

## Рекомендации по генетическому тестированию взрослых здоровых лиц, депонирующих свои образцы и информацию в биоресурсные коллекции и биобанки

Баранова Е. Е.<sup>1,2</sup>, Федулова К. Д.<sup>2,3</sup>, Глотов А. С.<sup>4</sup>, Ижевская В. Л.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва; <sup>2</sup>ООО “Эвоген”. Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО “Уральский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Екатеринбург; <sup>4</sup>ФГБНУ “Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта”. Санкт-Петербург; <sup>5</sup>ФГБНУ “Медико-генетический научный центр”. Москва, Россия

В настоящее время значительную часть исследований в области генетики человека и медицинской генетики проводят с использованием образцов тканей, генеалогических, популяционных, медицинских и персональных данных. Особую актуальность их использование приобретает в “геномную эру”, т.к. только совместный анализ геномных данных и данных о состоянии здоровья населения имеет решающее значение для понимания того, как гены связаны со здоровьем и болезнью. Генетические исследования взрослых лиц без симптомов заболеваний проводятся для получения данных о возможной предрасположенности к многофакторным заболеваниям, для установления статуса носительства ауто-сомно-рецессивных мутаций в рамках мероприятий по подготовке к зачатию (преконцепционных) и оценки индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам. Кроме того, здоровые лица могут быть протестированы для выявления наследственного заболевания на пресимптоматической стадии. Подобная ситуация все больше подчеркивает значимость сохранения информации о данных геномного секвенирования или любых других тестов пациента для последующего реанализа данных, а также их сохранности, включая, в т.ч., образцы биологического материала индивида

и его семьи. В обзорной статье на основе международного опыта обобщены рекомендации по генетическому тестированию здоровых лиц. Рассмотрены варианты хранения биологических образцов и информации о них, включая данные секвенирования.

**Ключевые слова:** генетическое тестирование, здоровые лица, рекомендации.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-18-00422).

Поступила 08/11-2021

Рецензия получена 10/11-2021

Принята к публикации 13/11-2021



**Для цитирования:** Баранова Е. Е., Федулова К. Д., Глотов А. С., Ижевская В. Л. Рекомендации по генетическому тестированию взрослых здоровых лиц, депонирующих свои образцы и информацию в биоресурсные коллекции и биобанки. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3120. doi:10.15829/1728-8800-2021-3120

### Guidelines for genetic testing of healthy adults who deposit samples and related data in bioresource collections and biobanks

Baranova E. E.<sup>1,2</sup>, Fedulova K. D.<sup>2,3</sup>, Glotov A. S.<sup>4</sup>, Izhevskaya V. L.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; <sup>2</sup>LLC Evogen. Moscow; <sup>3</sup>Ural State Medical University. Yekaterinburg;

<sup>4</sup>D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology. St. Petersburg; <sup>5</sup>Research Center for Medical Genetics. Moscow, Russia

Currently, a significant part of research in the fields of human and medical genetics is carried out using tissue samples, genealogical, population, medical and personal data. Their use is of particular relevance in the “genome era”, since only joint analysis of genomic data and health status of the population is crucial for understanding how genes are associated with health and disease. Genetic studies of adults without symptoms of diseases are carried out to obtain data on a possible predisposition to multifactorial diseases, to establish the carrier status of autosomal recessive mutations as part of preconception care and to assess individual sensitivity to drugs. In addition, healthy individuals can be tested to detect an inherited

disease at presymptomatic stage. This situation increasingly emphasizes the importance of storing data on genome sequencing or any other patient tests for subsequent data reanalysis, as well as their safety, including biosamples from an individual and one’s family. The review article, based on international experience, summarizes guidelines for genetic testing of healthy individuals. The options for storing biological samples and related data are considered.

**Keywords:** genetic testing, healthy individuals, guidelines.

**Relationships and Activities.** The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project № 19-18-00422).

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: medgen1963@mail.ru

Тел.: +7 (916) 427-21-85

[Баранова Е. Е.\* — к.м.н., доцент кафедры медицинской генетики, медицинский директор, ORCID: 0000-0001-9638-2303, Федулова К. Д. — эксперт по клинической фармакологии, ассистент кафедры профилактической и семейной медицины, ORCID: 0000-0003-0844-870X, Глотов А. С. — д.б.н., руководитель отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0002-7465-4504, Ижевская В. Л. — д.м.н., зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-7246-5144].

Baranova E. E.\* ORCID: 0000-0001-9638-2303, Fedulova K. D. ORCID: 0000-0003-0844-870X, Glotov A. S. ORCID: 0000-0002-7465-4504, Izhevskaya V. L. ORCID: 0000-0002-7246-5144.

\*Corresponding author: medgen1963@mail.ru

**For citation:** Baranova E. E., Fedulova K. D., Glotov A. S., Izhevskaya V. L. Guidelines for genetic testing of healthy adults who deposit samples and related data in bioresource collections and biobanks. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3120. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3120

**Received:** 08/11-2021

**Revision Received:** 10/11-2021

**Accepted:** 13/11-2021

ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, МФЗ — мультифакторные заболевания, ПД — персональные данные, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ФР — факторы риска, ACOG — American College of Obstetricians and Gynecologists (Американская коллегия акушеров и гинекологов), ACMG — American College of Medical Genetics and Genomics (Американская коллегия медицинской генетики и геномики), CNV — copy number variation, ESHG — European Society of Human Genetics (Европейское общество генетики человека).

## Введение

В настоящее время значительную часть исследований в области генетики человека и медицинской генетики проводят с использованием образцов тканей, генеалогических, популяционных, медицинских и персональных данных. Особую актуальность эта проблема приобретает в “геномную эру”, т.к. только создавая и анализируя базы данных генетических вариантов, включающие описания фенотипов, можно получить новую информацию о связи вариантов последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) с определенными признаками, о клиническом значении вариантов последовательности ДНК. Генетические исследования все шире используются в клинической практике для установления или подтверждения диагноза наследственного заболевания после манифестации и для обследования взрослых лиц без симптомов для получения данных о возможной предрасположенности к многофакторным заболеваниям (МФЗ), для установления статуса носительства аутосомно-рецессивных мутаций в рамках мероприятий по подготовке к зачатию (преконцепционных) и оценке индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам. Кроме того, здоровые лица могут быть протестированы для выявления наследственного заболевания на пресимптоматической стадии. Подобная ситуация все больше подчеркивает значимость сохранения информации о данных геномного секвенирования или любых других генетических тестов пациента для последующего реанализа данных, а также их сохранности, включая, в т.ч., образцы биологического материала индивида и его семьи.

Генетическое тестирование — анализ ДНК или биомаркеров для оценки одного или нескольких генетических факторов риска для определенного заболевания или группы заболеваний [1]. Генетический скрининг традиционно относится к программам обследования бессимптомных индивидуумов (массовый скрининг), субпопуляции, в которой повышен риск определенного заболевания, или индивидуумов, находящихся на конкретном этапе жизни (например, беременные женщины или но-

ворожденные). Различают систематический подход к скринингу (например, в программах общественного здравоохранения) и ситуации, в которых возможности коммерческого генетического тестирования (direct-to-consumer, “напрямую к потребителю”) могут использоваться здоровыми людьми. Хотя коммерческие тесты могут быть исходно выбраны для развлекательных целей (например, для исследования происхождения), они могут дать потребителю важную с медицинской точки зрения информацию, иногда неожиданную или даже нежелательную [2].

К настоящему времени профессиональными обществами разных стран разработаны рекомендации по генетическому тестированию здоровых лиц в медицинских целях. В русскоязычной научной литературе не обнаружено работ, которые бы обобщали эти рекомендации.

Цель данного обзора — проанализировать и обобщить рекомендации по генетическому тестированию здоровых лиц, в т.ч. депонирующих свои образцы и информацию в биоресурсные коллекции и биобанки.

