

ДНК-диагностика наследственных заболеваний респираторного тракта

С.И.Куцев, О.А.Шагина, Ю.Л.Мельяновская , Е.И.Кондратьева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

Резюме

При диагностике орфанных заболеваний (ОЗ) легких часто требуется проведение специфических тестов, а лечение затруднено из-за проблем с пониманием механизмов развития заболевания и низкой частотой встречаемости, а если терапия разработана, то она является весьма дорогостоящей. **Целью** работы явилось представление современных подходов к генетической диагностике наследственных заболеваний респираторного тракта. **Заключение.** ОЗ могут встречаться в практике врача любой специальности. Появление новых методов поддерживающей и таргетной терапии ОЗ легких диктует необходимость орфанной настороженности со стороны как детских, так и взрослых пульмонологов. Для грамотного ведения таких пациентов необходимо знание основ генетики и современных возможностей ДНК-диагностики, а также тесное сотрудничество врачей различных специальностей и лабораторий.

Ключевые слова: генетическая диагностика, наследственные заболевания респираторного тракта.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания для Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

© Куцев С.И. и соавт., 2024

Для цитирования: Куцев С.И., Шагина О.А., Мельяновская Ю.Л., Кондратьева Е.И. ДНК-диагностика наследственных заболеваний респираторного тракта. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 151–157. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-151-157

DNA-based diagnostics of hereditary diseases of the respiratory tract

Sergey I. Kutsev, Olga A. Shchagina, Yuliya L. Melyanovskaya , Elena I. Kondratyeva

Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

Abstract

The diagnosis of orphan lung diseases often requires specific tests, and treatment is difficult due to problems in understanding the mechanisms of disease development and low incidence. When a therapy is developed, it is very expensive. **The aim** of the article was to present modern approaches for the genetic diagnosis of hereditary respiratory diseases. **Conclusion.** A physician of any specialty can encounter an orphan disease in clinical practice. The emergence of new methods for the maintenance and targeted therapy of orphan lung diseases necessitates alertness of both pediatric and adult pulmonologists. Competent management of such patients requires knowledge of the basics of genetics and the modern possibilities of DNA diagnostics, as well as close interdisciplinary cooperation between physicians of different specialties and laboratories.

Key words: genetic diagnosis, hereditary diseases of the respiratory tract.

Conflict of interests. No conflict of interest was declared by the authors.

Funding. The work was carried out within the state assignment for the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation

© Kutsev S.I. et al., 2024

For citation: Kutsev S.I., Shchagina O.A., Melyanovskaya Yu.L., Kondratyeva E.I. DNA-based diagnostics of hereditary diseases of the respiratory tract. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 151–157 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-151-157

Болезни дыхательной системы отличаются широкой распространенностью и вносят весомый вклад в заболеваемость и смертность. Частота орфанных заболеваний (ОЗ) оценивается 5 случаев на 10 000 населения. Симптомы и функциональные нарушения при редких заболеваниях легких схожи с таковыми при распространенных заболеваниях респираторного тракта. Они могут поражать только легкие (например, идиопатический легочный фиброз) или другие системы организма

(например, системный склероз). Диагностика этих болезней может быть сложной задачей из-за того, что врачи редко встречаются с ОЗ и не имеют соответствующего опыта и знаний, помогающих заподозрить иную патологическую форму и выполнить дифференциальную диагностику.

При диагностике ОЗ легких часто требуются специфические тесты, патогенетическое лечение в большинстве случаев не разработано из-за недостаточного

понимания механизмов развития заболевания и низкой встречаемости, а если такая терапия разработана, то она является весьма дорогостоящей.

Многие, но далеко не все ОЗ легких являются генетическими, т. е. вызваны изменениями в ДНК и передаются по наследству [1]. Другие формы редких заболеваний легких могут быть вызваны инфекциями, тяжелым гастроэзофагеальным рефлюксом, другими болезнями или их лечением, воздействием окружающей среды и дебютировать в любом возрасте. Хотя существует множество причин редких заболеваний органов дыхания, большинство из них в конечном итоге приводят к одинаковым изменениям легких: повреждаются альвеолы, где происходит обмен кислорода, более крупные дыхательные пути — бронхи и бронхиолы, по которым воздух поступает в легкие.

