

Результаты пилотного исследования этических аспектов практического применения современных технологий генетического тестирования

Баранова Е.Е.¹, Зобкова Г.Ю.², Ижевская В.Л.³

- 1 — ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1
- 2 — ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы
123423, г. Москва, ул. Саяма Адилья, д. 2/44
- 3 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д.1

Цель исследования: выявить этические проблемы, возникающие в процессе медико-генетического консультирования при использовании современных методов генетического тестирования (полногеномный анализ, расширенный скрининг носителей мутаций). Для исследования была разработана анкета, позволяющая оценить социально-демографические и профессиональные характеристики врача и содержащая вопросы и ситуационные задачи по основным этическим проблемам. В анкетировании приняло участие 30 специалистов разных специальностей, связанных с медицинской генетикой. При назначении генетических тестов врачам было важно помочь супружеским парам иметь здоровых детей. Большинство респондентов считали, что до вступления в брак ответственные люди должны знать, не являются ли они или их партнеры носителями мутаций, приводящих к наследственным заболеваниям, которые могут быть переданы детям. Также большая часть респондентов высказала согласие с необходимостью обязательного скрининга на носительство мутаций наиболее частых моногенных заболеваний и неонатального скрининга на миодистрофию Дюшенна и спинальную мышечную атрофию. Кроме того, специалисты поддерживают необходимость создания этического кодекса врачей-генетиков. В данном пилотном исследовании были выявлены основные векторы этических проблем специалистов медико-генетического профиля, которые требуют углубленного изучения в последующих более масштабных исследованиях.

Ключевые слова: медико-генетическое консультирование, оппортунистический скрининг, этические проблемы, анкетирование, полногеномное секвенирование

Для цитирования: Баранова Е.Е., Зобкова Г.Ю., Ижевская В.Л. Результаты пилотного исследования этических аспектов практического применения современных технологий генетического тестирования. *Медицинская генетика* 2020; 19(11): 39–46.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.39-46

Автор для корреспонденции: Баранова Елена Евгеньевна; e-mail: baranova.gen@gmail.com

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-18-00422)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.08.2020.

The assessment of ethical aspects of the genetic counseling efficacy in Russian Federation

Baranova E.E.¹, Zobkova G.Yu.², Izhevskaya V.L.³

- 1 — Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russia
- 2 — Vorohobov's City Clinical Hospital № 67
Salyama Adilya str., 2/44, Moscow, 123423, Russia
- 3 — Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechie st.1, Moscow, 115522, Russia

The study aim was to identify ethical problems arising in the process of genetic counseling while using modern methods of genetic testing (WGS, extended carrier screening). A special questionnaire was developed to assess the ethical dilemmas and attitudes of doctors working in the field of medical genetics. The questionnaire consists of 28 complex questions and contains a general part that allows you to evaluate the socio-demographic and professional characteristics of the doctor. The survey was attended by 30 specialists. For doctors it was important to help married couples have healthy children while prescribing genetic tests. The majority of the respondents believed that before marriage, responsible people should know if they or their partners are carriers of mutations that lead to inherited diseases that can be passed on to children. Also, most of the respondents agreed with the need for mandatory screening for the carriage of mutations in the most common monogenic diseases and neonatal screening for Duch-

enne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. In addition, experts support the creation of an ethical codex for geneticists. In this pilot study, the main vectors of ethical problems of medical and genetic specialists were identified, which require in-depth study in subsequent larger studies.

Keywords: genetic counseling, opportunistic screening, ethical issues, questionnaires, WGS

For citation: Baranova E.E., Zobkova G.Yu., Izhevskaya V.L. The assessment of ethical aspects of the genetic counseling efficacy in Russian Federation. *Medical genetics* 2020; 19(11): 39–46. (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.39-46

Corresponding author: Elena E. Baranova; **e-mail:** baranova.gen@gmail.com

Funding. The study was carried out with a grant from the Russian Science Foundation (project No. 19-18-00422).

Conflict of Interest. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020.

