

Научная статья

УДК 616-021.3

EDN: <https://elibrary.ru/RZYTUVZ>

Риск наследственной патологии при ЭКО: клинический случай рождения ребенка с муковисцидозом

Екатерина Александровна Копылова^{1✉}, Светлана Степановна Дерябина²,
Елена Владимировна Кудрявцева³, Ольга Викторовна Лагутина⁴,
Владислав Викторович Ковалев⁵

^{1,3,5} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

¹⁻⁴ Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери
и ребенка», Екатеринбург, Россия

^{2,4} Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

✉ katya080598@yandex.ru

Аннотация. Риск рождения ребенка с моногенным заболеванием нельзя исключить ни для одной семьи. Однако в популяции семейных пар, страдающих бесплодием, частота гетерозиготного носительства моногенной патологии выше, чем в популяции с нормальной фертильностью. Например, в ряде исследований доказана связь мужского бесплодия с носительством патогенных вариантов в гене, ответственном за синтез, структуру и функцию белка трансмембранного регулятора проводимости (*англ.* Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator, *CFTR*). Цель исследования — на основании разбора клинического случая продемонстрировать важность тестирования на носительство патогенных генетических вариантов в гене *CFTR* супружеских пар, направленных на проведение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Для анализа использовались амбулаторные карты и выписки из стационара ребенка-пробанда и его родителей. В супружеской паре с подтвержденным мужским фактором бесплодия в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) родился ребенок, у которого в возрасте 8 месяцев выявлен муковисцидоз (несмотря на отрицательный результат неонатального скрининга). Сестра отца ребенка также больна муковисцидозом, однако результаты ее генетического исследования отсутствовали. У отца ребенка при прекоцепционной подготовке частых патогенных вариантов в гене *CFTR* не выявлено; матери ребенка такое исследование не проводилось. Диагноз ребенка подтвержден при проведении секвенирования гена *CFTR* (обнаружено 2 патогенных генетических варианта в компаунд-гетерози-

готном состоянии: G194R и F508del). Впоследствии у матери подтверждено носительство наиболее частого патогенного варианта гена *CFTR* — F508del, а у отца — редкого варианта G194R. Наше наблюдение иллюстрирует сложности диагностики случаев муковисцидоза и выявления носителей этого заболевания в связи большим количеством патогенных вариантов гена *CFTR*. У специалистов должна быть повышенная настороженность по поводу риска рождения больного ребенка, особенно в семьях, имеющих случаи заболевания у родственников.

Ключевые слова: муковисцидоз, бесплодие, ЭКО, ВРТ, преконцепционная подготовка

Благодарности. Авторы выражают благодарность главному врачу Клинико-диагностического центра «Охрана здоровья матери и ребенка» Елене Борисовне Николаевой.

Для цитирования: Риск наследственной патологии при ЭКО: клинический случай рождения ребенка с муковисцидозом / Е. А. Копылова, С. С. Дерябина, Е. В. Кудрявцева [и др.] // Вестник УГМУ. 2023. № 4. С. 27–39. EDN: <https://elibrary.ru/RZYTUVZ>.

Original article

The Risk of Hereditary Pathology During In Vitro Fertilization: A Clinical Case of the Birth of a Child with Cystic Fibrosis

Ekaterina A. Kopylova^{1✉}, Svetlana S. Deryabina², Elena V. Kudryavtseva³,
Olga V. Lagutina⁴, Vladislav V. Kovalev⁵

