Этические проблемы геномного скрининга: обзор литературы

Баранова Е.Е.[1,2], Зобкова Г.Ю.[2,3], Воронцова М.В.[4], Ижевская В.Л.[5]

1 — ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1

2 — Медико-генетическая лаборатория ООО «Эвоген»
115162, г. Москва, ул. Лестева, д. 18

3 — ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2/44

4 — ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

5 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д.1

Полногеномное и полноэкзомное секвенирование имеет общепризнанную клиническую значимость для диагностики орфанных заболеваний. Вследствие развития технологии секвенирования и последующего снижения затрат на тестирование, данные методы все чаще используются не только в клинических целях, но и в качестве инструмента скрининга здоровых индивидов. При проведении исследования по поводу подозрения на генетическое заболевание в семье и при тестировании здорового человека «по желанию» могут быть выявлены «случайные находки» с разной клинической значимостью. Однако в ряде профессиональных руководств появились рекомендации по систематическому поиску клинически значимых вторичных результатов – так называемому оппортунистическому скринингу. В соответствии с этим активно обсуждаются этические проблемы оппортунистического скрининга в контексте соразмерности пользы и рисков для тестируемого человека, информированного согласия и защиты его автономии и справедливости. Этические проблемы в связи с клиническим использованием анализа генома в Российской Федерации мало изучены. В данной обзорной статье описываются упомянутые проблемы и на основе международного опыта.

Ключевые слова: полногеномное секвенирование, полноэкзомное секвенирование, оппортунистический генетический скрининг, этические проблемы.

Для цитирования: Баранова Е.Е., Зобкова Г.Ю., Воронцова М.В., Ижевская В.Л. Этические проблемы геномного скрининга: обзор литературы. *Медицинская генетика* 2021; 20(5): 3-14.
DOI: 10.25557/2073-7998.2021.05.3-14

Автор для корреспонденции: *Баранова Елена Евгеньевна*; **e-mail:** medgen@rmapo.com
Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-18-00422).
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Поступила: 23.04.2021.

Ethical issues of genome screening: review

Baranova E.E.[1,2], Zobkova G.Yu.[2,3], Vorontsova M.V.[4], Izhevskaya V.L.[5]

1 — Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russia

2 — LLC Evogen
Lesteva str., 18, Moscow, 115162, Russia

3 — Vorohobov's City Clinical Hospital № 67
Salyama Adilya str., 2/44, Moscow, 123423, Russia

4 — Endocrinology Research Centre
Dm.Ulyanova St., 11, Moscow, 117036, Russia

5 — Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechie str.1, Moscow, 115522, Russia

Whole-genome and whole-exome sequencing have universally recognized clinical importance for the diagnosis of orphan diseases. Due to the development of sequencing technology and the subsequent reduction in diagnostic costs, these methods are increasingly used not only for clinical purposes, but also as a screening tool in healthy individuals. The study for suspected genetic disease in the family or testing a healthy person «optional» can be revealed «incidental findings» with different clinical significance. How-

ever, a number of professional guidelines recommend a systematic search for clinically significant secondary results – the so-called opportunistic screening. Accordingly, the ethical problems of opportunistic screening actively discussed, particularly in the context of the proportionality of the benefits and risks for the tested person, informed consent and the protection of autonomy and justice. Ethical problems of genetic counseling in modern economic and technical aspects in the Russian Federation have been little studied. This review article describes the problems mentioned, provides international experience and recommendations for solving the aforementioned problems.

Keywords: whole-genome sequencing, whole-exome sequencing, opportunistic genomic screening, ethical issues.

For citation: Baranova E.E., Zobkova G.Yu., Vorontsova M.V., Izhevskaya V.L. Ethical issues of genome screening: review. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(5): 3-14. (In Russian).
DOI: 10.25557/2073-7998.2021.05.3-14

Corresponding author. *Elena E. Baranova*; **e-mail:** medgen@rmapo.com
Funding. The study was carried out with a grant from the Russian Science Foundation (project No. 19-18-00422).
Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.
Accepted: 23.04.2021.

Оппортунистический, или спонтанный, неорганизованный, скрининг подразумевает проведение различных тестов (исследований) для выявления заболевания или факторов риска при обращении человека за любой медицинской помощью или советом специалиста. Технологии секвенирования генома все чаще используются в клинике как в диагностических целях у пациентов с подозрением на редкие болезни [1] или для персонализации лечения онкологических заболеваний [2], так и для получения информации о возможной предрасположенности к многофакторным заболеваниям, установления статуса носительства аутосомно-рецессивных мутаций в рамках мероприятий по подготовке к зачатию (преконцепционных) [3]. Кроме того, благодаря полноэкзомному/полногеномному секвенированию можно получить информацию об особенностях организма человека: индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам или продуктам питания.

Ожидается, что развитие и популяризация подобных исследований обеспечат персонализированный и профилактический подход в медицине, при котором можно будет предотвратить заболевание, значительно отсрочить его манифестацию или же минимизировать клинические проявления, что, в конечном итоге, приведет к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни. Тем не менее, на данный момент отсутствуют исследования, оценивающие фактическую клиническую или экономическую пользу геномного тестирования для здоровых людей или для системы здравоохранения. Кроме того, риски, выгоды и затраты как для отдельного человека, так и для системы здравоохранения также пока до конца неясны [4,5]. Несмотря на эту неопределенность, число проектов по полногеномному и полноэкзомному секвенированию ДНК здоровых людей растет, причем как научного, так и коммерческого характера. Быстрое развитие и использование технологий, особенно в сфере медицины, требует соблюдения этических принципов, среди которых одним из важнейших является непричинение вреда пациенту. Это может быть обеспечено только при оценке баланса пользы и вреда от использования геномных технологий.

Ложноположительные и ложноотрицательные результаты

Любые медицинские мероприятия – диагностические или профилактические – сопряжены с риском причинения вреда пациенту. Особую настороженность в этом плане вызывают ложноположительные результаты тестирования, вероятность получения которых довольно высока при секвенирования экзома или генома [4–6]. Даже если результаты подтверждаются независимыми методами, существует риск аналитических ошибок, ошибок интерпретации и/или недостатка знаний о пенетрантности или клинической значимости каждого обнаруженного варианта последовательности ДНК [7]. Редкие или новые генетические варианты изначально могут интерпретироваться как патогенные, но со временем может стать очевидной их доброкачественность [8–10]. Имеются данные, которые демонстрируют, что пенетрантность многих распространенных патогенных вариантов последовательности ДНК ниже, чем оценивалась первоначально [11]. Таким образом, большому числу людей с выявленными патогенными вариантами может быть установлено носительство мутации, характерной для наследственного заболевания, а клинических проявлений не будет на протяжении всей жизни.

Ложноположительные результаты тестирования могут создавать проблемы для пациента, его лечащего врача и системы здравоохранения. Во-первых, они способны вызвать повышенную тревожность у пациента, особенно у лиц с ипохондрическим типом отношения к болезням. Во-вторых, существует вероят-

ность избыточного медицинского наблюдения за такими людьми, проведения дополнительных обследований и назначения профилактического лечения, что, в свою очередь, приведет к увеличению расходов на здравоохранение, а иногда может вызвать ятрогенные заболевания [12].