Введение

Появление новых технологий геномного анализа в клинической практике вновь вызвало активное обсуждение этических проблем. Во-первых, это связано с возросшим объемом генетической информации об обследуемых людях, которая оказывается в распоряжении врача или исследователя, из-за чего не только возникают проблемы интерпретации этой информации для клинических целей, но и возрастает риск причинения вреда человеку или его родственникам. Во-вторых, генетическое тестирование проводится все большему числу людей. Если раньше с проблемами, возникающими при генетическом тестировании, сталкивалось относительно небольшое число семей с наследственными или предположительно наследственными заболеваниями, которые проходили обследование для установления точного диагноза, определения риска его повторения и определения тактики лечения и профилактики, то в настоящее время с расширением скрининговых программ с использованием технологий генетического тестирования с такими проблемами сталкиваются люди, в семьях которых ранее не было наследственной патологии.

В связи с увеличением технических возможностей генетического обследования, в частности все более частым использованием полногеномного/полноэкзомного тестирования, возрастает вероятность вторичных случайных находок в геноме пациентов (патогенных вариантов последовательности ДНК, не связанных с первоначальной целью тестирования, которые могут иметь клиническое значение), появляется возможность выявления патогенных мутаций при тестировании здоровых людей. В этой связи экспертами обсуждаются проблемы показаний к геномному тестированию, вопросы информированного согласия, сообщения/не сообщения пациенту информации о вторичных находках, следует ли проводить генетическое тестирование здоровых людей для выявления патогенных мутаций, которые могут привести к курательным наследственным заболеваниям, проводить ли анализ генома всем новорожденным, скринировать ли супругов на носи-

тельство мутаций, приводящих к частым рецессивным заболеваниям и т.д.

В 2013 г. Американской коллегией медицинской генетики и геномики (ACMG) были обнародованы рекомендации по сообщению пациентам информации о случайных находках при полногеномном/полноэкзомном тестировании. Авторы руководства рекомендовали сообщать пациентам, которым проводилось геномное исследование, информацию о случайных находках в 56 генах, не связанных с первоначальной целью обследования, если эти находки приводят к изменению тактики оказания медицинской помощи пациенту и имеются методы лечения или профилактики заболевания, вызванного выявленными изменениями ДНК [1,2]. Эти рекомендации позже были обновлены, изменился список генов, случайные находки в которых рекомендовано сообщать пациенту [3].

Основная идея рекомендаций Европейского общества генетики человека (ESHG) по этому вопросу заключается в индивидуальном подходе и оценке баланса пользы и вреда для конкретного пациента. Европейские эксперты считают предпочтительными таргетные панели для секвенирования нового поколения, чтобы минимизировать проблему случайных находок. Но если случайная находка свидетельствует о потенциальном развитии серьезного заболевания у обследуемого человека либо у его близких родственников и при этом возможны его лечение или профилактика, необходимо сообщать пациенту о таких генетических вариантах [4].

Специалисты, в основном, положительно относятся к перспективам анализа геномов здоровых людей. В ряде исследований были приведены примеры успешной диагностики заболеваний или повышенного риска развития заболеваний при полногеномном тестировании [5, 6]. Однако генетическое тестирование детей для выявления мутаций, приводящих к заболеваниям с поздним началом, обсуждается особо в связи с проблемами, связанными с защитой ребенка от стигматизации и дискриминации, правом роди-

телей на информацию о состоянии его здоровья и т.д. [1, 7]. Обсуждаемое потенциальное использование геномного секвенирования для скрининга новорожденных лишь осложняет многие из этих проблем и поднимает вопросы о сохранении открытого будущего каждого ребенка [8,9].

Молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК здоровых людей с использованием полногеномного секвенирования не рекомендуется, но и не запрещается как ACMG, так и ESHG [4,10], так как на сегодня точная доля людей, которые могут получить пользу от такого обследования для профилактики или ранней диагностики и лечения, все еще является неопределенной. Имеются данные о том, что пренатальное геномное тестирование значительно превышает по эффективности существующие методы дородовой диагностики, и, учитывая, что подходы к анализу и интерпретации полученных данных улучшаются, вполне вероятно, что такое тестирование может в перспективе предоставить возможность супружеским парам принимать более обоснованные решения о текущей или последующих беременностях [11, 12]. Однако высказываются и опасения в потенциальном усилении контроля над репродуктивными решениями людей.

