



РЕПРОДУКЦИЯ

**РЕПРОДУКТИВНАЯ  
ГЕНЕТИКА:  
МОНОГЕНСКРИН,  
АНЕУСКРИН ИЛМ,  
QF-PCR АНЕУ,  
НЕОСКРИН SMA/TREC/KREC**



Профилактика наследственных и врожденных заболеваний у детей и предупреждение детской инвалидности — одна из важных задач генетического тестирования. Оно может проводиться в рамках прегравидарной подготовки, пренатального и неонатального скринингов и позволяет определить возможные заболевания на разных этапах планирования семьи.

На этапе прегравидарной подготовки возможно выявление носительства мутаций у будущих родителей, пренатальный скрининг позволяет выявить риски возникновения пороков развития на ранних сроках беременности, а неонатальный скрининг может помочь максимально рано предпринять меры по минимизации симптомов болезни.

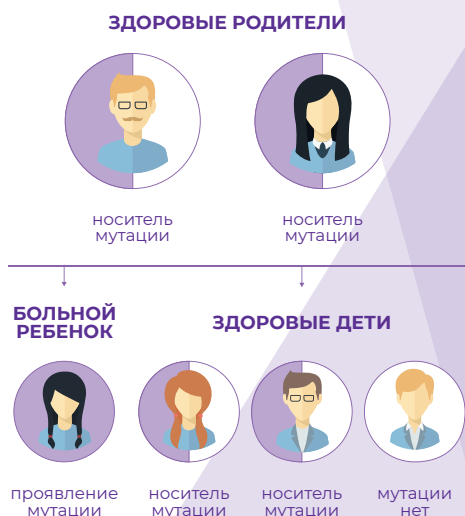
## ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ — ТЕСТ «МОНОГЕНСКРИН»

**Моногенные заболевания** — это наследственные болезни, которые развиваются вследствие мутаций в одном гене, приводящих к изменению функции белка. Среди них выделяется группа аутосомно-рецессивных заболеваний, которые наследуются согласно законам классической генетики Менделя и проявляются у рецессивных гомозигот.

У двух здоровых родителей, которые являются гетерозиготами, с вероятностью 25% может родиться ребенок, гомозиготный по рецессивному признаку.

В России проведение неонатального скрининга на моногенные заболевания — муковисцидоз, фенилкетонурию, галактоземию и нейросенсорную несиндромальную тугоухость — является обязательным для всех новорожденных [1, 2, 22].

В настоящее время используются биохимический и аудиологический скрининги, которые фиксируют фенотипические проявления болезни и позволяют назначить лечение, чтобы минимизировать симптомы заболевания.



**Генетический скрининг** — это другой подход к проблеме моногенных заболеваний. Носители рецессивных мутаций не имеют никаких проявлений болезни и остаются вне поля зрения медицины, выявить их может только генетическое тестирование. Так здоровые гетерозиготные носители, планирующие беременность, будут предупреждены о возможных рисках и будут иметь возможность воспользоваться вспомогательными репродуктивными технологиями [3].



Генетическое тестирование будущих родителей позволяет оценить риск рождения ребенка с моногенными заболеваниями и может стать основой их первичной профилактики.

## Набор реагентов МоногенСкрин

для выявления мутаций в генах, приводящих к муковисцидозу, фенилкетонурии, галактоземии и нейросенсорной несиндромальной тугоухости.

Гены, входящие в исследование МоногенСкрин, и связанные с ними заболевания:

Ген	Заболевание	Распространенность в России
<i>CFTR</i>	Муковисцидоз	1:10 000
<i>GJB2</i>	Нейросенсорная несиндромальная тугоухость	1:1 000
<i>GALT</i>	Галактоземия	1:20 000
<i>PAH</i>	Фенилкетонурия	1:10 000

**Муковисцидоз** — аутосомно-рецессивное моногенное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез, а также жизненно важных органов и систем [4, 5]. При муковисцидозе нарушается транспорт электролитов в эпителиальных клетках, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции. В результате изменения электролитного состава и дегидратации выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким. При этом страдают легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система [4, 6]. Прогрессирование легочной и сердечной недостаточности является причиной смерти пациентов в 95% случаев муковисцидоза.