Наследственные заболевания — это состояния, которые вызваны генетическими мутациями или аномалиями, передающимися потомству от одного или обоих родителей. Исчерпывающего списка ОЗ легких нет, однако с обширной базой данных можно ознакомиться на сайте www.orpha.net. Общие признаки и симптомы наследственных заболеваний легких у пациентов хорошо известны:

- низкий рост или дефицит массы тела;
- частое и / или затрудненное дыхание;
- хронический или рецидивирующий кашель;
- хрипы или крепитация при дыхании;
- одышка во время физических упражнений или нагрузок, во время еды (у младенцев);
- рецидивирующие респираторные инфекции (пневмония, бронхит);
- возможен респираторный дистресс-синдром и / или проблемы с дыханием при рождении, а также другие симптомы, связанные с конкретными состояниями [2].

Генетические заболевания могут передаваться от родителей к детям, а также возникать случайным образом из-за появления мутации *de novo*. Другие редкие заболевания могут быть вызваны нарушениями в работе иммунной системы. Для некоторых ОЗ после активного изучения становится доступно эффективное патогенетическое лечение — так в последние несколько лет произошло с идиопатической легочной гипертензией.

Молекулярная биология изучает связь между генетической информацией и признаками организма, которые реализуются с помощью белков, за синтез которых ответственны определенные гены. Благодаря процессам репликации, транскрипции и трансляции происходит передача и реализация наследственной информации.

Ген — это структурная и функциональная единица наследственности, представляющая собой отрезок молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Целью работы явилось представление современных подходов к генетической диагностике наследственных заболеваний респираторного тракта.

Типы наследования

Изменения нуклеотидной последовательности могут передаваться по разным типам наследования [1]:

- **аутосомно-доминантный.** При аутосомно-доминантном наследовании заболеваний генетически обусловленная болезнь проявляется в том случае, если у человека есть хотя бы одна мутация лишь на одной из пар гомологичных хромосом, мутированный ген не расположен на половых (X и Y) хромосомах. К этому типу относится редкая форма первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) с гетерозиготным патогенным вариантом в гене *FOXJ1* при доминантном типе наследования [3]. При доминантных заболеваниях патогенные варианты могут не наследоваться от больного родителя, а возникать *de novo* в одной или нескольких половых клетках одного из родителей;
- **аутосомно-рецессивный.** Для развития болезни необходимо, чтобы оба родителя передали ребенку хромосому с патогенным генетическим вариантом (мутацией), при этом сами родители здоровы из-за наличия второй нормальной копии гена. Такой тип наследования описан при муковисцидозе (МВ) [1];
- **X-сцепленное рецессивное наследование.** В X-сцепленном рецессивном наследовании ген находится на X-хромосоме. Болезнь проявляется только в случае, если другой X-хромосомы с нормальной копией того же гена у человека нет. Мужчина с рецессивным заболеванием, связанным с X-хромосомой, передаст свою Y-хромосому без генетического дефекта сыновьям, и ни один из них не будет иметь заболевание. Всем своим дочерям он передаст свою X-хромосому (с дефектным геном) и все они будут носителями патогенного варианта, но сами будут здоровы или будут иметь легкие признаки заболевания. Нормальная копия обычно компенсирует дефектную копию в женском организме, в отличие от мужчин, у которых только одна X-хромосома. Такой тип наследования может иметь место при ПЦД и гемизиготным патогенным вариантом в генах *RPGR*, *PIH1D3* и *OFD1* у мужчин [3].

Нарушения нуклеотидной последовательности генов (мутации)

Успехи чтения генетической последовательности привели к тому, что на сегодняшний день медицинские сообщества отказываются от терминов «мутация» и «полиморфизм», обозначающих злокачественное или доброкачественное изменение ДНК и переходят к термину «вариант нуклеотидной последовательности» либо просто «вариант». Причиной наследственных заболеваний являются различные изменения нуклеотидной последовательности генов.

Для записи вариантов нуклеотидной последовательности используется единая номенклатура (<http://www.hgvs.org/mutnomen>), которая позволяет любому генетику в любой точке мира понять, какое изменение нуклеотидной последовательности выявлено у конкретного пациента, и провести анализ именно этого варианта при необходимости, например, пренатальной диагностики.

