

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.11.3-12>

Этические аспекты применения полногеномного неинвазивного пренатального тестирования

Потапов А.А.¹, Капланова М.Т.¹, Галактионова А.М.¹, Баранова Е.Е.^{1,2}, Сагайдак О.В.¹, Ижевская В.Л.³, Денисов А.Г.^{4,5}

- 1 – Общество с ограниченной ответственностью «Эвоген»
115162, г. Москва, ул. Лестева, д. 18, эт/пом/ком 2/III/3
- 2 – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1
- 3 – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1
- 4 – Департамент здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа
629008, г. Салехард, Ямало-Ненецкий автономный округ, ул. Республики, д. 72
- 5 – ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»
629001, г. Салехард, ул. Мира, д. 39

Неинвазивный пренатальный тест (НИПТ) – современный молекулярно-генетический метод, применяемый для скрининга хромосомной патологии у плода путем выделения и секвенирования свободно циркулирующих фрагментов ДНК плода и плаценты в крови матери (внеклеточная фетоплацентарная ДНК). НИПТ стал активно применяться в клинической практике сравнительно недавно – с начала прошлого десятилетия, в связи с чем нет единого мнения и решений этических вопросов, связанных с тестированием. Селекция пола, формирование спектра выявляемых рисков, медико-генетическое консультирование, дискриминация детей с хромосомными аномалиями и их родителей, «рутинизация» метода – основные этические проблемы, с которыми сталкиваются врачи различных специальностей и пациенты. Влияние результата НИПТ на репродуктивный выбор семейных пар сложно недооценить, поэтому применение теста в системе пренатального скрининга требует особого внимания, консультирования и участия специалистов разных областей медицины и не только.

Ключевые слова: неинвазивное пренатальное тестирование, биоэтика, пренатальная диагностика, пренатальный скрининг, хромосомная аномалия.

Для цитирования: Потапов А.А., Капланова М.Т., Галактионова А.М., Баранова Е.Е., Сагайдак О.В., Ижевская В.Л., Денисов А.Г. Этические аспекты применения полногеномного неинвазивного пренатального тестирования. *Медицинская генетика* 2023; 22(11): 3-12.

Автор для корреспонденции: Потапов А.А.; e-mail: potapov@evogenlab.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовом обеспечении Правительства Ямало-Ненецкого автономного округа.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.11.2023

Ethical aspects of whole-genome noninvasive prenatal testing

Potapov A.A.¹, Kaplanova M.T.¹, Galaktionova A.M.¹, Baranova E.E.^{1,2}, Sagaydak O.V.¹, Izhevskaya V.L.³, Denisov A.G.^{4,5}

- 1 – LLC «Evogen»
18, floor 2, room III, Lesteva st., 3115162, Moscow, Russian Federation
- 2 – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
2/1 BARRIKADNAYA st., Moscow, 125993, Russian Federation
- 3 – N.P. BOCHKOV Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechie st., Moscow, 115478, Russian Federation
- 4 – Department of Health of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug
72, Respubliki st., Salekhard, 629008, Russian Federation
- 5 – Salekhard District Clinical Hospital
39, Mira st., Salekhard, 629001, Russian Federation

Non-invasive prenatal testing (NIPT) is a molecular genetic method of assessing the risks of fetal chromosomal abnormalities from cell-free fetal DNA by isolating and sequencing cell-free fetal and placental DNA fragments in maternal blood (cell-free fetoplacental DNA). NIPT has been in use for the past decade, so as a consequence, there is still no consensus or solution regarding the ethical issues surrounding the testing. Gender selection, the range of risks assessed, genetic counseling, discrimination against children with chromosomal abnormalities and their parents, and the «routinization» of the method are the main ethical problems physicians of different specialties and patients face. The impact of NIPT results on the reproductive choices of couples is hard to underestimate, so the involvement of various medical and other specialists in the system of prenatal screening requires particular consultative attention and assistance.

Keywords: non-invasive prenatal testing, bioethics, prenatal diagnosis, prenatal screening, chromosomal abnormality.

For citation: Potapov A.A., Kaplanova M.T., Galaktionova A.M., Baranova E.E., Sagaydak O.V., Izhevskaya V.L., Denisov A.G. Ethical aspects of whole-genome noninvasive prenatal testing. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(11): 3-12. (In Russ.)

Corresponding author: Potapov A.A.; e-mail: potapov@evogenlab.ru

Funding. The study was carried out with financial support from the Government of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 03.11.2023

Введение

Система пренатальной диагностики и скрининга нацелена на выявление хромосомных аномалий (ХА) у плода и является ключевым инструментом не только в снижении младенческой смертности, но и в повышении уровня общественного здоровья и благосостояния. По литературным данным в 6-11% случаев причиной антенатальной и неонатальной гибели является хромосомная патология плода или новорожденного [1]. Совершенствование молекулярно-генетических методов, появление новых технологий позволяют повышать эффективность существующего алгоритма за счет включения новых лабораторных тестов в систему пренатального скрининга.

В 1997 г. группа исследователей во главе с Yuk Ming Dennis Lo смогла впервые выделить внеклеточную фетоплацентарную ДНК (ДНК плода и плаценты) из венозной крови беременной женщины [2]. Казалось невозможным предположить риск ХА на основе анализа свободно циркулирующих в кровотоке матери коротких фрагментов ДНК. Тем не менее, в 2011 году беременным женщинам сначала в Гонконге, а затем и по всему миру стал доступен новый метод скрининга ХА плода – неинвазивный пренатальный тест (НИПТ) или неинвазивный пренатальный скрининг, основанный на анализе внеклеточной фетоплацентарной ДНК [2, 3]. НИПТ позволяет уже с 9–10-й недели беременности определить с высокой точностью риски ХА у плода [4].

Высокие риски ХА плода по результатам НИПТ, как и в случае пренатального скрининга I триместра беременности, требуют обязательной валидации цитогенетическими и/или молекулярно-генетическими методами. Материал плода в таких случаях получают посредством инвазивной пренатальной диагностики (ИПД), которая в небольшом проценте случаев (менее 1%) может приводить к осложнениям [5].