В базе HGMD (The Human Gene Mutation Database) описано около 2000 мутаций гена *CFTR*, ответственных за развитие симптомов муковисцидоза [7]. У больных муковисцидозом из Российской Федерации наиболее часто встречаются следующие мутации [8]:

F508del	52,8%	G542X	1,3%
CFTRdele2,3	6,2%	R394delTT	0,9%
E92K	3%	R334W	0,8%
2143delT	2,1%	W1282X	0,6%
3849+10kbC>T	2%	3821delT	0,5%
2184insA	1,8%	S466X	0,5%
1677delTA	1,8%	3944delGT	0,3%
N1303K	1,5%		

Все мутации из перечня можно определить при помощи набора реагентов МоногенСкрин.

**Нейросенсорная несиндромальная тугоухость** — наследственное заболевание, связанное с врожденным двусторонним нарушением слуховой функции. Причиной являются мутации в гене *GJB2*, самой распространенной из которых является делеция 35delG [9]. В здоровой популяции частота ее гетерозиготного носительства составляет 2–6%. Данная форма врожденной тугоухости в Российской Федерации встречается у более чем 50% детей, имеющих стойкое двустороннее нарушение слуха.

У детей с двумя рецессивными мутациями в гене *GJB2* при отсутствии воспалительных изменений в среднем ухе пороги слышимости, как правило, стабильны. Раннее начало реабилитации может замедлить или предотвратить прогрессирование заболевания и избежать развития полной глухоты.

**Галактоземия** — группа наследственных нарушений обмена углеводов, при которых в организме накапливается избыток галактозы и ее метаболитов [10]. Галактоза является источником энергии для клетки, играет важную пребиотическую роль, а также служит необходимым пластическим материалом для образования гликопротеидов, гликолипидов и других сложных соединений, используемых организмом для формирования клеточных мембран, в том числе нервной ткани. Нарушение метаболизма галактозы неизбежно приводит к расстройству функционирования многих органов и систем организма.

Наиболее частой формой является галактоземия I типа. Она возникает вследствие мутаций в гене *GALT*, что приводит к дефициту галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы. Наиболее распространены мутации Q188R и K285N. Галактоземии II и III типа обусловлены мутациями в генах *GALK1* и *GALE* соответственно [10]. При этом галактоземия II типа встречается у 1:100 000 новорожденных, а III — очень редко [11].

В результате недостаточности любого из трех ферментов, кодируемых данными генами, в крови повышается концентрация галактозы. При галактоземии I типа в организме пациента накапливается также галактозо-1-фосфат, что обуславливает большинство клинических проявлений заболевания и формирование отсроченных осложнений. Избыток галактозы в организме также может превращаться в галактитол, который способствует формированию катаракты. Имеются сведения о том, что высокое содержание галактитола в тканях мозга способствует набуханию нервных клеток и формированию псевдоопухоли мозга у отдельных пациентов [10].

Выявление заболевания на ранней стадии позволяет своевременно исключить источники галактозы из диеты ребенка и избежать развития симптомов заболевания.

**Фенилкетонурия** — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением обмена аминокислоты фенилаланина (ФА), поступающей в организм человека с белковой пищей. Причиной заболевания является недостаточность активности фенилаланингидроксилазы, приводящая к накоплению в организме ФА и продуктов его обмена [12–14]. При высоких концентрациях ФА происходит активация альтернативных путей метаболизма с образованием фенилпирувата, фенилацетата, фениллактата, оказывающих токсический эффект на различные органы и ткани [12, 13]. В наибольшей степени страдают структуры центральной нервной системы. Повреждение головного мозга связано с дисбалансом аминокислот в тканях мозга, нарушением миелинизации нейронов, снижением синтеза норадреналина и серотонина, играющих исключительно важную роль в созревании и функционировании ЦНС [12, 13, 15].