В Российской Федерации уже проводились исследования этических проблем медико-генетического консультирования [13, 14], однако, стремительный прогресс технологий геномного анализа и современные достижения в диагностике и лечении наследственных заболеваний ставят перед врачами новые вопросы. Кроме того, в прошлых исследованиях опрашивались только врачи-генетики, но в связи с тем, что технологии молекулярно-генетической диагностики стали использоваться шире, по результатам генетических исследований зачастую проводят консультации специалисты других профилей — онкологи, акушеры-гинекологи, репродуктологи, кардиологи, неврологи и т.д. Данное исследование позволяет осуществить мониторинг взглядов, как врачей-генетиков, так и врачей других специальностей на основные проблемы, что важно в связи с внедрением новых технологий.

Цель данного исследования: оценить мнение врачей, которые оказывают медицинскую помощь семьям с наследственными заболеваниями или подозрением на них, об этических аспектах практического применения современных технологий генетического тестирования.

Материалы и методы

Исследование проводилось методом анкетирования. Для оценки этических проблем и отношения к ним врачей была разработана анкета из 28 вопросов,

которая включала ряд утверждений и гипотетических ситуаций в виде клинических задач. Вопросы и клинические случаи в большинстве предполагали ответы по 5-значной шкале Ликерта, варьируя от «полностью не согласен» до «полностью согласен». В пилотном исследовании приняли участие 30 врачей разных специальностей, чья деятельность была связана с консультированием пациентов с наследственной патологией. Из них врачей-генетиков было 17. Специальности остальных респондентов были распределены следующим образом: врачей биохимиков — 5, акушеров-гинекологов — 4, врачей клинической лабораторной диагностики — 2, онколог — 1, невролог — 1.

Результаты и обсуждение

Несмотря на небольшую выборку пилотного исследования удалось выявить ряд этических проблем, которых требуют особого внимания и рассмотрения при продолжении исследования.

1. Основные цели врачей при медико-генетическом консультировании.

На вопрос анкеты о значимости некоторых возможных задач медико-генетического консультирования все респонденты ответили, что предупреждение рождения детей с генетическими заболеваниями для них очень или чрезвычайно важно, как и помощь супружеским парам в рождении здоровых детей (табл. 1). Схожие представления о целях медико-генетического консультирования отмечались во многих странах почти 30 лет назад [15]. Нами были получены результаты, указывающие на определенную евгеническую направленность взглядов врачей. К ним можно отнести практически единодушное согласие с утверждением «Важной целью медицинской генетики является снижение числа вредных генов в популяции» (табл. 2). При опросах в 1992 г. и в 2002 г. около половины российских генетиков считали очень важным снижение числа вредных генов в популяции [13], а спустя почти два десятилетия подобные взгляды высказывают еще больше специалистов. Так, теперь более половины анкетировавшихся в той или иной степени выразили свое согласие с данным положением. Эти результаты могут быть связаны с включением в опрашиваемую группу не только врачей-генетиков, но и врачей других специальностей. Данный вопрос будет более подробно рассмотрен при продолжении исследования.

Подобные мнения врачей могут противоречить одному из принципов медико-генетического консультирования — недирективности. В том случае, когда врач убежден в важности предупреждения рождения детей с генетическими заболеваниями, он может предо-

ставлять пациенту предвзятую или даже искаженную информацию, чтобы оказать влияние на пациента и сформировать у него определенный паттерн репродуктивного поведения.

Еще одним аспектом, отражающим представление о целях медико-генетического консультирования, стало согласие с утверждением «До вступления в брак ответственные люди должны знать, не являются ли они или их партнеры носителями генетических заболеваний, которые могут быть переданы детям» (табл. 2). Кроме того, появилась новая точка зрения, которой не было в предыдущих исследованиях. Если ранее у российских генетиков отмечалась склонность к директивному консультированию семей, то на в настоящем опросе показано желание регламентировать на государственном уровне генетическое тестирова-

ние для выявления гетерозиготных носителей в популяции. Большинство анкетированных выразило свое согласие с тем, что «Правительство должно сделать обязательным тестирование на гетерозиготное носительство генов частых заболеваний (например, муковисцидоза) до вступления в брак» (табл. 2). И данный вопрос подводит нас к следующей этической дилемме, которая была выявлена в данном исследовании.

2. Поддержка скрининга на гетерозиготное носительство.