Несмотря на широкое распространение по всему миру и положительную оценку НИПТ в мировом сообществе [6, 7, 8], существует ряд нерешенных этических проблем. Так, например, до сих пор нет решения относительно спектра ХА, которые должен определять НИПТ: необходимо ли информировать женщину обо всех обнаруженных ХА или только о связанных

с риском для жизни будущего ребенка [9]. Существуют также прецеденты прерывания беременности в связи с несоответствием пола ребенка желаемому, в то время как НИПТ позволяет определить пол плода уже в I триместре беременности [10]. Также есть и другие проблемы: рутинизация исследования, необходимость повышения качества медико-генетического консультирования в части предоставления объективной информации женщине для принятия решения о прерывании или прерывании беременности. Обсуждению указанных проблем посвящена настоящая статья.

Спектр исследуемой патологии

Первой хромосомной патологией, риск которой стало возможным определять при НИПТ, являлась трисомия хромосомы 21 (синдром Дауна) [3], в дальнейшем тест дополнился другими двумя частыми ХА – трисомиями хромосомы 18 (синдром Эдвардса) и хромосомы 13 (синдром Патау) [11]. С развитием технологии и снижением стоимости секвенирования широкую распространенность получил полногеномный НИПТ, который помимо частых трисомий также позволяет выявлять риски аномалий половых хромосом, редких анеуплоидий и микроструктурных перестроек [12, 13]. Однако вместе с появлением новых возможностей исследования добавились и новые трудности.

В отношении частых трисомий НИПТ демонстрирует наибольшую чувствительность (>99,9%) и специфичность (>99,9%) [14]. Для анеуплоидий половых хромосом показатели ниже, в частности чувствительность и специфичность для определения риска моносомии X составляют 93,9% (95% ДИ, 84,1% – 97,8%) и 99,6% (95% ДИ, 98,7% – 99,9%) соответственно [15]. Фенотип плода при анеуплоидиях половых хромосом может быть нормальным или более «мягким», чем при других ХА, хотя и возможно выявление ультразвуковых маркеров или пороков развития пренатально. Кроме того, возможна манифестация клинической картины лишь в пубертатном периоде.

Выявление микроструктурных перестроек или редких трисомий является перспективным направлением

ем тестирования, но требует решения ряда технических задач в связи с высокой долей ложноположительных и ложноотрицательных результатов [10, 16]. Часто такие аномалии являются следствием ограниченного плацентарного мозаицизма или материнских хромосомных перестроек и могут не нести угрозы для здоровья будущего ребенка. Однако существует большое число микроделеционных и микродупликационных синдромов, которые оказывают негативное влияние на течение беременности, развитие плода и здоровье будущего ребенка, редкие анеуплоидии часто приводят к неблагоприятному исходу беременности. Консультирование в таких случаях должно быть основано на оценке клинической значимости конкретного генетического варианта или дополнительной хромосомы [17].

С одной стороны, ранняя пренатальная диагностика позволяет женщине сделать выбор о дальнейшем ведении беременности, подготовить семью к возможным трудностям, рассмотреть возможности лечения и реабилитации [18]. С другой стороны, при отсутствии корректного медико-генетического консультирования возможен рост числа необоснованных аборт, психологических травм (отрицательное влияние на самооценку и взаимоотношения с родителями, стигматизация) [19]. Таким образом, возможность НИПТ определять риск других ХА, а не только частых анеуплоидий, кроме преимуществ несет за собой и дополнительные трудности для врача-генетика при медико-генетическом консультировании.

Существуют различные подходы к решению этой проблемы. Например, предоставление беременной женщине возможности выбора между различными типами теста с разным перечнем анализируемых ХА. Во Франции этот вопрос регулируется на государственном уровне – НИПТ включен в программу пренатального скрининга в качестве теста второй линии, проводится за счет государства, и определяется риск только трисомии хромосомы 21 [20]. В Нидерландах в рамках проекта TRIDENT-2 (Trial by Dutch Laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing) предусмотрено применение НИПТ в качестве теста первой линии, беременные женщины могут выбирать из двух вариантов исследования: НИПТ только на частые трисомии или частые ХА и иные аномалии хромосом (ограничение размера аномалии 10–20 млн п.н.). Определение риска анеуплоидий половых хромосом не предусмотрено ни одним вариантом [21].

Наиболее осторожно происходит интеграция НИПТ в систему здравоохранения в Германии. Там пренатальный скрининг на ХА не включен в меди-

цинское страхование, а стоимость НИПТ может быть компенсирована государством при детальном рассмотрении каждого случая, при этом врач должен оценить психологическое состояние беременной женщины, ее потенциальную реакцию на тот или иной результат теста. Таким образом государство пытается внедрить индивидуальный подход при ведении беременности, ограничить рутинизацию теста, избежать отбора плодов с ХА и евгеники при принятии репродуктивных решений [22].

В большинстве стран мира коммерческие лаборатории предлагают широкую линейку НИПТ от анализа исключительно хромосомы 21 до тестирования всей последовательности ДНК, включая даже некоторые моногенные заболевания. При этом полнота исследования, как правило, коррелирует со стоимостью услуги, причем цена самого дешевого и самого дорогого НИПТ может различаться в несколько раз. Таким образом, происходит ограничение доступности наиболее широких типов теста для менее обеспеченных слоев общества несмотря на то, что с момента начала активного применения стоимость НИПТ стабильно снижается. В данной ситуации при оценке преимуществ и недостатков пациент скорее всего обратит внимание на количество выявляемых аномалий, не принимая во внимание их клиническую значимость и специфичность теста. В конечном итоге, ставя в сравнение исследование, предлагаемое в рамках государственной системы здравоохранения, и «наиболее полные» варианты в частных лабораториях, у пациента возникает логичный вопрос: почему государство предоставляет такой ограниченный формат исследования, когда вопрос касается жизни и здоровья его будущего ребенка, тем самым ограничивая его базовые права человека?