Для вариантов предлагается использовать понятие «степень патогенности»: доброкачественный, вероятно-доброкачественный, неопределенного значения, вероятно-патогенный, патогенный на основании комбинации критериев патогенности и доброкачественности [4]. Характеристики рекомендуемых баз данных для анализа патогенности вариантов нуклеотидной последовательности приведены в Руководстве по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования [5].

Среди вариантов нуклеотидной последовательности выделяются следующие [6]:

- **«точковые» мутации**, или замены одного нуклеотида в последовательности ДНК на другой. К ним относятся:
 - **миссенс-мутации** (замена нуклеотида, приводящая к замене аминокислоты в последовательности белка);
 - **нонсенс-мутации** (замена нуклеотида, приводящая к замене аминокислоты на терминирующий кодон);
 - **мутации сайта сплайсинга** (изменения нуклеотидов в не кодирующих белок регуляторных областях, приводящие к неправильному «сшиванию» экзонов);
 - **делеции**: выпадение одного или нескольких нуклеотидов;
 - **инсерции**: вставка одного или нескольких нуклеотидов. Частным случаем инсерции является дупликация — вставка «куска» ДНК, по своему нуклеотидному составу повторяющая существующую последовательность.
- Делеции и инсерции могут иметь различную протяженность — от одного нуклеотида до целого фрагмента хромосомы, включающего десятки генов. Делеции и инсерции, захватывающие целый экзон гена и более, называют «протяженными»;
- **экспансии**: увеличение числа повторов;
 - **инверсии**: изменение ориентации или переворот части генетического материала без изменения его нуклеотидного состава.

После проведения ДНК-диагностики лабораторией выдается заключение, в котором указываются ген или конкретные мутации одного или нескольких генов, которые были исследованы у пробанда, метод исследования и результат диагностики. Результатом диагностики может быть наличие или отсутствие изменений нуклеотидной последовательности.

Мутация является необходимой и достаточной причиной моногенной болезни. Выявление генетической причины болезни у пробанда является однозначным подтверждением клинического диагноза на молекулярном уровне и дает возможность для проведения пренатальной диагностики и диагностики носительства членам семьи. Для подтверждения диагноза аутосомно-рецессивного заболевания необходимо выявление мутаций на обеих хромосомах в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Использование методов поиска известных мутаций не всегда позволяет детектировать обе

мутации. В этом случае необходимо проведение анализа всего гена. Однако в ряде случаев типичная клиническая картина и наличие биохимических изменений позволяют врачу верифицировать диагноз без поиска второй мутации. В данном случае будет невозможно проведение пренатальной диагностики, а возможности диагностики носительства для членов семьи будут ограничены.

Термины «вариант с неизвестной патогенностью», или «вариант неопределенного клинического значения», или «*Variant of Uncertain Significance*» применяются при обнаружении в геноме пробанда ранее не описанного изменения нуклеотидной последовательности. Для определения статуса этого изменения необходимо провести дополнительные исследования: популяционный анализ частот замены, исследование сегрегации данной замены в семье, функциональный анализ замены с использованием биоинформационных методов и / или модельных систем. Кроме того, согласно рекомендациям, данный термин используется в случае обнаружения у пациента в геноме одного варианта в гетерозиготном состоянии при аутосомно-рецессивном заболевании, даже если этот вариант хорошо известен как патогенный.

Согласно международной номенклатуре, предполагается следующий формат записи вариантов:

- «префикс-позиция замены “исходный нуклеотид (аминокислота)”>” новый нуклеотид (аминокислота)», например, *c.123A>G*;
- «префикс» — используемая референсная последовательность (она обязательно указывается):
 - *g.* — геномная;
 - *c.* — последовательность кДНК;
 - *r.* — последовательность РНК;
 - *m.* — последовательность митохондриального генома;
 - *p.* — последовательность белка;
- «позиция, в которой произошла замена» — номер того нуклеотида (аминокислоты) в используемой референсной последовательности, в котором у пациента зарегистрировано отличие (в приведенном примере это *123*);
- «референсный нуклеотид (аминокислота)» — нуклеотид (аминокислота), находящийся в данной позиции в референсной последовательности (в приведенном примере это *A*);
- *>, del, ins, dup, inv* — тип изменения;
- «новый нуклеотид (аминокислота)» — нуклеотид (аминокислота), находящийся в этой позиции у пациента.