Согласно полученным данным (табл. 3) большая часть врачей высказывала согласие не только с внедрением обязательного скрининга гетерозиготного носительства мутаций, приводящих к наследственным заболеваниям у потомков, для желающих вступить в брак на правительственном уровне, но и со скри-

Таблица 1

Распределение ответов врачей на вопросы о значимости некоторых возможных задач медико-генетического консультирования

	Чрезвычайно значим	Очень значим	Умеренно значим	Слегка значим	Совсем не значим
Предупредить рождение детей с генетическим заболеванием	24	6	0	0	0
Помочь супружеским парам иметь здоровых детей	22	8	0	0	0
Помочь людям принять решение о выборе брачного партнера	2	10	9	6	3
Уменьшить число носителей в популяции	6	8	9	4	3
Сберечь общественные средства	2	5	12	6	5

Примечание: в ячейках таблиц 1–6 указано количество специалистов, отметивших данные ответы.

Таблица 2

Распределение ответов на вопросы, предназначенные для выявления взглядов специалистов по ряду утверждений

	Полностью согласен	Согласен	Ни согласен, ни не согласен	Не согласен	Решительно не согласен
1. До вступления в брак ответственные люди должны знать, не являются ли они или их партнеры носителями генетических заболеваний, которые могут быть переданы детям	22	5	2	1	0
2. Пройдя тестирование, пациенты должны иметь право не знать результаты	1	9	8	11	1
3. Важной целью генетического консультирования является снижение числа вредных генов в популяции	5	13	7	4	1
4. Правительство должно сделать обязательным тестирование на гетерозиготное носительство генов частых заболеваний (например, муковисцидоза) до вступления в брак	11	12	5	1	1

нингом на носительство мутаций в гене *CFTR* других групп населения.

Практика введения обязательного скрининга на носительство перед вступлением в брак уже имела место в разных странах. Так, например, в некоторых странах, включая Иран, Саудовскую Аравию, Палестинские территории и Кипр, действовали законы, согласно которым добрачный скрининг на гемоглобинопатии является обязательным для всех пар, прежде чем они получают разрешение на вступление в брак [16]. Такие социальные установки были связаны с высокой частотой носительства гемоглобинопатий в данных регионах. Тем не менее, введение обязательного скрининга на государственном уровне поднимает важные этические вопросы о возможном нарушении свободы выбора каждой личности. Что касается исследований на носительство муковисцидоза, в развитых странах предложение о тестировании носит рекомендательный, но не обязательный характер. В США данное исследование предлагается лицам репродуктивного возраста вне зависимости от семейного анамнеза [17]. В свою очередь, Европейское общество по муковисцидозу оставляет решение о проведении скрининга на носительство на усмотрение отдельных стран [18].

Обсуждение расширенного скрининга на носительство мутаций, несмотря на этическую неоднозначность, постепенно набирает обороты и в перспективе такое тестирование может предлагаться каждому человеку. Предполагается, что в результате такого обследования супружеские пары будут прибегать к помощи вспомогательных репродуктивных технологий с доимплантационной генетической диагностикой, чтобы избежать рождения больного ребенка. И даже несмотря на то, что подобное решение принимается родителями, существует опасность оказания на них давления при этом выборе, а также проведения селекции эмбрионов, чтобы предотвратить передачу потомкам генетических вариантов с низкой пенетрантностью или неопределенным клиническим значением. Все это может принести пациентам излишнюю тревогу и материальные затраты [19].

3. Геномное тестирование и права несовершеннолетних.

Использование тестирования генома/экзома новорожденных, детей и подростков поднимает вопрос

о сохранении открытого будущего каждого ребенка. Если взрослый человек может взвесить все за и против после получения информации о преимуществах, рисках и технологических особенностях процедуры генетического тестирования, и дать свое информированное согласие на проведение исследования, то несовершеннолетние такой возможности лишены. Некоторые специалисты считают, что разумнее отложить тестирование, если оно не принесет непосредственной пользы ребенку или подростку, до тех пор, пока ребенок сам не сможет изъявить свое желание на прохождение генетических тестов после достижения юридического совершеннолетия [20]. В руководствах зарубежных профессиональных организаций по поводу тестирования несовершеннолетних на носительство патогенных мутаций высказываются разные точки зрения: большинство не запрещает подобную практику, но и не поддерживает ее. Так Американская Ассоциация Педиатров (AAP) и ACMG не одобряют плановое тестирование на носительство (когда статус носительства не имеет медицинской значимости) у несовершеннолетних. Данная рекомендация была принята для защиты автономии несовершеннолетнего, который сможет сделать осознанный выбор после достижения им совершеннолетия [21]. Подобного мнения придерживается и ESHG [22], в отличие от отношения к тестированию на носительство у взрослых людей, которое практикуется уже много лет и рекомендуется многими организациями [23–25].