Ответ на этот вопрос пытаются дать профессиональные медицинские сообщества. Американское и Европейское общества генетики человека в 2015 году опубликовали свои рекомендации, согласно которым применение НИПТ целесообразно только для выявления рисков трисомий хромосом 21, 18 и 13 [23]. Также опубликованы рекомендации других профессиональных сообществ – Американской коллегии акушеров и гинекологов и Общества медицины матери и плода. В 2020 году стала доступна уже третья версия практического бюллетеня, в котором проведение НИПТ рекомендовано для оценки риска у плода трисомий хромосом 21, 18 и 13 и нарушений по половым хромосомам всем беременным женщинам вне зависимости от риска, полученного по результатам стандартного пренатального скрининга и/или других факторов риска [24].

С момента расширения возможностей пренатального скрининга ХА семьи чаще стали сталкиваться с проблемой принятия решения о сохранении или прерывании беременности. Предполагается, что на фоне активного применения НИПТ, число ежегодно проводимых исследований будет постоянно расти и послужит причиной снижения рождаемости детей с ХА [25]. По мнению международных медицинских и этических сообществ это может способствовать стигматизации и дискриминации детей с хромосомной патологией [26, 27, 28]. В Российской Федерации согласно Приказу Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» в случае выявления ХА плода беременность может быть прервана по решению пренатального консилиума и с информированного добровольного согласия родителей [29, 30]. Получив результат НИПТ с высоким риском ХА, одни семьи начинают готовиться к рождению ребенка, требующего особого ухода и воспитания, так как за последние десятилетия, благодаря совершенствованию методов хирургического, симптоматического и патогенетического лечения, а также улучшению социальной среды, удалось повысить качество и продолжительность жизни детей с ХА [31]. Другие же делают выбор в пользу прерывания беременности (после подтверждающей диагностики) в надежде в будущем зачать здорового ребенка. Если говорить о прямой дискриминации, родители могут подвергаться осуждению со стороны общества за решение сохранить беременность и родить «особенного» ребенка, который будет отличаться от большинства сверстников, сталкиваться с проблемами социальной адаптации, с большой вероятностью иметь хронические заболевания различных органов и систем [32]. С другой стороны, часть общества, в том числе многие религиозные конфессии, считают аборт неприемлемыми вне зависимости от показаний и возлагают на мать ответственность за смерть или даже убийство ребенка.

Таким образом, вопрос определяемого НИПТ спектра хромосомных нарушений остается открытым, требует комплексного участия в его решении как специалистов генетиков, акушеров-гинекологов, так и специалистов по биоэтике, медицинскому праву, юристов, представителей общественности. Необходимо формирование единых методических рекомендаций и пособий, содержащих алгоритмы действий в различных клинических случаях и персонализированный подход к каждому из них. Также необходимо помнить об автономии репродуктивного выбора паци-

ентки и объяснять при консультировании, что никакое ее решение не может подвергаться осуждению и давлению ни со стороны медицинских работников, ни со стороны любых других членов общества.

Определение пола

Благодаря определению последовательности половых хромосом НИПТ позволяет узнать будущим родителям пол плода, хотя это и не является первичным показанием для проведения исследования. Определение пола доступно с 9-10 недели беременности, а чувствительность и специфичность определения половой принадлежности по данным литературы составляют 98,9% и 99,6% соответственно [33]. При проведении ультразвукового исследования семья также может узнать пол будущего ребенка, но точность, сравнимая с НИПТ, достигается лишь во II триместре беременности (ближе к 18-22 неделе гестации). С 11 недели также возможно определение кариотипа плода при исследовании ворсин хориона молекулярно-генетическими и цитогенетическими методами, однако инвазивная диагностика ассоциирована с высоким риском осложнения беременности, в том числе с ее потерей (менее 1%) [34], и проведение данной процедуры для идентификации пола плода при отсутствии других медицинских показаний не оправдано.

Существует медицинское обоснование определения половой принадлежности плода пренатально, например, носительство X-сцепленного рецессивного заболевания у матери (миодистрофия Дюшенна, гемофилия А и т.д.). Однако в большинстве случаев семья хочет знать пол будущего ребенка для подготовки к рождению и выбору имени. Вместе с тем известны случаи намеренной селекции пола будущего ребенка [35, 36, 37]. С экономической точки зрения ребенок мужского пола в будущем сможет приносить в семью больший доход (особенно это характерно для стран, высоким уровнем развития сельского хозяйства и легкой промышленности, где существует высокая потребность в физическом труде), а девушек часто считают экономическим бременем. В некоторых семьях селекция пола связана с тем, что мальчики могут продолжить фамильный род, в других – с желанием восстановить гендерный баланс среди детей [38, 39].

В некоторых странах, например, в Китае, Индии и Южной Корее, существуют нормативно-правовые акты, запрещающие прерывание беременности по половому признаку [40]. Однако подобные меры могут приводить к росту числа криминальных абортов, про-

водимых некомпетентными лицами, с нарушением стерильности условий и в целом технологии самой процедуры, что может повлечь за собой инвалидизацию, инфекционные осложнения и материнскую смертность. Так, в Индии нелегальные аборт являются причиной материнской смертности в 9-20% случаев. Женщины решаются на эту процедуру по различным причинам: высокая стоимость услуг квалифицированных специалистов, недостаточная осведомленность о процедуре аборта, отсутствие уверенности в конфиденциальности предоставляемой услуги в специализированных учреждениях, трудная географическая доступность для сельского малообеспеченного населения [41]. В 1994 г. Парламентом Индии принят закон, регламентирующий запрет селективного аборта [42] – врачи не могут сообщать родителям пол будущего ребенка, за исключением случаев возможного наличия у плода генетической патологии. С 2015 г. реализуется совместный проект Министерства по делам женщин и детей, Министерства здравоохранения и благосостояния семьи и Министерства образования Индии «The Save the Girl Child. Educate the Girl Child» («The Beti Bachao, Beti Padhao»), направленный на противодействие селективным аборт, повышение уровня грамотности женского населения страны и прекращение пренебрежительного отношения к женщинам Индии [43]. Принятые меры позволили приблизиться к естественному соотношению полов при рождении только сейчас.