Ложноотрицательные результаты также распространены в генетических тестах. Большое количество генов и генетических вариантов, повышающих риск развития заболевания в определенных условиях жизни и внешней среды, еще не идентифицировано, а патогенность многих вариантов последовательности ДНК, которые явно связаны с развитием болезни, нередко остается неопределенной. Кроме того, при анализе данных можно пропустить структурные перестройки или изменения в регуляторных участках генома, которые современные методы еще не в состоянии идентифицировать [13]. Эти «слепые зоны» приводят к проблеме ложного убеждения. Существует огромная разница между утверждениями «пациент не подвержен риску заболевания» и «генетические факторы, повышающие риск заболевания, не были выявлены». Но эта разница часто неправильно понимается пациентами [14]. В результате, бдительность в отношении своего здоровья может снизиться, и больные могут остаться без должного медицинского наблюдения, полагая, что они не подвержены повышенному риску развития заболевания, или что этот риск у них полностью отсутствует. Это ложное убеждение может привести пациента к отказу от других видов рекомендованных диагностических процедур, например, маммографии или колоноскопии, которые показаны вне зависимости от результатов генетического тестирования [14].

Проблема ложноположительных и ложноотрицательных результатов геномного исследования наглядно демонстрирует общеклиническую и социальную проблему здравоохранения, связанную с балансом медицинского вреда и клинической пользы [15]. Однако накопленный опыт в других видах скрининга привел к разработке эффективных методов максимизации пользы и минимизации рисков, которые можно использовать при проведении генетического тестирования.

Секвенирование по показаниям и оппортунистический скрининг

В догеномную эпоху принятой стратегией для генетического тестирования был тщательный отбор пациентов на основе признаков, симптомов и семейного анамнеза. Когда генетические тесты используются по медицинским показаниям, высока вероятность того, что положительные результаты будут предельно точными. Другими словами, когда вероятность положительного результата высока, частота ложноположительных результатов соответственно низка [16].

Но когда генетическое тестирование становится более доступным и распространенным, требуются новые стратегии. Например, обнаружение патогенных или вероятно-патогенных вариантов последовательности ДНК у человека может потребовать его тщательного физикального обследования, так называемого глубокого фенотипирования, и изучения его семейного анамнеза [17, 18]. Другая стратегия снижения вреда зависит от контекста, в котором проводится генетическое тестирование. Генетический анализ, основанный на медицинских показаниях, как и профилактическое тестирование, проводятся в клинических условиях, что дает возможность врачу и пациенту принять совместное решение. Американская коллегия медицинской генетики и геномики (ACMG) рекомендует врачам-клиницистам находить подходящих для исследования пациентов и выбирать наиболее специфичный и точный метод, который сможет помочь в диагностике. Согласно этим рекомендациям при получении лабораторных результатов должен быть проведен анализ минимального списка генов, обнаружение известной мутации в которых может дать пациентам и врачам информацию, способную реально повлиять на лечебную тактику [19,20]. Совместная работа «врач-пациент» обеспечивает ряд преимуществ. Например, врач может подробно объяснить пациенту технические ограничения метода, чтобы свести к минимуму ложные убеждения, а также обсудить с ним значение результатов тестирования для членов семьи, которые могут быть носителями тех же вариантов.

Поскольку секвенирование генома или экзома может привести к получению непредвиденных результатов, в 2013 г. на сайте ACMG были опубликованы рекомендации по предоставлению информации о случайных находках – клинически значимых изменениях последовательности ДНК, не связанных с первоначальной целью тестирования. ACMG рекомендовала лабораториям, выполняющим секвенирование генома/экзома, проводить поиск клинически значимых вариантов последовательности ДНК с высокой пенетрантностью в генах из утвержденного списка вне зависимости от целей тестирования и сообщать о находках лечащему врачу. Исходный список включал 57 клинически значимых генов, этот список позже был сокращен до 56, а затем расширился до 59. ACMG рекомендует уточнять и обновлять этот список, исходя из появляющихся научных и медицинских данных. Гены, включенные в список, в основном, отно-

сятся к двум классам заболеваний: наследственным формам рака и болезням сердца. Предполагается, что в зависимости от конкретного генетического фактора риска, носители патогенного варианта могут использовать индивидуальные профилактические меры, включая раннее или долгосрочное медицинское наблюдение, регулярную колоноскопию, профилактические операции, использование имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов и т.д. После дискуссии о защите автономии пациента при таком подходе к тестированию ACMG в настоящее время рекомендует обеспечить пациенту возможность отказаться от получения дополнительной информации сверх относящейся к первоначальной цели тестирования. Однако учитывая потенциальную клиническую полезность оппортунистического скрининга, по мнению авторов руководства, не этично не предлагать такое тестирование [19, 21, 22].

В рекомендациях Европейского общества генетики человека (ESHG) 2013 г. при геномном исследовании и интерпретации его результатов предлагается руководствоваться клиническими показаниями, использовать целевой (таргетный) подход и не включать в отчет варианты с неясным клиническим значением. Такой подход минимизирует случайные находки, но при этом эксперты считали необходимым оценивать баланс пользы и вреда для конкретного пациента при их обнаружении. Так, если случайная находка свидетельствует о потенциальном развитии серьезного заболевания у обследуемого человека или у его близких родственников и известны схемы лечения или профилактики, необходимо сообщать о таких генетических вариантах. В целом, ESHG придерживался более осторожного подхода к оппортунистическому скринингу, с учетом баланса пользы и вреда для каждого пациента [23].

Однако в 2021 г. были опубликованы рекомендации ESHG по оппортунистическому скринингу [24]. Сохраняя в осторожность в вопросе о внедрении оппортунистического скрининга в клиническую практику, эксперты указывают на необходимость тщательных пилотных исследований соразмерности пользы и рисков такого тестирования не только для отдельных людей, но и для системы здравоохранения с учетом особенностей ее финансирования в каждой конкретной стране. Также указывается на необходимость рассмотрения альтернатив оппортунистическому скринингу, например, каскадного тестирования. Должны быть гарантированы автономия тестируемых, доступность генетических консультаций, а информированное согласие и возможность его отозвать должны быть центральной этической нормой такого тестирования. В рекомендациях подчеркивается преждевременность тестирования детей на поздно манифестирующие заболевания.

В 2018 году ведущие российские специалисты опубликовали обновленную версию собственных рекомендаций по интерпретации результатов массового параллельного секвенирования, основанную на рекомендациях и руководствах, разработанных в Европе и США. Мнение российских специалистов сводится к тому, что при интерпретации вариантов у здоровых или людей без симптомов необходима сильная доказательная база, так как вероятность обнаружения вариантов, признанных патогенными, в этой группе обследуемых обычно очень низкая. Однако в рекомендациях приведен список генов, клинически значимые варианты в которых рекомендовано искать и сообщать пациентам, давшим информированное согласие, с целью раннего лечения или профилактики этих заболеваний. Это фактически открыло путь оппортунистическому скринингу. Более того, пациенты могут дать согласие на поиск любых патогенных вариантов, в том числе для заболеваний, не имеющих эффективного лечения [25].