В результатах нашего исследования практически все врачи выступили за тестирование новорожденных на носительство мутаций муковисцидоза (табл. 3), и почти половина врачей (13 из 30) высказала согласие с проведением исследования на носительство мутаций, в том числе вызывающих заболевания с поздним началом и отсутствием эффективных мер лечения и профилактики, детям до 13 лет. Почти столько же специалистов (11 из 30) согласились с тестированием подростков 13–17 лет.

В качестве примера в анкете были приведены следующие заболевания: хоря Гентингтона (ХГ), наследственные онкологические синдромы (НОС) и семейная гиперхолестеринемия (СГХС). Большинство спе-

Таблица 3

Группы населения, которым необходимо предлагать тестирование на носительство муковисцидоза, по мнению врачей

Кому должен быть предложен тест	Новорожденным	Лицам, желающим иметь детей	Беременным женщинам	Лицам, имеющим намерение вступить в брак
Да	27	23	20	19
Нет	3	7	10	11

циалистов (табл. 4) выступили за раннее тестирование по желанию родителей всех перечисленных заболеваний и за то, что ребенок должен узнать о результатах исследований после достижения юридического совершеннолетия. Выбор информирования ребенка после юридического совершеннолетия обосновывали тем, что «детям бесполезно знать о данных заболеваниях» и что «дети должны созреть перед принятием результатов». Мнение, что ребенок не должен знать о результатах вообще, объясняли нежеланием рассказывать о данных заболеваниях детям.

В зарубежной практике доклиническое исследование на ХГ не проводится детям и подросткам. Взрослым людям даже при высоком риске унаследования патологического аллеля тестирование рекомендуется проводить только после консультации психолога с оценкой суицидальной готовности и при последующей психологической поддержке пациента при положительном результате [26]. При этом сами пациенты нередко отказываются от доклинического тестирования, отмечая тяжесть бремени знания при отсутствии эффективного лечения [27].

Врачи выразили единогласное мнение, что при возможности эффективного лечения или профилак-

тики заболевания даже в другой стране необходимо проинформировать родителей о результатах исследования их детей и возможностях лечения. Так же большинство специалистов уверены, что ребенок должен узнать результаты своего генетического исследования после достижения юридического совершеннолетия. Подробные ответы отображены в табл. 5.

Вопрос о прогностическом тестировании несовершеннолетних на заболевания, развивающиеся во взрослом возрасте, не раз поднимался во многих руководствах [28] и по нему наблюдается единодушие исследователей. Оно заключается в том, что исследование на «поздние» заболевания должно рекомендоваться только в случае имеющегося эффективного способа лечения состояния или его профилактики, которая может предотвратить, отсрочить начало заболевания или облегчить его течение и последствия [29,30]. Однако подчеркивается, что прогностическое тестирование должно быть отложено до совершеннолетия, за исключением расстройств, для которых профилактические меры (профилактическая операция или раннее терапевтическое вмешательство) могут быть начаты до момента наступления совершеннолетия.

Таблица 4

Распределение ответов специалистов о тестировании несовершеннолетних детей на заболевания с поздним началом

	Должны ли дети быть тестированы по желанию родителей		Должен ли ребенок иметь возможность узнать результаты		
	Да	Нет	Да, до достижения юридического совершеннолетия	Да, после достижения юридического совершеннолетия	Нет
ХГ	27	3	1	25	1
НОС	29	1	3	26	0
СГХС	24	6	3	21	0

Таблица 5

Распределение ответов специалистов об информировании пациентов о результатах генетического тестирования на заболевания с поздним началом

	Должны ли быть информированы родители		Должен ли ребенок иметь возможность узнать результаты		
	Да	Нет	Да, до достижения юридического совершеннолетия	Да, после достижения юридического совершеннолетия	Нет
Заболевание эффективно лечится или есть профилактика данного заболевания	30	0	8	22	0
Заболевание не лечится, эффективной профилактики не существует	27	3	7	19	4
Лечение заболевания возможно, но не доступно в стране проживания семьи	30	0	8	22	0

Несмотря на готовность врачей, участвующих в нашем исследовании, проводить тестирование детей на заболевания, развивающиеся в позднем возрасте, ими упускается из виду возможность терапевтических или профилактических мер и сопутствующей психологической поддержки. Помимо этого возникает вопрос о долге врача повторно контактировать с семьей, сроке хранения геномной информации для ее предоставления пациенту в надлежащее время (например, после его совершеннолетия) или же для повторного анализа и переосмысления результатов.