До 2005 г. в Китае в связи с государственной демографической политикой «одна семья – один ребенок», семьи, ожидающие пополнение, часто прибегали к «выбору» ребенка мужского пола из экономических соображений, что также привело к смещению соотношения полов при рождении в сторону мужского пола: спустя 25 лет после начала новой демографической программы – 118 мальчиков на 100 девочек вместо естественного показателя 105 на 100 [36, 44]. Ответной мерой стало утверждение закона, предусматривающего запрет определения половой принадлежности плода без медицинской необходимости [45].

В сформировавшемся патриархальном обществе в Южной Корее, где традиционно чтится преемственность поколений, с началом активного применения скринингового ультразвукового исследования беременных также существовала проблема селективных абортов по половому признаку. В 1991-1995 гг. соотношение полов при рождении составляло 116 мальчиков на 100 девочек. Поэтому в 1987 г. вступил в силу аналогичный документам Китая или Индии закон, запрещающий сообщение пола плода пациенткам при

отсутствии связанной с ним генетической патологии. Однако санкции, регламентированные законом, были недостаточно существенными и подразумевали лишь небольшой денежный штраф, что в корне не изменило ситуацию с большим числом селективных абортов. В 1995 г. правительство утвердило более суровые наказания – тюремное заключение сроком до 3 лет, штраф в размере 25000\$ США и лишение медицинской лицензии. Благодаря этим поправкам за период 1996-2000 гг. удалось снизить соотношение полов при рождении до 108 на 100 [46].

В ряде стран Европы также существуют нормативно-правовые акты, запрещающие селекцию пола, например, в Германии запрещено сообщать родителям пол плода до конца 12 недели беременности, а также при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в случае, если это не связано с заболеваниями, сцепленными с полом; селективные аборты строго запрещены законом [47]. В Австрии действуют более категоричные законы, запрещающие в любых случаях выбор пола эмбриона при ВРТ [40].

В России согласно Федеральному закону от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» установлено, что «при использовании вспомогательных репродуктивных технологий выбор пола будущего ребенка не допускается, за исключением случаев возможности наследования заболеваний, связанных с полом», на пренатальном этапе информирование будущих родителей о половой принадлежности их ребенка не запрещено [48].

В большинстве стран вопрос определения половой принадлежности пренатально и информирования родителей о гендере будущего ребенка не регулируется на государственном уровне, что может говорить об отсутствии единого мнения мирового сообщества по этому вопросу с точки зрения биоэтики.

Медико-генетическое консультирование

Поскольку результат НИПТ может влиять на решение женщины о дальнейшей тактике ведения беременности, перед проведением исследования необходимы максимально информативная, доступная и объективная консультация врача-генетика и получение информированного добровольного согласия. При определении высокого риска ХА плода по результатам НИПТ обязательно проведение послетестовой консультации. Сведения об исследовании должны предоставляться пациентам недирективно, т.е. независимо от религиозных, национальных и социально-идеологических

взглядов врача-консультанта. Такая модель общения с беременной женщиной позволяет максимизировать автономию ее выбора в принятии репродуктивных решений [49]. По данным независимых исследований в Испании и Нидерландах женщины, получившие высокий риск синдрома Дауна у плода по результатам пренатального скрининга I триместра и отказавшиеся от подтверждающей диагностики, часто оставались недовольны качеством медико-генетического консультирования из-за оказываемого врачами давления, директивности консультации, непринятия их выбора, неполноценности и недоступности информации о возможностях лечения и реабилитации, в том числе психолого-педагогической, детей с хромосомной патологией [50, 51, 52]. Некоторые авторы рекомендуют схему пренатального скрининга, согласно которой консультация и взятие биоматериала для исследования проводится, в 2 разных визита с целью дать беременной время на принятие решения о проведении исследования [53]. Специалисту необходимо доступно объяснить суть исследования, риски каких заболеваний могут быть выявлены, дать характеристику ХА, их влияния на здоровье и развитие ребенка, сообщить о необходимости проведения инвазивной диагностики в случае положительного результата. Кроме тяжелого морального выбора, женщине необходимо оценить социально-экономические возможности семьи с точки зрения возможности обеспечения ребенку с ХА высокого качества жизни. В ситуации, когда между супругами возникают противоречия в вопросе принятия решения о дальнейшем ведении беременности, последнее слово должно оставаться за женщиной, поскольку именно ей предстоит процедура прерывания беременности или именно ей приходится ухаживать за ребенком с ХА, если будет принято решение о пролонгировании беременности [54].

Отдельно можно выделить проблему прерывания беременности по данным НИПТ при выявлении риска патологии, не угрожающей жизни и здоровью ребенка, с целью «перестраховаться» и обезопасить себя от возможных будущих трудностей [55]. НИПТ является скрининговым исследованием, и на основании исключительно его результата не может приниматься решение о дальнейшей тактике ведения беременности. В случае выявления высокого риска ХА должна быть рекомендована ИПД (необходимо отметить риск прерывания беременности при инвазивном вмешательстве). Стоит отметить и вероятность, как и при любом медицинском исследовании, ложноотрицательных результатов НИПТ в небольшом проценте случа-

ев. Кроме того, подтвержденный ИПД низкий риск по результатам НИПТ не исключает вероятности самопроизвольного аборта, антенатальной гибели плода и пороков развития плода, ассоциированных с патологией, не выявляемой НИПТ (моногенная патология, полиплоидия) или несвязанной с наследственной патологией (внутриутробные инфекции, внутриутробная или интранатальная гипоксия плода). На консультации стоит также обсудить ограничения метода, в случае которых может быть получен недостоверный результат: низкий уровень внеклеточной фетоплацентарной ДНК (ранний срок беременности, высокий индекс массы тела беременной, онкологические заболевания у беременной, терапия стволовыми клетками, переливание крови в анамнезе, иммунная и лучевая терапия, пересадка костного мозга и органов), мозаицизм и многоплодная беременность (3 и более плодов) [56, 57, 58].

При выявлении высокого риска редких анеуплоидий и микроструктурных хромосомных дисбалансов врач должен проинформировать пациентку о важности информации о наличии редких ХА у плода и связанных с ними рисками, о психологических трудностях от пребывания в неведении без подтверждающей диагностики. Вместе с тем нужно предоставить информацию о частоте ложноположительных результатов в отношении данных ХА, клинической значимости находки и риске осложнений при ИПД [49]. На основании этих данных женщина должна определить «соотношение пользы и вреда» от инвазивной диагностики и самостоятельно сделать взвешенный выбор о необходимости процедуры [6, 7, 8].

