Определение частоты носительства мутаций в генах CFTR, PAH, GALT и GJB2 среди 2168 индивидов без клинических признаков наследственных заболеваний

Зобкова Г.Ю.¹, Кадочникова В.В.², Абрамов Д.Д.², Донников А.Е.³, Демикова Н.С.¹

1 — ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России
125993 г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

2 — ООО «НПФ ДНК-Технология»
115478, Москва, Каширское ш., д. 24

3 — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова»
117997 г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Цель: оценка частоты гетерозиготного носительства мутаций в генах CFTR, PAH, GALT и GJB2 среди здоровых индивидов.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 1000 доноров крови, проживающих в Москве и 1168 сотрудников ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», проживающих в Москве и Московской области. У всех участников исследования отсутствовали клинические проявления наследственных заболеваний. Молекулярно-генетическое исследование образцов проводили путём анализа наиболее частых мутаций в генах CFTR, PAH, GALT и GJB2 с применением технологии real-time PCR

Результаты. При генотипировании были выявлены 46 носителей мутаций в гене CFTR, 63 носителя мутаций в гене PAH, 12 носителей мутаций в гене GALT и 74 носителя мутации в гене GJB2. Кроме того, в 3 случаях было установлено сочетанное носительство мутаций: CFTR: F508del + GALT: Q188R; CFTR: c.2374G>A (21kb) + GJB2: 35delG; GJB2: 35delG + GALT: Q188R.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте носительства мутаций в исследуемых генах в обследованной выборке. Таким образом, имеются предпосылки для диагностики носительства мутаций, приводящих к наиболее частым аутосомно-рецессивным заболеваниям в популяции. Подобные исследования могут стать эффективным инструментом для профилактики наследственной патологии в семьях носителей мутаций.

Ключевые слова: носительство мутаций в генах наследственных заболеваний, муковисцидоз, фенилкетонурия, галактоземия, нейросенсорная тугоухость.

Для цитирования: Зобкова Г.Ю., Кадочникова В.В., Абрамов Д.Д., Донников А.Е., Демикова Н.С. Определение частоты носительства мутаций в генах CFTR, PAH, GALT и GJB2 среди 2168 индивидов без клинических признаков наследственных заболеваний. *Медицинская генетика* 2019; 18(10): 30-35.

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.10.30-35

Автор для корреспонденции: Зобкова Гаухар Юрьевна, e-mail: zobkova.dna@gmail.com

Финансирование. Исследование было выполнено за счет средств ООО «НПФ ДНК-Технология».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 30.10.2019

Determination of the carrier frequency of mutations in the CFTR, PAH, GALT and GJB2 genes among 2168 individuals without clinical signs of hereditary diseases

Zobkova G.Yu.¹, Kadochnikova V.V.², Abramov D.D.², Donnikov A.E.³, Demikova N.S.¹

1 — Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare
Moscow, Russia

2 — DNA-Technology LLC
Moscow, Russia

3 — Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Moscow, Russia

The study aim was to assess the frequency of heterozygous carriage of mutations in the CFTR, PAH, GALT, and GJB2 genes among healthy individuals.

Materials and methods. The study involved 1000 blood donors living in Moscow and 1168 employees of the FSBI Research center for obstetrics gynecology and perinatology MOH Russia, living in Moscow and the Moscow region. All participants in the study did not have clinical manifestations of hereditary diseases. Molecular genetic studies of the samples were carried out by analyzing the most frequent mutations in the CFTR, PAH, GALT and GJB2 genes, using real-time PCR technology

Results. 46 carriers of mutations in the CFTR gene, 63 carriers of mutations in the PAH gene, 12 carriers of mutations in the GALT gene and 74 carriers of mutations in the GJB2 gene were identified. In addition, in 3 cases, a combined carriage of mutations was

found: CFTR: F508del + GALT: Q188R; CFTR: dele2.3 (21kb) + GJB2: 35delG; GJB2: 35delG + GALT: Q188R.

Conclusion. The data obtained indicate a fairly high level of carriage of the studied diseases. Thus, there are prerequisites and opportunities for diagnosing the carriage of the most common autosomal recessive diseases in the population. Such studies can be an effective tool for the prevention of hereditary pathologies and reduce the incidence of diseases.