### Тестирование предрасположенности к МФЗ и состояниям

Развитие МФЗ, как следует из названия, обусловлено влиянием “неблагоприятных” вариантов последовательности ДНК многих генов и факторов окружающей среды, включая взаимодействия ген-ген и/или ген-среда [1]. Примерами МФЗ являются многие сердечно-сосудистые заболевания, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, а также инсульт, сахарный диабет 2 типа (СД-2), некоторые виды рака, деменцию, депрессию и др. заболевания.

Персонализированная медицина предполагает выявление факторов риска (ФР) МФЗ, включая генетические, и профилактическое наблюдение лиц с повышенным риском. При выявлении факторов предрасположенности МФЗ целесообразно разделить на этиологически разные подгруппы, которые также различаются по прогнозу развития заболевания и эффекту от лечения и профилактики. По результатам генетического скрининга на предрасположенность к МФЗ, как и после любого скрининга,

пациенту должны быть предложены профилактические стратегии, связанные с изменениями образа жизни, назначением лекарственных препаратов или вмешательств, таких как регулярный мониторинг (например, контроль за биохимическими маркерами, мониторинг функции органов, обнаружение ранних предраковых изменений) [1].

Тем не менее, тестирование “генов предрасположенности” к МФЗ, которые связаны с низким относительным риском и имеют низкую прогностическую и клиническую ценность, большинством профессиональных сообществ и экспертов не рекомендуется. Еще в 2003г Европейское общество генетики человека (ESHG — European Society of Human Genetics) заявило, что “в отличие от мутации, развитие распространенных заболеваний (МФЗ) зависит также от окружающей среды. Тестирование на низкопенетрантные гены, вероятно, будет иметь ограниченное клиническое применение” [1].

Прогностические тесты для выявления предрасположенности к МФЗ могут быть использованы в четырех областях:

- дифференциальная диагностика,
- профилактика заболеваний,
- индивидуализированное лечение и ведение пациентов,
- прогноз болезни [3].

Для этих четырех областей генетическая информация для некоторых МФЗ имеет потенциал использования уже в настоящее время, однако это может потребовать изменений в оказании медицинской помощи. Кроме того, для всех четырех областей увеличивается роль врачей-генетиков в обучении других медицинских специалистов и в составлении клинических рекомендаций [1].

Рассмотрим примеры МФЗ и соответствующие рекомендации.

Венозный тромбоз вызывается сочетанием генетических факторов и факторов окружающей среды. Хотя известны мутации в разных генах, влияющие на гемостаз, мутация фактора V (лейденская мутация) является наиболее распространенным генетическим ФР венозного тромбоза. Эту мутацию имеет ~5% европеоидов. В настоящее время тест на эту мутацию является одним из наиболее назначаемых генетических тестов в мире. Наличие лейденской мутации в гене фактора V увеличивает риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) до ~9-20% на протяжении жизни, но только ее наличие не является достаточным и необходимым для возникновения ВТЭ [4]. До сих пор дискутируется вопрос об актуальности тестирования здоровых лиц на наличие лейденской мутации в определенных ситуациях, например, перед операцией, при планировании беременности, а также перед назначением оральных контрацептивов.

В 2001г Американская коллегия медицинской генетики и геномики (ACMG — The American College of Medical Genetics and Genomics) сформулировала достаточно четкие рекомендации по тестированию на лейденскую мутацию в гене фактора V. Согласно данным рекомендациям, скрининг населения не рекомендуется [5], но тестирование может быть показано пациентам:

- <50 лет с анамнезом венозного тромбоза;
- с анамнезом венозного тромбоза с нетипичной локализацией (например, печеночных, брыжечных и церебральных вен);
- с рецидивирующим венозным тромбозом;
- с семейным анамнезом венозных тромбозов;
- беременным или женщинам, принимающим оральные контрацептивы, при возникновении венозного тромбоза;
- родственникам пациентов в возрасте <50 лет с венозным тромбозом;
- курящим женщинам в возрасте <50 лет с инфарктом миокарда в анамнезе [5].

СД-2 также является МФЗ, и для него достаточно четко идентифицированы ФР, включая возраст, наличие избыточной массы тела и ожирения, низкую физическую активность, курение, наличие артериальной гипертензии, семейный анамнез СД-2 и некоторые другие [6]. На сегодняшний день известно >400 генетических вариантов, ассоциированных с развитием СД-2 [7]. Однако, не смотря на достаточно большое количество исследований по поиску генетических вариантов, четкая клиническая дифференциация данного заболевания на основании генетического тестирования сегодня невозможна, генетически детерминированные подходы к лечению находятся на стадии пилотных исследований и их результаты неоднозначны [3, 8]. В то же время, ряд исследователей и врачей склоняется к возможности использования геномной информации для прогноза риска данного заболевания и его профилактики, базируясь на использовании оценки полигенного риска [9]. Несмотря на достаточно большое количество исследований по поиску генетических вариантов, ассоциированных с СД-2, генетический скрининг лиц, имеющих ФР, не имеет клинического значения [10].

Как показывают примеры, для применения генетического тестирования предрасположенности к МФЗ необходимо выбирать группы пациентов высокого риска, которым показаны тестирование и дальнейший мониторинг. Однако для наиболее распространенных заболеваний тестирование для выявления аллелей низкого риска не показано по причинам низкой клинической значимости. Для внедрения генетического тестирования и скрининга в каждом конкретном случае необходимо взвешивать все “за” и “против”, учитывая прогности-

ческую значимость и экономическую эффективность теста.

#### **Фармакогенетические исследования**

Фармакогенетическое тестирование используется для выявления особенностей метаболизма и ответа на лекарственный препарат. Внедрение фармакогенетического тестирования в клиническую практику происходит медленно, что можно связать с некоторыми сложностями, связанными с необходимостью создания дополнительной инфраструктуры (условий для генетического тестирования в лаборатории, подбора конкретных однонуклеотидных вариантов или генов, ассоциированных с фармакогенетическими эффектами, создание списка препаратов, для назначения которых требуется генетическое тестирование), а также необходимостью создания национальных клинических рекомендаций по фармакогенетике.

Среди пациентов, которым может потребоваться фармакогенетическое тестирование, можно выделить три группы:

- пациенты, у которых в прошлом были побочные эффекты лекарственного препарата;
- пациенты, у которых в прошлом отсутствовал терапевтический эффект лекарственного препарата;
- пациенты, которым планируется назначить лекарственный препарат, перед применением которого рекомендуется фармакогенетическое тестирование [11].

Таким образом, фармакогенетическое тестирование следует рассматривать преимущественно как компонент лечебно-диагностических мероприятий, а не как инструмент генетического скрининга здоровых людей.

#### **Случайные находки при геномном тестировании**

В последние годы нередко предлагается исследование геномов здоровым людям как в рамках “развлекательной генетики”, так и для выявления генетических вариантов, которые потенциально могут влиять на состояние здоровья их самих или их потомков. Точная доля людей, которые могут получить пользу от такого обследования, все еще является неопределенной. Подобное прогностическое генетическое тестирование может иметь далеко идущие последствия не только для интересующегося своим здоровьем человека, но и для членов его семьи.

Одна из проблем такого тестирования — случайные находки — клинически значимые изменения последовательности ДНК, не связанные с первоначальной целью тестирования. В 2013г на сайте ACMG были опубликованы рекомендации по предоставлению информации о случайных находках. По результатам полногеномного или полноэкзом-

ного исследования, пациентам следует сообщать лишь о тех случайных находках, которые могут привести к изменениям клинической тактики ведения носителя такого генетического варианта и/или обуславливают потенциальное развитие заболевания с известными способами лечения и профилактики. Обновленные рекомендации включают список генов, патогенные варианты в которых отвечают этим критериям [12-14].

