

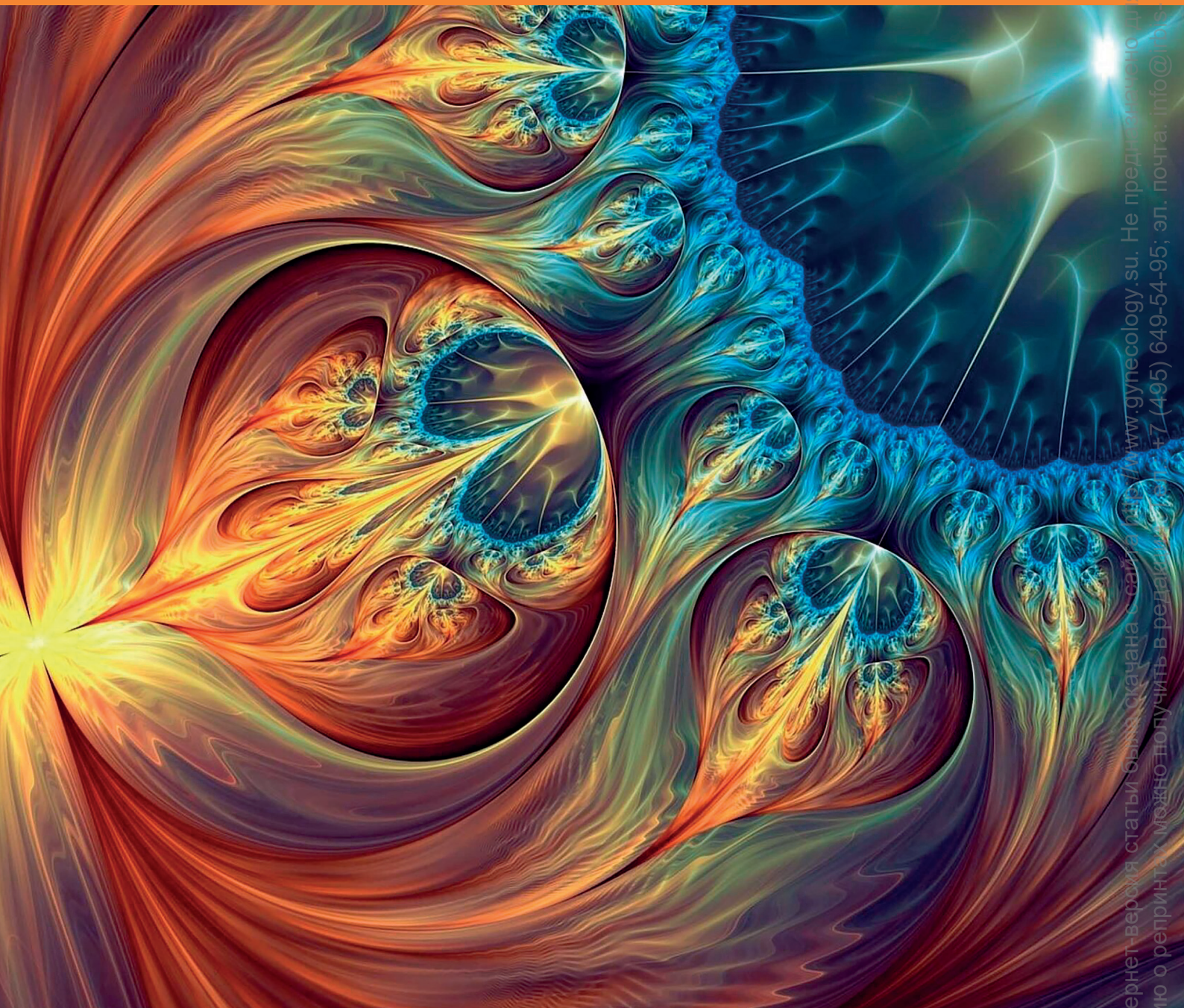
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • том 17 • № 6



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 6

<https://gynecology.su>

Данный интернет-версия статьи была скачана с сайта www.gynecology.su. Не рекомендуется использовать для цитирования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакцию по телефону +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@info.su.



Молекулярно-генетическое исследование ассоциированных со спинальной мышечной атрофией генов *SMN1* и *SMN2* у лиц с бесплодием, направленных на проведение экстракорпорального оплодотворения

Е.В. Кудрявцева^{1,2,3}, О.В. Лагутина^{2,3}, В.В. Ковалев¹, С.С. Дерябина^{1,2,3},
И.А. Захарова¹, А.Ю. Черепенникова¹

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;

²ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»; Россия, 620026 Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22А;

³ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр "Охрана здоровья матери и ребенка»»; Россия, 620067 Екатеринбург, ул. Флотская, д. 52

Для контактов: Елена Владимировна Кудрявцева, e-mail: elenavladpopova@yandex.ru

Резюме

Введение. Частота бесплодного брака составляет 17–24 % и имеет тенденцию к увеличению. С каждым годом все больше бесплодных пар обращаются к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ). Если результат достигнут, будущие родители готовятся к появлению в семье здорового ребенка, но каждая пара может столкнуться с рождением потомства с тяжелым генетическим заболеванием. Одним из таких заболеваний является спинальная мышечная атрофия (СМА).

Цель: оценить частоту носительства делеции 7-го экзона в гене *SMN1*, ассоциированного со СМА, и количество копий гена *SMN2* в супружеских парах, планирующих деторождение с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Материалы и методы. В исследование вошли 170 супружеских пар (340 человек), страдающих бесплодием и направленных на проведение ЭКО в Свердловской области (СО) Российской Федерации. Проводился поиск делеций/дупликаций в генах *SMN1* и *SMN2* количественным анализом числа копий генов с использованием коммерческого набора SALSA MLPA Probemix P460 (MRC-Holland, Нидерланды). Для расчета предполагаемой частоты гомозиготных носителей делеций *SMN1* в следующем поколении использовалось соотношение Харди–Вайнберга.

Результаты. Среди 340 пациентов делеция 7 экзона гена *SMN1* (наличие одной копии из двух) обнаружена у 9 человек (3 мужчин и 6 женщин), не состоящих в супружеских отношениях между собой. Таким образом, всего 9 из 340 обследованных являются носителями мутации, ассоциированной с СМА, суммарная частота носительства составила 2,65 % (1/38). Учитывая количество проводимых в СО процедур ЭКО, можно предположить, что вероятность рождения больного ребенка в такой паре составляет не менее 1:6410. У ряда пациентов были выявлены дупликации в гене *SMN1* – 9 (5,29 %) мужчин и 4 (2,35 %) женщины имели по 3 копии гена *SMN1*. Также было исследовано количества копий гена *SMN2*. Большинство участников исследования (54 %) имели 3 копии гена.

Заключение. Частота носительства СМА у супружеских пар, планирующих беременность с применением ВРТ, соответствует общепопуляционной и составляет 1:38 человек. Считаем необходимым, чтобы все супружеские пары, вступающие в программу ЭКО, были обследованы на носительство мутаций в гене *SMN1* для определения риска наличия заболевания у потомства.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ, спинальная мышечная атрофия, СМА, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, ген *SMN1*, ген *SMN2*, прекоцепционная подготовка, неонатальный скрининг, наследственные заболевания

Для цитирования: Кудрявцева Е.В., Лагутина О.В., Ковалев В.В., Дерябина С.С., Захарова И.А., Черепенникова А.Ю. Молекулярно-генетическое исследование ассоциированных со спинальной мышечной атрофией генов *SMN1* и *SMN2*

Молекулярно-генетическое исследование ассоциированных со спинальной мышечной атрофией генов *SMN1* и *SMN2* у лиц с бесплодием, направленных на проведение экстракорпорального оплодотворения

у лиц с бесплодием, направленных на проведение экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(6):707–717. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.441>.