For citation: Zobkova G.Yu., Kadochnikova V.V., Abramov D.D., Donnikov A.E., Demikova N.S. Determination of the carrier frequency of mutations in the *CFTR*, *PAH*, *GALT* and *GJB2* genes among 2168 individuals without clinical signs of hereditary diseases. *Medical genetics* 2019; 18(10): 30-35. [In Rus]. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.10.30-35

Corresponding author. Zobkova Gaukhar, e-mail: zobkova.dna@gmail.com

Funding. The study was carried out at the expense of DNA-Technology LLC.

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

Accepted: 30.10.2019

Введение

При аутосомно-рецессивном наследовании генетических заболеваний больной ребенок рождается у двух фенотипически здоровых носителей мутантного аллеля. Риск рождения больного ребенка в браке двух носителей мутаций высокий и для каждой беременности он составляет 25%. При этом чаще всего, учитывая малочисленность современных семей, отсутствуют анамнестические признаки, позволяющие заподозрить такое носительство. В большинстве случаев единственным методом, позволяющим выявить гетерозиготных носителей, является генетическое тестирование. На данный момент зарегистрировано более 1900 заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования. И хотя каждое из этих заболеваний встречается довольно редко, в совокупности они затрагивают миллионы людей во всем мире и занимают почти 20% в структуре детской смертности [1–3]. Учитывая эти данные, Всемирная организация здравоохранения рекомендовала проводить скрининг носительства наиболее распространенных аутосомно-рецессивных заболеваний [4].

Во многих странах обсуждается вопрос о внедрении скрининга носительства на государственном уровне. В настоящее время подобная практика, в основном, нацелена на группы высокого риска. Известно, что некоторые наследственные болезни чаще встречаются в определенных популяциях или этнических группах. Например, болезнь Тея-Сакса чаще встречается среди евреев-ашкенази, β -талассемия — в странах Средиземноморья. Уже в начале 70-х годов были внедрены программы прекоцепционного скрининга носительства болезни Тея-Сакса среди евреев-ашкенази в США, Австралии и других странах. С этого времени более 1,4 миллиона человек во всем мире прошли добровольный скрининг на определение носительства мутантного гена болезни Тея-Сакса, было выявлено

более 1400 пар гетерозиготных носителей с высоким риском болезни у потомства. Благодаря пренатальному тестированию предотвращено более 600 случаев этого фатального нейродегенеративного заболевания. Считается, что в Соединенных Штатах Америки и Канаде частота этого заболевания среди еврейского населения сократилась более чем на 90% [5]. Скрининг на β -талассемию проводится в странах Средиземноморья [6]. В США исследование на носительство мутаций гена *CFTR* предлагается всем лицам репродуктивного возраста вне зависимости от семейного анамнеза [7,8]. Есть данные, что проведение скрининга носительства на муковисцидоз связано со снижением частоты заболевания в Великобритании, Соединенных Штатах Америки и Италии [9–11].

Для жителей Российской Федерации характерна высокая распространенность муковисцидоза, фенилкетонурии, галактоземии и нейросенсорной тугоухости. Муковисцидоз обусловлен мутацией гена *CFTR* и характеризуется поражением желез внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, а также бесплодием у мужчин [12]. Фенилкетонурия (ген *PAH*) характеризуется нарушением аминокислотного обмена — накоплением в организме фенилаланина и его токсических продуктов, что приводит к тяжёлому поражению ЦНС, в частности, к нарушению умственного развития, если пациенты не получают своевременно терапию [13, 14]. Галактоземия обусловлена мутацией в гене *GALT* и характеризуется нарушением обмена галактозы, что может привести к катаракте, циррозу печени, сепсису, задержке психического развития [15]. В этиологии одной из форм нейросенсорной тугоухости играет роль мутация гена *GJB2*, кодирующего трансмембранный белок коннексин 26, который участвует в образовании межклеточ-

ных контактов в тканях внутреннего уха (эти контакты отвечают за передачу сигналов между клетками, участвующими в восприятии звука) [16]. Существуют данные о статистически значимом снижении всех показателей качества жизни детей с данными заболеваниями по сравнению со здоровыми [17,18]. Помимо снижения качества жизни самого пациента, болезнь оказывает значительное влияние и на членов его семьи [19].