Позиция экспертов Европейского общества ESHG по этому вопросу заключается в рекомендации сообщать о случайных находках только, если данный генетический вариант свидетельствует о потенциальном развитии серьезного заболевания у обследуемого человека или у его близких родственников и известны схемы лечения или профилактики [15].

При создании рекомендаций необходимо учитывать, какие гены (в т.ч. ранжированные по пенетрантности) включать в перечень для скрининга здоровых лиц без семейного или личного анамнеза заболевания, какие находки включать в заключение и клиническую пользу для тестируемого. Это необходимо для того, чтобы избежать как ложноотрицательных результатов скрининга, так и ложноположительных. Как и при других видах диагностики, при генетическом тестировании пациент вправе отказаться от получения результатов или от информации о случайных находках.

#### **Наследственные опухолевые синдромы и моногенные заболевания**

В настоящее время критерии для генетического тестирования на носительство мутаций, приводящих к наследственным опухолевым синдромам, основываются на данных личного и семейного анамнеза пациента. Однако сравнительно недавнее исследование, проведенное в США, показало, что в период с 2000 по 2010гг только 20% лиц с генетической предрасположенностью к онкологическому заболеванию прошли тестирование [16]. Также подсчитано, что в США при таком подходе было идентифицировано только 30% пациентов с раком молочной железы и 10% здоровых лиц, являющихся носителями мутаций в генах *BRCA1/2* [16]. Эти результаты согласуются с данными, полученными в других странах мира, и ставят под сомнение адекватность и эффективность текущего клинического подхода, а все более широкое использование геномного тестирования открывает новую перспективу поиска патогенных мутаций независимо от семейного анамнеза или диагноза. Это, так называемый, оппортунистический скрининг, который позволяет выявить на доклинической стадии носителей генетических вариантов, приводящих к курательным заболеваниям. Подробно этот вид генетического обследования был рассмотрен в 2021г в обзоре Барановой Е. Е. и др. [17]. Следует подчер-

кнуть, что полученная в результате такого тестирования информация имеет как положительные, так и негативные аспекты. Последние могут быть связаны с проблемами интерпретации значительного количества получаемых данных, вероятностью изменений интерпретации в будущем, недостаточной доступностью медицинской помощи и медико-генетического консультирования, возможной дискриминацией лиц с положительными результатами тестов, негативным влиянием положительных результатов на психическое благополучие людей.

Аналогично с наследственными опухолевыми синдромами целесообразно определять мутации, приводящие к курабельным наследственным сердечно-сосудистым заболеваниям, таким как семейная гиперхолестеринемия, кардиомиопатии и первичные аритмии [1], поскольку ожидается, что раннее выявление и лечение улучшит их клиническое течение [1].

Учитывая потенциальную клиническую полезность оппортунистического скрининга, профессиональные сообщества в течение последне-

Таблица 1

Список заболеваний и генов, рекомендуемых для сообщения в качестве “случайных находок” [15]

Заболевание	Фенотип OMIM	PMID – GeneReviews Ввод	Возраст начала	Название гена OMIM	Ген OMIM	Наследование*	Варианты для отчета
Наследственный рак молочной железы и яичников	604370, 612555	20301425	Взрослый	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	113705 600185	АД**	ЗП и ОП
Синдром Ли-Фраумени	151623	20301488	Детский/ взрослый	<i>TP53</i>	191170	АД	ЗП и ОП
Синдром Пейтца-Герса	175200	20301443	Детский/ взрослый	<i>STK11</i>	602216	АД	ЗП и ОП
Синдром Линча	120435	20301390	Взрослый	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	120436 609309 600678 600259	АД	ЗП и ОП
Семейный аденоматозный полипоз	175100	20301519	Детский	<i>APC</i>	611731	АД	ЗП и ОП
МУН-ассоциированный полипоз; аденомы множественные колоректальные, FAP 2 типа; колоректальный аденоматозный полипоз, аутосомно-рецессивный, с пилломатрикомами	608456, 132600	23035301	Взрослый	<i>MUTYH</i>	604933	АД	ЗП и ОП
Синдром фон Гиппеля-Линдау	193300	20301636	Детский/ взрослый	<i>VHL</i>	608537	АД	ЗП и ОП
Множественная эндокринная неоплазия 1-го типа	131100	20301710	Детский/ взрослый	<i>MEN1</i>	613733	АД	ЗП и ОП
Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа	171400, 162300	20301434	Детский/ взрослый	<i>RET</i>	164761	АД	ЗП
Семейный медулярный рак щитовидной железы	1552401	20301434	Детский/ взрослый	<i>RET</i> <i>NTRK1</i>	164761 191315	АД Подозреваемое АД	ЗП
Опухолевый синдром гамартоты	153480	20301661	Детский	<i>PTEN</i>	601728	АД	ЗП и ОП
Ретинобластома	180200	20301625	Детский	<i>RBI</i>	614041	АД	ЗП и ОП
Наследственная парагангиома-феохромомцитомный синдром	168000 (PGL1) 601650 (PGL2) 605373 (PGL3) 115310 (PGL4)	20301715	Детский/ взрослый	<i>SDHD</i> <i>SDHAF2</i> <i>SDHC</i> <i>SDHB</i>	602690 613019 602413 185470	АД	ЗП и ОП ЗП ЗП и ОП
Комплекс туберозного склероза	191100, 613254	20301399	Детский	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	605284 191092	АД	ЗП и ОП
WT1-связанная опухоль Вильмса	194070	20301471	Детский	<i>WT1</i>	607102	АД	ЗП и ОП
Нейрофиброматоз 2-го типа	101100	20301380	Детский/ взрослый	<i>NF2</i>	607379	АД	ЗП и ОП

Таблица 1. Продолжение

Заболевание	Фенотип OMIM	PMID – GeneReviews Ввод	Возраст начала	Название гена OMIM	Ген OMIM	Наследование*	Варианты для отчета
EDS — васкулярный тип	130050	20301667	Детский/ взрослый	<i>COL3A1</i>	120180	АД	ЗП и ОП
Синдром Марфана, синдром Лойеса-Дитца, синдром семейных аневризм и расслоений грудного отдела аорты	154700, 609192, 608967, 610168, 610380, 613795, 611788	20301510, 20301312, 20301299	Детский/ взрослый	<i>FBN1</i>	134797	АД	ЗП и ОП
				<i>TGFBR1</i>	190181		
				<i>TGFBR2</i>	190182		
				<i>SMAD3</i>	603109		
				<i>ACTA2</i>	102620		
<i>MYLK</i>	600922						
<i>MYH11</i>	160745						
Гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия	115197, 192600, 601494, 613690, 115196, 608751, 612098, 600858, 301500, 608758, 115200	20301725	Детский/ взрослый	<i>MYBPC3</i>	600958	АД	ЗП и ОП
				<i>MYH7</i>	160760		
				<i>TNNT2</i>	191045		
				<i>TNNI3</i>	191044		
				<i>TPM1</i>	191010		
				<i>MYL3</i>	160790		
				<i>ACTC1</i>	102540		
				<i>PRKAG2</i>	602743		
				<i>GLA</i>	300644		
<i>MYL2</i>	160781	АД	ЗП				
<i>LMNA</i>	150330		ЗП и ОП				
Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия	604772			<i>RYR2</i>	180902	АД	ЗП
Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка	609040, 604400, 610476, 607450, 610193	20301310	Детский/ взрослый	<i>P3IP2</i>	602861	АД	ЗП и ОП
				<i>DSP</i>	125647		
				<i>DSC2</i>	125645		
				<i>TMEM43</i>	612048		
				<i>DSG2</i>	125671		
Синдром Романо-Уорда (удлинённый интервал QT) 1, 2, и 3 типы, синдром Бругада	192500, 613688, 603830, 601144	20301308	Детский/ взрослый	<i>KCNQ1</i>	607542	АД	ЗП и ОП
				<i>KCNH2</i>	152427		
				<i>SCN5A</i>	600163		
Семейная гиперхолестеринемия	143890, 603776	Нет GeneReviews	Детский	<i>LDLR</i>	606945	АД	ЗП и ОП
				<i>APOB</i>	107730		
				<i>PCSK9</i>	607786		
Восприимчивость к злокачественной гипертермии	145600	20301325	Детский/ взрослый	<i>RYR1</i>	180901	АД	ЗП
				<i>CACNA1S</i>	114208		

Примечания: \* — некоторые заболевания, которые могут демонстрировать полудоминантное наследование, для простоты были обозначены как аутосомно-доминантные (АД); \*\* — хотя носители могут иметь умеренно повышенный риск, рекомендуется искать только лиц с биаллельными мутациями. PMID — PubMed Identifier; OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man; ЗП — заведомо патогенный, изменение последовательности было описано ранее и является признанной причиной заболевания; ОП — ожидаемо патогенный, изменение последовательности ранее не было описано и относится к типу, который предположительно может вызвать заболевание.