В настоящее время существует дефицит врачей-генетиков, в связи с чем претестовое консультирование в пренатальной диагностике часто проводится врачами-акушерами-гинекологами. Но такой подход может быть применим только в случае получения ими соответствующей профессиональной подготовки, для чего необходимо утверждение регламентов и алгоритмов проведения подобных консультаций на уровне международных профессиональных сообществ медицины плода и генетики.

Широкое распространение, активное маркетинговое продвижение НИПТ и генетических исследований в целом, снижение стоимости тестов или их компенсация за счет бюджета государства, по мнению специалистов, могут быть источником еще одной этической проблемы – «рутинизации» НИПТ, которая может приводить к снижению качества медико-генетического консультирования.

Сам по себе рост числа исследований не является проблемой, однако ввиду большого потока пациентов врачи могут относиться к исследованию с меньшей ответственностью, не предоставляя информацию об исследовании в должном объеме, пренебрегая получением информированного добровольного согласия. Такое отношение снижает осознанность автономного репродуктивного выбора по причине заранее устанавливаемого врачом алгоритма действий без проработки всех альтернативных вариантов, исходя из того или иного результата НИПТ. Кроме того, в рамках подобного рода консультаций женщина не всегда в состоянии понять, что она имеет право отказаться от любого медицинского вмешательства. Принятие решения о проведении НИПТ должно соответствовать двум критериям – осознанности и добровольности [59]. В Нидерландах, где НИПТ является тестом первой линии, проведено исследование в форме анкетирования для оценки уровня информирования беременных женщин при проведении консультации в I триместре о дальнейшем алгоритме скрининга вне зависимости от группы риска. 75,3% женщин по результатам исследования были полноценно проинформированы и делали выбор в пользу прохождения НИПТ осознанно. Также в анкеты был включен вопрос об оказываемом на беременных давлении со стороны общества и медицинских работников. По данным опроса большая часть делала выбор добровольно, но на 15% женщин из группы отказавшихся от исследования оказывалось давление в пользу согласия на тест [60].

Хотя общедоступность НИПТ является показателем динамического совершенствования в областях науки, высокотехнологического производства и организации здравоохранения, в текущих условиях дефицита кадров необходимо создавать и поддерживать среду, в которой функционирует достаточное количество специалистов, способных осуществлять качественную информационно-консультативную поддержку пациентов [61]. Значимость качественной пред- и послетестовой консультации нельзя недооценивать: предоставление пациентке полного объема сведений об исследовании, вариантов возможного результата и путей дальнейшего ведения беременности является ключом к осознанному и автономному репродуктивному выбору.

Таким образом, медико-генетическое консультирование является важной частью пренатальной диагностики с использованием НИПТ и при ненадлежащем качестве может ставить ряд этических вопросов

как к самому тестированию, так и к пренатальной диагностике в целом.

Заключение

Оценка существующих в настоящее время этических проблем, связанных с включением НИПТ в алгоритм пренатального скрининга, является важным этапом в совершенствовании пренатальной диагностики. Высокая чувствительность и специфичность НИПТ, относительная простота и повышение доступности исследования способствуют его популяризации, в связи с чем к обсуждению и решению возникающих этических проблем необходимо привлекать все заинтересованные стороны для междисциплинарного качественного подхода. Изучение позиций, мотивов и точек зрения самих беременных женщин, а также медицинских работников и специалистов других профессий, в частности юристов, позволит сформировать оптимальный подход к применению НИПТ и создать благоприятную среду для автономных репродуктивных решений.

Литература

1. Liao C., Yin A.H., Peng C.F., et al. Noninvasive prenatal diagnosis of common aneuploidies by semiconductor sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(20):7415-7420.
2. Lo Y.M., Corbetta N., Chamberlain P.F., et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*. 1997;350(9076):485-487.
3. CNN. A blood test before birth could predict your medical destiny – URL: <https://us.cnn.com/2016/03/24/health/dennis-lo-dna-discovery/index.html>.
4. Horn R. NIPT and the concerns regarding 'routinisation'. *Eur J Hum Genet*. 2022;30(6):637-638.
5. Akolekar R., Beta J., Picciarelli G., et al. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):16-26.
6. van Schendel R.V., Kleinveld J.H., Dondorp W.J., et al. Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(12):1345-50.
7. Hill M., Johnson J.-A., Langlois S., et al. Preferences for prenatal tests for Down syndrome: an international comparison of the views of pregnant women and health professionals. *Eur J Hum Genet*. 2015;24(7):968-975.
8. Benachi A., Caffrey J., Calda P., et al. Understanding attitudes and behaviors towards cell-free DNA-based noninvasive prenatal testing (NIPT): a survey of European health-care providers. *Eur J Med Genet*. 2020;63(1):103616.
9. Yu D., Zhang K., Han M., et al. Noninvasive prenatal testing for fetal subchromosomal copy number variations and chromosomal aneuploidy by low-pass whole-genome sequencing. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(6):674.
10. Баранова Е.Е., Беленикин М.С., Жученко Л.А., Ижевская В.Л. Неинвазивные пренатальные тесты: европейские и американ-