Поскольку для всех указанных заболеваний известна генетическая причина, это может быть использовано для диагностики заболевания, для неонатального скрининга, а также выявления гетерозиготного носительства. Для снижения затрат на скрининг носительства этих заболеваний может быть предложено исследование только «мажорных» мутаций. Термин «мажорная» мутация употребляется по отношению к мутации, которая встречается наиболее часто в данной популяции. Примерами частых мутаций являются *delF508* при муковисцидозе, *R408W* при фенилкетонурии. Небольшое количество мажорных мутаций, определяющих большую часть случаев заболевания, позволяет в качестве технологической платформы для молекулярно-генетического исследования использовать метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), как наиболее простой и доступный для массового скрининга [20,21].

Несмотря на высокую частоту заболеваний, тяжелые последствия и доступную диагностику, в настоящее время в России исследование на носительство остается прерогативой коммерческих организаций, на государственном же уровне никаких рекомендаций, направленных на развитие данного направления, не существует.

Целью данного исследования была оценка частоты гетерозиготного носительства мутаций в генах *CFTR*, *PAH*, *GALT* и *GJB2* в выборке здоровых жителей г. Москвы и Московской области.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 1000 доноров крови, проживающих в Москве и 1168 сотрудников ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», проживающих в Москве и Московской области. У всех участников исследования отсутствовали клинические проявления наследственных заболеваний. От всех участников было получено информированное согласие. В качестве биоматериала для исследования была использована периферическая кровь.

Молекулярно-генетическое исследование образцов проводили методом анализа наиболее частых мутаций в генах *CFTR*, *PAH*, *GALT* и *GJB2*, с применением технологии real-time PCR на амплификаторе

DTprime («НПО ДНК-Технология», Россия). В качестве подтверждающего метода проводили выборочное автоматическое секвенирование ДНК по Сэнгеру с применением автоматического секвенатора ABI PRISM® 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Во всех случаях были получены идентичные результаты генотипирования.

Результаты

Проведено молекулярно-генетическое исследование для выявления в когорте 2168 индивидов наиболее часто встречающихся мутаций: 11 мутаций в гене *CFTR* — *F508del*, *dele 2,3* (21kb), *E92K*, *1677delTA*, *L138ins*, *R117H*, *3849+10kbC>T*, *G542X*, *W1282X*, *N1303K*, *3944delGT*; 11 мутаций в гене *PAH* — *R158Q*, *R252W*, *R261Q*, *R261X*, *E280K*, *P281L*, *IVS10nt546*, *R408W*, *IVS12+1G>A*, *Y414C*, *IVS4+5G>T*; 1 мутации в гене *GALT* — *Q188R* и 1 мутации в гене *GJB2* — *35delG*.

При генотипировании были выявлены 46 носителей мутаций в гене *CFTR*, 63 носителя мутаций в гене *PAH*, 12 носителей мутаций в гене *GALT* и 74 носителя мутации в гене *GJB2*. Кроме того, в 3 случаях было установлено сочетанное носительство мутаций: *CFTR: F508del + GALT:Q188R*; *CFTR:dele2,3* (21kb) + *GJB2:35delG*; *GJB2:35delG + GALT:Q188R*. Полученные результаты представлены в **таблицах 1 и 2**.

В результате обширного исследования были определены частоты носительства генов наиболее распространенных аутосомно-рецессивных заболеваний на территории Российской Федерации среди индивидов без клинических проявлений наследственных заболеваний: муковисцидоза, фенилкетонурии, галактоземии и нейросенсорной тугоухости. Всего среди 2168 человек было обнаружено 192 носителя мутаций (частота в выборке составила 8,86%). Среди них было выявлено 3 случая сочетанного носительства: *CFTR: F508del + GALT: Q188R*; *CFTR: dele2,3* (21kb) + *GJB2: 35delG*; *GJB2: 35delG + GALT: Q188R*.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что практически каждый 9-й человек, проживающий в г.Москве и Московской области, является носителем хотя бы одной мутации исследуемых заболеваний. А учитывая тот факт, что использованный метод не позволяет выявлять все патогенные мутации в исследованных генах (например, доля детектируемых мутаций в гене *CFTR* при у больных муковисцидозом в России составляет всего 72,19% [22]), то вероятность носительства может оказаться выше.