Рекомендация не сообщать об ожидаемых патогенных вариантах для некоторых генов обусловлена признанием того, что усекающие варианты и основной тип ожидаемых патогенных вариантов не являются установленной причиной некоторых заболеваний, указанных в списке.

го десятилетия выпустили несколько руководств. Рекомендации по сообщению пациентам информации о случайных находках при полногеномном/ полноэкзомном тестировании ACMG (2013г) фактически дали начало оппортунистическому скринингу. К настоящему времени вышла 3-я версия

рекомендаций, включающая список заболеваний и генов, рекомендуемых для сообщения пациенту (или его лечащему врачу) при обнаружении в качестве “случайных находок” (таблица 1) [15].

В 2021г были опубликованы рекомендации Европейского общества генетики человека по оп-

портунистическому скринингу [18]. Авторы этого документа высказывают опасения, связанные с доступностью пациентам медико-генетического консультирования, профилактических мероприятий, и указывают на необходимость тщательных пилотных исследований соразмерности пользы и рисков такого тестирования не только для отдельных людей, но и для системы здравоохранения каждой конкретной страны с учетом особенностей ее финансирования.

Российские рекомендации по представлению результатов молекулярно-генетического анализа приведены в “Руководстве по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 20)” [19]. В них также приведен список генов для поиска патогенных вариантов и представлены рекомендации по сообщению пациенту “случайных” находок.

#### **Скрининг на носительство аутосомно-рецессивных и X-сцепленных заболеваний при планировании потомства**

Скрининг на носительство принято использовать для выявления отдельных лиц или супружеских пар с повышенным риском рождения ребенка с аутосомно-рецессивным или X-сцепленным генетическим заболеванием. Выявленные носители этих заболеваний могут получить информацию о генетическом риске для будущего ребенка и рассмотреть возможные варианты репродуктивного поведения. В 2013г АСМГ связала полезность скрининга на носительство с принятием определенных репродуктивных решений [15], включающих:

- экстракорпоральное оплодотворение с преимплантационным генетическим тестированием на моногенные заболевания;
- использование донорских гамет/эмбрионов;
- усыновление ребенка;
- пренатальную диагностику с последующим решением подготовиться к появлению на свет больного ребенка, включая специальный уход после рождения, либо прерывание беременности;
- решение отказаться от деторождения.

Исследования показали, что одновременный скрининг на носительство многих заболеваний оказывает влияние на принятие репродуктивных решений. По данным этих исследований пациенты чаще принимали определенные репродуктивные решения, если получали результаты скрининга до наступления беременности (62-77%) [20]. Наиболее популярными решениями в самом крупном исследовании были экстракорпоральное оплодотворение с преимплантационной генетической диагностикой (59%), пренатальная диагностика во время беременности (20%) и использование донорских гамет (7,7%) [20]. Принятие таких решений связано с тя-

жестью заболевания, по поводу которого проводится скрининг.

Скрининг на носительство передающихся по наследству аутосомно-рецессивных заболеваний, который начался 50 лет назад, был нацелен на группы риска, которые традиционно определялись как этнические группы, изолированные географически или по своим культурным нормам и обычаям, что ограничивает случайное заключение браков (еврейско-ашкенази, амиши, гуттериты) [20]. В настоящее время АСМГ рекомендует этнически и популяционно нейтральный подход к скринингу на носительство муковисцидоза и спинальной мышечной атрофии [21, 22]. Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG — American College of Obstetricians and Gynecologists) также одобрила универсальный скрининг на носительство этих двух заболеваний, и предложила еще один критерий: частоту носительства  $\geq 1/100$  в общей популяции [20].

Цели скрининга на носительство с течением времени не меняются. Однако технология тестирования кардинально изменилась, что позволяет обеспечить высокую пропускную способность при быстром получении результата [23]. Снижение затрат на секвенирование панелей генов [24, 25] позволило предлагать панели “расширенного скрининга на носительство”, которые могут включать сотни и тысячи генов. И хотя общие критерии, по которым заболевания выбираются для скрининга, остаются прежними и обычно включают глубокие, тяжелые и умеренно тяжелые нарушения, до сих пор нет четких указаний, какие гены должны быть включены в рутинный скрининг на носительство.

АСМГ предлагает многоуровневый подход к скринингу на носительство [20]:

- скрининг 1-го уровня — этнический и популяционно нейтральный для выявления носителей муковисцидоза и спинальной мышечной атрофии. Дополнительно он может включать исследование конкретного гена после оценки риска с учетом личного медицинского и семейного анамнеза, а также, при необходимости, лабораторной информации и результатов визуализации плода;
- скрининг 2-го уровня включает заболевания с тяжелыми или умеренно тяжелыми фенотипическими проявлениями и частотой носительства в популяции не  $< 1/100$ . При этом обязательно включаются заболевания 1-го уровня;
- скрининг 3-го уровня включает заболевания с частотой носительства в популяции  $\geq 1/200$ . Для большинства случаев АСМГ предлагает ограничиться 3-м уровнем скрининга;
- скрининг 4-го уровня не имеет нижнего предела частоты носительства, но его клиническая обоснованность менее убедительна из-за влияния на точность прогностической информации для редких болезней плейотропии, генетической гетеро-

Таблица 2

Аутосомно-рецессивные гены, рекомендуемые ACMG для скрининга носительства [20]