Molecular-genetic study of *SMN1* and *SMN2* genes associated with spinal muscular atrophy in individuals with infertility prior to in vitro fertilization

Elena V. Kudryavtseva^{1,2,3}, *Olga V. Lagutina*^{2,3}, *Vladislav V. Kovalev*¹, *Svetlana S. Deryabina*^{1,2,3},
*Ilona A. Zakharova*¹, *Alena Y. Cherepennikova*¹

¹Ural State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 3 Repina Str., Ekaterinburg 620028, Russia;

²Institute of Medical Cell Technologies; 22A Karl Marks Str., Ekaterinburg, 620026 Russia;

³Clinical Diagnostic Center "Maternal and Child Health Care"; 52 Flotskaya Str., Ekaterinburg 620067, Russia

Corresponding author: Elena V. Kudryavtseva, e-mail, e-mail: elenavladpopova@yandex.ru

Abstract

Introduction. The rate of infertile couples comprises 17–24 % and tends to increase, with more of them turning to assisted reproductive technologies (ART). In case a required result is achieved, future parents-to-be prepare for birth of a healthy child in the family, but each couple may face a birth of offspring with severe genetic disorders including spinal muscular atrophy (SMA).

Aim: to access a carriage rate for *SMN1* gene exon 7 deletion associated with SMA and *SMN2* gene copy number in married couples planning childbirth using in vitro fertilization (IVF).

Materials and Methods. There were enrolled 170 couples (340 subjects) suffering from infertility and referred for IVF in the Sverdlovsk region (SR) of Russia. The search for deletions/duplications in the *SMN1* and *SMN2* genes was carried out by quantitatively analyzing number of gene copies using the SALSA MLPA Probemix P460 commercial kit (MRC-Holland, the Netherlands). The Hardy–Weinberg ratio was used to calculate estimated rate of homozygous carriers with *SMN1* deletions in the next generation.

Results. Among 340 patients, a deletion of exon 7 in the *SMN1* gene (one copy out of two) was found in 9 individuals (3 males and 6 females) unrelated to marital relations. Thus, only 9 out of 340 examined subjects carry such gene mutation associated with SMA, with total rate of carriage comprised 2.65 % (1/38). Given the number of IVF procedures performed in SR, it may be assumed that the probability for birth of a sick child in such couple comprises at least 1:6410. A number of patients had *SMN1* gene duplications – 9 (5.29 %) males and 4 (2.35 %) females bearing 3 copies of the *SMN1* gene. In addition, the majority of study participants (54 %) turned out to have 3 copies of the *SMN2* gene.

Conclusion. The rate of SMA carriage in married couples planning a pregnancy with aid of ART corresponds to the general population reaching 1:38 level. It is believed necessary that all couples entering the IVF program should be examined for carriage of *SMN1* gene mutations to assess SMA risk in offspring.

Keywords: assisted reproductive technologies, ART, spinal muscular atrophy, SMA, in vitro fertilization, IVF, *SMN1* gene, *SMN2* gene, preconception preparation, neonatal screening, hereditary diseases

For citation: Kudryavtseva E.V., Lagutina O.V., Kovalev V.V., Deryabina S.S., Zakharova I.A., Cherepennikova A.Yu. Molecular-genetic study of *SMN1* and *SMN2* genes associated with spinal muscular atrophy in individuals with infertility prior to in vitro fertilization. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(6):707–717. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.441>.

Введение / Introduction

Бесплодный брак является одной из самых актуальных проблем современного общества. В настоящее время в клиниках репродуктивных технологий с диагнозом «бесплодие» наблюдаются примерно 186 млн человек во всем мире [1]. С течением времени ситуация только усугубляется. Распространенность данного заболевания продолжает расти, особенно в развитых странах. В России, по оценкам раз-

ных экспертов, частота бесплодия составляет от 17 до 24 % супружеских пар [2]. На фоне этого все более востребованными становятся вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) как последняя надежда на появление желанного ребенка в семье. В России, по данным Регистра ВРТ Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), в 2020 г. было выполнено 148 660 различных процедур ВРТ, в результате чего родилось около 31000 детей. Ежегодно число процедур ВРТ продолжает увеличиваться [3].

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Пациентам, направленным на проведение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в большинстве не проводится тестирование на носительство моногенных заболеваний, в том числе на спинальную мышечную атрофию (СМА), которая рассматривается как одна из ведущих причин смертности от наследственной патологии у детей.
- ▶ Общемировые данные по частоте носительства СМА колеблются на цифрах 1/40–1/50. По данным ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, общероссийская частота носительства патогенного варианта в гене *SMN1* составляет 1/36.
- ▶ В России количество носителей СМА среди пациентов, планирующих беременность с помощью ВРТ, можно ожидать на уровне 3–5 тыс. человек ежегодно (учитывая данные о частоте носительства заболевания и о количестве супружеских пар, направленных на ВРТ).

Что нового дает статья?

- ▶ Частота носительства делеции *SMN1* среди индивидов, направленных на ВРТ, составила 2,65 % (1/38).
- ▶ У ряда пациентов были выявлены дупликации в гене *SMN1* – 5,29 % мужчин и 2,35 % женщин имели по 3 копии гена *SMN1*.
- ▶ Частота заболевания СМА в следующем поколении составит 1,56 на 10 тыс. (1:6410).

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Выявление носительства делеций *SMN1* у супругов является основанием для проведения предимплантационного генетического тестирования (ПГТ-М). Данный подход может уменьшить частоту СМА в российской популяции.
- ▶ Важной информацией является определение числа копий *SMN2*. Это может существенно влиять на тяжесть симптомов у больного, хотя сами по себе изменения в гене *SMN2* не могут быть причиной СМА и не имеют клинического значения.

Средняя результативность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) составляет около 30 % (при различных причинах бесплодия) [3]. Обычно требуется более одной попытки ВРТ. При положительном результате – наступлении долгожданной беременности – супруги готовятся к появлению на свет здорового ребенка, но каждая пара может столкнуться с рождением потомства с генетическим заболеванием. Одним из таких заболеваний является спинальная мышечная атрофия (СМА) – генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующей дегенерацией и гибелью двигательных нейронов передних рогов спинного мозга, а также в ряде случаев ядер ствола головного мозга [4–6]. Данное заболевание рассматривается как одна из ведущих причин смертности от наследственной патологии у детей с дебютом в раннем возрасте [7]. Повышенное внимание к проблемам СМА также обусловлено неуклонным увеличением числа таких пациентов в последние десятилетия [8, 9].

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Most patients referred for assisted reproductive technologies (ART) are not tested for monogenic diseases, including spinal muscular atrophy (SMA), which is considered as one of the leading causes of pediatric death due to hereditary pathology.
- ▶ Global data on rate of SMA carriage fluctuate between 1/40–1/50. According to data from Research Centre for Medical Genetics, the Russia-wide rate of carriage of *SMN1* gene pathogenic variant is 1/36.
- ▶ In Russia, the number of SMA carriers among patients planning ART-based pregnancy may be expected at annual level of 3–5 thousand subjects (taking into account data on SMA carriage and the number of married couples referred for ART).

What are the new findings?

