGCACATTTGAAACTGAAG R: TGTCTTGATTAGATATGATTATGG	7:117380784-117380799
	rs34394902	F: GTACAGCCATCAGTATCATCC R: CACAGATCAGACATGAAAGG	7:117447321-117447322
	rs5886858	F: AATGGTAAATATAGAAGAATTAGAG R: AAATTTCTACTCCTATTGTATAGTG	7:117467327
	rs3034759	F: CTGCATATTAGTCAAGGTTCTCC R: CCTTCAGACTCAAAGTGAAC	7:117490313-117490355
	rs4148685	F: GAAAGTCATAAGGATGTCTAGC R: ACTCAAGATTGGAATTAAAGTAC	7:117494439-117494440
	rs3034794	F: CTGAGTCACAGTCTACAGCTTTG R: ACGGTTTCTAGAGGACATGATC	7:117548334-117548365
	rs533842244	F: TTCCTCACATTTGGACTGCAC R: AAGCCTCACAGAGTCTGACCAG	7:117286771-117286790
	rs10673991	F: ATTTCAATAACAAGAAGAAGGTGG R: AACACTTTCCTGCTCCTCAC	7:117282416
	rs3840660	F: TGAAGGGTGATGGGCATTAG R: TCCTATCTCATATTATGCATGTGACC	7:117277191-117277192
	rs147915016	F: CTGTCTCTTCTTGATTGTGC R: AGATAGTGTGGATACAAGCATTAC	7:117214911-117214955
	rs112990013	F: GGTCATTCATATATCTTCTTGGAG R: CAAACTGAAATGCTTCTGTGTAG	7:117196681-117196688
	rs2067229	F: CTTCCAACTGTTTTCTTAGTG R: TCTCCAAGAAGATATATGAATGACC	7:117196387-117196391
	rs59078067	F: GTGAACTGCTCCTACCACCTCC R: TCAGCAGCTGTGGGATAAACAC	7:117745621-117745629
	rs144262146	F: TCTAAGAGGGGTTGAATAGCAGAGG R: CTGATCATTGAAGGGCATTGG	7:117819357-117819368
	rs34861118	F: GGCTATTGGATTTTTTATTCCTTCC R: CAAGAAAAAAGAATGCAAATCACC	7:117822232-117822235
	rs80129403	F: CCCAGGAGCCAAGACTTGACAG R: TGAATGTCACGAGGAGGATAAGGG	7:117831684-117831688
	rs58578763	F: AACTTAGTGACAATGTTTGGATC R: TATCCAAAATAATAAGCCCATC	7:117887980-117888001

5.2 Выполнение преимплантационного тестирования биоптатов эмбрионов

После завершения предварительного обследования пара приступила к протоколу ЭКО, в результате чего были получены 12 эмбрионов. Была проведена биопсия трофэктодермы эмбрионов на стадии бластоцисты. Амплификация геномной ДНК из образцов биопсии проводилась с использованием коммерчески доступной системы амплификации ДНК SurePlex (Illumina, США). В работу были включены эмбрионы №1-8.

По результатам анализа биоптатов у эмбрионов 1 и 4 патогенные варианты с.1521_1523del и с.274G>A в гене *CFTR* обнаружены не были. У эмбрионов 2,7 патогенный вариант с.1521_1523del в гене *CFTR* обнаружен в гетерозиготном состоянии. У эмбрионов 3,5,6 патогенный вариант с.274G>A в гене *CFTR* обнаружен в гетерозиготном состоянии. У эмбриона 8 патогенный вариант с.274G>A в гене *CFTR* обнаружен в гетерозиготном состоянии. Гаплотипы, определенные для эмбриона 8 не соответствуют ожидаемым гаплотипам высокого и низкого риска, что может быть связано с кроссинговером в гаметогенезе родителей или с явлением выпадения 1 аллеля. Данный эмбрион не рекомендован к переносу. Результаты тестирования биоптатов эмбрионов представлены на рисунке 3