Расчетные данные свидетельствуют, что частота муковисцидоза в России — 1:8000-12000 новорожденных [12]. При такой частоте заболевания ожидаемая ча-

Таблица 1

Мутации в генах *CFTR* и *PAH* среди 2168 здоровых индивидов

Мутация в гене <i>CFTR</i>	Гетерозиготы (число/процент)	Мутация в гене <i>PAH</i>	Гетерозиготы (число/процент)
F508del	27	R408W	50
R117H	6	R158Q	2
N1303K	3	R261Q	2
3849+10kb C>T	6	Y414C	1
dele2,3(21kb)	2	IVS4+5 G>T	3
E92K	1	IVS10nt546	2
L138ins	1	R252W	1
W1282X	0	R261X	0
G542X	0	E280K	1
I677delTA	0	P281L	0
3944delGT	0	IVS12+1 G>A	1
Всего гетерозигот	46 (2,12%)	Всего гетерозигот	63 (2,9%)

Таблица 2

Мутации в генах *GALT* и *GJB2* среди 2168 здоровых индивидов.

Мутация в гене <i>GALT</i>	Гетерозиготы (число и процент)	Мутация в гене <i>GJB2</i>	Гетерозиготы (число и процент)
Q188R	12 (0,55%)	35delG	74 (3,41%)

стота носительства мутаций в гене *CFTR* согласно закону Харди-Вайнберга должна составлять около 1/51 [23]. По результатам нашего исследования с поправкой на информативность панели, равной 72,19%, частота носительства составила 1/34, что несколько выше ожидаемого.

Схожая ситуация наблюдается и в случае в фенилкетонурии. Так, ожидаемая частота носительства при частоте заболевания 1/7000, [13] будет составлять около 1/43. По результатам исследования частота носительства (при информативности панели в 78,9%) [24] составляла 1/34.

В случае с галактоземией и нейросенсорной тугоухостью ожидаемая частота носительства (1/71 и 1/16) выше, чем частота, установленная в нашем исследовании (1/185 и 1/29). Необходимо проведение дальнейших исследований с большим числом диагностируемых мутаций, ассоциированных с данными заболеваниями.

Таким образом, учитывая полученные данные о достаточно высокой частоте носительства мутаций, имеются предпосылки для внедрения диагностики носительства наиболее частых аутосомно-рецессивных заболеваний в популяции. Подобные исследования могут

стать эффективным инструментом для профилактики наследственной патологии в семьях носителей.

Список литературы

1. Bell C.J., Dinwiddie D.L., Neil A., Miller N. A. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. *Science Translational Medicine*. 2011; 65 (3): 65ra4. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001756
2. Kingsmore S.F. Next-generation community genetics for low- and middle-income countries. *Genome Medicine*. 2012; 3 (4): 25
3. Srinivasan B.S., Evans E.A., Flannick J. A universal carrier test for the long tail of Mendelian disease. *Reproductive Biomedicine Online*. 2010; 4 (21): 537–551
4. Community genetics services: report of a WHO consultation on community genetics in low- and middle-income countries [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44532> (дата обращения: 05.08.2019)
5. Kaback M.M. Population-based genetic screening for reproductive counseling: the Tay-Sachs disease model. *Eur J Pediatr*. 2000; 159 Suppl 3: S192–S195
6. Cousens N.E., Gaff C.L., Metcalfe S.A. Carrier screening for Beta-thalassaemia: a review of international practice. *European Journal of Human Genetics*. 2010; № 10 (18): 1077–1083
7. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics ACOG Committee Opinion No. 486: Update on carrier screening for cystic fibrosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2011; 4 (117): 1028–1031