Как и при других видах диагностики, при генетическом тестировании пациент вправе отказаться от получения результатов или от информации о случайных находках. Соответствующее решение может быть оформлено в процессе обсуждения проблемы с врачом при получении информированного согласия на тестирование. Мотивом в таких случаях может являться то, что результаты исследования не будут полезными для пациента из-за его тяжелого состояния. Кроме того, причинами нежелания узнать информацию о возможных рисках могут служить психологическое состояние пациента или прошлый негативный опыт.

В отличие от тестирования на основе медицинских показаний, где значительное место занимает индивидуальный подход и тесное взаимодействие «врач-пациент», популяционный скрининг обычно проводится в рамках системы здравоохранения. В этом случае программы скрининга основываются не на тщательном отборе пациентов, а на принципе общей применимости. Например, при скрининге новорожденных тестирование проводится согласно принятой государством нормативной базе, которая предписывает медицинским учреждениям обследовать практически всех новорожденных. Поскольку при таком подходе не предполагается принятие решений на индивидуальной основе, для максимизации пользы конкретному пациенту основное внимание уделяется:

(1) обеспечению максимального охвата скринингом целевых групп при наличии доказательств пользы тестирования для обследованного населения;

(2) созданию инфраструктуры программ скрининга, включающей стандартизированные процедуры обследования и медицинской помощи выявленным пациентам, подготовку квалифицированных работников здравоохранения для увеличения шансов на то, что действия врачей, пациентов и семей в ответ на результаты тестирования принесут пользу выявленному пациенту.

Вследствие развития технологий анализа генома и снижения затрат на диагностику, некоторые медицинские учреждения, практикующие врачи и академические медицинские центры уже начали предлагать секвенирование генома/экзома здоровым людям или участникам исследований, подразумевая, что скрининг для выявления патогенных вариантов в генах из списка ACMG может быть информативным и полезным для них [26, 27]. Эти предложения обусловлены тем, что современное медицинское сообщество делает акцент на профилактике заболеваний, основываясь на данных о том, что некоторые мутации могут приводить к более поздней манифестации ряда заболеваний и выявляться у здоровых людей. Кроме того, многие коммерческие компании выбирают в качестве своей стратегии проведение профилактических исследований, чтобы расширить рынок генетического тестирования [9]. Тем не менее, секвенирование генома пока не получило распространения в качестве скринингового теста, и вопрос о целесообразности популяционного скрининга здоровых людей с проведением секвенирования генома остается спорным [4, 28–30].

Популяционный скрининг с использованием полногеномного секвенирования на сегодняшний день не рекомендуется, но и не запрещается ACMG [31]. Он не входит в группу профилактических мер, рекомендованных Американской рабочей группой по профилактическим мероприятиям [32]. В этом есть некоторое противоречие. Если эксперты ACMG при определенных условиях рекомендуют сообщать пациентам о случайных находках геномного тестирования, по которым можно судить о вероятности развития какого-либо заболевания, то почему бы не предложить здоровым людям секвенирование генома в рамках профилактической медицинской помощи (популяционного скрининга)?

Геномный скрининг в контексте системы здравоохранения

Решения о проведении скрининга принимаются органами власти и основываются на тщательном рассмотрении рисков и преимуществ скрининговых тестов для всего населения, в идеале на базе существующих эмпирических и научных данных. Усилия системы здравоохранения сосредоточены на максимальной доступности и широкой распространенности тестирования для всего населения.

Популяционный скрининг далеко не всегда приносит пользу пациентам. В известном примере сотни японских детей подверглись ненужной операции из-за гипердиагностики нейробластомы в национальной программе скрининга. В конечном итоге инициаторы этой программы пришли к выводу, что их опыт «подчеркивает важность тщательной оценки потенциальных пользы и вреда до принятия программы скрининга в качестве государственной политики» [33].

На данный момент неизвестно, будут ли преимущества скрининга путём анализа генома в общей популяции перевешивать его потенциальный вред. До того, как такое исследование можно с уверенностью рекомендовать для использования в общественном здравоохранении, необходимо разработать многофакторную систему, способную на основе стандартов доказательной медицины для широкого спектра генетических вариантов продемонстрировать подтверждение того, что польза от таких скрининговых мероприятий будет значительно превышать потенциальный вред, связанный, в первую очередь, с получением ложноположительных, ложноотрицательных и неопределенных результатов. До тех пор, пока эти доказательства не появятся, профессиональные и регулирующие органы такие, как ACMG и FDA (Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США), рекомендуют проявлять сдержанность в применении геномного скрининга в общественном здравоохранении и продолжать исследования по оценке рисков и преимуществ этой новой технологии.

Хотя обсуждение генетического тестирования, ориентированного на потребителя коммерческих услуг, выходит за рамки данной статьи, следует отметить, что многие неоднозначные аспекты популяционного генетического скрининга проявляются при его применении частными компаниями [34, 35]. Вызывает обеспокоенность то обстоятельство, что генетическое тестирование потребителей в коммерческих организациях может создавать необоснованные риски, которые можно было бы минимизировать, если бы оно проводилось в государственном учреждении. Вместе с тем, снижение рисков в данной ситуации видится возможным и при наличии в штате частных компаний специалистов соответствующего профиля и уровня компетенций. Вместе с тем, регуляция генетического тестирования, ориентированного на потребителя в коммерческом секторе, может отличаться от политики в государственном секторе.

Секвенирование геномов здоровых взрослых людей

Вопрос о том, надо ли анализировать и раскрывать «случайные находки», принципиально отличается от того, следует ли инициировать генетическое тестирование исключительно в целях профилактики заболеваний. Когда врач и пациент (или родители пациента) рассматривают генетическое исследование для решения конкретной проблемы, например, постановки диагноза ребенку с умственной отсталостью, ожидается, что оно принесет максимальную пользу пациенту. Как только решение провести тестирование принято, возникает вопрос, следует ли также искать дополнительные клинически значимые изменения ДНК, не относящиеся к текущему состоянию ребенка. Результатом полногеномного и полноэкзомного секвенирования является большое количество данных, и можно использовать компьютерные алгоритмы для поиска любых генетических вариантов. Если решение о получении дополнительных данных принято родителями, возникают новые вопросы: как провести их интерпретацию, насколько полезны они для обследованного ребенка?

Когда здоровые люди хотят пройти процедуру генетического скрининга для получения рекомендаций по улучшению своего здоровья или коррекции образа жизни, отсутствует какой-либо конкретный клинический запрос и трудно четко сформулировать пользу от диагностики. Что делать, если внешне здоровый взрослый человек и его врач совместно принимают решение о необходимости полногеномного секвенирования? В таких ситуациях врач в процессе взаимодействия с пациентом должен обсудить, какие профилактические тесты и мероприятия будут наиболее полезными и снизят вероятность потенциального вреда. Лицам, ориентированным на генетический скрининг, врачи должны предоставить соответствующие консультации о возможных рисках и преимуществах [31]. В редких случаях, когда обстоятельства конкретного индивида указывают на очевидный риск негативных последствий диагностики, врач должен быть готов отклонить запрос на секвенирование.