^{1,3,5} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

^{1–4} Medical Center “Health Care of Mother and Child”, Ekaterinburg, Russia

^{2,4} Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia

✉ katya080598@yandex.ru

Abstract. The risk of having a child with a monogenic disease cannot be excluded for any family. However, in a population of couples suffering from infertility, the frequency of heterozygous carriage of a monogenic pathology is higher than in a population with normal fertility. For example, a number of studies have proven the association between male infertility and the carriage of pathogenic variants in the *CFTR* gene associated with cystic fibrosis. The purpose of the study was, based on a clinical case, to demonstrate the importance of testing for carriage of pathogenic genetic variants in the *CFTR* gene in married couples seeking assisted reproductive technologies (ART). For the analysis, medical documentation of the proband child and his parents were used. In a couple with confirmed male factor infertility, as a result of in vitro fertilization (IVF), a child was born who was

diagnosed with cystic fibrosis at the age of 8 months (despite a negative result of neonatal screening). The child's father's sister also has cystic fibrosis, but the results of her genetic testing were not available. Preconception examination did not reveal common pathogenic variants in the *CFTR* gene in the father of the child; this study was not carried out on the mother of the child. The child's diagnosis was confirmed by sequencing of the *CFTR* gene (2 pathogenic genetic variants were found in the compound heterozygous state: G194R and F508del). Subsequently, the mother was confirmed to be a carrier of the most common pathogenic variant of the *CFTR* gene — F508del, and the father, was a carrier of a rare variant G194R. Our observation illustrates the difficulty of diagnosing cases of cystic fibrosis and identifying carriers of this disease due to the large number of pathogenic variants of the *CFTR* gene. Professionals should be actively alert to the risk of having a sick child, especially in families with cases of the disease in relatives.

Keywords: cystic fibrosis, infertility, IVF, ART, preconception care

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the Chief Physician of the Medical Center “Health Care of Mother and Child” — Elena B. Nikolaeva.

For citation: Kopylova EA, Deryabina SS, Kudryavtseva EV, Lagutina OV, Koval'ev VV. The risk of hereditary pathology during in vitro fertilization: A clinical case of the birth of a child with cystic fibrosis. *Bulletin of USMU*. 2023;(4):27–39. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/RZYTIVZ>.

С каждым годом в мире растет число пар, участвующих в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Это связано со многими причинами: растущей частотой бесплодия (в России частота бесплодия колеблется от 17,2% до 24%), поздним вступлением в брак, а значит, и поздним деторождением, желанием получить максимальные гарантии рождения здоровых детей, особенно при наличии отягощенного семейного анамнеза, финансово-экономической доступностью этих процедур и др. [1–3].

Риск рождения ребенка с моногенным заболеванием нельзя исключить ни для одной семьи. Однако в популяции семейных пар, страдающих бесплодием, частота гетерозиготного носительства моногенной патологии заметно выше, чем в популяции с нормальной фертильностью, т. к. некоторые патогенные генетические варианты не только детерминируют моногенные заболевания, но и сами могут увеличивать вероятность бесплодия. Так, в систематическом обзоре Б. Дж. Хьюстона и др. (англ. В. J. Houston et al.) [4] описаны в общей сложности около 120 генов, которые были с разной степенью достоверности связаны со 104 фенотипами бесплодия. Например, в ряде исследований доказана связь мужского бесплодия с носительством патогенных вариантов в гене, ответственном за синтез, структуру и функцию белка трансмембранного регулятора проводимости (англ. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator, *CFTR*), в т. ч. F508del — одной из мажорных мутаций, приводящей к развитию муковисцидоза (МВ). Врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков может как входить в симптомокомплекс МВ, так

и представлять собой самостоятельное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся азооспермией с сохранением сперматогенеза [5]. Аналогичные примеры известны и в отношении ген-ассоциированных причин женского бесплодия [6].

Муковисцидоз, или кистозный фиброз (*англ.* Cystic Fibrosis, CF), — одно из самых распространенных наследственных заболеваний, обусловленное изменениями в гене *CFTR*. Как и большинство наследственных заболеваний, МВ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Результатом изменений гена *CFTR* и нарушения работы соответствующего белка является дисфункция хлорных каналов, расположенных в клетках экзокринных желез, что вызывает дегидратацию поверхности секреторного эпителия и увеличение вязкости слизи. Патологический процесс характеризуется хронической легочной обструкцией и инфекциями, недостаточностью поджелудочной железы и мужским бесплодием. Также в процесс вовлечены печень, слюнные, потовые и половые железы [7; 8].