8. Watson M.S. Cutting G.R, Desnick R.J. Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*. 2004; 5 (6): 387–391
9. Castellani C., Picci L., Tamanini A. Association between carrier screening and incidence of cystic fibrosis. *JAMA*. 2009; 23 (302): 2573–2579
10. Influence of five years of antenatal screening on the paediatric cystic fibrosis population in one region. PubMed NCBI [Электронный ресурс]. *Режим доступа*: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9623398> (дата обращения: 05.08.2019)
11. Stafler P., Mei-Zahav M., Wilschanski M. The impact of a national population carrier screening program on cystic fibrosis birth rate and age at diagnosis: Implications for newborn screening. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016; 4 (15): 460–466
12. Петрова Н.В., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Поляков А.В., Иващенко Т.Э., Павлов А.Е., Зинченко Р.А., Гинтер Е.К., Куцев С.И., Одиноква О.Н., Назаренко Л.П., Капранов Н.И., Шерман В.Д., Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Гембицкая Т.Е., Ильенкова Н.А., Каримова И.П., Мерзлова Н.Б., Намазова-Баранова Л.С., Неретина А.Ф., Никонова В.С., Орлов А.В., Протасова Т.А., Семькин С.Ю., Сергиенко Д.Ф., Симонова О.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе». *Медицинская генетика*. 2016; 15(11):29–45.
13. Баранов А.А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с фенилкетонурией и нарушениями обмена тетрагидробиоптерина. Союз педиатров России. Клинические рекомендации. 2015. [Электронный ресурс]. *Режим доступа*: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_fen.pdf (дата доступа 19.05.2019)
14. Бушуева Т. В. Современный взгляд на проблему фенилкетонурии у детей: диагностика, клиника, лечение. *Вопр. соврем. педиатр.* 2010; 9 (1): 157–160
15. Баранов А.А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с галактоземией. 2016. [Электронный ресурс]. *Режим доступа*: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_gal.pdf (дата обращения 19.05.2019)
16. Близнец Е.А., Галкина В.А., Матюшенко Г.Н., Поляков А.В., Маркова Т.Г., Кисина А.Г. Изменения в гене коннексина 26 (GJB2) при нарушениях слуха у российских пациентов: результаты многолетней молекулярной диагностики наследственной несиндромальной тугоухости. *Генетика*. 2012; 48 (1): 101–112
17. Бушуева Т.В., Винярская И. В., Оценка качества жизни детей, больных фенилкетонурией. *Вестник РАМН*. 2014; 11: 12
18. W. de Jong, Kaptein A.A, van der Schans C.P. Quality of life in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1997; 23(2):95–100
19. Мазурова Н.В. Семья и болезнь ребенка: вопросы психологической адаптации. Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии: сб. ст. по матер. XXXI междунар. науч.-практ. конф. № 31. – Новосибирск: СибАК, 2013
20. Никифорова А.И., Абрамов Д.Д., Зобкова Г.Ю., Горяинова А.В., Семькин С.Ю. Определение мутаций гена CFTR у детей с муковисцидозом. *Вестник Российского Государственного Медицинского Университета*. 2018; 3: 35–41
21. Никифорова А.И., Абрамов Д.Д., Кадочникова В.В., Зобкова Г.Ю. Определение частоты встречаемости мутаций в гене РАН с применением комбинации технологий ПЦР «в реальном времени» и высокопроизводительного секвенирования у больных фенилкетонурией московского региона. *Вестник Российского Государственного Медицинского Университета*. 2017; 4. С. 38–44
22. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. Под редакцией А. Ю. Воронковой, Е. Л. Амелиной, Н. Ю. Каширской, Е. И. Кондратьевой, С. А. Красовского, М. А. Стариновой, Н. И. Капранова. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2019, 68 с.
23. Баранов А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом) 2016. [Электронный ресурс]. *Режим доступа*: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_mv.pdf (дата обращения: 19.05.2019)
24. Гундорова П., Кузнецова И. А., Куцев С. И., Голихина Т. А., Аксянова Х. Ф., Ненашева С. А., Круглова О. В., Никитина Н. В., Курилова В. И., Алферова И. П., Буянова Г. В., Поляков А. В. Результаты программы генотипирования больных фенилкетонурией и гиперфенилаланинемией. *Медицинская генетика*. 2018; 17 (12):14–24