- ▶ The frequency of *SMN1* gene deletion carriage among individuals referred for ART was 2.65 % (1/38).
- ▶ A number of patients had duplications in the *SMN1* gene – 5.29 % males and 2.35 % females had 3 copies of the *SMN1* gene.
- ▶ The incidence rate of SMA in the next generation will be 1.56 per 10,000 subjects (1:6,410).

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Identification of *SMN1* gene deletion carriage in spouses underlies pre-implantation genetic testing (PGT-M), which may lower SMA incidence rate in the Russian population.
- ▶ Determining *SMN2* copy number is important because it can profoundly affect severity of symptoms, although changes in the *SMN2* gene per se are unable to cause SMA provide no clinical importance.

Общемировые данные по частоте носительства данного заболевания колеблются на цифрах 1/40–1/50 [10–13], при этом наиболее высокая частота носительства отмечена у европеоидов, а наименьшая – у афроамериканцев [14]. По данным ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, общероссийская частота носительства патогенного варианта в гене *SMN1* составляет 1/36 человек [11]. Исходя из этого, количество носителей данной наследственной патологии среди пациентов, планирующих беременность с помощью ВРТ, можно ожидать на уровне 3–5 тыс. человек ежегодно.

В настоящее время существует возможность проведения предимплантационного генетического тестирования (ПГТ) в программах ЭКО перед переносом эмбриона в полость матки. Такое исследование включает в себя целый комплекс методов для получения генетического материала будущего плода и диагностики у него анеуплоидий (ПГТ-А), структурных хромосомных перестроек (ПГТ-СП) и моногенных мутаций (ПГТ-М) [3, 8]. Главное преимущество

тестирования эмбрионов на доимплантационном этапе заключается в том, что это значительно снижает риск обнаружения генетической патологии у плода при уже наступившей беременности, тем более если она была осуществлена с помощью ВРТ. В настоящее время специалисты все чаще предлагают рассматривать ПГТ как обязательную составляющую превентивной медицины, поскольку это самая ранняя форма пренатального тестирования [15].

К сожалению, на практике к данному методу прибегают не часто, а если проводят диагностику, то в основном применяют ПГТ-А. ПГТ-М проводится только в тех случаях, когда достоверно установлено носительство определенного патогенного генетического варианта у обоих супругов. Статус же носительства рецессивных заболеваний устанавливается в большинстве случаев лишь после рождения в семье больного ребенка. Решением данной проблемы вполне может стать прекоцепционный скрининг – тестирование будущих родителей на гетерозиготное носительство моногенных заболеваний. Так, Американский колледж медицинской генетики и геномики (англ. American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) рекомендует популяционный скрининг на носительство делеций в гене *SMN1* у лиц репродуктивного возраста из-за высокой частоты носительства и непомерной стоимости терапии [16]. Американская ассоциация акушеров и гинекологов (англ. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) также рекомендует проводить скрининг на носительство СМА всем беременным и супружеским парам, независимо от их национальности [17]. При этом семейные пары, планирующие беременность с помощью процедуры ЭКО, как правило, остаются без внимания. Учитывая рост количества детей, ежегодно появляющихся на свет в результате ВРТ, и частоту распространенности СМА, проблема предупреждения рождения детей с данной патологией в бесплодном браке является актуальной и заслуживает как научного, так и практического интереса.

Цель: оценить частоту носительства делеции 7-го экзона в гене *SMN1*, ассоциированного со СМА, и количество копий гена *SMN2* в супружеских парах, планирующих деторождение с помощью ЭКО.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

В исследование вошли 170 супружеских пар (340 человек), страдающих бесплодием и направленных на подготовку к родам по программе ЭКО. Все участники исследования обследовались в ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр "Охрана здоровья матери и ребенка"», все были жителями Свердловской области Российской Федерации (РФ) и не

имели в родословных сведений о моногенных заболеваниях.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: пациенты, направленные на ЭКО в связи с бесплодием по программе обязательного медицинского страхования, имеющие заключение о нормальном кариотипе у обоих супругов.

Критерии не включения: наличие показаний для использования донорских гамет в программах ВРТ; аномальный кариотип у одного или обоих супругов.

Критерии исключения: отказ супругов от участия в исследовании.

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. и ее последующими изменениями. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и отбор биоматериала для анализа. Исследование одобрено на заседании этического комитета ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр» (протокол № 2 от 26.05.2023).

Методы исследования / Study methods

Всем пациентам было проведено до- и послетестовое медико-генетическое консультирование. На дотестовом консультировании пациентам объясняли преимущества и ограничения проводимого исследования, пациенты подписывали информированное согласие, после чего проводили отбор биологического материала. При послетестовом консультировании разъяснялись результаты исследования.

Геномную ДНК из образцов цельной крови выделяли автоматическим методом на станции MagNa Pure LC 2.0 (Roche, США). Поиск делеций/дупликаций в генах *SMN1* и *SMN2* проводили количественным анализом числа копий генов с использованием коммерческого набора SALSA MLPA Probemix P460 (MRC-Holland, Нидерланды). Анализ образцов проводили согласно инструкции фирмы-производителя на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием аналитического программного обеспечения Coffalyser.net (MRC-Holland, Нидерланды).

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическая обработка проводилась с помощью программы StatPlus 8.0.3. (2021, AnalystSoft Inc.). Для количественных показателей указывалась медиана с интерквартильным размахом (Me [Q₁; Q₃]). Качественные показатели указывались в абсолютных и относительных величинах. Для расчета предполагаемой

частоты гомозиготных носителей в следующем поколении использовалось соотношение Харди-Вайнберга.

Результаты / Results

Клинико-анамнестическая характеристика обследованных / Clinical and anamnestic characteristics of patients examined

Средний медианный возраст обследованных женщин составил 34 [31; 37] года, мужчин – 36 [33; 38] лет. Продолжительность бесплодия в браке в среднем составляла 5 [2; 8] лет. Структура причин бесплодия представлена на **рисунке 1**.

Из всех обследованных 63 пары (37 %) обратились за помощью к ВРТ впервые, 58 пар (34,1 %) имели одну попытку ЭКО, либо ЭКО+ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) в анамнезе, 33 пары (19,5 %) имели 2 таких попытки, остальные 16 (9,5%) участвовали в программе ЭКО более 3 раз; в 50 (29,4 %) супружеских парах на момент обследования имелись здоровые дети.

Результаты молекулярно-генетического исследования / Molecular genetic data

Графическое изображение результата тестирования показано на **рисунке 2**. Общая схема распределения копийности генов *SMN* в нашей выборке представлена в **таблице 1**.

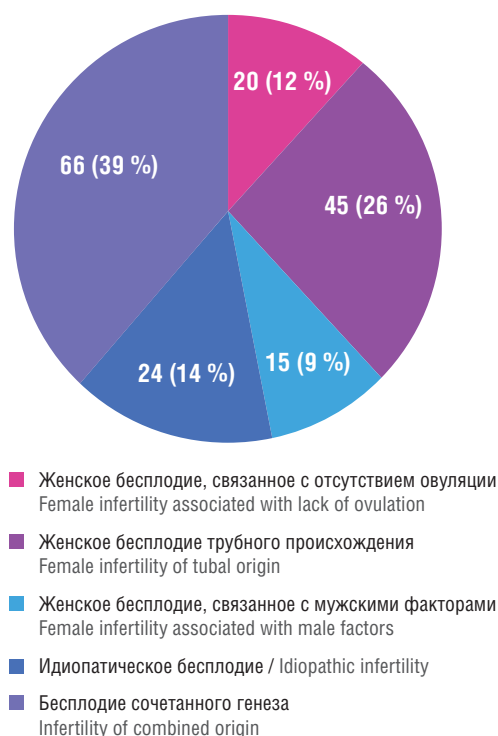


Рисунок 1. Структура причин бесплодия у обследованных супружеских пар.