В настоящее время в России скрининг на гетерозиготное носительство моногенных заболеваний не входит в перечень обязательных исследований ни в общей популяции новорожденных, ни в программах ВРТ. Консультация врача-генетика и последующее медико-генетическое обследование могут быть назначены в случае наличия:

- хотя бы у одного из партнеров или их детей хромосомных или генных нарушений;
- хотя бы у одного из партнеров детей с врожденными пороками развития и (или) умственной отсталостью;
- кровнородственного брака.

Также медико-генетическое консультирование может быть показано при бесплодии неясного генеза, привычном выкидыше, повторных неудачных попытках переноса нативных или размороженных эмбрионов, тяжелых нарушениях сперматогенеза у мужчин [3]. Иными словами, при отсутствии фенотипических проявлений генетических девиаций или отягощенного семейного анамнеза медико-генетическое исследование супружеских пар с бесплодием может не проводиться. При этом вероятность рождения больного ребенка в такой семье выше, чем в общей популяции.

Цель исследования — на основании разбора клинического случая продемонстрировать важность тестирования супружеских пар, направленных на проведение ВРТ, на носительство патогенных генетических вариантов в гене *CFTR*.

Материалы и методы. В статье представлено ретроспективное описание клинического случая, иллюстрирующего важность корректного и максимально полного сбора анамнестических данных у будущих родителей в целях своевременного назначения тестирования на гетерозиготное носительство наследственного заболевания. Для анализа использовались амбулаторные

карты и выписки из стационара ребенка-пробанда и его родителей. Получено согласие родителей на научную публикацию при использовании данных в деперсонифицированном виде.

Результаты (представление клинического случая). Супружеская пара обратилась в медицинский центр для подготовки к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО) в связи с длительным бесплодием в браке. На момент консультирования обоим супругам было по 40 лет, длительность бесплодия в браке приближалась к 19 годам. У женщины отмечено наличие соматических заболеваний: хронического пиелонефрита и мочекаменной болезни (оперативное лечение в анамнезе). Гинекологический анамнез был отягощен оперативными вмешательствами: лапароскопической тубэктомией слева (правая маточная труба при этом была проходима, что подтверждено гистеросальпингографией), резекцией правого яичника в связи с кистозно-фиброзным образованием.

Соматически здоровый супруг консультирован андрологом. Анализ спермы, проведенный дважды, стабильно указывал на азооспермию (отсутствие сперматозоидов в эякуляте). При сборе семейного анамнеза выяснилось, что младшая родная сестра мужчины больна муковисцидозом, однако в настоящее время она недоступна для обследования, т. к. проживает в другой стране и консультируемый не имеет на руках результатов ее молекулярно-генетического тестирования. По итогу консультации и в связи с установленным диагнозом «олигоспермия, обтурационная азооспермия», в соответствии с клиническими рекомендациями по мужскому бесплодию [9], мужчине рекомендован генетический тест — поиск микроделеций AZF-локуса (фактор азооспермии — *англ.* Azoospermia Factor) Y-хромосомы. Также в связи с отягощенным генеалогическим анамнезом (сиблинг с диагнозом «муковисцидоз») и в целях исключения гетерозиготного носительства этого заболевания пациенту рекомендовано проведение генетического тестирования с помощью доступной панели частых вариантов гена *CFTR* (NM_000492.3), представленных в общероссийской панели 2016 г.:

Dele2,3	R347H	G542X	2184insA	3732delA
G85E	1078delT	G551D	2183AA-G	3821delT
621+1G>T	I507del	R553X	2789+5G>A	3849+10kbC>T
R334W	F508del	1717-1G>A	R1162X	W1282X
R347P	1677delTA	2143delT	S1196X	N1303K

Для исключения другой наследственной патологии, в частности хромосомных перестроек, обоим супругам назначен анализ кариотипа.