ГЕН	Фомина Е.В.	Фомин М.В.	Эмбрион 1	Эмбрион 2	Эмбрион 3	Эмбрион 4	Эмбрион 5	Эмбрион 6	Эмбрион 7	Эмбрион 8
Вариант с.1521_1523 del в гене <i>CFTR</i>	с.1521_1523 del / N	N / N	N / N	с.1521_1523 del / N	N / N	N / N	N / N	N / N	с.1521_1523 del / N	N / N
Вариант с.274G>A в гене <i>CFTR</i>	N / N	с.274G>A / N	N / N	N / N	с.274G>A / N	N / N	с.274G>A / N	с.274G>A / N	N / N	с.274G>A / N
rs147915016	260/262	260/262	262/262	260/262	260/262	262/262	260/262	260/262	260/262	260/262
rs1610915	203/209	209/209	209/209	203/209	209/209	209/209	209/209	209/209	203/209	209/209
rs4148685	179/180	179/180	179/180	179/179	180/180	179/180	180/180	180/180	179/179	180/180
rs58578763	232/234	232/234	235/235	232/235	232/235	235/235	232/235	232/235	232/235	232/235
rs147516910	158/164	158/158	158/158	158/164	158/158	15/158	158/158	158/158	158/164	158/164
rs3034794	252/266	252/254	252/254	254/266	252/252	252/254	252/252	252/252	254/266	252/266
rs59078067	171/171	171/180	171/180	171/180	171/171	171/180	171/171	171/171	171/180	171/171
rs533842244	185/206	206/206	206/206	185/206	206/206	206/206	206/206	206/206	185/206	206/206
rs3840660	206/208	208/208	208/208	206/208	208/208	208/208	208/208	208/208	206/208	208/208
rs10673991	275/277	277/277	277/277	275/277	277/277	277/277	277/277	277/277	275/277	277/277
rs80129403	134/138	134/138	134/138	134/138	134/138	134/138	134/138	134/138	134/138	134/138

Рисунок 3 – Результаты тестирования биоптатов в семье №35

6. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРЕКОНЦЕПЦИОННОМУ ГЕНЕТИЧЕСКОМУ СКРИНИНГУ

Методические рекомендации предназначены для врачей акушеров-гинекологов женских консультаций и медицинских центров, врачей общей практики (семейных врачей). Именно эти специалисты первыми взаимодействуют с парами, планирующими беременность, и должны обеспечить реализацию следующих ключевых задач:

- информирование пациентов о возможности, целесообразности и клинической значимости пренатального скрининга;
- сбор семейного и репродуктивного анамнеза для выявления групп риска наследственных и врожденных заболеваний;
- своевременное направление на медико-генетическое консультирование пациентов из групп риска или при выявлении отклонений;
- координацию дальнейших диагностических, профилактических и лечебных мероприятий на этапе прегравидарной подготовки.

В рамках работы по проекту разработаны план и предварительный текст методических рекомендаций, структура которых включает следующие разделы:

1. Общие положения
 - 1.1. Введение
 - 1.2. Термины и определения
2. Преимущества и ограничения метода
3. Показания к тестированию
4. Дотестовое информирование и медико-генетическое консультирование (включая информирование пациентов при получении результатов тестирования)
5. Определение перечня тестируемых генетических маркеров
6. Методы и алгоритм лабораторного тестирования
7. Меры предосторожности при проведении тестирования. Безопасность технологии
8. Интерпретация результатов тестирования
9. Послетестовое консультирование и формирование информированного репродуктивного выбора
10. Этические и правовые аспекты
11. Заключение

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимплантационный скрининг (ПС) представляет собой комплекс медицинских и генетических мероприятий, направленных на выявление риска наследственной патологии у супружеских пар на этапе планирования беременности с целью своевременной профилактики рождения детей с моногенными заболеваниями.

В рамках настоящего проекта проводилась работа по разработке методических основ преимплантационного скрининга в семьях с повышенным риском рождения ребенка с моногенной патологией, а также по оценке его клинической и медико-социальной эффективности.

На первом и втором этапах реализации проекта были выполнены следующие задачи:

- разработан алгоритм отбора семей для участия в исследовании;
- определен предполагаемый объем проводимого лабораторного и клинического обследования;
- проведено информирование пациентских организаций, врачей-генетиков и других профильных специалистов о начале исследования;
- запущена Программа обследования на базе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта».

В Программу было включено 48 пациентов из 43 семей с отягощенным семейным анамнезом по наследственной патологии, в том числе: 33 семьи с муковисцидозом (МВ), 7 — с фенилкетонурией (ФКУ), 1 семья со спинальной мышечной атрофией (СМА), 1 — с сочетанным риском МВ и СМА, 1 — с сочетанным риском МВ и ФКУ.

Для семьи №35, обратившейся с запросом на проведение преимплантационного генетического тестирования моногенных заболеваний (ПГТ-М) в рамках криопротокола ЭКО, была разработана индивидуальная тест-система, позволяющая одновременно анализировать как патогенные варианты в гене *CFTR*, так и 19 высокоинформативных STR-маркеров. С использованием данной системы были проанализированы биоптаты 8 эмбрионов, что позволило перенести эмбрион без носительства патогенных вариантов в гене *CFTR* и исключить риск передачи наследственного заболевания.

Таким образом, проведенное исследование позволило:

- исключить риск рождения ребенка с МВ, ФКУ или СМА на этапе планирования беременности для 42 обследованных семей;
- для 1 семьи с подтвержденным риском рождения ребенка с МВ успешно реализовать полный цикл ЭКО с ПГТ-М с получением клинически значимого результата.

Дополнительно в рамках третьего этапа проекта подготовлен предварительный текст методических рекомендаций по преимплантационному генетическому скринингу, который

после апробации и рецензирования может быть предложен для внедрения в практическое здравоохранение.