4. Другие аспекты.

Интересным фактом стало то, что 11 из 30 специалистов высказали свое несогласие с правом пациента не знать результаты своего исследования (табл. 2), закрепленным в действующем законодательстве об охране здоровья. Как и при других видах обследования, пациент вправе отказаться от получения его результатов, а также информации о случайных находках при полногеномном секвенировании. Причиной нежелания узнать информацию о возможных рисках может служить прошлый негативный опыт или же психологическое состояние, когда бремя знания может вызвать излишнюю тревожность у пациента и его родственников. Данный вопрос будет исследован при продолжении исследования.

Также врачи указали этические проблемы, не приведенные в анкете, с которыми сталкивались они в своей практике. К ним относились: взаимодействие врача-генетика и врачей других специальностей, сознательный отказ семьи от пренатальной диагностики даже при высоком риске наследственного заболевания и нежелание одного из супругов информировать здорового партнера об обнаруженных в него мутациях.

Заключение

Изучение взглядов врачей на этические проблемы медико-генетического консультирования крайне важно, так как именно ими предоставляется информация пациентам. Несмотря на небольшой объем выборки, исследование помогло выделить основные векторы этических проблем на данный момент, которые отличают мнение российских специалистов от мнений врачей, распространенных в других странах. Эти вопросы требуют рассмотрения в следующем, более масштабном исследовании.

Литература

- Green R.C., Berg J.S., Grody W.W. et al. American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013; 15: 565–574.
- 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: 68–69.
- Kalia S.S., Adelman K., Bale S.J. 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. *Genet Med.* 2017; 19: 249–255.
- The recommendations of the European Society of Human Genetics on Whole Genome Sequencing in the *European Journal of Human Genetics* 2013; 21: 580–584. doi:10.1038/ejhg.2013.46
- Abul-Husn N.S., Manickam K., Jones L.K., Wright E.A., Hartzel D.N., Gonzaga-Jauregui C., et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science.* 2016 Dec 23;354(6319):aaf7000. doi: 10.1126/science.aaf7000
- Perkins B.A., Caskey C.T., Brar P., et al. Precision medicine screening using whole-genome sequencing and advanced imaging to identify disease risk in adults. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(14):3686–3691. doi:10.1073/pnas.1706096114
- Committee on Bioethics, Committee on Genetics, and the American College on Medical Genetics and Genomics Social, Ethical, and Legal Issues Committee. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics.* 2013;131(3):620–622
- Bredenoord A.L., de Vries M.C., van Delden H. The right to an open future concerning genetic information. *Am J Bioeth.* 2014;14(3):21–23.
- Frankel L.A., Pereira S., McGuire A.L. Potential psychosocial risks of sequencing newborns. *Pediatrics.* 2016;137(suppl 1):S24–S29.
- ACMG Board of Directors. Points to consider in the clinical application of genomic sequencing. *Genet Med.* 2012; 14: 759–761
- Best S., Wou K., Vora N., et al. Promises, pitfalls and practicalities of prenatal whole exome sequencing. *Prenat Diagn.* 2017 Jan;38(1):10–19
- Hillman S.C., Willams D., Carss K.J., et al. Prenatal exome sequencing for fetuses with structural abnormalities: the next step. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2015;45(1):4–9.
- Ижевская В.Л., Иванов В.И. Медико-генетическое консультирование в России: предпочтение директивного подхода. *Медицинская генетика.* 2004;3(11): 521–528
- Ижевская В.Л. Динамика этических установок российских медицинских генетиков *Человек.* 2006; 4: 78–83
- Wertz D.C. Ethical views of European and Non-European Geneticists: Results of an International Survey. Report to European Society of Human Genetics, Berlin, May 24, 1995.
- Cousens N. E., Gaff C. L., Metcalfe S. A., Delatycki M. B. (2010). Carrier screening for beta-thalassemia: a review of international practice. *European journal of human genetics: EJHG*, 18(10), 1077–1083. doi:10.1038/ejhg.2010.90
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG Committee Opinion No. 486: Update on carrier screening for cystic fibrosis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):1028–1031. doi:10.1097/AOG.0b013e31821922c2
- Castellani C., Macek M. Jr, Cassiman J.J. et al. Benchmarks for cystic fibrosis carrier screening: a European consensus document. *J Cyst Fibros.* 2010;9(3):165–178. doi:10.1016/j.jcf.2010.02.005
- Мифология века НТР: утопии, мифы, надежды и реальность новейших направлений науки. От Франкенштейна и эликсира бессмертия до «биокиборгов» и «постчеловека». Отв.ред. Г.Л.Белкина. Ред.-сост. М.И. Фролова. –М.:ЛЕНАНД, 2020. –448 с.
- Borry P., Goffin T., Nys H., Dierickx K.: Attitudes regarding carrier testing in incompetent children. A survey of European clinical geneticists. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15: 1211 – 1217
- Ross L., Saal H., David K. et al. Technical report: ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Genet Med.* 2013; 15: 234–245 doi:10.1038/gim.2012.176