Figure 1. Pattern of infertility-related causes in the examined couples.

Определяющим фактором при тестировании на гетерозиготное носительство служит установление количества копий 7-го экзона гена *SMN1*. Среди 340 пациентов делеция данного участка ДНК (наличие одной копии из двух) обнаружена у 9 человек (3 мужчин и 6 женщин), не состоящих в супружеских отношениях между собой. Таким образом, всего 9 из 340 обследованных являются носителями мутации, ассоциированной с СМА, суммарная частота носительства составила 2,65 % (1/38).

Расчёт частоты мутантного (q) и нормального аллеля (p) гена *SMN1* среди мужчин (m) и женщин (f) по теории равновесия Харди-Вайнберга [18] дает нам представление о частоте гомозиготного носительства делеции (q²) в популяции, на основании которого мы можем предполагать, что частота заболевания СМА в следующем поколении составит 1,56 на 10 тыс. (1:6410). Результаты расчетов представлены в **таблице 2**.

У ряда пациентов были выявлены дупликации в гене *SMN1* – 9 (5,29 %) мужчин и 4 (2,35 %) женщины имели по 3 копии гена *SMN1*.

Также было исследовано количества копий гена *SMN2*. Результаты представлены на **рисунке 3**. Большинство участников исследования (54 %) имели 3 копии гена.

Обсуждение / Discussion

В нашем исследовании впервые был проведен анализ частоты носительства делеции 5q *SMN1* именно среди пациентов, направленных на ЭКО, которым может быть предложено предимплантационное генетическое тестирование эмбрионов.

По нашим расчетам, суммарная частота носительства среди участников исследования составила 1/38 (2,65 %). Аналогичные данные в РФ были получены ранее [11]. В целом, при оценке распространенности носительства делеций в гене *SMN1* в мире эта цифра немного ниже – 1/40–1/50 (2,0–2,5 %) [10, 12, 13].

В соответствии с нашими расчетами, частота СМА в следующем поколении детей, рожденных с помощью ВРТ, составит 1,5:10000.

Исходя из открытых данных РАРЧ [3], в РФ каждый год появляется на свет около 30 тыс. детей, рожденных в результате применения ЭКО, и это значит, что потенциально 4 ребенка из них будут иметь диагноз СМА. Напомним, что данное заболевание является одной из наиболее распространенных генетических причин младенческой смертности [12, 19, 20], и несмотря на существующее в настоящее время патогенетическое лечение данного заболевания, вопрос о полном излечении таких пациентов, особенно имеющих СМА тип 0, пока не стоит [21].

В РФ и за рубежом были проведены исследования социально-экономической нагрузки СМА. В каждом

Молекулярно-генетическое исследование ассоциированных со спинальной мышечной атрофией генов *SMN1* и *SMN2* у лиц с бесплодием, направленных на проведение экстракорпорального оплодотворения

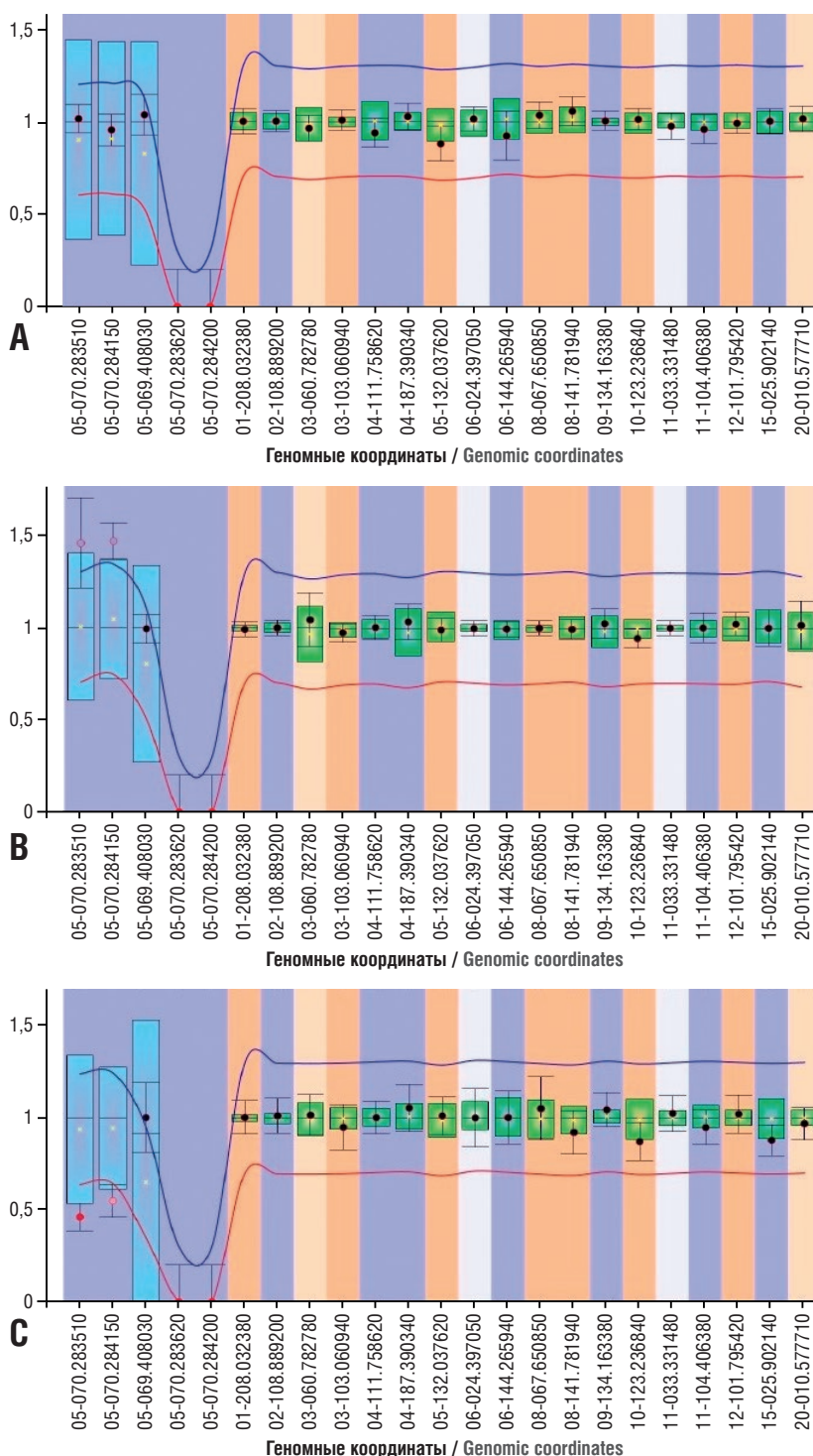


Рисунок 2. Геномные координаты фрагментов ДНК, исследованных с помощью набора SALSA MLPA Probemix P460-A1 SMA (Silent) Carrier.

Примечание: **А** – две копии гена *SMN1*; **В** – три копии гена *SMN1*; **С** – одна копия гена *SMN1*.

Figure 2. Genomic coordinates of DNA fragments examined with the SALSA MLPA Probemix P460-A1 SMA (Silent) Carrier kit.

Note: **A** – two copies of *SMN1* gene; **B** – three copies of *SMN1* gene; **C** – one copy of *SMN1* gene.