Изменение может быть записано с использованием последовательности, кодирующей ДНК: *c.23G>C* — в 23-м положении, кодирующем ДНК гена, произошла замена гуанина на цитозин или *c.92_94del* — в положении 92–94, кодирующем ДНК, произошло выпадение 3 нуклеотидов. Если обнаруженный вариант приводит к аминокислотной замене в белковой последовательности, изменение может быть записано с использованием последовательности протеина: *p.Trp26Cys* — в 26-м положении протеина произошла замена аминокислоты триптофан на цистеин. В не-

которых случаях для удобства генетиков название мутации в соответствии с номенклатурой может быть продублировано традиционным названием данной мутации.

В отсутствие изменений нуклеотидной последовательности невозможно исключить генетическую природу заболевания у пробанда по следующим причинам:

- в гене может быть мутация, недетектируемая использованным методом или не попавшая в систему детектируемых наиболее частых мутаций;
- мутация может лежать в далеких от кодирующих последовательностей не исследованных регуляторных областях гена;
- вследствие генетической гетерогенности наследственных болезней мутация, ответственная за данный клинический фенотип, локализуется в другом гене [5].

Стратегия диагностики наследственных заболеваний включает в себя несколько этапов:

- клиническая гипотеза — клинический диагноз заболевания / подозрение на заболевание;
- биохимическая и / или функциональная диагностика. Выявление дисфункции белка посредством оценки его количества и / или активности. Например, проведение потовой пробы при МВ или определение уровня α_1 -антитрипсина в сыворотке крови при дефиците α_1 -антитрипсина;
- выяснение природы заболевания на уровне генов.

Методы ДНК-диагностики

Материалом для поведения ДНК-диагностики являются нуклеиновые кислоты ДНК и РНК, выделенные из ядерных клеток. Наилучшим материалом для исследования является цельная кровь в пробирке с антикоагулянтом или высушенная на фильтровальной бумаге. В связи с тем, что некоторые химические элементы ингибируют работу фермента ДНК-полимеразы, для проведения ДНК-исследования подходят только антикоагулянты этилендиаминтетрауксусной кислоты или цитрат натрия. Кроме того, ингибировать полимеразную цепную реакцию (ПЦР) может большое количество чужеродной, например, бактериальной ДНК. Выделение ДНК проводится различными методами в зависимости от типа предоставленного материала и метода молекулярно-генетического анализа, планируемого для исследования [1].

Типы ДНК-диагностики различаются в зависимости от цели проведения анализа:

- подтверждающая (подтверждение или уточнение диагноза). ДНК-диагностика является подтверждающей в ходе неонатального скрининга на МВ;
- пресимптоматическая диагностика (исследование родственников пробанда, не имеющих симптомов, или новорожденных, выявленных в рамках неонатального скрининга (например, при МВ), но попадающих в группу риска по данной патологии);
- диагностика носительства (для родственников пациентов и пар, планирующих деторождение);

- преимплантационная диагностика — исследование клеток эмбриона в рамках процедуры экстракорпорального оплодотворения с целью отбора зародышей, не несущих мутантный ген;
- пренатальная диагностика (определение статуса плода на ранних сроках беременности);
- скрининговые программы.

Кроме того, исследования ДНК могут быть применены для определения чувствительности либо противопоказаний к лекарственной терапии (фармакогенетика), при идентификации личности, определении родства [7].

В диагностике наследственных заболеваний применяются различные методы. Выбор метода зависит от генетической гетерогенности заболевания, частоты болезни, типов мутаций, характерных для конкретного гена. Все методы ДНК-диагностики можно разделить на качественные и количественные. Качественные методы способны выявить точковые изменения нуклеотидной последовательности, короткие делеции и инсерции, протяженные делеции генов, имеющих в геноме 1 копию (гены, локализуемые на половых хромосомах мужчин). К таким методам относятся анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, анализ полиморфизма длин амплификационных фрагментов, прямое автоматическое секвенирование и др. Количественные методы позволяют определить число копий гена в геноме. К таким методам относятся блотт-гибридизация, ПЦР в реальном времени, количественная мультиплексная лигазная реакция (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* — MPLA).