Вне зависимости от диагностической концентрации ФА, наиболее частой (98%) причиной нарушения обмена ФА являются мутации в гене *PAH*. Частота носительства патогенных мутаций в гене *PAH* в РФ составляет 1:50 [16]. Наиболее распространены мутации IVS12+1G>A, R261Q, R252W, R158Q, P281L, IVS10nt546, которые можно определить при помощи набора реагентов МоногенСкрин [17].

## ИССЛЕДОВАНИЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПРИ



планировании  
беременности



подозрении на носительство  
мутантных аллелей генов *CFTR*,  
*GJB2*, *GALT*, *PAH*

## ИССЛЕДУЕМЫЙ МАТЕРИАЛ



сухие пятна  
крови



цельная периферическая  
кровь

## ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ — АНЕУСКРИН ИЛМ и QF-PCR АНЕУ

Хромосомные анеуплоидии являются одними из наиболее встречающихся причин репродуктивных потерь, неонатальной смертности и детской инвалидности. Они представляют собой генетические нарушения, при которых число хромосом в клетках не кратно основному набору. Выкидыши в I триместре беременности в 41–50% случаев вызваны анеуплоидиями, чаще всего аутосомными трисомиями [18].

У новорожденных хромосомные анеуплоидии встречаются с частотой до 1:300. Наиболее частыми у родившихся детей являются трисомии по хромосомам 21, 18 и 13, приводящие к проявлениям синдромов Дауна, Эдвардса и Патау. Анеуплоидии по другим аутосомам крайне редко встречаются у родившихся детей, т.к. приводят к прерыванию беременности на ранних сроках [19].

### ДИАГНОСТИКА

В целях профилактики наследственных и врожденных заболеваний у детей и предупреждения детской инвалидности в России внедрено обязательное пренатальное обследование беременных, которое включает два этапа: скрининг и уточнение характера патологии [20].

В рамках массового комбинированного скрининга беременных пациенток в 11–14 недель (I триместр) беременности направляют на УЗИ толщины воротникового пространства и на исследования содержания в крови  $\beta$ -ХГЧ (хорионического гонадотропина человеческого) и PAPP-A (белка А, связанного с беременностью) с последующим программным расчетом индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией [20]. В случае высокого (1/100 и выше) риска пациентку направляют на повторное УЗИ с перерасчетом показателя индивидуального риска.

При подтверждении высокого риска пациентке рекомендуется проведение инвазивного обследования (до 14-й недели — аспирация/биопсия ворсин хориона, после 14-й недели — плацентоцентез, амниоцентез или кордоцентез) с дальнейшим применением цитогенетического метода или молекулярного кариотипирования [20].

Массовый комбинированный скрининг основан на косвенных маркерах и имеет ограничение по чувствительности и специфичности. Таким образом, при массовом скрининге с целью выявления хромосомных нарушений в группу риска попадает много женщин, вынашивающих здоровый плод. Высокая вероятность ложноположительного результата скрининга приводит к снижению доверия к нему и, как следствие, к значительному количеству отказов от верификации методами инвазивной диагностики. От нее отказывается около половины женщин из группы высокого риска по рождению ребенка с хромосомной патологией, которые действительно вынашивают плод с трисомией по 21-й хромосоме.

Важными задачами в развитии пренатальной диагностики являются повышение точности скрининга и минимизация инвазивных вмешательств. Наиболее перспективным в данном направлении является неинвазивный метод пренатального скрининга анеуплоидий (НИПС), основанный на анализе внеклеточной ДНК плода в крови матери. Его рекомендуется проводить с 11-й недели беременности [21].

Компания ДНК-Технология предлагает два набора реагентов для выявления анеуплоидий у плода: АнеуСкрин ИЛМ и QF-PCR Анеу. Исследования рекомендуются для оценки риска наличия анеуплоидий и хромосомных аномалий у плода.