Таблица 1. Распределение генотипов 340 пациентов по количеству копий генов *SMN*.

Table 1. Distribution of genotypes in 340 patients related to *SMN* gene copies number.

Ген / Gene	Количество копий Copy number	Всего / Total n = 340 n (%)	Мужчины / Male n = 170 n (%)	Женщины / Female n = 170 n (%)
<i>SMN1</i>	1	9 (2,64)	3 (1,76)	6 (3,53)
	2	318 (93,53)	158 (92,94)	160 (94,12)
	3	13 (3,82)	9 (5,29)	4 (2,35)
<i>SMN2</i>	0	26 (7,65)	13 (7,65)	13 (7,65)
	1	124 (36,47)	57 (33,53)	67 (39,41)
	2	182 (53,53)	98 (57,65)	84 (49,41)
	3	8 (2,35)	2 (1,18)	6 (3,53)

Таблица 2. Расчет частоты различных генотипов *SMN1* в следующем поколении.**Table 2.** Calculated rate for various next generation *SMN1* genotypes.

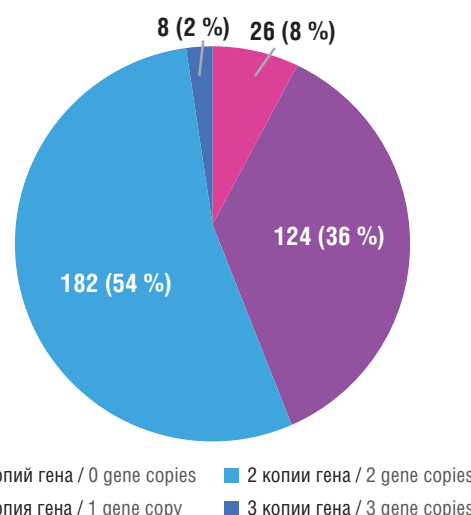
f/m	p = 0,991177	q = 0,008823
p = 0,982352	p ² = 0,973685	pq = 0,008667
q = 0,017647	pq = 0,017491	q ² = 0,000156

из них авторы делают выводы, что экономические расходы на лечение больных СМА детей огромны, а следовательно, стоит рассмотреть вопрос о введении скрининга на носительство мутаций, ассоциированных с СМА, супружеским парам, планирующим деторождение [20, 22, 23]. Результаты российских исследований также показали, что СМА в РФ сопряжена с существенными материальными затратами. По данным А.С. Колбина с соавт. на 2020 г., затраты составили 5,44 млрд руб/год. Анализ показывает, что по мере расширения доступа пациентов к патогенетической терапии, бремя СМА будет возрастать [24]. При этом экономическую эффективность прекоцепционного скрининга носительства наследственных заболеваний, в том числе СМА, оценить достаточно сложно, так как расходы вычисляются не только финансовыми потерями на препараты для лечения, но и множеством других социальных и экономических нюансов.

В случае направления пациентов на ВРТ этот вопрос также крайне актуален, поскольку в рамках национального проекта «Демография» ежегодно направляются средства на проведение парам с бесплодием ЭКО за счет средств базовой программы обязательного медицинского страхования (ОМС). В 2024 г. в процессе реализации нацпроекта «Демография» планируется провести не менее 450 тыс. процедур ЭКО [25]. Если хотя бы каждая пятая из них закончится рождением ребенка, на счет появится около 90 тыс. детей. Учитывая частоту носительства делеций в гене *SMN1*, при отсутствии определения статуса носительства у родителей, 13–14 среди этих детей будут больны СМА. Выявление патогенных генетических вариантов у супругов на этапе прекоцепционной подготовки дает возможность проведения предимплантационного генетического тестирования эмбрионов (ПГТ-М).

Важной информацией является определение числа копий *SMN2*, поскольку это может существенно влиять на тяжесть симптомов у больного, хотя сами по себе изменения в гене *SMN2* не могут быть причиной СМА и не имеют клинического значения, если не нарушена функция белка SMN1.

Согласно научным данным, количество копий гена *SMN2* может варьировать от 0 до 8 [26]. Количество копий гена *SMN2* у здоровых лиц не имеет клинического значения, однако при наличии СМА тяжесть клинических проявлений коррелирует с этим параметром [26–28]. От количества копий гена *SMN2* за-

**Рисунок 3.** Число копий гена *SMN2* у участников исследования.**Figure 3.** Number of *SMN2* gene copies in study participants.

висит и терапевтическая стратегия, так как он является основной мишенью для ряда препаратов (в том числе нусинерсен, риздиплан) [7, 10, 26].

Кроме носителей делеции гена *SMN1*, в нашем исследовании обнаружены 12 (3,53 %) человек, имеющих дупликацию аналогичного участка генома. По мнению ряда авторов, подобные дупликации гена *SMN1* могут быть связаны с предрасположенностью к амиотрофическому латеральному склерозу, и данная информация может быть использована при медико-генетическом консультировании [29–31]. Действительно, пациенты с тремя копиями *SMN1* имеют более ранний средний возраст начала заболевания и большую продолжительность заболевания по сравнению с пациентами с двумя копиями *SMN1* [30]. В то же время патогенность данного варианта не доказана, а учитывая частоту встречаемости данного варианта среди обследованных нами пар (3,52 %), этот вариант не является патогенным [32]. Поэтому наше мнение сводится к тому, что указывать данную особенность генотипа при выдаче заключения нецелесообразно [32].

Важным дополнением, на наш взгляд, можно считать отсутствие в представленной выборке генотипа «2+0» (носителей с двумя копиями гена *SMN1* на одной хромосоме и без копий на второй хромосоме). Между тем такой вариант встречается в популяции с частотой примерно 0,087 % и может вызвать определенные трудности при диагностике СМА [33].

Несмотря на то что прекоцепционный скрининг на носительство делеций 5q *SMN1* помогает выявить группу высокого риска по рождению потомства, имеющего СМА, отрицательный результат тестирования не дает гарантии рождения ребенка без этой патологии. Как было сказано выше, в научной литературе описано носительство делеции 5q *SMN1* у лиц, имеющих 2 копии гена *SMN1* на одной хромосоме [33]. Кроме этого, делеции 5q *SMN1* могут возникать *de novo*, что может приводить к наличию СМА у ребенка,

у которого только один родитель является носителем аналогичной делеции [14]. Помимо делеции 5q, описаны точковые мутации гена *SMN1*, которые при гомозиготном или компаунд-гетерозиготном генотипе также могут приводить к развитию клинического фенотипа СМА различной степени тяжести [34–40]. В парах, где хотя бы у одного партнера выявлена одна копия *SMN1*, относительный риск рождения потомства с СМА выше популяционного, в то же время абсолютный риск остается низким и составляет менее 1 % [14]. И даже в случаях, когда делеция 5q не выявлена ни у одного из будущих родителей, риск не является нулевым [14].

В настоящее время в России отсутствуют какие-либо нормативные документы, касающиеся проведения пренатального генетического скрининга для определения риска для потомства СМА и других генетических заболеваний. Однако очевидно, что при внедрении подобных исследований в государственные программы, связанные с охраной здоровья населения, требуется обеспечение равноправного доступа к тестированию и соответствующим консультациям, а также обеспечение конфиденциальности и защиты частной информации [41, 42]. При направлении на тестирование на носительство наследственных заболеваний перед применением ВРТ, при претестовом консультировании пациентам должно быть разъяснено, что даже в случае выявления патогенных генетических вариантов они не будут подвергнуты дискриминации при лечении бесплодия.