Подобное прогностическое генетическое тестирование может иметь далеко идущие последствия не только для интересующегося своим здоровьем человека, но и для членов его/ее семьи, особенно при потенциальном наличии ложноположительных и ложноотрицательных результатов, о которых говорилось выше, а также в ситуациях с неполной пенетрантностью патогенного варианта [36]. Даже получение точного и благоприятного результата может повлиять на самооценку людей и внутрисемейные отношения. Для минимизации негативных последствий рекомендуется предлагать таким лицам пре- и пост-тестовое генетическое консультирование [37]. В ряде исследований были приведены примеры успешной диагностики заболеваний или повышенного риска их развития [38, 39]. Имеются данные о том, что у 20% здоровых людей при геномном анализе может быть установлено носительство генетических вариантов, приводящих к моногенным заболеваниям [40–42]. Однако на сегодня точная доля людей, которые могут получить пользу от секвенирования генома для профилактики заболеваний или ранней диагностики, требует дальнейших исследований.

Тестирование несовершеннолетних

В 1990 г. У. Гилберт экстраполировал экспоненциальный рост секвенирования ДНК и заявил, что геномы всех новорожденных будут просеквенированы к 2030 или 2040 году [43]. Несмотря на позитивный прогноз, в настоящее время существуют разногласия экспертов по поводу того, какой объем геномной информации следует предоставлять родителям ребенка [19, 44]. Есть мнения, что и родители, и сами дети могут иметь различные предпочтения в получении желаемых данных [45, 46]. Исследования показывают, что родители заинтересованы в результатах генетического исследования своего ребенка, даже тогда, когда эта информация не имеет определенной клинической пользы [47].

Доклиническое и прогностическое генетическое тестирование на заболевания детского возраста рекомендуется проводить несовершеннолетним только, если оно актуально для выбора клинической тактики. При этом не стоит вопрос о том, надо ли исследовать геном ребенка или нет. Важно в какой момент времени должно быть проведено исследование [48].

Вопрос о прогностическом тестировании несовершеннолетних на заболевания, развивающиеся во взрослом возрасте, не раз поднимался во многих руководствах [49]. По решению этой проблемы наблюдается единодушие исследователей и экспертов. Исследование на «поздние» заболевания должно быть рекомендовано, только если есть эффективный способ лечения или профилактики (профилактическая операция или стратегия раннего терапевтического вмешательства), который может предотвратить, отстрочить или облегчить начало заболевания или его последствий, и его можно применить до наступления совершеннолетия [50, 51]. При этом подчеркивается, что прогностическое тестирование на заболевания с поздним на-

чалом, для которых нет эффективных методов профилактики или лечения у несовершеннолетних, должно быть отложено. Решение о генетическом исследовании на носительство должно быть сделано самим ребенком, когда он достигнет возраста юридического совершеннолетия [52].

Эта точка зрения основана на базовом этическом правиле информированного согласия, когда человек свободно и добровольно, без внешнего давления, после получения данных о преимуществах, рисках и технологических особенностях процедуры, а также другой информации, связанной с тестированием, дает свое согласие на исследование. Тестирование на носительство патогенных генетических вариантов, проводимое в детстве, влияет на будущее ребенка, а не его родителя или опекуна. Именно поэтому ряд исследователей полагает, что разумнее отложить тестирование до тех пор, пока ребенок сам не сможет изъявить желание пройти генетический тест.

Однако различные исследования [50] показали, что многие родители выступают за тестирование своих детей на носительство мутаций, приводящих к заболеваниям с поздним началом, в подростковом возрасте, а некоторые даже за проведение теста в раннем детстве. Основными аргументами были возможность адаптироваться к статусу носительства, желание избежать обиды детей на своих родителей в будущем, а также убеждение, что родители имеют право принимать решения относительно здоровья своих детей. В исследовании [53] показано, что чем раньше будет проведено тестирование, тем быстрее ребенок приспособится к своему генетическому статусу, а найденная генетическая особенность станет естественной частью его личности. Чем позже он узнает о результатах исследования, тем больше они могут нарушать его самооценку и вызывать сложности с принятием предоставленной информации. Помимо этого, знание статуса носительства может помочь в будущем более осознанно строить свои репродуктивные планы.

Расхождение мнения профессионального сообщества, которое не рекомендует проходить прогностические тесты и тесты на носительство до совершеннолетия, и желания многих родителей узнать о генетическом статусе своего ребенка не раз вызывало дискуссии о целесообразности проведения подобных исследований и предоставления результатов [54].

Это доказывает, что секвенирование генома здоровых новорожденных, детей и подростков усиливает многие из этических проблем медицинской генетики и ставит социальные вопросы о сохранении открытого будущего каждого ребенка [55, 56].

Скрининг новорожденных

По некоторым оценкам, через десять или двадцать лет геномы всех новорожденных будут секвенированы. Однако многими экспертами высказываются опасения по поводу отсутствия доказательств пользы неонатального скрининга на большинство заболеваний, выявляемых при анализе генома, а также возможных психологических и социальных последствий такого тестирования. Для оценки разных аспектов геномного скрининга новорожденных Национальными институтами здоровья (США) были инициированы несколько проектов, результаты которых опубликованы в последние годы. Среди них заслуживает внимание проект BabySeq – пилотное рандомизированное когортное исследование с целью оценки медицинских, поведенческих и экономических следствий геномного тестирования здоровых и больных новорожденных. Первые опубликованные результаты проекта поставили в центр обсуждения новую этическую проблему. Констатировав несомненную пользу геномного анализа для сокращения диагностической одиссеи, авторы отметили низкую востребованность тестирования как родителями здоровых новорожденных (6,5%), так и родителями детей, находившихся после рождения в отделениях интенсивной терапии (10,3%) [57]. В процессе обследования у новорожденного из семьи с негативным семейным анализом по наследственным раковым синдромам был выявлен вариант в гене *BRCA2*. Этот вариант не имел значения для оказания медицинской помощи ребенку, но сообщение о нем семье может иметь клиническое значение для его родителей [58]. Эта находка вызвала дискуссию об этичности тестирования детей для пользы родственников, если нет пользы для ребенка. Авторы исследования указывают на моральный долг врачей и исследователей предотвратить возможное заболевание у родителей ребенка и, тем самым, обосновывают позицию тестирования детей для пользы семьи. Эксперты указывают, что сообщение о выявленном варианте родителям может быть полезно для ребенка (но это польза не медицинская): раннее выявление и лечение заболевания у родителя позволит ребенку расти в полной семье со здоровыми родителями. Эта точка зрения не поддерживается однозначно, указывается на наличие других социальных и психологических рисков для ребенка и семьи [57].

Другой пилотный проект NBSeq посвящен популяционному скринингу на наследственные болезни обмена веществ. В нем в большой выборке образцов показаны более низкая чувствительность и специфичность геномного анализа по сравнению с тандемной

масс-спектрометрией для диагностики этого класса болезней [59].

Эти исследования доказывают ранее высказанное положение о необходимости пилотных исследований для оценки различных аспектов геномного тестирования.

Скрининг беременных

Одной из наиболее важных этических проблем в пренатальной геномике, как и в других сферах, является обеспечение пациентам возможности сделать информированный выбор на основе оценки последствий такого тестирования. Врачи-генетики и специалисты в области медицины плода должны предоставлять информацию таким образом, чтобы она была доступной и понятной [60].