В результате проведенных лабораторных исследований у супругов установлены нормальные диплоидный женский (46,XX) и диплоидный мужской (46,XY) кариотипы, дополнительно у партнера отмечено отсутствие микро-

делений в локусах AZFa, AZFb, AZFc Y-хромосомы и отсутствие носительства 25 частых генетических вариантов в гене *CFTR*, ассоциированном с развитием муковисцидоза (перечень выше).

Поскольку изменений в последовательности гена, отвечающего за муковисцидоз, у пациента с отягощенным семейным анамнезом в ходе проведенного исследования не обнаружилось, его супруге подобное обследование предложено не было.

По окончании планового обследования супругов проведено ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ИКСИ) — со второй попытки у консультируемой наступила беременность. Течение беременности было осложнено гестационным сахарным диабетом (купирован диетой), задержкой роста плода, недостаточностью маточно-плацентарного кровотока 1а степени в 3 триместре. В сроке 38–39 недель гестации у женщины произошло преждевременное излитие околоплодных вод, в связи с этим пациентка была направлена в Областной перинатальный центр (Екатеринбург), где проведено родовозбуждение, а далее (в связи со слабостью родовой деятельности) — оперативное абдоминальное родоразрешение. Родился живой доношенный мальчик длиной 46 см, массой 2320 г, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. В связи с присоединением дыхательных расстройств, переходящих в дыхательную недостаточность, ребенок переведен в отделение патологии новорожденных, откуда выписан домой на 17 суток с диагнозом: «синдром дыхательных расстройств, дыхательная недостаточность 2 степени (купирована); церебральная ишемия средней степени, острый период; патологическая убыль массы тела (купирована); малый к сроку гестации вес, функциональное овальное окно; перинатальный контакт по гепатиту С». При этом результаты неонатального скрининга, включающего муковисцидоз, у ребенка были в норме: иммунореактивный трипсин (ИРТ) — 38,2 нг/мл.

Со слов матери, у ребенка практически с рождения отмечался ежедневный кашель (от поверхностного до приступообразного). В связи с этим семья неоднократно обращалась в детскую поликлинику по месту жительства, где проводилось амбулаторное обследование мальчика и лечение у него ринофарингита и коклюша. В один из периодов обострения заболевания после амбулаторного обследования у ребенка диагностирован острый гепатит С, цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция и синдром цитолиза. В биохимическом анализе крови обнаружены повышенные значения аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и общего билирубина. При удовлетворительном питании до 6 месяцев у ребенка была положительная весовая кривая, далее — отрицательная. Примерно в это же время (в возрасте 6 месяцев) кашель у ребенка стал чаще, наблюдалось ежедневное повышение температуры тела до субфебрильных цифр, появилось затруднение дыхания, частый малопродуктивный кашель, выраженная вялость, слабость, отказ от еды. После осмотра педиатром в домашних условиях ребенок на-

правлен на госпитализацию в городскую детскую больницу. Состояние на момент поступления было тяжелое за счет субкомпенсированной острой дыхательной недостаточности, метаболических и электролитных нарушений, гиповолемии, электролитного дисбаланса. В первые же сутки ребенок переведен в реанимационное отделение, где на фоне интенсивной терапии появилась положительная динамика. Проведены заочные консультации с пульмонологом и генетиком.

В выписке из истории болезни ребенка в возрасте 8 месяцев (прием врача-генетика) указывается, что психомоторное развитие ребенка без особенностей, аппетит хороший, телосложение пропорциональное, вскармливание искусственное, прикормы по возрасту; скелетные, черепно-мозговые микроаномалии или врожденные пороки развития отсутствуют; наружные половые органы по мужскому типу, без особенностей. При этом с учетом электролитных нарушений и наличия в семье больного МВ (тетя ребенка по отцовской линии) рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования на муковисцидоз. В результате проведенного анализа дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), выделенной из цельной крови ребенка, методом прямого и обратного секвенирования 27 экзонов гена *CFTR* в нуклеотидной последовательности обнаружены 2 патогенных генетических варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии: с.580G>A (p.Gly194Arg, G194R) и с.1521_1523delCTT (p.Phe508del, F508del).