22. Borry P., Evers-Kiebooms G., Cornel M.C., Clarke A., Dierickx K., et al. Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG Recommendations. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17 (6):711–719. doi: 10.1038/ejhg.2009.25.
23. Cao A., Rosatelli M.C., Monni G., Galanello R. Screening for thalassemia: a model of success. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29: 305–vii.
24. ACOG Committee on Obstetrics ACOG Practice Bulletin No. 78: Hemoglobinopathies in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2007;109:229–237. doi: 10.1097/00006250-200701000-00055.
25. Henneman L., Borry P., Chokoshvili D., et al. Responsible implementation of expanded carrier screening. *Eur J Hum Genet* 2016;24:e1–e12.
26. Genetic Testing Protocol for Huntington's Disease. Huntington's Disease Society of America. 2016 <http://hdsa.org/wp-content/uploads/2015/02/HDSA-Gen-Testing-Protocol-for-HD.pdf>
27. Anderson K.E, Elberly S., Marder K S. The choice not to undergo genetic testing for Huntington disease: Results from the PHAROS study. *Clinical Genetics*. 2019; 96: 28–34
28. Borry P., Stultiens L., Nys H., Cassiman J.J., Dierickx K. Presymptomatic and predictive genetic testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers. *Clin Genet* 2006; 70:374 – 381.
29. Borry P., Schotsmans P., Fryns J.P., Dierickx K. Carrier testing in minors: a systematic review of guidelines and positions statements. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 133 – 138
30. Danish Council of Ethics: Genetic Investigation of Healthy Subjects. Report on Presymptomatic Gene Diagnosis. <http://www.etiskraad.dk/sw293.asp>, 2001
1. Green R.C., Berg J.S., Grody W.W. et al. American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med*. 2013; 15: 565–574.
2. 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: 68–69.
3. Kalia S.S., Adelman K., Bale S.J. 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. *Genet Med*. 2017; 19: 249–255.
4. The recommendations of the European Society of Human Genetics on Whole Genome Sequencing in the *European Journal of Human Genetics* 2013; 21: 580–584. doi:10.1038/ejhg.2013.46
5. Abul-Husn N.S., Manickam K., Jones L.K., Wright E.A., Hartzel D.N., Gonzaga-Jauregui C., et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science*. 2016 Dec 23;354(6319):aaf7000. doi: 10.1126/science.aaf7000
6. Perkins B.A., Caskey C.T., Brar P., et al. Precision medicine screening using whole-genome sequencing and advanced imaging to identify disease risk in adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(14):3686–3691. doi:10.1073/pnas.1706096114
7. Committee on Bioethics, Committee on Genetics, and the American College on Medical Genetics and Genomics Social, Ethical, and Legal Issues Committee. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics*. 2013;131(3):620–622
8. Bredenoord A.L., de Vries M.C., van Delden H. The right to an open future concerning genetic information. *Am J Bioeth*. 2014;14(3):21–23.
9. Frankel L.A., Pereira S., McGuire A.L. Potential psychosocial risks of sequencing newborns. *Pediatrics*. 2016;137(suppl 1):S24–S29.
10. ACMG Board of Directors. Points to consider in the clinical application of genomic sequencing. *Genet Med*. 2012; 14: 759–761
11. Best S., Wou K., Vora N., et al. Promises, pitfalls and practicalities of prenatal whole exome sequencing. *Prenat Diagn*. 2017 Jan;38(1):10–19
12. Hillman S.C., Willams D., Carss K.J., et al. Prenatal exome sequencing for fetuses with structural abnormalities: the next step. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;45(1):4–9.