Однако практическая реализация этой возможности может быть осложнена. Одна из причин – тот факт, что даже при установленном значении найденных генетических вариантов зачастую невозможно знать со стопроцентной уверенностью, будет ли будущий ребенок подвержен заболеванию или нет. Во многих случаях, несмотря на значительный прогресс в генетике, большая часть информации, полученной в результате полногеномных исследований, еще не может быть истолкована однозначно: часто трудно определить, насколько изменение последовательности ДНК связано с повышением риска заболевания.

В этой связи важно, какая информация должна быть предоставлена беременной. Большинство мнений экспертов и профессиональных рекомендаций [61] сводится к тому, что стоит сообщать только о клинически значимых результатах. Вместе с тем, в контексте репродуктивной медицины понятие «клинической значимости» может несколько отличаться от принятого при консультировании в постнатальном периоде. При консультировании в связи с дородовой диагностикой часто бывает трудно определить, повлияет ли обсуждаемый генетический вариант на здоровье будущего ребенка. Отсюда возникают вопросы о необходимости прерывания или продолжения беременности в зависимости от результата, который не всегда может быть достоверным и/или правильно истолкованным [62].

Скрининг доноров гамет

Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) и Общество вспомогательных репродуктивных технологий (SART) рекомендуют проверку доноров гамет на наследственные заболевания путем изучения семейного анамнеза и проведения генетического тестирования [63]. Исследование на носительство мутаций, приводящих к муковисцидозу, рекомендовано всем, а на другие генетические заболевания должно проводиться соответственно этническому происхождению донора. Тестирование доноров ооцитов на синдром ломкой Х-хромосомы может быть рекомендовано, но не является обязательным.

Обсуждаемый в последнее время расширенный скрининг на носительство рецессивных мутаций можно рассматривать как часть обычной процедуры отбора доноров гамет. Однако существует важный недостаток в его практической реализации. Исключение всех носителей мутаций тяжелых рецессивных заболеваний из системы вспомогательных репродуктивных технологий может значительно снизить количество доноров гамет [64, 65]. В качестве варианта, направленного на максимальное возможное предотвращение рождения больного потомства, предлагается обследование на носительство как доноров, так и реципиентов, с дальнейшим сопоставлением полученных результатов. Таким образом, исключается вероятность встречи двух носителей мутаций аутосомно-рецессивного заболевания. Недостатком данного подхода является стоимость генетического тестирования донора и реципиента.

Заключение

Последние разработки в области геномики существенно расширили возможности генетического тестирования. Как и во многих других областях человеческой деятельности, больший выбор означает большую ответственность. Не может быть никаких сомнений в том, что предотвращение болезни предпочтительнее, чем лечение заболевания после его манифестации или на поздних стадиях. Однако не все профилактические меры одинаково эффективны в медицинском и/или экономическом плане. Некоторые из них направлены на выявление риска или предрасположенности к заболеваниям и могут быть использованы для предотвращения тяжелых последствий для здоровья. Другие являются весьма затратными и, скорее всего, приведут к большему ятрогенному вреду, чем к профилактической пользе.

По мере того, как исследователи будут продолжать изучать клинические и социальные последствия секвенирования генома, нынешняя неопределенность в отношении преимуществ и вреда геномного тестирования будет разрешаться. Это приведет к тому, что врачи, пациенты, организаторы здравоохранения смогут принимать более обоснованные решения о том, каким группам пациентов необходимы подобные исследо-

вания, в какие сроки и какой объем информации нужен тестируемому. При этом важно соблюдать баланс между пользой для пациентов и возможностями общественного здравоохранения.

Литература

1. Biesecker, L.G., Green, R.C. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. N Engl J Med. 2014; 370: 2418–2425.
2. Porta-Pardo E., Valencia A., Godzik, A. Understanding oncogenicity of cancer driver genes and mutations in the cancer genomics era. FEBS Lett. 2020; 594(24):4233-4246. doi:10.1002/1873-3468.13781
3. Gregg A.R. Expanded carrier screening. Obstet Gynecol Clin North Am. 2018; 45:103–112.
4. Adams M.C., Evans J.P., Henderson G.E., Berg J.S. The promise and peril of genomic screening in the general population. Genet Med. 2016;18(6):593–9.
5. Zoltick E.S., Linderman M.D., McGinniss M.A., et al. Predispositional genome sequencing in healthy adults: design, participant characteristics, and early outcomes of the PeopleSeq Consortium. Genome Med. 2019;11(1):10. doi:10.1186/s13073-019-0619-9
6. Pinxten W., Howard H.C. Ethical issues raised by whole genome sequencing. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014 Apr;28(2):269-79. doi: 10.1016/j.bpg.2014.02.004.
7. Cooper D.N., Krawczak M., Polychronakos C., Tyler-Smith C., Kehrer-Sawatzki H. Where genotype is not predictive of phenotype: towards an understanding of the molecular basis of reduced penetrance in human inherited disease. Hum Genet. 2013;132(10):1077–130.
8. Voorwinden J.S., Buitenhuis A.H., Birnie E., et al. Expanded carrier screening: what determines intended participation and can this be influenced by message framing and narrative information?. Eur J Hum Genet. 2017;25(7):793–800. doi:10.1038/ejhg.2017.74
9. Manrai, A.K., Funke, B.H., Rehm, H.L. et al. Genetic misdiagnoses and the potential for health disparities. N Engl J Med. 2016; 375: 655–665.
10. Van Driest S.L., Wells Q.S., Stallings S. et al. Association of arrhythmia-related genetic variants with phenotypes documented in electronic medical records. JAMA. 2016; 315: 47–57.
11. Cassa C.A., Tong M.Y., Jordan D.M. Large numbers of genetic variants considered to be pathogenic are common in asymptomatic individuals. Hum Mutat. 2013; 34: 1216–1220.
12. Christensen K.D., Dukhovny D., Siebert U., Green RC. Assessing the costs and cost-effectiveness of genomic sequencing. J Pers Med. 2015;5(4):470–86.
13. Goldfeder R.L., Wall D.P., Khoury M.J., Ioannidis J.P.A., Ashley E.A. Human genome sequencing at the population scale: a primer on high-throughput DNA sequencing and analysis. Am J Epidemiol. 2017; 186: 1000–1009.
14. Butterfield R.M., Evans J.P., Rini C., et al. Returning negative results to individuals in a genomic screening program: lessons learned. Genet Med. 2019;21(2):409-416.
15. Захарова Е.Ю., Ижевская В.Л., Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Чумакова О.В., Куцев С.И. Массовый скрининг на наследственные болезни: ключевые вопросы. Медицинская генетика. 2017;16(10):3-13.
16. Scherokman B. Selecting and interpreting diagnostic tests. The Permanente Journal. 1997;1(2):4-7.
17. Hart M.R., Biesecker B.B., Blout C.L., et al. Secondary findings from clinical genomic sequencing: prevalence, patient perspectives, family history assessment and healthcare costs from a multi-site study. Genet Med. 2019;21(5):1100-1110.
18. Lebo M.S., Yu T.W., Fayer S., et al. Genomic sequencing reveals previously unrecognized phenotypes in a high proportion of those with unanticipated monogenic disease risk. Presented at: American Society of Human Genetics, San Diego, California, October 17, 2018.
19. 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.
20. Green R.C., Lupski J.R., Biesecker L.G. Reporting genomic sequencing results to ordering clinicians: incidental, but not exceptional. JAMA. 2013; 310: 365–366.
21. 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.
22. 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.
23. Van El C.G., Cornel M.C., Borry P., Hastings R.J., Fellmann F., Hodgson S.V., et al. Public and Professional Policy Committee. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet. 2013;21:580–4.
24. 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, 365–377. https://doi.org/10.1038/s41431-020-00758-w
25. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заклязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019;18(2):3-23.
26. Scripps Center for Executive Health Genetic testing. San Diego, CA: Scripps Health; 2015.
27. Linderman M.D., Nielsen D.E., Green R.C. Personal genome sequencing in ostensibly healthy individuals and the PeopleSeq Consortium. J Pers Med. 2016; 6 (2):14.
28. Foulkes W.D., Knoppers B.M., Turnbull, C. Population genetic testing for cancer susceptibility: founder mutations to genomes. Nat Rev Clin Oncol. 2016; 13: 41–54.
29. Adams M.C., Berg J.S., Pearlman M.D., Vora N.L. Look before you leap: genomic screening in obstetrics and gynecology. Obstet Gynecol. 2015; 125: 1299–1305.
30. Stavropoulos D.J., Merico D., Jobling R., et al. Whole Genome Sequencing Expands Diagnostic Utility and Improves Clinical Management in Pediatric Medicine. NPJ Genom Med. 2016;1:15012. doi:10.1038/npjgenmed.2015.12
31. ACMG Board of Directors. Points to consider in the clinical application of genomic sequencing. Genet Med. 2012; 14: 759–761.
32. Home – U.S. Preventive Services Task Force. Vol 2016. Rockville, MD: USPSTF Program Office; 2014.
33. Tsubono Y., Hisamichi S. A halt to neuroblastoma screening in Japan. N Engl J Med. 2004; 350: 2010–2011.
34. McGrath S.P., Coleman J., Najjar L., Fruhling A., Bastola D.R. Comprehension and data-sharing behavior of direct-to-consumer genetic test customers. Public Health Genomics. 2016; 19: 116–124.
35. Krieger J.L., Murray F., Roberts J.S., Green R.C. The impact of personal genomics on risk perceptions and medical decision-making. Nat Biotechnol. 2016; 34: 912–918.
36. van der Hout S., Holtkamp K.C., Henneman L., de Wert G., Dondorp W.J. Advantages of expanded universal carrier screening: what is at stake?. Eur J Hum Genet. 2016;25(1):17–21. doi:10.1038/ejhg.2016.12535.
37. Mathijssen I.B., Holtkamp K.C.A., Ottenheim C.P.E., et al. Preconception carrier screening for multiple disorders: evaluation of a screening offer in a Dutch founder population. Eur J Hum Genet. 2019;26(2):166–175. doi:10.1038/s41431-017-0056-4