Для поиска частых мутаций может использоваться ПЦР в реальном времени или ПЦР с анализом длин амплифицированных фрагментов, для анализа отдельных генов — секвенирование по Сэнгеру. Если же нужно охватить большой участок генома, то для чтения нуклеотидной последовательности необходимо использовать методы высокопроизводительного (ВПС) панельного, экзомного или полногеномного секвенирования. Основное преимущество ВПС заключается в том, что несколько генов могут быть секвенированы одновременно, при этом существенно снижаются затраты на секвенирование и генетическое тестирование, что позволяет создавать панели ДНК-зондов для нескольких генов, мутации в которых могут приводить к клинически сходным заболеваниям [8, 9]. Для поиска протяженных делеций и дупликаций применяются методы количественного анализа: количественная MPLA, хромосомный микроматричный анализ (*Chromosomal Micromatrix Analysis* — CMA).

Каждый применяемый в диагностике метод имеет свои возможности и ограничения. Разработка протоколов ДНК-диагностики базируется на знаниях о спектрах мутаций, наличии повторяющихся вариантов, региональных и этнических особенностей, типе изменений нуклеотидной последовательности, характерном для конкретного гена, многообразии генов, варианты которых могут быть причиной фенотипа пациента.

Этапы ДНК-диагностики

В настоящее время разработаны этапы ДНК-диагностики для ряда ОЗ, которые представлены в виде схемы (см. рисунок) [10].

I этап. Исследование частых мутаций. Рекомендовано использовать данные о частых мутациях, характерных для конкретной популяции. Регистр пациентов с МВ позволил определить спектр частых мутаций для I этапа ДНК-диагностики [11].

Поиск частых мутаций прекрасно работает для поиска причин распространенных наследственных рецессивных заболеваний, таких как МВ, для которых известны спектры и частоты мутаций, которые накоплены в определенных популяциях. Ограничением данного метода является невозможность исследования вариантов, отличных от входящих в панель частых мутаций. Кроме того, эффективность используемых систем сильно варьируется в различных популяциях и этносах.

Данный метод нецелесообразно использовать для редких наследственных болезней и генетически гетерогенных заболеваний, таких как ПЦД. В случае подозрения на такую патологию диагностику целесообразно начинать с IV этапа.

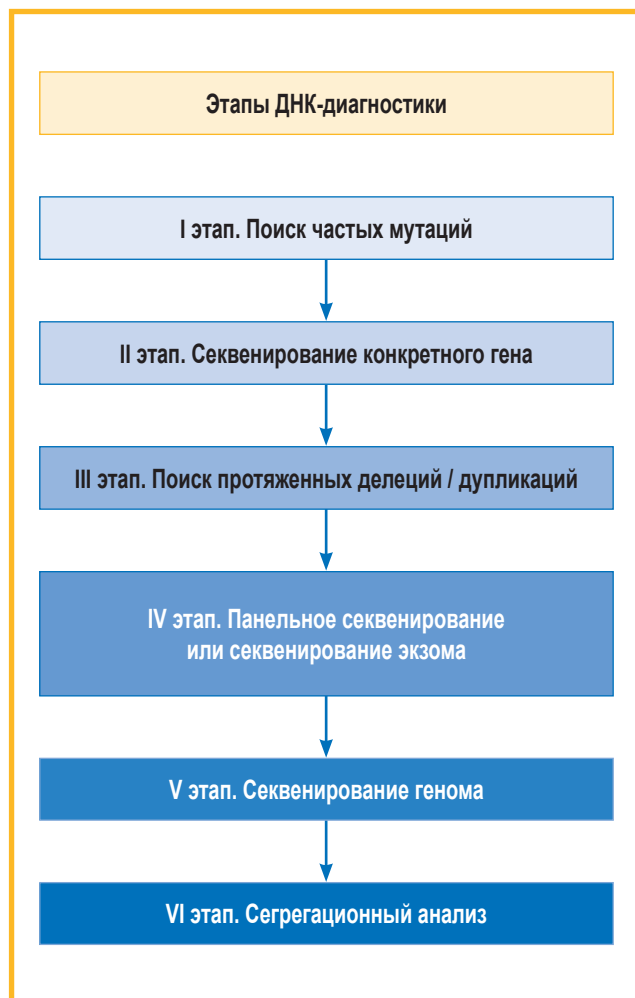


Рисунок. Алгоритм ДНК-диагностики при наследственных заболеваниях

Figure. DNA-based diagnostic algorithm for hereditary diseases

II этап — исследование всей последовательности конкретного гена. Если найдена 1 мутация при рецессивном заболевании или вариантов не найдено, но клиническая картина и биохимическая диагностика свидетельствуют в пользу конкретного заболевания, необходимо исследовать всю кодирующую последовательность и прилежащие интронные области конкретного гена. Метод чтения последовательности гена называется секвенированием. На сегодняшний день доступны секвенирование по Сэнгеру и ВПС. Выбор метода чтения последовательности гена зависит от возможностей лаборатории, размеров гена и срочности диагностики.