13. Izhevskaya V.L., Ivanov V.I. Mediko-geneticheskoye konsul'tirovaniye v Rossii: predpochteniyе direktivnogo podkhoda [Genetic counseling in Russia: preference for a directive approach]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]* 2004; 3(11): 521–528 (In Russ.)
14. Izhevskaya V.L. Dinamika eticheskikh ustanovok rossiyskikh meditsinskikh genetikov [The dynamics of ethical attitudes of Russian medical geneticists]. *Chelovek [Man]* 2006; 4: 78–83 (In Russ.)
15. Wertz D.C. Ethical views of European and Non-European Geneticists: Results of an International Survey. Report to European Society of Human Genetics, Berlin, May 24, 1995.
16. Cousens N. E., Gaff C. L., Metcalfe S. A., Delatycki M. B. (2010). Carrier screening for beta-thalassemia: a review of international practice. *European journal of human genetics: EJHG*, 18(10), 1077–1083. doi:10.1038/ejhg.2010.90
17. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG Committee Opinion No. 486: Update on carrier screening for cystic fibrosis. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):1028–1031. doi:10.1097/AOG.0b013e31821922c2
18. C., Macek M. Jr, Cassiman J.J. et al. Benchmarks for cystic fibrosis carrier screening: a European consensus document. *J Cyst Fibros*. 2010;9(3):165–178. doi:10.1016/j.jcf.2010.02.005
19. Мифология века НТР: утопии, мифы, надежды и реальность новейших направлений науки. От Франкенштейна и эликсира бессмертия до «биокиборгов» и «постчеловека». Отв.ред. Г.Л.Белкина. Ред.-сост. М.И. Фролова. -М.:ЛЕНАНД, 2020. -448 с.
20. Borry P., Goffin T., Nys H., Dierickx K.: Attitudes regarding carrier testing in incompetent children. A survey of European clinical geneticists. *Eur J Hum Genet*. 2007; 15: 1211 – 1217
21. Ross L., Saal H., David K. et al. Technical report: ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Genet Med*. 2013; 15: 234–245 doi:10.1038/gim.2012.176
22. Borry P., Evers-Kiebooms G., Cornel M.C., Clarke A., Dierickx K., et al. Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG Recommendations. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17 (6):711–719. doi: 10.1038/ejhg.2009.25.
23. Cao A., Rosatelli M.C., Monni G., Galanello R. Screening for thalassemia: a model of success. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29: 305–vii.
24. ACOG Committee on Obstetrics ACOG Practice Bulletin No. 78: Hemoglobinopathies in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2007;109:229–237. doi: 10.1097/00006250-200701000-00055.
25. Henneman L., Borry P., Chokoshvili D., et al. Responsible implementation of expanded carrier screening. *Eur J Hum Genet* 2016;24:e1–e12.
26. Genetic Testing Protocol for Huntington's Disease. Huntington's Disease Society of America. 2016 <http://hdsa.org/wp-content/uploads/2015/02/HDSA-Gen-Testing-Protocol-for-HD.pdf>
27. Anderson K.E, Elberly S., Marder K S. The choice not to undergo genetic testing for Huntington disease: Results from the PHAROS study. *Clinical Genetics*. 2019; 96: 28–34
28. Borry P., Stultiens L., Nys H., Cassiman J.J., Dierickx K. Presymptomatic and predictive genetic testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers. *Clin Genet* 2006; 70:374 – 381.
29. Borry P., Schotsmans P., Fryns J.P., Dierickx K. Carrier testing in minors: a systematic review of guidelines and positions statements. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 133 – 138
30. Danish Council of Ethics: Genetic Investigation of Healthy Subjects. Report on Presymptomatic Gene Diagnosis. <http://www.etiskraad.dk/sw293.asp>, 2001