Ген OMIM*	Название гена OMIM	Максимальная частота носительства	Фенотип OMIM	Заболевание
Аутосомно-рецессивные гены для скрининга с частотой носительства >1/50				
141900	<i>HBB</i>	0,119837	603903 613985	Серповидноклеточная анемия, β-талассемия
613208	<i>XPC</i>	0,050885	278720	Пигментная ксеродерма
606933	<i>TYR</i>	0,049337	203100 606952	Глазно-кожный альбинизм, тип 1А и 1В
613815	<i>CYP21A2</i>	0,048459	201910	Врожденная гиперплазия надпочечников вследствие недостаточности 21-гидроксилазы
612349	<i>PAH</i>	0,046068	261600	Фенилкетонурия
602421	<i>CFTR</i>	0,040972	219700	Муковисцидоз
600985	<i>TNXB</i>	0,035134	606408	Синдром, подобный синдрому Элерса-Данлоса и обусловленный недостаточностью теназина-Х
606869	<i>HEXA</i>	0,033146	272800	Болезнь Тея-Сакса
121011	<i>GJB2</i>	0,026200	220290 601544	Несиндромная рецессивная глухота 1А Несиндромная доминантная глухота 3А
602858	<i>DHCR7</i>	0,023709	270400	Синдром Смита-Лемли-Опитца
277900	<i>ATP7B</i>	0,021983	606882	Болезнь Вильсона
608034	<i>ASPA</i>	0,019856	271900	Болезнь Канавана
607008	<i>ACADM</i>	0,016583	201450	Недостаточность среднепочечной дегидрогеназы ацил-коэнзима А
602716	<i>NPHS1</i>	0,015994	256300	Врожденный нефротический синдром финского типа
601785	<i>PMM2</i>	0,015877	212065	Синдром с углеводной недостаточностью гликопротеина типа 1а
607440	<i>FKTN</i>	0,015660	611615 253800	Кардиомиопатия, дилатационная, 1Х Врожденная мышечная дистрофия Уокера-Варбург
605646	<i>SLC26A4</i>	0,015422	600791 274600	Глухота аутосомно-рецессивная 4 Синдром Пендреда
126340	<i>ERCC2</i>	0,015255	610756 601675	Цереброокулофациоскелетный синдром 2 Трихотиодистрофия 1, светочувствительная
603297	<i>DYNC2H1</i>	0,014817	613091	Торакальная дисплазия 3 с короткими ребрами (с полидактилией или без полидактилии)
Аутосомно-рецессивные гены для скрининга с частотой носительства от <1/50 до >1/100				
610142	<i>CEP290</i>	0,014422	610188 611755	Синдром Жубера 5 Врожденный амавроз Лебера 10
607839	<i>GBE1</i>	0,013799	232500 263570	Болезнь накопления гликогена, тип IV Заболевания, связанные с GBE1
606800	<i>GAA</i>	0,013565	232300	Болезнь накопления гликогена, тип II (Болезнь Помпе)
100725	<i>CHRNE</i>	0,013526	100725	Врожденный миастенический синдром, 4А, медленный канал Врожденный миастенический синдром, 4В, быстрый канал
613742	<i>G6PC</i>	0,013401	232200	Болезнь накопления гликогена, тип 1А
611409	<i>OCA2</i>	0,013113	203200	Глазнокожный альбинизм, коричневый и типа II
120120	<i>COL7A1</i>	0,012995	226600	Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз
600509	<i>ABCC8</i>	0,012242	618857	Сахарный диабет, перманентный неонатальный 3
612724	<i>ALDOB</i>	0,012119	229600	Наследственная фруктозурия
613899	<i>FANCC</i>	0,011992	227645	Анемия Фанкони, группа комплементации С
604597	<i>GRIPI</i>	0,011989	617667	Синдром Фразера
248611	<i>BCKDHB</i>	0,011760	245600	Болезнь с запахом кленового сиропа в моче
613726	<i>ANO10</i>	0,010781	613728	Спиноцеребеллярная атакия 10
104170	<i>NAGA</i>	0,010637	609241	Болезнь Шиндлера, тип 1 Болезнь Шиндлера, тип 3
607608	<i>SMPD1</i>	0,010259	257200 607616	Болезнь Нимана-Пика, тип А Болезнь Нимана-Пика, тип В
608400	<i>USH2A</i>	0,010203	276901	Синдром Ушера, тип 2А
609058	<i>MMUT</i>	0,009999	251000	Метилмалоновая ацидурия, недостаточность метилмалонил КоА-мутазы



Таблица 2. Продолжение

Ген OMIM*	Название гена OMIM	Максимальная частота носительства	Фенотип OMIM	Заболевание
600650	<i>CPT2</i>	0,009742	600649	Недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы II, инфантильная
			608836	Недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы II, летальная неонатальная
608894	<i>AH11</i>	0,009740	608629	Синдром Жубера 3
Аутосомно-рецессивные гены для скрининга с частотой носительства от <1/100 до >1/150				
608172	<i>DHDDS</i>	0,009340	613861	Врожденное нарушение гликозилирования 1-го типа Пигментный ретинит 59
606152	<i>SLC19A3</i>	0,009163	607483	Болезнь базальных ганглиев, реагирующая на биотин
606999	<i>GALT</i>	0,009132	230400	Галактоземия
118485	<i>CYP11A1</i>	0,008771	613743	Недостаточность надпочечников, врожденная, с частичным или полным изменением пола 46, XY
190000	<i>TF</i>	0,008615	209300	Атрансферринемия
609831	<i>MMACHC</i>	0,008610	277400	Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией, тип cblC
601615	<i>ABCA3</i>	0,008587	610921	Дисфункция метаболизма легочного сурфактанта 3
606463	<i>GBA</i>	0,008572	230800	Болезнь Гоше I типа
			230900	Болезнь Гоше II типа
605248	<i>MCOLN1</i>	0,008531	252650	Муколипидоз IV типа
607840	<i>GNPTAB</i>	0,008454	252500	Муколипидоз II типа альфа/бета
			252600	Муколипидоз III типа альфа/бета
613228	<i>AGA</i>	0,008364	208400	Аспартилглюкозаминурия
605514	<i>PCDH15</i>	0,008330	609533	Глухота аутосомно-рецессивная 23
			602083	Синдром Ушера, тип 1F
613871	<i>FAH</i>	0,007716	276700	Тирозинемия I типа
607358	<i>AIRE</i>	0,007664	240300	Синдром аутоиммунной полиэндокринопатии I типа
606151	<i>BBS2</i>	0,007501	615981	Синдром Барде-Бидля 2
			616562	Пигментный ретинит 74
606530	<i>CYP27A1</i>	0,007399	213700	Церебросухожильный ксантоматоз
611204	<i>CCDC88C</i>	0,007282	236600	Врожденная гидроцефалия 1
136132	<i>FMO3</i>	0,007190	602079	Триметиламинурия
613277	<i>TMEM216</i>	0,007107	608091	Синдром Жубера 2
			603194	Синдром Меккеля 2
605080	<i>CNGB3</i>	0,006849	262300	Ахроматопсия 3
607117	<i>MCPH1</i>	0,006822	651200	Первичная микроцефалия 1, рецессивная
602671	<i>SLC37A4</i>	0,006748	232220	Болезнь накопления гликогена Ib
			232240	Болезнь накопления гликогена, Ic
170280	<i>PRF1</i>	0,006734	603553	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, семейный, 2
604272	<i>SCO2</i>	0,006671	604377	Комплекс IV митохондриальной недостаточности, ядерный тип 2
604285	<i>AGXT</i>	0,006648	259900	Гипероксалурия, первичный тип I
Аутосомно-рецессивные гены для скрининга с частотой носительства от <1/150 до >1/200				
609575	<i>ACADVL</i>	0,006419	201475	Недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью
608310	<i>ASL</i>	0,006190	207900	Аргининосукцинатная ацидурия
607261	<i>EVC2</i>	0,006083	225500	Хондрэктодермальная дисплазия
607574	<i>ARSA</i>	0,005986	250100	Метахроматическая лейкодистрофия
251170	<i>MVK</i>	0,005966	260920	Синдром гипер-IgD
			610377	Мевалоновая ацидурия
606702	<i>PKHD1</i>	0,005960	263200	Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек
609019	<i>BTD</i>	0,005953	253260	Недостаточность биотинидазы
171760	<i>ALPL</i>	0,005719	146300	Гипофосфатазия, взрослый тип
			241510	Гипофосфатазия, детская и младенческая
209901	<i>BBS1</i>	0,005713	209900	Синдром Барде-Бидля 1
118425	<i>CLCN1</i>	0,005688	255700	Врожденная миотония, аутосомно-рецессивная форма
609506	<i>CYP27B1</i>	0,005512	264700	Витамин D-резистентный рахит 1-го типа