Вариант нуклеотидной последовательности F508del хорошо известен — это самый частый патогенный вариант в гене *CFTR* [8; 10]. Второй вариант (с. 580G>A) является редким, в контрольной выборке Базы данных агрегации геномов (*англ.* The Genome Aggregation Database, gnomAD) не зарегистрирован [11], однако описан в базе данных CFTR2, где с 2020 г. указан как патогенный [10].

Для уточнения характера наследования обнаруженных вариантов далее проведено обследование обоих родителей пробанда — секвенирование по Сэнгеру — для подтверждения наличия выявленных генетических вариантов. Установлено, что вариант с.580G>A унаследован ребенком от отца (этот вариант не входил в список частых мутаций, обследование на носительство которых было проведено мужчине во время подготовки к ЭКО), а вариант F508del — от матери, которая не была направлена на генетическое тестирование по гетерозиготному носительству наследственной патологии. Для проведения дальнейшего обследования и лечения ребенок переведен в детскую областную больницу. При обследовании в общем анализе крови выявлена тенденция к нейтропении и лимфоцитозу, в биохимическом анализе крови — повышенные значения печеночных трансаминаз (АСТ — 88 МЕ/л, АЛТ 92 — МЕ/л) и хлоридов (110 мм/л), тенденция к гипернатриемии (уровень натрия — 140 ммоль/л (верхняя граница нормы)) и гипокалиемии (уровень калия — 4,85 ммоль/л (нижняя граница нормы)), незначительное повы-

шение С-реактивного белка — 0,52 мг/л (норма до 0,50). При анализе крови на иммуноглобулины (Ig) обнаружены повышенные значения IgM (1,40 г/л), что указывало на острый инфекционный процесс, общий анализ мочи при этом оставался в норме. Проведенное копрологическое исследование не выявило признаков стеатореи — уровень панкреатической эластазы не превысил 500 мкг, что соответствует норме. Между тем результаты потового теста, дважды проведенного с помощью системы стимуляции и коллекции пота Macroduct (уровень хлоридов — 96 мэкв/л и 74 мэкв/л), не оставили сомнений в диагнозе «муковисцидоз» (в норме этот показатель составляет менее 40 мэкв/л). По результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки ребенка дано заключение: «муковисцидоз, признаки хронического воспалительного процесса в паренхиме легких (двусторонний риносинусит)». При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости обнаружены диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы, спленомегалия.

Во время проведения дообследования установлено, что на описанном этапе течения заболевания преобладают нарушения в бронхолегочном отделе, однако в патологический процесс уже вовлечены дыхательная и пищеварительная системы, в частности отмечены реактивные изменения в тканях печени и поджелудочной железы. Таким образом, диагноз «муковисцидоз» был подтвержден, пациенту рекомендовано диспансерное наблюдение в центре муковисцидоза.

Обсуждение. В России выделяют несколько групп риска по МВ; основная в настоящее время включает в себя новорожденных с неонатальной гипертрипсिनемией. Ко второй группе относятся люди с хроническими заболеваниями, имеющими схожую клиническую картину с МВ [8; 12]. Третью группу риска составляют лица, являющиеся близкими и дальними родственниками больных МВ, в первую очередь сибсы [8].

Таким образом, с учетом данных генеалогического анализа семьи супружеская пара из рассмотренного клинического случая относится к категории обязательно обследуемых пациентов на наличие гетерозиготного носительства моногенного рецессивного заболевания — МВ — в целях определения показаний для проведения преимплантационного генетического тестирования на моногенные заболевания (ПГТ-М). В рассматриваемом случае супругу действительно было предложено обследование на носительство мутаций в гене *CFTR* в соответствии с клиническими рекомендациями «Мужское бесплодие» [9], однако выбор метода исследования оказался некорректным. Согласно родословной семьи (рисунок), вероятность гетерозиготного носительства заболевания у супруга равна 2/3 (доля носителей среди здоровых сибсов больных), т. е. 66,7%. Вероятность носительства мутации в гене *CFTR* у супруги около 5% с учетом частоты гетерозиготного носительства в общей популяции [8].