- ские рекомендации по применению в клинической практике. Медицинская генетика. 2017;16(8):3-10
11. Papageorgiou E.A., Patsalis P.C. Non-invasive prenatal diagnosis of aneuploidies: new technologies and clinical applications. *Genome Med.* 2012;4(5):46.
 12. Suciú I.D., Toader O.D., Galeva S., Pop L. Non-Invasive Prenatal Testing beyond Trisomies. *J Med Life.* 2019;12(3):221-224.
 13. Lefkowitz R.B., Tynan J.A., Liu T., et al. Clinical validation of a non-invasive prenatal test for genomewide detection of fetal copy number variants. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):227.
 14. Chen Y., Yang F., Shang X., et al. A study on non-invasive prenatal screening for the detection of aneuploidy. *Ginekol Pol.* 2022;93(9):716-720.
 15. Soukhhaphone B., Lindsay C., Langlois S., et al. Non-invasive prenatal testing for the prenatal screening of sex chromosome aneuploidies: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(5):1654.
 16. Оленев А.С., Баранова Е.Е., Сагайдак О.В. и др. Случайные находки при использовании полногеномного неинвазивного пренатального теста: клинические и этические аспекты. *Проблемы репродукции.* 2021;27(1):78-87.
 17. Benn P. Trisomy 16 and trisomy 16 Mosaicism: a review. *Am J Med Genet.* 1998;79(2):121-33.
 18. Badeau M., Lindsay C., Blais J., et al. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD011767.
 19. Clarke A. The genetic testing of children. Working Party of the Clinical Genetics Society (UK). *J Med Genet.* 1994;31(10):785-797.
 20. Perrot A., Horn R. The ethical landscape(s) of non-invasive prenatal testing in England, France and Germany: findings from a comparative literature review. *Eur J Hum Genet.* 2022;30(6):676-681.
 21. van der Meij K.R.M., Sijstermans E.A., Macville M.V.E., et al. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands. *Am J Hum Genet.* 2019;105(6):1091-1101.
 22. Dondorp W., de Wert G., Bombard Y., et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(11):1438-1450.
 23. Rose N.C., Kaimal A.J., Dugoff L., et al. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities. *ACOG Practice Bulletin, Number 226. Obstetrics & Gynecology.* 2020; 136(4):e48-e69.
 24. de Graaf G., Buckley F., Skotko B.G. Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2021;29(3):402-410.
 25. Cavaliere G. Looking into the shadow: the eugenics argument in debates on reproductive technologies and practices. *Monash Bioeth Rev.* 2018;36(1-4):1-22.
 26. Savulescu J., Kahane G. The moral obligation to create children with the best chance of the best life. *Bioethics.* 2009;23(5):274-290.
 27. Zaami S., Orrico A., Signore F., et al. Ethical, Legal and Social Issues (ELSI) Associated with Non-Invasive Prenatal Testing: Reflections on the Evolution of Prenatal Diagnosis and Procreative Choices. *Genes (Basel).* 2021;12(2):204.
 28. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». — URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011130037>
 29. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 3 декабря 2007 г. № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности». — URL: http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&link_id=15&nd=102120553
 30. Zerres K., Rudnik-Schöneborn S., Holzgreve W. Do non-invasive prenatal tests promote discrimination against people with Down syndrome? What should be done? *J Perinat Med.* 2021;49(8):965-971.
 31. Buechner B. German Ethics Council on genetic diagnostics: trend setting? *Eur J Hum Genet.* 2014;22(6):831-832.
 32. Mackie F.L., Hemming K., Allen S., et al. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG.* 2017;124(1):32-46.
 33. Salomon L.J., Sotiriadis A., Wulff C.B., et al. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(4):442-451.
 34. Robitaille M.-C., Chatterjee I. Sex-selective abortions and infant mortality in India: The role of parents' stated son preference. *J Dev Stud.* 2018;54(1):47-56.
 35. Hesketh T., Lu L., Xing Z.W. The consequences of son preference and sex-selective abortion in China and other Asian countries. *CMAJ Open.* 2011;183(12):1374-1377.
 36. Duthé G., Meslé F., Vallin J., et al. High sex ratios at birth in the Caucasus: modern technology to satisfy old desires. *Popul Dev Rev.* 2012;38(3):487-501.
 37. Hesketh T., Xing Z.W. Abnormal sex ratios in human populations: causes and consequences. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(36):13271-13275.
 38. Salame A.A., Nassif J., Ghazeeri G.S., et al. The effect of religious background on the attitude towards sex selection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019;3:100052.
 39. Parliamentary Assembly of the Council of Europe. Committee on Equal Opportunities for Women and Men. Prenatal sex selection. — URL: <https://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-en.asp?fileid=13158=en>.
 40. Sebastian M., Khan M.E., Sebastian D. Unintended pregnancy and abortion in India: Country profile report. 2014.
 41. National Commission for Protection of Child Rights. Pre-Conception & Pre-Natal Diagnostic Techniques Act, 1994. — URL: <https://ruralindiaonline.org/or/library/resource/pre-conception-pre-natal-diagnostic-techniques-act-1994/>
 42. Malik Y. Beti Bachao Beti Padhao Scheme, Haryana: Improvement in sex ratio at birth and other achievements. *Indian Journal of Community and Family Medicine.* 2021;7(1):68.
 43. United Nations. The 2022 Revision of World Population Prospects. — URL: <https://population.un.org/wpp/>.
 44. Bowman-Smart H., Savulescu J., Gyngell C., Mand C., Delatycki M.B. Sex selection and non-invasive prenatal testing: A review of current practices, evidence, and ethical issues. *Prenatal Diagnosis.* 2020;40(4):398-407.
 45. Lee J., Smith J.P. Fertility behaviors in South Korea and their association with ultrasound prenatal sex screening. *SSM Popul Health.* 2017;4:10-16.
 46. Wilhelm M., Dahl E., Alexander H., Brähler E., Stöbel-Richter Y. Ethical attitudes of German specialists in reproductive medicine and legal regulation of preimplantation sex selection in Germany. *PLoS One.* 2013;8(2):e56390.
 47. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». — URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025>
 48. Benn P., Cuckle H., Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(1):15-33.
 49. McCabe L.L., McCabe E.R. Down syndrome: coercion and eugenics. *Genet Med.* 2011;13(8):708-710.