Таблица 2. Продолжение

Ген OMIM*	Название гена OMIM	Максимальная частота носительства	Фенотип OMIM	Заболевание
174763	<i>POLG</i>	0,005330	203700 613662	Синдром истощения митохондриальной ДНК 4А Синдром истощения митохондриальной ДНК 4В
609014	<i>MCCC2</i>	0,005184	210210	Недостаточность 3-метилкротонил КоА карбоксилазы 2
605908	<i>MLC1</i>	0,005058	604004	Мегалэнцефалическая лейкоэнцефалопатия с субкортикальными кистами
607809	<i>ACAT1</i>	0,005000	203750	Альфа-метилацетоуксусная ацидурия
612013	<i>CC2D2A</i>	0,004969	612285 612284	Синдром Жубера 9 Синдром Меккеля 6
606718	<i>SLC26A2</i>	0,004715	226900 600972	Множественная эпифизарная дисплазия, 4 Ахондрогенез Ib
236200	<i>CBS</i>	0,004676	236200	Гомоцистинурия, чувствительная и нечувствительная к витамину B6
600073	<i>LRP2</i>	0,004676	222448	Синдром Доннай-Барроу
252800	<i>IDUA</i>	0,004675	607014 607015	Мукополисахаридоз, Ih (синдром Гурлера S) Мукополисахаридоз, Ih/s (синдром Гурлера-Шейе)
606596	<i>FKRP</i>	0,004668	613153 606612	Мышечная дистрофия-дистрогликанопатия, тип А, 5 Мышечная дистрофия-дистрогликанопатия, тип В, 5
610326	<i>RNASEH2B</i>	0,004609	610181	Синдром Айкарди Гутьереса 2
611524	<i>RARS2</i>	0,004592	611523	Мостомозжечковая гипоплазия 6-го типа
141800	<i>HBA1</i>	Неизвестно	604131	Альфа-талассемия
141850	<i>HBA2</i>	Неизвестно	604131	Альфа-талассемия
600354	<i>SMN1</i>	1/60	253300 253550 253400 271150	Спинальные мышечные атрофии, типы I, II, III, IV
604982	<i>HPS1</i>	1/59	203300	Синдром Германски-Пудлака 1
606118	<i>HPS3</i>	1/59	614072	Синдром Германски-Пудлака 3
603722	<i>ELP1</i>	1/32	223900	Семейная дизавтономия
606829	<i>FXN</i>	1/60—1/100	229300	Атаксия Фридрейха
238331	<i>DLD</i>	1/100	246900	Недостаточность дигидролипоамиддегидрогеназы
161650	<i>NEB</i>	1/168	256030	Немалиновая миопатия 2
606397	<i>CLRN1</i>	1/120	276902	Синдром Ушера 3а
604610	<i>BLM</i>	1/100	210900	Синдром Блума

Примечание: \* — OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man.

генности, неверной интерпретации вариантов и неполной корреляции генотипа с фенотипом.

В общей сложности ACMG рекомендует для скрининга на носительство на 3-м уровне 97 ауто-сомно-рецессивных генов и 16 генов для скрининга на носительство X-сцепленных заболеваний (таблицы 2, 3). Список регулярно обновляется с привлечением профильных организаций [20]. В то же время эксперты ESHG предлагают воздерживаться от предложения необоснованных генетических услуг, вроде пакета “расширенный скрининг носительства + преимплантационное генетическое тестирование”, которые будут приносить пациентам необоснованные материальные затраты и волнения [26].

#### Хранение биологического материала и информации. Реанализ данных

Сбор и хранение биоматериала при проведении широкого спектра исследований становятся

важной составляющей общественного здравоохранения и индивидуального здоровья. Сегодня генетические исследования во многом являются основополагающими для сбора и хранения биоматериала человека, базируясь на тесном взаимодействии биобанков и геномных центров [27]. Такое “соседство” во многом связано с тем, что при проведении дорогостоящих генетических (часто популяционных) исследований понесенные затраты являются настолько колоссальными, что большой роскошью является уничтожение подобных образцов и полученной геномной информации. Хорошо охарактеризованные генетические банки биоматериала представляют большой интерес при разработке новых диагностикумов, поиске биомаркеров, в решении задач персонализированной медицины [28].

Одной из задач современного биобанка является сохранение и возможность реанализа геномных данных. Именно биобанки сегодня являются

Таблица 3

X-сцепленные гены, рекомендованные ACMG для скрининга на носительство [20]

Ген OMIM*	Название гена OMIM	Фенотип OMIM	Заболевание
300371	<i>ABCD1</i>	300100	Адренолейкодистрофия (ALD)
300806	<i>AFF2</i>	309548	Умственная отсталость, X-сцепленная, связанная с ломким сайтом FRAXE
300382	<i>ARX</i>	308350	Развивающаяся и эпилептическая энцефалопатия 1 (DEE1)
300377	<i>DMD</i>	300376	Мышечная дистрофия Беккера (BMD)
		310200	Мышечная дистрофия Дюшенна (DMD)
306700	<i>F8</i>	300841	Гемофилия А (HEMA)
300746	<i>F9</i>	306900	Гемофилия В (HEMB)
309550	<i>FMRI</i>	300624	Синдром ломкой X-хромосомы (FXS)
300644	<i>GLA</i>	301500	Болезнь Фабри
308840	<i>LICAM</i>	307000	Гидроцефалия вследствие врожденного стеноза сильвиева водопровода (HSAS)
300552	<i>MID1</i>	300000	Синдром Опитца GBBB, тип I (GBBB1)
300473	<i>NROB1</i>	300200	Гипоплазия надпочечников, врожденная (АНС)
300461	<i>OTC</i>	311250	Недостаточность орнитинтранскарбамилазы
300401	<i>PLP1</i>	312920	Спастическая параличия 2, X-сцепленная (SPG2)
312610	<i>RPGR</i>	300029	Пигментный ретинит 3 (RP3; RP)
		300455	Пигментный ретинит, X-сцепленный и синореспираторный
		300834	Инфекции, с глухотой или без глухоты Макулярная дегенерация, X-сцепленная атрофическая
300839	<i>RS1</i>	312700	Расщелина сетчатки 1, X-сцепленная, ювенильная (RS1)
300036	<i>SLC6A8</i>	300352	Синдром недостаточности церебрального креатина 1 (CCDS1)

Примечание: \* — OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man.

местом, где могут, и, возможно, должны храниться геномные данные, т.к. для этого требуется наличие определенной инфраструктуры. Такой инфраструктурой, включающей информационно-аналитические системы, суперкомпьютер, центры обработки данных, а также то, что нужно непосредственно для хранения образцов — криохранилища, морозильники, и т.д., обладают только биобанки. Согласно консолидированной позиции, геномные данные необходимо реанализировать каждые 6-12 мес. и целесообразно хранить не <70 лет, согласно Федеральному закону “О государственной геномной регистрации в Российской Федерации” от 03.12.2008 № 242-Ф [19, 29].

Но что сегодня понимают под словом “биобанк”? Сообщество специалистов, работающих в области биобанкирования, под биобанком понимает новую форму организации или ее подразделения, которая может принимать, обрабатывать, хранить и распространять биологические образцы и ассоциированные с ними данные для текущих и будущих исследований, диагностики и терапии в соответствии со стандартными операционными процедурами и включает в себя полный комплекс мероприятий, связанных с его функционированием [30]. Биобанк не является, строго говоря, ни научным учреждением, ни медицинским, ни производственным, ни образовательным, а значит, и требования к биобанкам могут, но не должны быть эквивалентны требованиям, например к медицинским организациям. Известно, что особен-

ности медицинского регулирования оборота биообразцов и информации о них сегодня существуют лишь в “отрывочных” вариантах приказов и стандартов Минздрава России (например, в Приказе Минздрава России № 803н от 31.07.2020 “О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению”) [31]. Таким образом, хранение биообразцов и геномных данных фактически возможно только в биобанках, но при этом биобанки не имеют никакого четкого регулирования со стороны различных ведомств, включая Минздрав России.