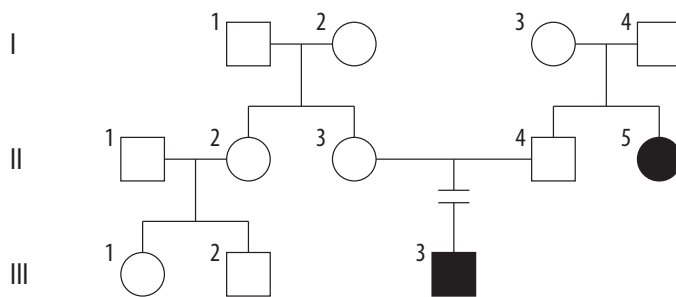


Рис. Родословная семьи:

II5, III3 — случаи муковисцидоза в родословной; II3 — гетерозиготный носитель патогенного варианта *CFTR* F508del; II4 — гетерозиготный носитель варианта *CFTR* с.580G>A

При применении ПГТ-М профилактика рождения ребенка с моногенным заболеванием происходит максимально рано — до наступления беременности. Однако генетическая гетерогенность обуславливает сложность поиска носителей, что препятствует возможности определения показаний к проведению преимплантационной диагностики эмбрионов перед ЭКО.

Согласно клиническим рекомендациям международных профессиональных сообществ (Американский колледж акушерства и гинекологии (*англ.* American College of Obstetricians and Gynecologists), Американский колледж медицинской генетики и геномики (*англ.* American College of Medical Genetics and Genomics)) «Скрининг на носительство генетических состояний», рекомендовано информировать о возможности обследования на носительство мутаций *CFTR* всех лиц, планирующих деторождение, а также беременных [13–15].

На первом этапе проведения ДНК-обследования на МВ в Медико-генетическом научном центре имени академика Н. П. Бочкова используется панель, включающая в себя 28 наиболее частых в мире патогенных вариантов, среди которых часть считается специфичными для России. Эти варианты обуславливают до 82,5% мутантных аллелей в общей выборке обследованных больных МВ. При отсутствии частых патогенных вариантов у больного МВ на втором этапе проводится расширенный поиск более редких мутаций, при этом обычно проводится секвенирование гена *CFTR* [16]. Проведение расширенного исследования гена *CFTR* позволило выявить генетические варианты, являющиеся причиной МВ у 98% пациентов с искомым заболеванием [8]. Наличие небольшого количества пациентов, у которых одна или две мутации *CFTR* не были идентифицированы даже после секвенирования всего гена, может быть связано с тем, что при проведении секвенирования исследуются только кодирующие участки и участки гена, непосредственно прилегающие к кодирующим. Внутренние области интронов и отдаленные области 5'- и 3'-регуляторных регионов не попадают в исследование. Кроме того,

нельзя исключать возможные нуклеотидные замены в регуляторных регионах, располагающихся вне гена *CFTR*, а также фенкопии МВ, т. е. заболевания со сходными клиническими проявлениями, но обусловленные нарушениями в других генах или средовыми факторами [16].

Выводы. Наше наблюдение иллюстрирует сложности диагностики случаев муковисцидоза и выявления носителей этого заболевания в связи большим количеством патогенных вариантов в гене *CFTR*, несмотря на широкое разнообразие методов молекулярной диагностики моногенных заболеваний. У специалистов должна быть повышенная настороженность по поводу риска рождения больного ребенка, особенно в семьях, имеющих случаи заболевания у родственников. В случае, если известно, что у близкого родственника диагностирован муковисцидоз, и нет результатов генетического исследования этого родственника, потенциальным носителям следует предлагать полный анализ гена *CFTR*.