Ограничениями данных методов является невозможность детекции протяженных делеций и вставок в нуклеотидной последовательности, например, выпадение или вставка целого экзона гена.

III этап. Поиск протяженных делеций / дупликаций методами анализа числа копий (MPLA, CMA). Так же, как и II, III этап проводится в том случае, если найдена 1 мутация при рецессивном заболевании или вариантов не найдено, но клиническая картина и биохимическая диагностика свидетельствуют в пользу конкретного заболевания.

IV этап. Поиск вариантов сразу в нескольких генах может проводиться с использованием технологии ВПС. При этом могут использоваться панели различного размера от нескольких генов до целого экзона (исследование всех кодирующих участков в геноме).

Ограничения данного метода связаны с используемой технологией. Метод также не позволяет детектировать протяженные делеции и инсерции, не могут исследоваться гены, имеющие в геноме гомологичные последовательности (псевдогены), также не все участки целевых генов могут быть полностью прочтены (покрыты).

V этап — анализ генома — может применяться при отсутствии вариантов при исследованиях на предыдущих этапах. В отличие от других технологий ВПС при анализе генома можно выявить протяженные делеции / инсерции, инверсии, а также глубокие интронные варианты.

VI этап — уточнение патогенности, положения и зиготности выявленных вариантов, подготовка к таргетной терапии. На данном этапе проводится семейный анализ, который позволяет уточнить положение выявленных вариантов нуклеотидной последовательности — на одной хромосоме в составе комплексного аллеля (цис-положение), на разных хромосомах (транс-положение); зиготность вариантов: гомозиготный (на обеих хромосомах больного выявлены одинаковые мутации) или гемизиготный (на одной хромосоме — мутация, а на другой — протяженная делеция).

В случае доминантного заболевания унаследован вариант от одного из родителей или возник *de novo*. Для уточнения патогенности вариантов неопределенного значения в ряде случаев недостаточно семейного анализа, необходимо использовать дополнительные научные методы функционального исследования. Наконец, действие некоторых препаратов таргетной

терапии зависит не только от конкретной мутации, но и от генетического окружения, поэтому при планировании терапии рядом препаратов необходимы дополнительные исследования по поиску комплексных аллелей.

Данный алгоритм хорошо зарекомендовал себя при МВ [12]. Для диагностики ПЦД, причиной которой могут быть > 60 генов и их частота неизвестна, в РФ рекомендуется использование секвенирование экзома [13].

Заключение

ОЗ могут встретиться в практике врача любой специальности. Появление новых методов поддерживающей и таргетной терапии ОЗ легких диктуют необходимость орфанный настороженности как детских, так и взрослых пульмонологов. Для грамотного ведения таких пациентов необходимо знание основ генетики и современных возможностей ДНК-диагностики, а также тесное сотрудничество врачей различных специальностей и лабораторий. Назначение таргетных препаратов и разработка новых терапевтических подходов, проведение прекоцепционной профилактики в отягощенных семьях невозможны без знания точной молекулярно-генетической причины болезни у конкретного пациента, а именно — знания конкретного варианта (-ов) в гене, которые привели к появлению неполноценного белкового продукта и, как следствие, развитию симптомов заболевания.