Несмотря на сложности регулирования работы биобанка как организации или подразделения, возможность использования образцов и данных повторно во многом определяется информированным добровольным согласием. Специфика согласия для доноров биобанков связана с тем, что первоначально биоматериалы получают в рамках диагностических процедур и только впоследствии они становятся объектом исследований. Иными словами, возможное изменение статуса биоматериалов (особенно при генетических исследованиях) является дополнительной областью этического напряжения, связанного с концепциями информированного согласия. Поэтому отмечается устойчивая тенденция к использованию в биобанках “расширенного информированного согласия” и максимально приближенных к нему форм информированного согласия для оптимизации исследовательской дея-

тельности [32]. Однако для донора эта тенденция чревата рисками полной потери контроля над образцами и информацией.

Нужно отметить, что вклад биобанков в прогресс науки посредством генетических исследований и создаваемых на их основе продуктов и технологий делает бенефициаром биобанков каждого гражданина. Руководство по биобанкам человека и генетическим исследованиям, подготовленное Организацией экономического сотрудничества и развития в 2009г, рассмотрело значимые для защиты прав доноров вопросы коммерческого использования биологических материалов, собранных в биобанках [33]. Принцип 9 этого Руководства призывает четко сформулировать политику по вопросам, связанным с коммерциализацией биобанков, и утверждает, что выгоды, вытекающие из исследования и использования ресурсов биобанков человека и баз данных генетических исследований, должны распространяться как можно шире, в т.ч. путем обмена информацией, лицензирования или передачи технологии, или материалов [33].

Однако при явной выгоде — возможности использовать свой образец, получать дополнительную информацию о проведенных исследованиях, донор или пациент несет и определенные риски. Они связаны с рисками информирования или неинформирования о новых генетических находках; физическими рисками хранения биообразцов и материалов; принятием решений о донорстве при невозможности предсказать отдаленные результаты исследований образцов и собственную реакцию на полученные результаты; рисками несанкционированного доступа к информации для третьих лиц и ее распространения; нарушением целостности объектов хранения с последующей невозможностью процедур анонимизации/деанонимизации (утрата связи биообразцов и информации, в т.ч. о социально-демографических и медицинских параметрах донора); рисками деанонимизации донора при научных публикациях, опирающихся на ограниченные выборки (орфанные генетические заболевания).

Большое значение для работы биобанка имеет политика в отношении обработки и защиты персональных данных (ПД). В РФ, с одной стороны, такая политика должна базироваться на нормах статьи 18.1 Федерального закона “О персональных данных” от 27.07.2006 № 152-ФЗ, а с другой стороны, соответствовать целям и задачам конкретного учреждения или организации при обеспечении защиты прав и свобод человека и гражданина при обработке его персональных данных [34]. Сегодня идет активное обсуждение вопроса о приравнивании генетических данных к персональным (в части обработки персональных биометрических данных), однако данные изменения в ФЗ от 27.07.2006

№ 152-ФЗ пока не внесены. Нужно отметить, что сама по себе обработка ПД создает этическую дилемму: либо биобанк надежно защищает право пациента на анонимность, но при этом полученная информация не может быть использована для терапевтического блага ни донору, ни его родственникам, либо биобанк разрабатывает и использует определенный механизм обезличивания/деобезличивания (анонимизации/деанонимизации) данных, сопряженный с повышением риска “утечки” персональной информации. Важно отметить, что ПД могут быть переданы в другие организации только в соответствии с нормами законодательства РФ и на основании соответствующих договоров между биобанками, о чем донор биоматериала должен быть поставлен в известность заранее при подписании информированного добровольного согласия.

Деперсонафикация данных в целом включает в себя не только обезличивание данных, но и кодирование биообразцов. Эта процедура является обязательной для функционирования любого биобанка, ознакомление с которой позволяет донору быть уверенным в максимальном обеспечении безопасности при работе с его ПД.

В мире активно обсуждаются вопросы передачи и обмена геномными данными, поскольку, по сути, почти все биообразцы позволяют извлечь геномную информацию. Тот факт, что геномные данные являются и данными персональными, существенно влияет на регулирование практик обмена информацией между биобанками. Для этой цели был создан Альянс геномики и здоровья — GA4GH (The Global Alliance for Genomics and Health) — организация, разрабатывающая политику и устанавливающая технические стандарты, стремящаяся обеспечить ответственный обмен геномными данными с соблюдением прав человека.

Целевой группой по регулированию и этике при GA4GH был проведен масштабный онлайн-опрос “Твоя ДНК, твое мнение” (Your DNA, Your Say), доступный на 15 языках, для оценки готовности респондентов в разных странах жертвовать образцы ДНК и медицинскую информацию для исследований и факторов, которые на нее влияют. Результаты опроса отражают мнение 36268 человек из 22 стран мира, в т.ч. из России [35]. В рамках исследования было выявлено, что лучшая осведомленность о генетике положительно влияет на желание жертвовать образцы ДНК. При этом менее половины всех участников готовы доверить свою ДНК одновременно нескольким организациям (медицинским организациям, некоммерческим исследователям, коммерческим исследователям, правительственным организациям и т.д.). Большинство опрошенных участников из России (>50%) готовы пожертвовать свою ДНК только медицинским организациям и лишь 30% — коммерческим организациям [35].

## Заключение

Последние разработки в области генетического тестирования существенно расширили его возможности. Снижаются цены на генетические тесты, что приводит к их более широкому использованию, в т.ч. для обследования взрослых лиц без симптомов заболеваний. Особенно этому способствуют коммерческие лаборатории, широко рекламирующие тесты для использования напрямую потребителем.

Не может быть никаких сомнений в том, что предотвращение болезни предпочтительнее, чем лечение заболевания после его манифестации или на поздних стадиях. Развитие персонализированной медицины требует знаний о генетической предрасположенности к развитию заболеваний у человека. Однако не все профилактические меры, основанные на таком знании, одинаково эффективны. Существующие зарубежные рекомендации в отношении тестирования здоровых лиц придерживаются осторожного подхода, практически всегда основываясь на наличии у человека определенных предшествовавших тестированию ФР. Для взрослых здоровых индивидуумов без предшествующих ФР, планирующих потомство, рекомендуется тестирование на носительство аутосомно-рецессивных и X-сцепленных заболеваний. Следует учитывать, что, несмотря на то, что данные рекомендации, несомненно, дают «ориентир» для разработки генетических панелей на носительство, и по сообщению пациентам о случайных находках при тестировании, требуется разработка отечественных рекомендаций, чему должно предшество-

вать накопление данных о частотах вариантов, характерных для россиян. Для этого необходимы отечественные биобанки и коллекции биологического материала, базы данных о генетических вариантах и фенотипических данных участников, причем не только больных наследственными заболеваниями или МФЗ, но и здоровых взрослых и пожилых лиц.

В данной статье также обсуждены важные клинические, юридические и экономические аспекты генетического тестирования, а именно — особенности хранения биологического материала (биобанкирования), данных секвенирования и их реанализ. Следует прийти к консенсусу по вопросам о том, сколько по времени и в каком формате хранить биоматериал и данные секвенирования, об особенностях доступа к данной информации пациента, его законных представителей и/или родственников, возможности передачи по наследству, необходимости и периодичности реанализа данных секвенирования и каким образом об этом следует сообщать заинтересованным лицам, а также о финансировании хранения и реанализа.

В целом уже понятно, что геномное тестирование будет предлагаться все чаще, но при этом важно помнить, что технологические возможности в ряде случаев могут превышать клиническую пользу для пациентов, а решение о тестировании должно быть добровольным и что важно — информированным.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-18-00422).