В свою очередь, методы диагностики социально значимых моногенных наследственных заболеваний должны стать рутинно доступными для населения, чтобы дополнительное обследование по поиску более редких мутаций, в т. ч. с применением метода секвенирования, входило в широкое практическое применение. Таким образом, диагностический поиск будет продолжаться до логического завершения. Подтверждение у родителя статуса гетерозиготного носителя моногенного заболевания до зачатия и рождения ребенка позволит вывести профилактику этой патологии в семье на новый уровень (планирование беременности), а ранняя диагностика заболевания у новорожденного (в случае отказа от преимплантационного или пренатального тестирования) поможет улучшить жизненный прогноз путем незамедлительно начатой терапии.

Безусловно, преконцепционный скрининг может быть рекомендован и репродуктивно здоровому населению. Однако перед применением к населению в целом его можно легко внедрить в процесс ЭКО, включив преконцепционный скрининг в предварительную подготовку пациентов к лечению бесплодия. В случае выявления повышенного генетического риска потребуются незначительные изменения в их репродуктивном лечении (например, дополнение стандартного протокола ЭКО преимплантационным генетическим тестированием). Пары, обращающиеся за лечением бесплодия, как правило, заинтересованы в получении дополнительной информации о своих репродуктивных рисках, и задача медицинского персонала — наиболее полно удовлетворить эту потребность.

Список источников

1. Global, Regional, and National Prevalence and Disability-Adjusted Life-Years for Infertility in 195 Countries and Territories, 1990–2017: Results from

- a Global Burden of Disease Study, 2017 / Н. Sun, Т.-Т. Gong, Y.-Т. Jiang [et al.] // *Aging*. 2019. Vol. 11, Iss. 23. P. 10952–10991. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.102497>.
2. Тлиашинова И. А., Садыкова Р. Н., Мингазова Э. Н. Репродуктивные технологии в решении проблем бесплодия населения (часть II) // *Ремедиум*. 2022. № 4. С. 292–297. DOI: <https://doi.org/10.32687/1561-5936-2022-26-4-292-297>.
 3. Женское бесплодие : клинические рекомендации / Рос. о-во акушеров-гинекологов ; Рос. ассоц. репродукции человека. М., 2021. 81 с. URL: <https://clck.ru/36dphh> (дата обращения: 04.10.2023).
 4. A Systematic Review of the Validated Monogenic Causes of Human Male Infertility: 2020 Update and a Discussion of Emerging Gene-Disease Relationships / B. J. Houston, A. Riera-Escamilla, M. J. Wyrwoll [et al.] // *Human Reproduction Update*. 2021. Vol. 28, Iss. 1. P. 15–29. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab030>.
 5. Мутации гена CFTR у мужчин с бесплодием / Е. В. Соловьева, Д. А. Татару, О. Г. Преда [и др.] // *Медицинская генетика*. 2018. Т. 17, № 5. С. 28–38. EDN: <https://elibrary.ru/xpbttt>.
 6. A Systematic Review and Evidence Assessment of Monogenic Gene-Disease Relationships in Human Female Infertility and Differences in Sex Development / A. Van Der Kelen, Ö. Okutman, E. Javey [et al.] // *Human Reproduction Update*. 2023. Vol. 29, Iss. 2. P. 218–232. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac044>.
 7. Кондратьева Е. И., Каширская Н. Ю., Рославцева Е. А. Обзор национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» для диетологов и гастроэнтерологов // *Вопросы детской диетологии*. 2018. Т. 16. С. 58–74. EDN: <https://elibrary.ru/ywrgfoj>.
 8. Кистозный фиброз (муковисцидоз) : клинические рекомендации / Союз педиатров России ; Ассоц. мед. генетиков ; Рос. респиратор. о-во [и др.]. М., 2021. 225 с. URL: <https://clck.ru/36dqRF> (дата обращения: 06.10.2023).
 9. Мужское бесплодие : клинические рекомендации / Рос. о-во урологов. М., 2021. 41 с. URL: <https://clck.ru/36dqYn> (дата обращения: 06.10.2023).
 10. The Clinical and Functional Translation of CFTR. URL: <https://clck.ru/36dqkZ> (date of access: 09.10.2023).
 11. CFTR CF transmembrane conductance regulator // *Genome Aggregation Database*. URL: <https://clck.ru/36dqnm> (date of access: 09.10.2023).
 12. Роль неонатального скрининга в оптимизации медицинской помощи больным муковисцидозом в РФ / В. Д. Шерман, Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская, Е. И. Кондратьева // *Медицинская генетика*. 2013. № 11. С. 24–28. EDN: <https://elibrary.ru/tjdiel>.