Литература

1. Гинтер Е.К., Пузырев В.П., Куцев С.И. Медицинская генетика: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022.
2. Wagner T., Humbert M., Wijnenbeek M. et al. Rare diseases of the respiratory system. Sheffield: ERS; 2023. DOI: 10.1183/2312508X.erm10023.
3. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
4. Green R.C., Berg J.S., Grody W.W. et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med*. 2013; 15 (7): 565–574. DOI: 10.1038/gim.2013.73.
5. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019; 18 (2): 3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
6. Гинтер Е.К., Пузырев В.П., ред. Наследственные болезни: Национальное руководство: краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. / Ginter E.K., Puzyrev V.P., eds. [Hereditary diseases: guidelines: short edition]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (in Russian).
7. Поляков А.В., Шагина О.А. Генетическая гетерогенность мутационных заболеваний и ДНК-диагностика. *Медицинская генетика*. 2016; 15 (2): 3–9. Доступно на: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/92/80>
8. Аникаев А.Ю., Ломоносов А.М. Применение секвенирования нового поколения (NGS) в клинической практике. *Лабораторная служба*. 2014; 3 (1): 32–36. Доступно на: https://www.mediasphera.ru/issues/laboratornaya-služhba/2014/1/032305-2198201415?clear_cache=Y
9. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommenda-

tion of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17 (5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

10. Авдеев С.Н., Кондратьева Е.И., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И. Наследственные заболевания легких и современные возможности генетической диагностики. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 151–169. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-151-169.
11. Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации. Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2020. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/klinrec_cistys_fibrosys.pdf?ysclid=lt4cvy8ea5584460666
12. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146.
13. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мизерницкий Ю.Л. Классификация первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 731–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738.

Поступила: 14.01.24
Принята к печати: 20.02.24

References

1. Ginter E.K., Puzyrev V.P., Kutsev S.I. [Medical genetics: guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2022 (in Russian).
2. Wagner T., Humbert M., Wijnenbeek M. et al. Rare diseases of the respiratory system. Sheffield: ERS; 2023. DOI: 10.1183/2312508X.erm10023.
3. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Yu.L. et al. [Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538 (in Russian).
4. Green R.C., Berg J.S., Grody W.W. et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med*. 2013; 15 (7): 565–574. DOI: 10.1038/gim.2013.73.
5. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B. et al. [Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2)]. *Meditsinskaya genetika*. 2019; 18 (2): 3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23 (in Russian).
6. Ginter E.K., Puzyrev V.P., eds. [Hereditary diseases: guidelines: short edition]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (in Russian).
7. Polyakov A.V., Shchagina O.A. [Genetic heterogeneity of Mendelian disorders and DNA-diagnostics]. *Meditsinskaya genetika*. 2016; 15 (2): 3–9. Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/92/80> (in Russian).
8. Anikaev A.Yu., Lomonosov A.M. [Clinical applications of Next-generation sequencing (NGS)]. *Laboratornaya služhba*. 2014; 3 (1): 32–36. Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/laboratornaya-služhba/2014/1/032305-2198201415?clear_cache=Y (in Russian).
9. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17 (5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
10. Avdeev S.N., Kondratyeva E.I., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I. [Hereditary lung diseases and modern possibilities of genetic testing]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 151–169. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-151-169 (in Russian).
11. Ministry of Health of the Russian Federation [Clinical recommendations. Cystic fibrosis]. 2020. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/klinrec_cistys_fibrosys.pdf?ysclid=lt4cvy8ea5584460666 (in Russian).
12. Kondratyeva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu. et al. [Review of clinical guidelines “Cystic fibrosis”, 2020]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146 (in Russian).
13. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kyian T.A., Mizernitskiy Yu.L. [Classification of primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 731–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738 (in Russian).

Received: January 14, 2024
Accepted for publication: February 20, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Куцев Сергей Иванович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Chief Freelance Specialist in Medical Genetics of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Щагина Ольга Анатольевна — к. м. н., заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики № 1, ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, доцент кафедры молекулярной генетики и биоинформатики Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: schagina@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>)

Ol'ga A. Shchagina, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics No.1, Leading Researcher, Laboratory of DNA Diagnostics, Associate Professor, Department of Molecular Genetics and Bioinformatics, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: schagina@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>)

ation; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: schagina@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>)

Мельяновская Юлия Леонидовна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: melcat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Yuliya L. Mel'yanovskaya, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: melcat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Участие авторов

Куцев С.И. — концепция и дизайн исследования

Щагина О.А. — написание текста

Мельяновская Ю.Л. — оформление текста

Кондратьева Е.И. — написание текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Kutsev S.I. — concept and design of the study

Shchagina O.A. — writing the text

Melyanovskaya Yu.L. — text design

Kondratyeva E.I. — writing the text

All authors have made a significant contribution to the search, analysis and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.