## Литература/References

1. Becker F, van El CG, Ibarreta D, et al. Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. Background Document to the ESHG recommendations on genetic testing and common disorders. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(Suppl.1):S6-44. doi:10.1038/ejhg.2010.249.
2. Butterfield RM, Evans JP, Rini C, et al. Returning negative results to individuals in a genomic screening program: lessons learned. *Genet Med.* 2019;21(2):409-16. doi:10.1038/s41436-018-0061-1.
3. Franks PW, Melén E, Friedman M, et al. Technological readiness and implementation of genomic-driven precision medicine for complex diseases. *J Intern Med.* 2021;290(3):602-20. doi:10.1111/joim.13330.
4. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med.* 2011;13(1):1-16. doi:10.1097/GIM.0b013e3181faa0f2.
5. Grody WW, Griffin JH, Taylor AK, et al.; ACMG Factor V. Leiden Working Group. American College of Medical Genetics consensus statement on factor V Leiden mutation testing. *Genet Med.* 2001;3(2):139-48. doi:10.1097/00125817-200103000-00009.
6. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus 10<sup>th</sup> ed. Moscow, 2021. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск — М.; 2021. doi:10.14341/DM12802.
7. Nasykhova YA, Barbitoff YA, Serebryakova EA, et al. Recent advances and perspectives in next generation sequencing application to the genetic research of type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 2019;10(7):376-95. doi:10.4239/wjcd.v10.i7.376.
8. Nasykhova YA, Tonyan ZN, Mikhailova AA, et al. Pharmacogenetics of Type 2 Diabetes-Progress and Prospects. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6842. doi:10.3390/ijms21186842.
9. Lello L, Raben TG, Yong SY, et al. Genomic Prediction of 16 Complex Disease Risks Including Heart Attack, Diabetes, Breast and Prostate Cancer [published correction appears in *Sci Rep.* 2019;9(1):17515]. *Sci Rep.* 2019;9(1):15286. doi:10.1038/s41598-019-51258-x.
10. Lyssenko V, Laakso M. Genetic screening for the risk of type 2 diabetes: worthless or valuable? *Diabetes Care.* 2013;36(Suppl 2):S120-6. doi:10.2337/dcS13-2009.
11. Owusu Obeng A, El Roubi N, Liu M, Wallsten R. Important preparatory steps and clinical considerations for pharmacogenetics adoption into practice. *J Transl Genet Genom.* 2021;5:64-79. doi:10.20517/jtgg.2020.52.
12. Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing [published correction appears in *Genet Med.* 2017;19(5):606]. *Genet Med.* 2013;15(7):565-74. doi:10.1038/gim.2013.73.

13. ACMG Board of Directors. ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. *Genet Med.* 2015;17(1):68-9. doi:10.1038/gim.2014.151.
14. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics [published correction appears in *Genet Med.* 2017;19(4):484]. *Genet Med.* 2017;19(2):249-55. doi:10.1038/gim.2016.190.
15. Miller DT, Lee K, Chung WK, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [published correction appears in *Genet Med.* 2021 Aug 3]. *Genet Med.* 2021;23(8):1381-90. doi:10.1038/s41436-021-01172-3.
16. Ficarazzi F, Vecchi M, Ferrari M, Pierotti MA. Towards population-based genetic screenings for breast and ovarian cancer: A comprehensive review from economic evaluations to patient perspectives. *Breast.* 2021;58:121-9. doi:10.1016/j.breast.2021.04.011.
17. Baranova EE, Zobkova GYu, Vorontsova MV, et al. Ethical issues of genome screening: review. *Medical Genetics.* 2021;20(5):3-14. (In Russ.) Баранова Е. Е., Зобкова Г. Ю., Воронцова М. В. и др. Этические проблемы геномного скрининга: обзор литературы. *Медицинская генетика.* 2021;20(5):3-14. doi:10.25557/2073-7998.2021.05.3-14.
18. de Wert G, Dondorp W, Clarke A, et al. Opportunistic genomic screening. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2021;29(3):365-77. doi:10.1038/s41431-020-00758-w.
19. Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Manual for the Interpretation of Mass Parallel Sequencing (MPS) Human DNA Sequence Data (2018 revision, version 2). *Medical genetics.* 2019;18(2):3-23. (In Russ.) 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;18(2):3-23. doi:10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
20. Gregg AR, Aarabi M, Klugman S, et al. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [published correction appears in *Genet Med.* 2021 Aug 27]. *Genet Med.* 2021;23(10):1793-806. doi:10.1038/s41436-021-01203-z.
21. Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, et al. Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genet Med.* 2001;3(2):149-54. doi:10.1097/00125817-200103000-00010.
22. Prior TW. Professional Practice and Guidelines Committee. Carrier screening for spinal muscular atrophy. *Genet Med.* 2008;10(11):840-42. doi:10.1097/GIM.0b013e318188d069.
23. Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics.* 2016;107(1):1-8. doi:10.1016/j.ygeno.2015.11.003.
24. National Human Genome Research Institute. The cost of sequencing a human genome. <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Sequencing-Human-Genome-cost> (2020).
25. Shaer O, Nov O, Westendorf L, Ball M. Communicating personal genomic information to non-experts: a new frontier for human-computer interaction. *Foundations Trends Hum. Comput Interact.* 2017:1-62. ISBN: 9781680832549.
26. Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, et al. Responsible implementation of expanded carrier screening [published correction appears in *Eur J Hum Genet.* 2017;25(11):1291]. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(6):e1-12. doi:10.1038/ejhg.2015.271.
27. Anisimov SV, Meshkov AN, Glotov AS, et al. National Association of Biobanks and Biobanking Specialists: New Community for Promoting Biobanking Ideas and Projects in Russia. *Biopreserv Biobank.* 2021;19(1):73-82. doi:10.1089/bio.2020.0049.
28. Grant M, Maytum JP. What will follow the first hundred thousand genomes in the NHS? *Pers Med.* 2018;15(4):239-41. doi:10.2217/pme-2018-0025.
29. Federal law No. 242-FZ of December 3, 2008 on the state regulation of state genomic registration in the Russian Federation. (In Russ.) Федеральный закон о государственной геномной регистрации в Российской Федерации. 3 декабря 2008 года N 242-ФЗ [Электронный ресурс] URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_82263/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_82263/). (06.11.2021).
30. Mikhailova AA, Nasykhova YuA, Muravyov AI, et al. Towards the creation of a unified glossary of Russian biobanks. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(6):2710. (In Russ.) Михайлова А. А., Насыхова Ю. А., Муравьев А. И. и др. На пути к созданию общего глоссария биобанков Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(6):2710. doi:10.15829/1728-8800-2020-2710.
31. Order of the Ministry of Health of Russia dated July 31, 2020 N 803n "On the procedure for using assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions on their use". (In Russ.) Приказ Минздрава России от 31.07.2020 N 803н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению". URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_365474/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_365474/). (06.11.2021).
32. Belyaletdinov RR. Extended consent for biobanks is the best choice if it has additional ethical support. *Social'nye i gumanitarnye nauki. Otechestvennaya i zarubezhnaya literatura. Seriya 8, Naukovedenie: Referativnyj zhurnal.* 2020;(3):19-24. (In Russ.) Белялетдинов Р. Р. Расширенное согласие для биобанков — лучший выбор в том случае, если оно имеет дополнительное этическое сопровождение. *Социальные и гуманитарные науки. Отечественная и зарубежная литература. Серия 8, Науковедение: Реферативный журнал.* 2020;(3):19-24. doi:10.1186/S12910-019-0414-6.
33. OECD Organization for Economic Cooperation and Development. OECD guidelines on human biobanks and genetic research databases. *Eur J Health Law.* 2010;17(2):191-204.
34. Federal law No. 152-FZ of July 21, 2014 on the state regulation of personal data. (In Russ.) Федеральный закон о персональных данных. 27 июля 2006 года N 152-ФЗ [Электронный ресурс] URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_61801/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61801/). (06.11.2021).
35. Middleton A, Milne R, Almarri MA, et al. Global Public Perceptions of Genomic Data Sharing: What Shapes the Willingness to Donate DNA and Health Data? *Am J Hum Genet.* 2020;107(4):743-52. doi:10.1016/j.ajhg.2020.08.023.