References

1. Bell C.J., Dinwiddie D.L, Neil A. Miller N. A. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. *Science Translational Medicine*. 2011; 65 (3): 65ra4. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001756
2. Kingsmore S.F. Next-generation community genetics for low- and middle-income countries. *Genome Medicine*. 2012; 3 (4): 25
3. Srinivasan B.S. Evans E.A, Flannick J. A universal carrier test for the long tail of Mendelian disease. *Reproductive Biomedicine Online*. 2010; 4 (21): 537–551
4. Community genetics services: report of a WHO consultation on community genetics in low- and middle-income countries [Электронный ресурс]. *Режим доступа*: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44532> (дата обращения: 05.08.2019)
5. Kaback M.M. Population-based genetic screening for reproductive counseling: the Tay-Sachs disease model. *Eur J Pediatr*. 2000; 159 Suppl 3: S192–S195
6. Cousins N.E., Gaff C.L, Metcalfe S.A. Carrier screening for Beta-thalassaemia: a review of international practice. *European Journal of Human Genetics*. 2010; № 10 (18): 1077–1083
7. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics ACOG Committee Opinion No. 486: Update on carrier screening for cystic fibrosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2011; 4 (117): 1028–1031
8. Watson M.S. Cutting G.R, Desnick R.J. Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*. 2004; 5 (6): 387–391
9. Castellani C., Picci L., Tamanini A. Association between carrier screening and incidence of cystic fibrosis. *JAMA*. 2009; 23 (302): 2573–2579
10. Influence of five years of antenatal screening on the paediatric cystic fibrosis population in one region. PubMed NCBI [Электронный ресурс]. *Режим доступа*: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9623398> (дата обращения: 05.08.2019)
11. Stafler P., Mei-Zahav M., Wilschanski M. The impact of a national population carrier screening program on cystic fibrosis birth rate and age at diagnosis: Implications for newborn screening. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016; 4 (15): 460–466
12. Petrova N.V., Kondratyeva E.I., Krasovsky S.A., Polyakov A.V., Ivashchenko T.E., Pavlov A.E., Zinchenko R.A., Ginter E.K., Kutsev S.I., Odinokova O.N., Nazarenko L.P., Kapranov N.I., Sherman V.D., Amelina E.L., Asherova I.K., Gembitskaya T.E., Ilyenkova N.A., Karimova I.P., Merzlova N.B., Namazova-Baranova L.S., Neretina A.F., Nikonova V.S., Orlov A.V., Protasova T.A., Semykin S.Y., Sergienko D.F., Simonova O.I., Shabalova L.A., Kashirskaya N.Y. Proyeckt natsional'nogo konsensusa «Mukovistsidoz: opredeleniye, diagnosticheskiye kriterii, terapiya» Razdel «Genetika mukovistsidoza. Molekulyarno-geneticheskaya diagnostika pri mukovistsidoze».[National