13. Gregg A. R. Expanded Carrier Screening // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2018. Vol. 45, Iss. 1. P. 103–112. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.10.005>.
14. Singer A., Sagi-Dain L. Impact of a National Genetic Carrier-Screening Program for Reproductive Purposes // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020. Vol. 99, Iss. 6. P. 802–808. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13858>.
15. ACMG Position Statement on Prenatal / Preconception Expanded Carrier Screening / W. W. Grody, B. H. Thompson, A. R. Gregg [et al.] // *Genetics in Medicine*. 2013. Vol. 15, Iss. 6. P. 482–483. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2013.47>.
16. Проблемы диагностики муковисцидоза и пути их решения в России / А. А. Баранов, Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская [и др.] // *Педиатрическая фармакология*. 2014. Т. 11, № 6. С. 16–23. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v11i6.1211>.

Информация об авторах

Екатерина Александровна Копылова — ординатор кафедры медицинской биологии и генетики, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия); врач-стажер, Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка» (Екатеринбург, Россия). E-mail: katya080598@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5061-596X>.

Светлана Степановна Дерябина — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной диагностики, Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка» (Екатеринбург, Россия); научный сотрудник, Институт медицинских клеточных технологий (Екатеринбург, Россия). E-mail: deryabina.sst@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5614-5944>.

Елена Владимировна Кудрявцева — доктор медицинских наук, доцент, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, доцент кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия); врач-генетик, Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка» (Екатеринбург, Россия). E-mail: elenavladpopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

Ольга Викторовна Лагутина — биолог лаборатории молекулярной диагностики, Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка» (Екатеринбург, Россия); научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований, Институт медицинских клеточных технологий (Екатеринбург, Россия). E-mail: ovlagutina@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3888-4294>.

Владислав Викторович Ковалев — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, трансфузиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: vkovalev55@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>.

Information about the authors

Ekaterina A. Kopylova — Resident of the Department of Medical Biology and Genetics, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia); Trainee Doctor, Medical Center “Health Care of Mother and Child” (Ekaterinburg, Russia). E-mail: katya080598@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5061-596X>.

Svetlana S. Deryabina — Candidate of Sciences (Biology), Head of the Molecular Diagnostic Laboratory, Medical Center “Health Care of Mother and Child” (Ekaterinburg, Russia); Researcher, Institute of Medical Cell Technologies (Ekaterinburg, Russia). E-mail: deryabina.sst@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5614-5944>.

Elena V. Kudryavtseva — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Central Scientific Research Laboratory, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia); Geneticist, Medical Center “Health Care of Mother and Child” (Ekaterinburg, Russia). E-mail: elenavlادpopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

Olga V. Lagutina — Biologist of the Molecular Diagnostic Laboratory, Medical Center “Health Care of Mother and Child” (Ekaterinburg, Russia); Researcher of the Laboratory of Molecular Genetic Research, Institute of Medical Cell Technologies (Ekaterinburg, Russia). E-mail: ovlagutina@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3888-4294>.

Vladislav V. Kovalev — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: vkovalev55@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>.