Полученные результаты подтверждают целесообразность дальнейшего расширения программы, совершенствования алгоритмов маршрутизации пациентов и разработки стандартизированных подходов к преконцепционной диагностике в группах высокого генетического риска.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. 2025. Available online: <https://www.omim.org/>
- 2 EURODIS. Available online: <https://eurodis.com/>
- 3 Rowe, C.A.; Wright, C.F. Expanded universal carrier screening and its implementation within a publicly funded healthcare service. *J. Community Genet.* 2020, 11, 21–38. [Google Scholar] [CrossRef]
- 4 Grody, W.W.; Thompson, B.H.; Gregg, A.R.; Bean, L.H.; Monaghan, K.G.; Schneider, A.; Lebo, R.V. ACMG position statement on prenatal/preconception expanded carrier screening. *Genet. Med.* 2013, 15, 482–483. [Google Scholar] [CrossRef]
- 5 Müllenbach R, Lagoda PJ, Welter C. An efficient salt-chloroform extraction of DNA from blood and tissues. *Trends Genet.* 1989 Dec;5(12):391. PMID: 2623762.
- 6 Richards, S.; Aziz, N.; Bale, S.; Bick, D.; Das, S.; Gastier-Foster, J.; Grody, W.W.; Hegde, M.; Lyon, E.; Spector, E.; 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, 405–424.
- 7 Nykamp, K.; Anderson, M.; Powers, M.; Garcia, J.; Herrera, B.; Ho, Y.-Y.; Kobayashi, Y.; Patil, N.; Thusberg, J.; Westbrook, M.; et al. Sherloc: A comprehensive refinement of the ACMG–AMP variant classification criteria. *Genet. Med.* 2017, 19, 1105–1117.
- 8 Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // Медицинская генетика. – 2019. – Т. 18 (2). С. 3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Форма информированного добровольного согласия

Информированное добровольное согласие на взятие, исследование и хранение образцов биологического материала

Настоящее добровольное согласие составлено в соответствии со статьей 20 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 №323-ФЗ.

Я, _____ г. рождения,
(Ф.И.О. пациента)
проживающий(-ая) по адресу: _____
(фактический адрес проживания пациента)

Этот раздел бланка выполняется только на лиц, не достигших 15 лет, или недееспособных граждан. Я, _____, паспорт _____, являюсь законным представителем (Мать/Отец) ребенка или лица, признанного недееспособным.
(Ф.И.О. родителя или недееспособного гражданина, паспортный код (пож. код))

даю согласие на взятие у меня образцов биологического материала с целью последующего исследования и долговременного хранения в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта" (далее – ФГБНУ «НИИ АГР им. Д.О.Отта») с возможностью передачи образцов третьим лицам в рамках научно-исследовательских проектов. Все исследования проводятся с соблюдением действующего законодательства Российской Федерации.

Я предоставляю ФГБНУ «НИИ АГР им. Д.О.Отта» право хранить биологический материал бессрочно и передавать образцы третьим лицам в рамках научно-исследовательских проектов.

Я предоставляю ФГБНУ «НИИ АГР им. Д.О.Отта» право на обработку моих персональных данных, использование результатов исследований в научно-практических целях, публикацию данных исследований в научных журналах с соблюдением принципов конфиденциальности. Я предупрежден, что с целью защиты персональных данных все исследования и хранение образцов биологического материала будут проводиться в зашифрованном виде.

Я выражаю согласие получать дополнительную информацию, касающуюся моего здоровья по результатам проведенного исследования, и добровольно соглашаюсь предоставлять медицинскому работнику дополнительные медицинские данные в случае необходимости по контактному телефону/электронной почте.

Мне разъяснено, что я имею право в любой момент отказаться от исследования и хранения образцов биологического материала, а также хранения моих персональных данных, и мой отказ не повлечет никаких негативных последствий для меня.

Мне была предоставлена возможность задать любые вопросы о проводимых исследованиях и хранении образцов. Ответы на поставленные вопросы мною получены в понятной для меня форме. На данный момент у меня нет вопросов по исследованию и хранению моих образцов биологического материала.

Я полностью понимаю суть изложенного выше текста, не имею претензий к медицинскому работнику относительно доступности и объема предоставленной мне информации, и я добровольно соглашаюсь на взятие образцов биологического материала, их исследование и хранение в ФГБНУ «НИИ АГР им. Д.О.Отта», и возможность передачи образцов третьим лицам в рамках научного-практического сотрудничества.

Настоящее информированное согласие подписано в двух экземплярах.

Пациент/законный представитель: _____
(подпись) (Ф.И.О., разборчиво)

Контактный телефон пациента/законного представителя: _____

Дата: « ____ » _____ 20 ____ г.

Медицинский работник: _____
(подпись) (Ф.И.О., разборчиво)