## Набор реагентов **АнеуСкрин ИЛМ**

предназначен для неинвазивного ДНК-скрининга беременных женщин (НИПС) с целью обнаружения хромосомных аномалий плода — анеуплоидий по аутосомам 13, 18, 21, половым хромосомам X и Y, а также частичных дупликаций и делеций с помощью исследования внеклеточной ДНК плода методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на платформе Illumina с использованием программного обеспечения «АнеуСкрин».

После проведения секвенирования ПО «АнеуСкрин» определяет долю ДНК плода и риск наличия анеуплоидий (низкий/высокий). В случае обнаружения высокого риска трисомии по другим хромосомам ПО указывает это в заключении по результатам исследования. Также возможно получение информации о наличии частичных дупликаций и делеций при участии биоинформатика.

### ИССЛЕДУЕМЫЙ МАТЕРИАЛ



кровь матери

Исследование возможно при многоплодной беременности, использовании донорской яйцеклетки и суррогатном материнстве.

В случае необходимости проведения инвазивной диагностики на анеуплоидии можно провести ПЦР-исследование **QF-PCR Анеу**.



## Набор реагентов **QF-PCR Анеу**

предназначен для пренатальной и постнатальной диагностики хромосомных аномалий плода: трисомий по ауто索мам 13, 18, 21 и анеуплоидий по половым хромосомам X и Y методом ПЦР с последующим проведением фрагментного анализа продуктов амплификации с использованием генетических анализаторов.

### ИССЛЕДУЕМЫЙ МАТЕРИАЛ



Для пренатальной диагностики — эпителиальные клетки амниотической жидкости, биоптаты ворсин хориона



Для постнатальной диагностики — цельная кровь, секционный материал

## СКРИНИНГ НОВОРОЖДЕННЫХ — НеоСкрин SMA/TREC/KREC

**Неонатальный скрининг** — исследование, которое позволяет выявить наиболее распространенные генетические заболевания, представляющие угрозу для жизни и здоровья ребенка. Проведение неонатального скрининга дает возможность врачам выявить заболевание на доклинической стадии, своевременно начать лечение и избежать тяжелых осложнений.

Ранее в России проводился неонатальный скрининг пяти наследственных заболеваний: муковисцидоз, галактоземия, адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз и фенилкетонурия. С 2023 года вводится программа расширенного неонатального скрининга. Перечень исследуемых наследственных заболеваний расширится до 36, включая спинальную мышечную атрофию (СМА) и первичные иммунодефициты (ПИД) [22].

### ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) — это генетически гетерогенная группа врожденных нарушений иммунной системы, которые клинически проявляются рецидивирующими инфекционными и аутоиммунными заболеваниями разной степени тяжести, а также злокачественными новообразованиями [23]. Большинство первичных иммунодефицитов проявляется в младенчестве и раннем детском возрасте.

Наиболее опасной формой ПИДС является тяжелый комбинированный иммунодефицит (или тяжелая комбинированная недостаточность клеточного и гуморального звена иммунитета — ТКИН). ТКИН характеризуется практически полным отсутствием зрелых Т-лимфоцитов при наличии или отсутствии В- и НК-лимфоцитов, что приводит к ранним крайне тяжелым инфекциям, вызванным как облигатными патогенами, так и условно-патогенными микроорганизмами.



**При отсутствии патогенетической терапии ТКИН приводит к летальному исходу в первые два года жизни [24].**

До недавнего времени было практически невозможно идентифицировать детей с первичными иммунодефицитными состояниями до манифестации заболевания. В течение последнего десятилетия в практику здравоохранения многих стран активно внедряется определение универсальных маркеров Т-клеточных иммунодефицитов — TREC (T-cell receptor excision circle) и В-клеточных иммунодефицитов — KREC (kappa-deleting recombination excision circle) для скрининга врожденных патологий иммунной системы [25, 26].