38. Abul-Husn N.S., Manickam K., Jones L.K., Wright E.A., Hartzel D.N, GonzagaJauregui C, et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. Science. 2016;354(6319):aaf7000. doi: 10.1126/science.aaf7000. PMID: 28008010.
39. Perkins B.A., Caskey C.T., Brar P., Dec E., Karow D.S., Kahn A.M., 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):3686–91.
40. Dewey F.E., Murray M.F., Overton J.D., Habegger L., Leader J.B., Fetterolf S.N., et al. Distribution and clinical impact of functional variants in 50,726 whole exome sequences from the DiscovEHR study. Science. 2016;354(6319): aaf6814. https://doi.org/10.1126/science.aaf6814.
41. Vassy J.L., Christensen K.D., Schonman E.F., Blout C.L., Robinson J.O., Krier J.B., et al. The impact of whole-genome sequencing on the primary care and outcomes of healthy adult patients: a pilot randomized trial. Ann Intern Med. 2017;167(3):159–69.
42. Johnston J.J., Lewis K.L., Ng D., Singh L.N., Wynter J., Brewer C., et al. Individualized iterative phenotyping for genome-wide analysis of loss-offunction mutations. Am J Hum Genet. 2015;96(6):913–25.
43. Collins F.S., Varmus H. A new initiative on precision medicine. N Engl J Med. 2015;372(9):793–795.
44. Botkin J.R., Belmont J.W., Berg J.S., et al. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. Am J Hum Genet. 2015;97(1):6–21.
45. Goldenberg A.J., Dodson D.S., Davis M.M., Tarini B.A. Parents' interest in whole genome sequencing of newborns. Genet Med. 2014;16(1):78–84.
46. Roche M.I., Berg J.S. Incidental findings with genomic testing: implications for genetic counseling practice. Curr Genet Med Rep. 2015;3(4):166–176.
47. Waisbren S.E., Bäck D.K., Liu C., et al. Parents are interested in newborn genomic testing during the early postpartum period. Genet Med. 2015;17(6):501–504
48. Van Steijvoort E., Chokoshvili D, Cannkn D.W., et al. Interest in expanded carrier screening among individuals and couples in the general population: systematic review of the literature. Hum Reprod Update. 2020 Feb 25. pii: dmaa001. doi: 10.1093/humupd/dmaa001.
49. VanNoy G.E., Genetti C.A., McGuire A.L., Green R.C., Beggs A.H., Holm I.A.; BabySeq Project Group. Challenging the Current Recommendations for Carrier Testing in Children. Pediatrics. 2019 Jan;143(Suppl 1):S27-S32. doi: 10.1542/peds.2018-1099F.
50. Wang T., Ma J., Zhang Q., et al. Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by Tandem Mass Spectrometry in Suzhou, China: Disease Spectrum, Prevalence, Genetic Characteristics in a Chinese Population. Front Genet. 2019;10:1052. Published 2019 Oct 29. doi:10.3389/fgene.2019.01052
51. Boone P. M. Adolescents, Family History, and Inherited Disease Risk: An Opportunity. Pediatrics; 2016, 138 (2): e20160579. DOI: 10.1542/peds.2016-0579
52. Vears D.F., Metcalfe S.A. Carrier testing in children and adolescents. Eur J Med Genet. 2015;58(12):659-67. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.11.006.
53. Malpas P.J. Why tell asymptomatic children of the risk of an adult-onset disease in the family but not test them for it? J Med Ethics 2006; 32: 639 – 642.
54. Wilfond B.S., Fernandez C.V., Green R.C. Disclosing secondary fi ndings from pediatric sequencing to families: considering the "benefi t to families". J Law Med Ethics. 2015;43(3):552–558.
55. 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.
56. Летов О. В. Этические принципы исследований в области генетики. Культурология. 2007; 4: 26-4
57. Ross L.F., Clayton E.W. Ethical Issues in Newborn Sequencing Research: The Case Study of BabySeq. Pediatrics. 2019 Dec;144(6): e20191031. doi: 10.1542/peds.2019-1031.
58. Ceyhan-Birsoy O., Murry J.B., Machini K., Lebo M.S., Yu T.W., Fayer S., Genetti C.A., Schwartz T.S., Agrawal P.B., Parad R.B., Holm I.A., McGuire A.L., Green R.C., Rehm H.L., Beggs A.H.; BabySeq Project Team. Interpretation of Genomic Sequencing Results in Healthy and Ill Newborns: Results from the BabySeq Project. Am J Hum Genet. 2019;104(1):76-93. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.11.016.
59. Adhikari A.N., Gallagher R.C., Wang Y. et al. The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism. Nat Med. 2020; 26: 1392–1397. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0966-5
60. Bunnik E.M., de Jong A., Nijsingh N., et al. The new genetics and informed consent: differentiating choice to preserve autonomy. Bioethics 2013;27(6):348–55
61. Parker M., Lucassen A. Using a genetic test result in the care of family members: how does the duty of confidentiality apply?. Eur J Hum Genet. 2018; 26: 955–959. (2018). https://doi.org/10.1038/s41431-018-0138-y
62. Horn R., Parker M. Opening Pandora's box?: ethical issues in prenatal whole genome and exome sequencing. Prenat Diagn. 2018;38(1):20–25. doi:10.1002/pd.5114
63. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Recommendations for gamete and embryo donation: a committee opinion. Fertil Steril. 2013;99:47–62.
64. Zhang T., Madeira J., Lu Y. Expanded Preconception Carrier Screening in Clinical Practice: Review of Technology, Guidelines, Implementation Challenges, and Ethical Quandaries. Clin Obstet Gynecol. 2019 Jun;62(2):217-227. doi: 10.1097/GRF.0000000000000437.
65. Silver A.J., Larson J.L., Silver M.J., Lim R.M., Borroto C., Spurrier B., et al. Carrier screening is a deficient strategy for determining sperm donor eligibility and reducing risk of disease in recipient children. Genet Test Mol Biomarkers. 2016;20:276–84.