50. Skotko B., Canal Bedia R. Postnatal support for mothers of children with Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2005;43(3):196–212.
51. Korenromp M.J., Page-Christiaens G.C.M.L., van den Bout J., et al. Maternal decision to terminate pregnancy after a diagnosis of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):149.e1-149.e11.
52. Gekas J., Langlois S., Ravitsky V., et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosome abnormalities: review of clinical and ethical issues. *Appl Clin Genet.* 2016;(9):15-26.
53. Ижевская В.Л. Этические проблемы пренатальной диагностики. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2011; 60(3):203-211.
54. Хусаинова Р.И., Ахтямова Е.В., Миннихметов И.Р., Алсынбаева Э.М. Правовые проблемы применения современных методов пренатальной генетической диагностики в России. *Правовое государство: теория и практика.* 2021; 2(64):52-64.
55. Carbone L., Cariati F., Sarno L., et al. Non-Invasive Prenatal Testing: Current Perspectives and Future Challenges. *Genes (Basel).* 2020;12(1):15.
56. Samura O., Okamoto A. Causes of aberrant non-invasive prenatal testing for aneuploidy: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(1):16-20.
57. Harraway J. Non-invasive prenatal testing. *Aust Fam Physician.* 2017;46(10):735-739.
58. Schöne-Seifert B., Junker C. Making use of non-invasive prenatal testing (NIPT): rethinking issues of routinization and pressure. *J Perinat Med.* 2021;49(8):959-964.
59. van der Meij K.R.M., Njio A., Martin L. Routinization of prenatal screening with the non-invasive prenatal test: pregnant women's perspectives. *Eur J Hum Genet.* 2022;30(6):661-668.
60. Lewis C., Hill M., Chitty L.S. Offering non-invasive prenatal testing as part of routine clinical service. Can high levels of informed choice be maintained? *Prenat Diagn.* 2017;37(11):1130-1137.
9. Yu D., Zhang K., Han M., et al. Noninvasive prenatal testing for fetal subchromosomal copy number variations and chromosomal aneuploidy by low-pass whole-genome sequencing. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(6):674.
10. Baranova E.E., Belenikin M.S., Zhuchenko L.A., Izhevskaya V.L. Neinvazivnyye prenatal'nyye testy: yevropeyskiye i amerikanskiye rekomendatsii po primeneniyu v klinicheskoy praktike [Non-invasive prenatal tests: European and American recommendations]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics].* 2017;16(8):3-10. (In Russ.)
11. Papageorgiou E.A., Patsalis P.C. Non-invasive prenatal diagnosis of aneuploidies: new technologies and clinical applications. *Genome Med.* 2012;4(5):46.
12. Suciú I.D., Toader O.D., Galeva S., Pop L. Non-Invasive Prenatal Testing beyond Trisomies. *J Med Life.* 2019;12(3):221-224.
13. Lefkowitz R.B., Tynan J.A., Liu T., et al. Clinical validation of a noninvasive prenatal test for genome-wide detection of fetal copy number variants. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):227.
14. Chen Y., Yang F., Shang X., et al. A study on non-invasive prenatal screening for the detection of aneuploidy. *Ginekol Pol.* 2022;93(9):716-720.
15. Soukkhaphone B., Lindsay C., Langlois S., et al. Non-invasive prenatal testing for the prenatal screening of sex chromosome aneuploidies: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(5):1654.
16. Olenev A.S., Baranova E.E., Sagaydak O.V., et al. Sluchaynyye nakhodki pri ispol'zovanii polnogenomnoye neinvazivnogo prenatal'nogo testa: klinicheskiye i eticheskiye aspekty [Random findings in the use of a whole genome noninvasive prenatal test: clinical and ethical aspects]. *Problemy reproduktivnoy [Russian Journal of Human Reproduction].* 2021;27(1):78-87. (In Russ.)
17. Benn P. Trisomy 16 and trisomy 16 Mosaicism: a review. *Am J Med Genet.* 1998;79(2):121-33.
18. Badeau M., Lindsay C., Blais J., et al. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD011767.
19. Clarke A. The genetic testing of children. Working Party of the Clinical Genetics Society (UK). *J Med Genet.* 1994;31(10):785-797.
20. Perrot A., Horn R. The ethical landscape(s) of non-invasive prenatal testing in England, France and Germany: findings from a comparative literature review. *Eur J Hum Genet.* 2022;30(6):676-681.
21. van der Meij K.R.M., Sistermans E.A., Macville M.V.E., et al. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands. *Am J Hum Genet.* 2019;105(6):1091-1101.
22. Dondorp W., de Wert G., Bombard Y., et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(11):1438-1450.
23. Rose N.C., Kaimal A.J., Dugoff L., et al. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities. *ACOG Practice Bulletin, Number 226. Obstetrics & Gynecology.* 2020; 136(4):e48-e69.
24. de Graaf G., Buckley F., Skotko B.G. Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2021;29(3):402-410.
25. Cavaliere G. Looking into the shadow: the eugenics argument in debates on reproductive technologies and practices. *Monash Bioeth Rev.* 2018;36(1-4):1-22.
26. Savulescu J., Kahane G. The moral obligation to create children with the best chance of the best life. *Bioethics.* 2009;23(5):274-290.
27. Zaami S., Orrico A., Signore F., et al. Ethical, Legal and Social Issues (ELSI) Associated with Non-Invasive Prenatal Testing: Reflections

References

1. Liao C., Yin A.H., Peng C.F., et al. Noninvasive prenatal diagnosis of common aneuploidies by semiconductor sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(20):7415-7420.
2. Lo Y.M., Corbetta N., Chamberlain P.F., et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997;350(9076):485-487.
3. CNN. A blood test before birth could predict your medical destiny – URL: <https://us.cnn.com/2016/03/24/health/dennis-lo-dna-discovery/index.html>.
4. Horn R. NIPT and the concerns regarding 'routinisation'. *Eur J Hum Genet.* 2022;30(6):637-638.
5. Akolekar R., Beta J., Picciarelli G., et al. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):16-26.
6. van Schendel R.V., Kleinveld J.H., Dondorp W.J., et al. Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(12):1345–50.
7. Hill M., Johnson J.-A., Langlois S., et al. Preferences for prenatal tests for Down syndrome: an international comparison of the views of pregnant women and health professionals. *Eur J Hum Genet.* 2015;24(7):968–975.
8. Benachi A., Caffrey J., Calda P., et al. Understanding attitudes and behaviors towards cell-free DNA-based noninvasive prenatal testing (NIPT): a survey of European health-care providers. *Eur J Med Genet.* 2020;63(1):103616.