- Consensus Project «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment» Section «Genetics of Cystic Fibrosis. Molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis». *Meditsinskaya genetika* [Medical Genetics]. 2016; 15(11):29–45. (In Russ.)
13. Baranov A.A. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s fenilketonuriy i narusheniyami obmena tetrahydrobiopterina. [Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with phenylketonuria and metabolic disorders of tetrahydrobiopterin]. 2015. [Electronic resource]. URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_fen.pdf (date of the application 19.05.2019) (In Russ.)
 14. Bushueva T. V. Sovremennyy vzglyad na problemu fenilketonurii u detey: diagnostika, klinika, lechenie. [A modern look at the problem of phenylketonuria in children: diagnosis, clinic, treatment]. *Vopr. sovrem. pediatri*. [Questions of modern pediatrics] 2010; 9 (1): 157–160 (In Russ.)
 15. Baranov A.A. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s galaktozemiei. [Federal Clinical Guidelines for the Care of Children with Galactosemia] 2016. [Electronic resource]. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_gal.pdf (date of the application 19.05.2019) (In Russ.)
 16. Bliznets E.A., Galkina V.A., Matyushenko G.N., Polyakov A.V., Markova T.G., Kisina A.G. Izmeneniya v gene konneksina 26 (GJB2) pri narusheniyakh slukha u rossiyskikh patsientov: rezul'taty mnogoletney molekulyarnoy diagnostiki nasledstvennoy nesindromal'noy tugoukhosti. [Changes in the connexin 26 gene (GJB2) in hearing impairment in Russian patients: results of many years of molecular diagnosis of hereditary non-syndromic hearing loss]. *Genetika*. [Genetics] 2012; 48(1):101–112 (In Russ.)
 17. Bushueva T.V., Vinyarskaya I. V., Otsenka kachestva zhizni detey, bol'nykh fenilketonuriy. [Assessment of the quality of life of children with phenylketonuria] *Vestnik RAMN*. [Annals of the Russian academy of medical sciences] 2014; 11:12 (In Russ.)
 18. W. de Jong, Kaptein A.A., van der Schans C.P. Quality of life in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1997; 23(2):95–100
 19. Mazurova N.V. Sem'ya i bolezni' rebenka: voprosy psikhologicheskoy adaptatsii. Lichnost', sem'ya i obshchestvo: voprosy pedagogiki i psikhologii. [Family and illness of the child: questions of psychological adaptation. Person, family and society: issues of pedagogy and psychology] *Sb. st. po mater. XXXI mezhdunar. nauch.-prakt. konf. № 31*. [Materials of the XXXI int. scientific and practical conference] Novosibirsk: SibAK, 2013 (In Russ.)
 20. Nikiforova A.I., Abramov D.D., Zobkova G.Yu., Goryainova A.V., Semykin S.Yu. Opredelenie mutatsiy gena CFTR u detey s mukovistsidozom. [Determination of CFTR gene mutations in children with cystic fibrosis] *Vestnik Rossiyskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. [Bulletin of the Russian State Medical University]. 2018; 3: 35–41 (In Russ.)
 21. Nikiforova A.I., Abramov D.D., Kadochnikova V.V., Zobkova G.Yu. Opredelenie chastoty vstrechaemosti mutatsiy v gene PAH s primeneniem kombinatsii tekhnologiy PTsR «v real'nom vremeni» i vysokoproizvoditel'nogo sekvenirovaniya u bol'nykh fenilketonuriy moskovskogo regiona. [Determination of the frequency of mutations in the PAH gene using a combination of real-time PCR technologies and high-throughput sequencing in patients with phenylketonuria in the Moscow region] *Vestnik Rossiyskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. [Bulletin of the Russian State Medical University]. 2017; 4: 38–44 (In Russ.)
 22. Registr bol'nykh mukovistsidozom v Rossiyskoy Federatsii. 2017 god. [Register of cystic fibrosis patients in the Russian Federation. 2017] Pod redaktsiei A. Yu. Voronkovoy, E. L. Amelinoy, N. Yu. Kashirskoy, E. I. Kondrat'evoy, S. A. Krasovskogo, M. A. Starinovoy, N. I. Kapranova. – M.: ID «MEDPRAKTIKA-M», 2019, 68 p. (In Russ.)
 23. Baranov A. A. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s kistozyom fibrozom (mukovistsidozom) [Federal clinical guidelines for the provision of medical care for children with cystic fibrosis] 2016. [Electronic resource]. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_mv.pdf (date of the application: 19.05.2019) (In Russ.)
 24. Gundorova P., Kuznetsova I. A., Kutsev S. I., Golikhina T. A., Aksyanova Kh. F., Nenasheva S. A., Kruglova O. V., Nikitina N. V., Kurilova V. I., Alferova I. P., Buyanova G. V., Polyakov A. V. Rezul'taty programmy genotipirovaniya bol'nykh fenilketonuriy i giperfenilalaninemi. [The results of the genotyping program for patients with phenylketonuria and hyperphenylalaninemia]. *Meditsinskaya genetika*. [Medical genetics] 2018; 17(12): 14–24 (In Russ.)