Ограничения исследования / Study limitations

Ограничением нашего исследования было то, что мы проводили исследование только делеций 5q *SMN1*, но не исследовали точковые мутации в этом гене. В России частота носительства подобных генетических вариантов составляет 1:4464 [43]. Кроме того, наше исследование было проведено среди жителей Свердловской области, и мы не исключаем, что в других регионах РФ частота носительства делеций *SMN1* может отличаться.

Заключение / Conclusion

Частота носительства тяжелейшего генетического заболевания – спинальной мышечной атрофии – в категории супружеских пар, планирующих беременность с применением ВРТ, соответствует общепопуляционной и составляет 1:38 человек. Учитывая количество проводимых в Свердловской области процедур ЭКО, можно предположить, что вероятность рождения больного ребенка в такой паре составляет не менее 1:6410.

Исходя из этого, считаем необходимым, чтобы все супружеские пары, вступающие в программу ЭКО, были обследованы на носительство СМА для определения риска наличия заболевания у потомства. Впрочем, это в полной мере относится и ко всем другим категориям граждан, осознанно подходящих к своему будущему родительству.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 14.08.2023. В доработанном виде: 14.09.2023.	Received: 14.08.2023. Revision received: 14.09.2023.
Принята к печати: 25.09.2023. Опубликовано: 30.12.2023.	Accepted: 25.09.2023. Published: 30.12.2023.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», протокол № 2 от 26.05.2023.	The study was approved by the Ethical Committee of the Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, protocol No. 2 dated of May 26, 2023.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик elenavladpopova@yandex.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox elenavladpopova@yandex.ru. In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Inhorn M.C., Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*. 2015;21(4):411–26. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv016>.
- Клинические рекомендации – Женское бесплодие – 2021–2022–2023 (24.06.2021). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 50 с. Режим доступа: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii.-Zhenskoe-besplodie.pdf>. [Дата обращения: 11.06.2023].
- Регистр ВРТ. Отчет за 2020 год. Российская ассоциация репродукции человека, 2020. 56 с. Режим доступа: https://rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2020.pdf. [Дата обращения: 11.06.2023].
- Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики. *Нервно-мышечные болезни*. 2013;(3):27–31. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2013-0-3-27-31>.
- Lunn M.R., Wang C.H. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008;371(9630):2120–33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60921-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60921-6).
- Prior T.W., Leach M.E., Finanger E. Spinal muscular atrophy. *GeneReviews®. National Library of Medicine*, 2020. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>. [Дата обращения: 11.06.2023].
- Маретина М.А., Киселев А.В., Ильина А.В. и др. Современные тенденции в диагностике, скрининге и лечении спинальной мышечной атрофии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2022;77(2):87–96. <https://doi.org/10.15690/vramn1768>.
- Scriven P.N. Combining PGT-A with PGT-M risks trying to do too much. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(9):2015–8. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02519-8>.
- Vill K., Blaschek A., Schara U. et al. Spinal muscular atrophy: Time for newborn screening? *Nervenarzt*. 2017;88(120):1358–66. (In German). <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0447-3>.
- Гузева В.И., Иванов Д.О., Петренко Ю.В. и др. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. Методическое пособие для врачей. СПб.: СПбГПМУ, 2021. 20 с.
- Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Spiridonova M.G. et al. Spinal muscular atrophy carrier frequency in Russian Federation. In: Proceedings of American Society of Human Genetics (ASHG). *Annual Meeting*, 2016. 2476W. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.16245.60642>.
- Sugarman E.A., Nagan N., Zhu H. et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(1):27–32. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.134>.
- Ceylan A.C., Erdem H.B., Şahin İ., Agarwal M. SMN1 gene copy number analysis for spinal muscular atrophy (SMA) in a Turkish cohort by CODE-SEQ technology, an integrated solution for detection of SMN1 and SMN2 copy numbers and the “2+0” genotype. *Neurol Sci*. 2020;41:2575–84. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04365-x>.
- Carré A., Empey C. Review of spinal muscular atrophy (SMA) for prenatal and pediatric genetic counselors. *J Genet Couns*. 2016;25(1):32–43. <https://doi.org/10.1007/s10897-015-9859-z>.
- Плакшина А.Н., Ковтун О.П., Николаева Е.В. Вспомогательные репродуктивные технологии: анализ достигнутых результатов и поиск новых решений (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал*. 2017;(5):20–6.
- Gates A., Terry S.F., Bonhomme N. Expanded carrier screening and its implications on genetic testing protocols. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2016;20(11):643–4. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2016.29023.sjt>.
- Committee Opinion No. 690: Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine. *Obstet Gynecol*. 2017;129(3):e35–40. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001951>.
- Волубуев А.Н., Давыдкин И.Л., Колсанов А.В., Кудлай Д.А. Математические аспекты генетики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 176 с. <https://doi.org/10.33029/9704-5890-7-MAG-2020-1-176>.
- Hendrickson B.C., Donohoe C., Akmaev V.R. et al. Differences in SMN1 allele frequencies among ethnic groups within North America. *J Med Genet*. 2009;46(9):641–4. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.066969>.
- Gillingwater T.H. Counting the cost of spinal muscular atrophy. *J Med Econ*. 2016;19(8):827–8. <https://doi.org/10.1080/13696998.2016.1202833>.
- Невмержицкая К.С., Сапего Е.Ю., Морозова Д.А. Краткосрочная безопасность и эффективность онасемоген абепаровека у 10 пациентов со спинальной мышечной атрофией: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6s):589–94. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2367>.
- Droege M., Sproule D., Arjunji R. et al. Economic burden of spinal muscular atrophy in the United States: a contemporary assessment. *J Med Econ*. 2020;23(1):70–9. <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1646263>.
- Armstrong E.P., Malone D.C., Yeh W.-S. et al. The economic burden of spinal muscular atrophy. *J Med Econ*. 2016;19(8):822–6. <https://doi.org/10.1080/13696998.2016.1198355>.
- Колбин А.С., Влодавец Д.В., Курылев А.А. и др. Анализ социально-экономического бремени спинальной мышечной атрофии в Российской Федерации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):337–54. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.068>.
- Национальный проект «Демография». Режим доступа: <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/demography>. [Дата обращения: 11.06.2023].
- Butchbach M.E.R. Genomic variability in the survival motor neuron genes (SMN1 and SMN2): Implications for spinal muscular atrophy phenotype and therapeutics development. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7896. <https://doi.org/10.3390/ijms22157896>.
- Клинические рекомендации. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. 117 с. Режим доступа: https://amg-genetics.ru/pdf/2023/kr_sma_2023.pdf. [Дата обращения: 11.06.2023].
- Rouzier C., Chausseuot A., Paquis-Flucklinger V. Molecular diagnosis and genetic counseling for spinal muscular atrophy (SMA). *Arch Pediatr*. 2020;27(7S):9–14. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(20\)30270-0](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(20)30270-0).
- Blauw H.M., Barnes C.P., van Vught P.W.J. et al. SMN1 gene duplications are associated with sporadic ALS. *Neurology*. 2012;78(11):776–80. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318249f697>.
- Kuźma-Kozakiewicz M., Jędrzejowska M., Kaźmierczak B. SMN1 gene duplications are more frequent in patients with progressive muscular atrophy. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013;14(5–6):457–62. <https://doi.org/10.3109/21678421.2013.771367>.
- Wang X.-B., Cui N.-H., Gao J.-J. et al. SMN1 duplications contribute to sporadic amyotrophic lateral sclerosis susceptibility: evidence from a meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2014;340(1–2):63–8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.02.026>.
- 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. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>.
- Ar Rochmah M., Awano H., Awaya T. et al. Spinal muscular atrophy carriers with two SMN1 copies. *Brain Dev*. 2017;39(10):851–60. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.06.002>.
- Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Артемьева С.Б. и др. Точковые мутации в гене SMN1 у больных проксимальной спинальной мышечной атрофией I–IV типа, имеющих одну копию гена SMN1. *Генетика*. 2015;51(9):1075–82. <https://doi.org/10.7868/S0016675815080123>.
- Theodorou L., Nicolaou P., Koutsou P. et al. Genetic findings of Cypriot spinal muscular atrophy patients. *Neurol Sci*. 2015;36(10):1829–34. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2263-5>.
- Souček P., Réblová K., Kramárek M. et al. High-throughput analysis revealed mutations' diverging effects on SMN1 exon 7 splicing. *RNA Biol*. 2019;16(10):1364–76. <https://doi.org/10.1080/15476286.2019.1630796>.
- Sneha P., Zenith T.U., Abu Habib U.S. et al. Impact of missense mutations in survival motor neuron protein (SMN1) leading to Spinal Muscular Atrophy (SMA): A computational approach. *Metab Brain Dis*. 2018;33(6):1823–34. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0285-4>.
- Ganji H., Nouri N., Salehi M. et al. Detection of intragenic SMN1 mutations in spinal muscular atrophy patients with a single copy of SMN1. *J Child Neurol*. 2015;30(5):558–62. <https://doi.org/10.1177/0883073814521297>.
- Zhao X., Wang Y., Mei S. et al. Identification of two novel SMN1 point mutations associated with a very severe SMA-I phenotype. *Eur J Med Genet*. 2020;63(9):104006. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.104006>.