- on the Evolution of Prenatal Diagnosis and Procreative Choices. *Genes* (Basel). 2021;12(2):204.
28. Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.10.2020 №1130n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilyu «akusherstvo i ginekologiya» [Order of the Ministry of Health of Russia dated October 20, 2020 No. 1130n «On approval of the Procedure for providing medical care in the field of obstetrics and gynecology»] – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011130037> (In Russ.)
 29. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF ot 3 dekabrya 2007 g. № 736 «Ob utverzhdenii perechnya meditsinskikh pokazaniy dlya iskusstvennogo preryvaniya beremennosti» [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of December 3, 2007 No. 736 «On approval of the list of medical indications for artificial termination of pregnancy»]– URL: http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&link_id=15&nd=102120553 (In Russ.)
 30. Zerres K., Rudnik-Schöneborn S., Holzgreve W. Do non-invasive prenatal tests promote discrimination against people with Down syndrome? What should be done? *J Perinat Med*. 2021;49(8):965-971.
 31. Buechner B. German Ethics Council on genetic diagnostics: trend setting? *Eur J Hum Genet*. 2014;22(6):831-832.
 32. Mackie F.L., Hemming K., Allen S., et al. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG*. 2017;124(1):32-46.
 33. Salomon L.J., Sotiriadis A., Wulff C.B., et al. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(4):442-451.
 34. Robitaille M.-C., Chatterjee I. Sex-selective abortions and infant mortality in India: The role of parents' stated son preference. *J Dev Stud*. 2018;54(1):47-56.
 35. Hesketh T., Lu L., Xing Z.W. The consequences of son preference and sex-selective abortion in China and other Asian countries. *CMAJ Open*. 2011;183(12):1374-1377.
 36. Duthé G., Meslé F., Vallin J., et al. High sex ratios at birth in the Caucasus: modern technology to satisfy old desires. *Popul Dev Rev*. 2012;38(3):487-501
 37. Hesketh T., Xing Z.W. Abnormal sex ratios in human populations: causes and consequences. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(36):13271-13275.
 38. Salame A.A., Nassif J., Ghazeeri G.S., et al. The effect of religious background on the attitude towards sex selection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019;3:100052.
 39. Parliamentary Assembly of the Council of Europe. Committee on Equal Opportunities for Women and Men. Prenatal sex selection. - URL: <https://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-en.asp?fileid=13158=en>.
 40. Sebastian M., Khan M.E., Sebastian D. Unintended pregnancy and abortion in India: Country profile report. 2014.
 41. National Commission for Protection of Child Rights. Pre-Conception & Pre-Natal Diagnostic Techniques Act, 1994. – URL: <https://ruralindiaonline.org/or/library/resource/pre-conception-pre-natal-diagnostic-techniques-act-1994/>
 42. Malik Y. Beti Bachao Beti Padhao Scheme, Haryana: Improvement in sex ratio at birth and other achievements. *Indian Journal of Community and Family Medicine*. 2021;7(1):68.
 43. United Nations. The 2022 Revision of World Population Prospects. – URL: <https://population.un.org/wpp/>.
 44. Bowman-Smart H., Savulescu J., Gyngell C., Mand C., Delatycki M.B. Sex selection and non-invasive prenatal testing: A review of current practices, evidence, and ethical issues. *Prenatal Diagnosis*. 2020;40(4):398–407.
 45. Lee J., Smith J.P. Fertility behaviors in South Korea and their association with ultrasound prenatal sex screening. *SSM Popul Health*. 2017;4:10-16.
 46. Wilhelm M., Dahl E., Alexander H., Brähler E., Stöbel-Richter Y. Ethical attitudes of German specialists in reproductive medicine and legal regulation of preimplantation sex selection in Germany. *PLoS One*. 2013;8(2):e56390.
 47. Federal'nyy zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii» [Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ «On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation.»] – URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025> (In Russ.)
 48. Benn P., Cuckle H., Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(1):15-33.
 49. McCabe L.L., McCabe E.R. Down syndrome: coercion and eugenics. *Genet Med*. 2011;13(8):708-710.
 50. Skotko B., Canal Bedia R. Postnatal support for mothers of children with Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2005;43(3):196–212.
 51. Korenromp M.J., Page-Christiaens G.C.M.L., van den Bout J., et al. Maternal decision to terminate pregnancy after a diagnosis of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):149.e1-149.e11.
 52. Gekas J., Langlois S., Ravitsky V., et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosome abnormalities: review of clinical and ethical issues. *Appl Clin Genet*. 2016;(9):15-26.
 53. Izhevskaya V.L. Eticheskiye problemy prenatal'noy diagnostiki [Ethical problems of prenatal diagnosis]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2011; 60(3):203-211. (In Russ.)
 54. Khusainova R.I., Akhtyamova E.V., Minniakhmetov I.R., Alsynbaeva E.M. Pravovyye problemy primeneniya sovremennykh metodov prenatal'noy geneticheskoy diagnostiki v Rossii [Legal problems of applying modern methods for prenatal genetic diagnostics in Russia]. *Pravovoye gosudarstvo: teoriya i praktika* [The rule-of-law state: theory and practice]. 2021; 2(64):52-64. (In Russ.)
 55. Carbone L., Cariati F., Sarno L., et al. Non-Invasive Prenatal Testing: Current Perspectives and Future Challenges. *Genes* (Basel). 2020;12(1):15.
 56. Samura O., Okamoto A. Causes of aberrant non-invasive prenatal testing for aneuploidy: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(1):16-20.
 57. Harraway J. Non-invasive prenatal testing. *Aust Fam Physician*. 2017;46(10):735-739.
 58. Schöne-Seifert B., Junker C. Making use of non-invasive prenatal testing (NIPT): rethinking issues of routinization and pressure. *J Perinat Med*. 2021;49(8):959-964.
 59. van der Meij K.R.M., Njio A., Martin L. Routinization of prenatal screening with the non-invasive prenatal test: pregnant women's perspectives. *Eur J Hum Genet*. 2022;30(6):661-668.
 60. Lewis C., Hill M., Chitty L.S. Offering non-invasive prenatal testing as part of routine clinical service. Can high levels of informed choice be maintained? *Prenat Diagn*. 2017;37(11):1130-1133