References

1. Biesecker, L.G., Green, R.C. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. N Engl J Med. 2014; 370: 2418–2425.
2. Porta-Pardo E., Valencia A., Godzik, A. Understanding oncogenicity of cancer driver genes and mutations in the cancer genomics era. FEBS Lett. 2020; 594(24):4233-4246. doi:10.1002/1873-3468.13781
3. Gregg A.R. Expanded carrier screening. Obstet Gynecol Clin North Am. 2018; 45:103–112.
4. Adams M.C., Evans J.P., Henderson G.E., Berg J.S. The promise and peril of genomic screening in the general population. Genet Med. 2016;18(6):593–9.
5. Zoltick E.S., Linderman M.D., McGinniss M.A., et al. Predispositional genome sequencing in healthy adults: design, participant characteristics, and early outcomes of the PeopleSeq Consortium. Genome Med. 2019;11(1):10. doi:10.1186/s13073-019-0619-9
6. Pinxten W., Howard H.C. Ethical issues raised by whole genome sequencing. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014 Apr;28(2):269-79. doi: 10.1016/j.bpg.2014.02.004.
7. Cooper D.N., Krawczak M., Polychronakos C., Tyler-Smith C., Kehrer-Sawatzki H. Where genotype is not predictive of phenotype: towards an understanding of the molecular basis of reduced penetrance in human inherited disease. Hum Genet. 2013;132(10):1077–130.
8. Voorwinden J.S., Buitenhuis A.H., Birnie E., et al. Expanded carrier screening: what determines intended participation and can this be influenced by message framing and narrative information?. Eur J Hum Genet. 2017;25(7):793–800. doi:10.1038/ejhg.2017.74
9. Manrai, A.K., Funke, B.H., Rehm, H.L. et al. Genetic misdiagnoses and the potential for health disparities. N Engl J Med. 2016; 375: 655–665.

10. Van Driest S.L., Wells Q.S., Stallings S. et al. Association of arrhythmia-related genetic variants with phenotypes documented in electronic medical records. JAMA. 2016; 315: 47–57.
11. Cassa C.A., Tong M.Y., Jordan D.M. Large numbers of genetic variants considered to be pathogenic are common in asymptomatic individuals. Hum Mutat. 2013; 34: 1216–1220.
12. Christensen K.D., Dukhovny D., Siebert U., Green RC. Assessing the costs and cost-effectiveness of genomic sequencing. J Pers Med. 2015;5(4):470–86.
13. Goldfeder R.L., Wall D.P., Khoury M.J., Ioannidis J.P.A., Ashley E.A. Human genome sequencing at the population scale: a primer on high-throughput DNA sequencing and analysis. Am J Epidemiol. 2017; 186: 1000–1009.
14. Butterfield R.M., Evans J.P., Rini C., et al. Returning negative results to individuals in a genomic screening program: lessons learned. Genet Med. 2019;21(2):409-416.
15. Zakharova E.Yu., Izhevskaya V.L., Baydakova G.V., Ivanova T.A., Chumakova O.V., Kutsev S.I. Massovyy skrining na nasledstvennyye bolezni: klyuchevyye voprosy [Newborn screening for inherited metabolic diseases: key issues]. Meditsinskaya genetika [*Medical Genetics]*. 2017;16(10):3-13. (In Russ.)
16. Scherokman B. Selecting and interpreting diagnostic tests. The Permanente Journal. 1997;1(2):4-7.
17. Hart M.R., Biesecker B.B., Blout C.L., et al. Secondary findings from clinical genomic sequencing: prevalence, patient perspectives, family history assessment and healthcare costs from a multi-site study. Genet Med. 2019;21(5):1100-1110.
18. Lebo M.S., Yu T.W., Fayer S., et al. Genomic sequencing reveals previously unrecognized phenotypes in a high proportion of those with unanticipated monogenic disease risk. Presented at: American Society of Human Genetics, San Diego, California, October 17, 2018.
19. 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.
20. Green R.C., Lupski J.R., Biesecker L.G. Reporting genomic sequencing results to ordering clinicians: incidental, but not exceptional. JAMA. 2013; 310: 365–366.
21. 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.
22. 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.
23. Van El C.G., Cornel M.C., Borry P., Hastings R.J., Fellmann F., Hodgson S.V., et al. Public and Professional Policy Committee. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet. 2013;21:580–4.
24. 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, 365–377. https://doi.org/10.1038/s41431-020-00758-w
25. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B., et al. Rukovodstvo po interpretatsii dannykh posledovatel'nosti DNK cheloveka, poluchennykh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS) (redaktsiya 2018, versiya 2). [Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2)]. Meditsinskaya genetika [Medical genetics] 2019; 18(2): 3–24. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23. (In Russ.)
26. Scripps Center for Executive Health Genetic testing. San Diego, CA: Scripps Health; 2015.
27. Linderman M.D., Nielsen D.E., Green R.C. Personal genome sequencing in ostensibly healthy individuals and the PeopleSeq Consortium. J Pers Med. 2016; 6 (2):14.
28. Foulkes W.D., Knoppers B.M., Turnbull, C. Population genetic testing for cancer susceptibility: founder mutations to genomes. Nat Rev Clin Oncol. 2016; 13: 41–54.
29. Adams M.C., Berg J.S., Pearlman M.D., Vora N.L. Look before you leap: genomic screening in obstetrics and gynecology. Obstet Gynecol. 2015; 125: 1299–1305.
30. Stavropoulos D.J., Merico D., Jobling R., et al. Whole Genome Sequencing Expands Diagnostic Utility and Improves Clinical Management in Pediatric Medicine. NPJ Genom Med. 2016;1:15012. doi:10.1038/npjgenmed.2015.12
31. ACMG Board of Directors. Points to consider in the clinical application of genomic sequencing. Genet Med. 2012; 14: 759–761.
32. Home – U.S. Preventive Services Task Force. Vol 2016. Rockville, MD: USPSTF Program Office; 2014.
33. Tsubono Y., Hisamichi S. A halt to neuroblastoma screening in Japan. N Engl J Med. 2004; 350: 2010–2011.
34. McGrath S.P., Coleman J., Najjar L., Fruhling A., Bastola D.R. Comprehension and data-sharing behavior of direct-to-consumer genetic test customers. Public Health Genomics. 2016; 19: 116–124.
35. Krieger J.L., Murray F., Roberts J.S., Green R.C. The impact of personal genomics on risk perceptions and medical decision-making. Nat Biotechnol. 2016; 34: 912–918.
36. van der Hout S., Holtkamp K.C., Henneman L., de Wert G., Dondorp W.J. Advantages of expanded universal carrier screening: what is at stake?. Eur J Hum Genet. 2016;25(1):17–21. doi:10.1038/ejhg.2016.12535.
37. Mathijssen I.B., Holtkamp K.C.A., Ottenheim C.P.E., et al. Preconception carrier screening for multiple disorders: evaluation of a screening offer in a Dutch founder population. Eur J Hum Genet. 2019;26(2):166–175. doi:10.1038/s41431-017-0056-4
38. Abul-Husn N.S., Manickam K., Jones L.K., Wright E.A., Hartzel D.N, GonzagaJauregui C, et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. Science. 2016;354(6319):aaf7000. doi: 10.1126/science.aaf7000. PMID: 28008010.
39. Perkins B.A., Caskey C.T., Brar P., Dec E., Karow D.S., Kahn A.M., 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):3686–91.
40. Dewey F.E., Murray M.F., Overton J.D., Habegger L., Leader J.B., Fetterolf S.N., et al. Distribution and clinical impact of functional variants in 50,726 whole exome sequences from the DiscovEHR study. Science. 2016;354(6319): aaf6814. https://doi.org/10.1126/science.aaf6814.
41. Vassy J.L., Christensen K.D., Schonman E.F., Blout C.L., Robinson J.O., Krier J.B., et al. The impact of whole-genome sequencing on the primary care and outcomes of healthy adult patients: a pilot randomized trial. Ann Intern Med. 2017;167(3):159–69.
42. Johnston J.J., Lewis K.L., Ng D., Singh L.N., Wynter J., Brewer C., et al. Individualized iterative phenotyping for genome-wide analysis of loss-offunction mutations. Am J Hum Genet. 2015;96(6):913–25.
43. Collins F.S., Varmus H. A new initiative on precision medicine. N Engl J Med. 2015;372(9):793–795.
44. Botkin J.R., Belmont J.W., Berg J.S., et al. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. Am J Hum Genet. 2015;97(1):6–21.
45. Goldenberg A.J., Dodson D.S., Davis M.M., Tarini B.A. Parents' interest in whole genome sequencing of newborns. Genet Med. 2014;16(1):78–84.
46. Roche M.I., Berg J.S. Incidental findings with genomic testing: implications for genetic counseling practice. Curr Genet Med Rep. 2015;3(4):166–176.