40. Wijaya Y.O.S., Ar Rohmah M., Niba E.T.E. et al. Phenotypes of SMA patients retaining SMN1 with intragenic mutation. *Brain Dev.* 2021;43(7):745–58. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2021.03.006>.
41. Кудряцева Е.В. Философские, медицинские и юридические аспекты репродуктивной генетики. *Уральский медицинский журнал.* 2018;(13):54–7. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.13.46>.
42. Ижевская В.Л., Баранова Е.Е. Информированное согласие при генетическом тестировании и скрининге. *Медицинская генетика.* 2022;21(4):16–24. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.04.16-24>.
43. Михальчук К.А., Забненкова В.В., Шагина О.А., Поляков А.В. Спектр минорных вариантов локуса SMN. *Медицинская генетика.* 2022;21(10):19–22. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.10.19-22>.

References:

1. Inhorn M.C., Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update.* 2015;21(4):411–26. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv016>.
2. Clinical guidelines – Female infertility – 2021-2022-2023 (24.06.2021). [Klinicheskie rekomendacii – Zhenskoe besplodie – 2021-2022-2023 (24.06.2021)]. Moscow: Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 50 p. (In Russ.). Available at: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii-Zhenskoe-besplodie.pdf>. [Accessed: 11.06.2023].
3. VRT register. 2020 report. [Registr VRT. Otchet za 2020 god]. Rossijskaya associaciya reprodukcii cheloveka, 2020. 56 p. (In Russ.). Available at: https://rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2020.pdf. [Accessed: 11.06.2023].
4. Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Polyakov A.V. Proximal spinal muscular atrophy types I-IV: Specific features of molecular genetic diagnosis. [Proksimal'naya spinal'naya myshechnaya atrofiya tipov I-IV: osobennosti molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki]. *Nervno-myshechnye bolezni.* 2013;(3):27–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2013-0-3-27-31>.
5. Lunn M.R., Wang C.H. Spinal muscular atrophy. *Lancet.* 2008;371(9630):2120–33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60921-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60921-6).
6. Prior T.W., Leach M.E., Finanger E. Spinal muscular atrophy. GeneReviews®. *National Library of Medicine*, 2020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>. [Accessed: 11.06.2023].
7. Maretina M.A., Kiselev A.V., Ilyina A.V. et al. Current trends in the diagnosis, screening and treatment of spinal muscle atrophy. [Sovremennye tendencii v diagnostike, skrininge i lechenii spinal'noj myshechnoj atrofi]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* 2022;77(2):87–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn1768>.
8. Scriven P.N. Combining PGT-A with PGT-M risks trying to do too much. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(9):2015–8. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02519-8>.
9. Vill K., Blaschek A., Schara U. et al. Spinal muscular atrophy: Time for newborn screening? *Nervenarzt.* 2017;88(120):1358–66. (In German). <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0447-3>.
10. Guzeva V.I., Ivanov D.O., Petrenko Yu.V. et al. Proximal spinal muscular atrophy 5q. Methodological guide for doctors. [Proksimal'naya spinal'naya myshechnaya atrofiya 5q. Metodicheskoe posobie dlya vrachej]. *St. Petersburg: SPbGPMU*, 2021. 20 p. (In Russ.).
11. Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Spiridonova M.G. et al. Spinal muscular atrophy carrier frequency in Russian Federation. In: Proceedings of American Society of Human Genetics (ASHG). *Annual Meeting*, 2016. 2476W. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.16245.60642>.
12. Sugarman E.A., Nagan N., Zhu H. et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(1):27–32. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.134>.
13. Ceylan A.C., Erdem H.B., Şahin İ., Agarwal M. SMN1 gene copy number analysis for spinal muscular atrophy (SMA) in a Turkish cohort by CODE-SEQ technology, an integrated solution for detection of SMN1 and SMN2 copy numbers and the “2+0” genotype. *Neurol Sci.* 2020;41:2575–84. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04365-x>.
14. Carré A., Empey C. Review of spinal muscular atrophy (SMA) for prenatal and pediatric genetic counselors. *J Genet Couns.* 2016;25(1):32–43. <https://doi.org/10.1007/s10897-015-9859-z>.
15. Plaxina A.N., Kovtun O.P., Nikolaeva E.B. Assisted reproductive technologies: analysis of the results achieved and the search for new solutions (review of literature). [Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii: analiz dostignutyh rezul'tatov i poisk novyh reshenij (obzor literatury)]. *Ural'skij medicinskij zhurnal.* 2017;(5):20–6. (In Russ.).
16. Gates A., Terry S.F., Bonhomme N. Expanded carrier screening and its implications on genetic testing protocols. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2016;20(11):643–4. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2016.29023.sjt>.
17. Committee Opinion No. 690: Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3):e35–40. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001951>.
18. Volobuev A.N., Davydkin I.L., Kolsanov A.V., Kudlay D.A. Mathematical aspects of genetics. [Matematicheskie aspekty genetiki]. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 176 p. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/9704-5890-7-MAG-2020-1-176>.
19. Hendrickson B.C., Donohoe C., Akmaev V.R. et al. Differences in SMN1 allele frequencies among ethnic groups within North America. *J Med Genet.* 2009;46(9):641–4. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.066969>.
20. Gillingwater T.H. Counting the cost of spinal muscular atrophy. *J Med Econ.* 2016;19(8):827–8. <https://doi.org/10.1080/13696998.2016.1202833>.
21. Nevmerzhitskaya K.S., Sapego E.Yu., Morozova D.A. Short-term safety and efficacy of onasemnogene abeparvovec in 10 patients with spinal muscular atrophy: cohort study. [Kratkosrochnaya bezopasnost' i effektivnost' onasemnogen abeparvoveka u 10 pacientov so spinal'noj myshechnoj atrofi: kogortnoe issledovanie]. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2021;20(6s):589–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6s.2367>.
22. Droeghe M., Sproule D., Arjunji R. et al. Economic burden of spinal muscular atrophy in the United States: a contemporary assessment. *J Med Econ.* 2020;23(1):70–9. <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1646263>.
23. Armstrong E.P., Malone D.C., Yeh W.-S. et al. The economic burden of spinal muscular atrophy. *J Med Econ.* 2016;19(8):822–6. <https://doi.org/10.1080/13696998.2016.1198355>.
24. Kolbin A.S., Vlodavets D.V., Kurylev A.A. et al. The social-economic burden of spinal muscular atrophy in Russia. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics.* 2020;13(4):337–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.068>.
25. National project "Demography". [Nacional'nyj proekt «Demografiya»]. (In Russ.). Available at: <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/demography>. [Accessed: 11.06.2023].
26. Butchbach M.E.R. Genomic variability in the survival motor neuron genes (SMN1 and SMN2): Implications for spinal muscular atrophy phenotype and therapeutics development. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7896. <https://doi.org/10.3390/ijms22157896>.
27. Clinical guidelines. Proximal spinal muscular atrophy 5q. [Klinicheskie rekomendacii. Proksimal'naya spinal'naya myshechnaya atrofiya 5q]. Moscow: Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii, 2023. 117 p. (In Russ.). Available at: https://amg-genetics.ru/pdf/2023/kr_sma_2023.pdf. [Accessed: 11.06.2023].
28. Rouzier C., Chaussent A., Paquis-Flucklinger V. Molecular diagnosis and genetic counseling for spinal muscular atrophy (SMA). *Arch Pediatr.* 2020;27(7S):9–14. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(20\)30270-0](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(20)30270-0).
29. Blauw H.M., Barnes C.P., van Vught P.W.J. et al. SMN1 gene duplications are associated with sporadic ALS. *Neurology.* 2012;78(11):776–80. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318249f697>.
30. Kuźma-Kozakiewicz M., Jędrzejowska M., Kaźmierczak B. SMN1 gene duplications are more frequent in patients with progressive muscular atrophy. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013;14(5–6):457–62. <https://doi.org/10.3109/21678421.2013.771367>.
31. Wang X.-B., Cui N.-H., Gao J.-J. et al. SMN1 duplications contribute to sporadic amyotrophic lateral sclerosis susceptibility: evidence from a meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2014;340(1–2):63–8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.02.026>.

32. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B. et al. Guidelines for the interpretation of human DNA sequence data obtained by massive parallel sequencing (MPS) methods (Edition 2018, Version 2). [Rukovodstvo po interpretacii dannyh posledovatel'nosti DNK cheloveka, poluchennyh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS) (redakciya 2018, versiya 2)]. *Medicinskaya genetika*. 2019;18(2):3–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>.
33. Ar Rochmah M., Awano H., Awaya T. et al. Spinal muscular atrophy carriers with two SMN1 copies. *Brain Dev.* 2017;39(10):851–60. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.06.002>.
34. Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Artemieva S.B. et al. SMN1 gene point mutations in type I–IV proximal spinal muscular atrophy patients with a single copy of SMN1. [Tochkovye mutacii v gene SMN1 u bol'nyh proksimal'noj spinal'noj myshechnoj atrofiej I–IV tipa, imeyushchih odnu kopiuyu gena SMN1]. *Genetika*. 2015;51(9):1075–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0016675815080123>.
35. Theodorou L., Nicolaou P., Koutsou P. et al. Genetic findings of Cypriot spinal muscular atrophy patients. *Neurol Sci.* 2015;36(10):1829–34. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2263-5>.
36. Souček P., Réblová K., Kramárek M. et al. High-throughput analysis revealed mutations' diverging effects on SMN1 exon 7 splicing. *RNA Biol.* 2019;16(10):1364–76. <https://doi.org/10.1080/15476286.2019.1630796>.
37. Sneha P., Zenith T.U., Abu Habib U.S. et al. Impact of missense mutations in survival motor neuron protein (SMN1) leading to Spinal Muscular Atrophy (SMA): A computational approach. *Metab Brain Dis.* 2018;33(6):1823–34. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0285-4>.
38. Ganji H., Nouri N., Salehi M. et al. Detection of intragenic SMN1 mutations in spinal muscular atrophy patients with a single copy of SMN1. *J Child Neurol.* 2015;30(5):558–62. <https://doi.org/10.1177/0883073814521297>.
39. Zhao X., Wang Y., Mei S. et al. Identification of two novel SMN1 point mutations associated with a very severe SMA-I phenotype. *Eur J Med Genet.* 2020;63(9):104006. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.104006>.
40. Wijaya Y.O.S., Ar Rohmah M., Niba E.T.E. et al. Phenotypes of SMA patients retaining SMN1 with intragenic mutation. *Brain Dev.* 2021;43(7):745–58. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2021.03.006>.
41. Kudryavtseva E.V. Philosophical, medical and legal aspects of reproductive genetics. [Filosofskie, medicinskie i yuridicheskie aspekty reproduktivnoj genetiki]. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2018;(13):54–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.13.46>.
42. Izhevskaya V.L., Baranova E.E. Informed consent for genetic testing and screening. [Informirovannoe soglasie pri geneticheskom testirovanii i skrininge]. *Medicinskaya genetika*. 2022;21(4):16–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.04.16-24>.
43. Mikhalechuk K.A., Zabnenkova V.V., Shchagina O.A., Polyakov A.V. Minor variants spectrum of the SMN locus. [Spektr minornykh variantov lokusa SMN]. *Medicinskaya genetika*. 2022;21(10):19–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.10.19-22>.

Сведения об авторах:

Кудрявцева Елена Владимировна – д.м.н., зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия; научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург, Россия; врач-генетик отделения медико-генетического консультирования ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр "Охрана здоровья матери и ребенка"», Екатеринбург, Россия. E-mail: elenavladpopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

Лагутина Ольга Викторовна – научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург, Россия; биолог лаборатории молекулярной диагностики ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр "Охрана здоровья матери и ребенка"», Екатеринбург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3888-4294>.

Ковалёв Владислав Викторович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>.

Дерябина Светлана Степановна – к.б.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия; научный сотрудник ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург, Россия; зав. лабораторией молекулярной диагностики ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр "Охрана здоровья матери и ребенка"», Екатеринбург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5614-5944>.

Захарова Илона Александровна – ординатор ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Екатеринбург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4247-1555>.

Черепенникова Алёна Юрьевна – ординатор ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Екатеринбург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4737-7042>.

About the authors:

Elena V. Kudryavtseva – MD, Dr Sci Med, Head of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research, Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia; Geneticist, Department of Medical Genetic Counseling, Clinical Diagnostic Center "Maternal and Child Health Care", Ekaterinburg, Russia. E-mail: elenavladpopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

Olga V. Lagutina – MD, Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research, Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia; Biologist, Molecular Diagnostic Laboratory, Clinical Diagnostic Center "Maternal and Child Health Care", Ekaterinburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3888-4294>.

Vladislav V. Kovalev – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>.

Svetlana S. Deryabina – MD, PhD (Biology), Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Researcher, Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia; Head of Molecular Diagnostics Laboratory, Clinical Diagnostic Center "Maternal and Child Health Care", Ekaterinburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5614-5944>.

Ilona A. Zakharova – MD, Clinical Resident, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4247-1555>.

Alena Yu. Cherepennikova – MD, Clinical Resident, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4737-7042>.