47. Waisbren S.E., Bäck D.K., Liu C., et al. Parents are interested in newborn genomic testing during the early postpartum period. Genet Med. 2015;17(6):501–504
48. Van Steijvoort E., Chokoshvili D, Cannkn D.W., et al. Interest in expanded carrier screening among individuals and couples in the general population: systematic review of the literature. Hum Reprod Update. 2020 Feb 25. pii: dmaa001. doi: 10.1093/humupd/dmaa001.
49. VanNoy G.E., Genetti C.A., McGuire A.L., Green R.C., Beggs A.H., Holm I.A.; BabySeq Project Group. Challenging the Current Recommendations for Carrier Testing in Children. Pediatrics. 2019 Jan;143(-Suppl 1):S27-S32. doi: 10.1542/peds.2018-1099F.
50. Wang T., Ma J., Zhang Q., et al. Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by Tandem Mass Spectrometry in Suzhou, China: Disease Spectrum, Prevalence, Genetic Characteristics in a Chinese Population. Front Genet. 2019;10:1052. Published 2019 Oct 29. doi:10.3389/fgene.2019.01052
51. Boone P. M. Adolescents, Family History, and Inherited Disease Risk: An Opportunity. Pediatrics; 2016, 138 (2): e20160579. DOI: 10.1542/peds.2016-0579
52. Vears D.F., Metcalfe S.A. Carrier testing in children and adolescents. Eur J Med Genet. 2015;58(12):659-67. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.11.006.
53. Malpas P.J. Why tell asymptomatic children of the risk of an adult-onset disease in the family but not test them for it? J Med Ethics 2006; 32: 639 – 642.
54. Wilfond B.S., Fernandez C.V., Green R.C. Disclosing secondary fi ndings from pediatric sequencing to families: considering the “benefi t to families”. J Law Med Ethics. 2015;43(3):552–558.
55. 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.
56. Letov O.V. Eticheskiye printsipy issledovaniy v oblasti genetiki [Ethical principles of research in the field of genetics]. Kul’turologiya [Culturology]. 2007; 4: 26-4. (In Russ.)
57. Ross L.F., Clayton E.W. Ethical Issues in Newborn Sequencing Research: The Case Study of BabySeq. Pediatrics. 2019 Dec;144(6): e20191031. doi: 10.1542/peds.2019-1031.
58. Ceyhan-Birsoy O., Murry J.B., Machini K., Lebo M.S., Yu T.W., Fayer S., Genetti C.A., Schwartz T.S., Agrawal P.B., Parad R.B., Holm I.A., McGuire A.L., Green R.C., Rehm H.L., Beggs A.H.; BabySeq Project Team. Interpretation of Genomic Sequencing Results in Healthy and Ill Newborns: Results from the BabySeq Project. Am J Hum Genet. 2019;104(1):76-93. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.11.016.
59. Adhikari A.N., Gallagher R.C., Wang Y. et al. The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism. Nat Med. 2020; 26: 1392–1397. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0966-5
60. Bunnik E.M., de Jong A., Nijsingh N., et al. The new genetics and informed consent: differentiating choice to preserve autonomy. Bioethics 2013;27(6):348–55
61. Parker M., Lucassen A. Using a genetic test result in the care of family members: how does the duty of confidentiality apply?. Eur J Hum Genet. 2018; 26: 955–959. (2018). https://doi.org/10.1038/s41431-018-0138-y
62. Horn R., Parker M. Opening Pandora’s box?: ethical issues in prenatal whole genome and exome sequencing. Prenat Diagn. 2018;38(1): 20–25. doi:10.1002/pd.5114
63. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Recommendations for gamete and embryo donation: a committee opinion. Fertil Steril. 2013;99:47–62.
64. Zhang T., Madeira J., Lu Y. Expanded Preconception Carrier Screening in Clinical Practice: Review of Technology, Guidelines, Implementation Challenges, and Ethical Quandaries. Clin Obstet Gynecol. 2019 Jun;62(2):217-227. doi: 10.1097/GRF.0000000000000437.
65. Silver A.J., Larson J.L., Silver M.J., Lim R.M., Borroto C., Spurrier B., et al. Carrier screening is a deficient strategy for determining sperm donor eligibility and reducing risk of disease in recipient children. Genet Test Mol Biomarkers. 2016;20:276–84.