TREC и KREC представляют собой внехромосомные кольцевые структуры ДНК, которые образуются в процессе перестройки генов, кодирующих Т- (TCR) и В- (BCR) клеточные рецепторы лимфоцитов, и служат маркерами

популяций наивных Т- и В-клеток [27, 28]. Молекулы TREC и KREC стабильны и не реплицируются во время митоза, что позволяет использовать TREC в качестве маркера нормальной пролиферации Т-лимфоцитов в тимусе, а KREC — в качестве маркера нормального развития В-клеточного звена иммунной системы.

Вне зависимости от генетического дефекта низкие уровни TREC и KREC в крови новорожденных указывают на Т- и/или В-клеточную лимфопению, что позволяет применять определение уровней TREC и KREC для ранней диагностики иммунодефицитных состояний [24–28, 30].

Анализ уровня TREC эффективен для верификации тяжелого комбинированного иммунодефицита, комбинированных иммунных нарушений без идентифицируемой молекулярной причины, а также синдромальных иммунодефицитных состояний [24, 27, 30]. Определение количества KREC применяется для диагностики врожденных агаммаглобулинемий и других В-клеточных расстройств [28, 30].

**При анализе содержания TREC и KREC важно учитывать факторы, которые могут влиять на снижение уровня анализов помимо ПИД. К ним относятся:**

- гестационный возраст (недоношенность);
- наследственные заболевания (часто вызванные хромосомными анеуплоидиями и микроделеционными синдромами) [31];
- вторичная или идиопатическая Т-клеточная лимфопения;
- патология развития сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта;
- гипо- или аплазия тимуса [31–33].

Исследование TREC и KREC у новорожденных проводится с использованием сухих пятен капиллярной крови, нанесенных на карты неонатального скрининга, методом ПЦР в реальном времени [25–30] и соответствует всем необходимым для включения в программу неонатального скрининга требованиям.

## ПРОКСИМАЛЬНАЯ СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ 5Q

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) — это тяжелое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации α-мотонейронов передних рогов спинного мозга [31]. Развитие проксимальной спинальной мышечной атрофии 5q обусловлено мутациями в гене *SMN1*, кодирующем белок выживаемости мотонейронов. Ген *SMN1* картирован на хромосоме 5 и имеет центромерную копию (*SMN2*), отличающуюся пятью нуклеотидами в последовательности ДНК. Вследствие различий в нуклеотидной последовательности

основной транскрипт гена *SMN2* не содержит экзона 7 и является функционально неполноценным [34, 35]. Гомозиготные делеции экзонов 7 или 7–8 представляют наиболее распространенный вариант мутаций гена *SMN1* и выявляются у 95% пациентов СМА [34,35].

СМА входит в число частых наследственных заболеваний. Общепопуляционная распространенность проксимальной спинальной мышечной атрофии составляет 1 на 6000–10000 новорожденных [35, 36]. Для диагностики СМА используется комплекс методов обследования, включающий генеалогический анализ, неврологический осмотр, электронейромиографию, а также генетическое тестирование [34–35].

Всем пациентам с подозрением на СМА 5q рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *SMN1*, диагноз СМА подтверждается при обнаружении делеции 7 экзона или 7–8 экзонов гена *SMN1* в гомозиготном состоянии (т.е. в обеих копиях гена) [35]. Генетический скрининг новорожденных на СМА позволяет обнаружить наличие мутации гена *SMN1* в первые недели жизни ребенка, до появления первых симптомов, своевременно начать лечение, смягчить течение заболевания, при применении патогенетической терапии избежать инвалидизации пациента.

## Набор реагентов

# НеоСкрин SMA/TREC/KREC

предназначен для выявления гомозиготной делеции 7\*экзона гена *SMN1* и относительной количественной оценки содержания эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) и рекомбинационных колец каппа-делеционного элемента (KREC) в целях проведения скрининга на спинальную мышечную атрофию и первичные иммунодефициты методом ПЦР в режиме реального времени.

## ИССЛЕДОВАНИЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ДЛЯ



скрининга новорожденных на проксимальную спинальную мышечную атрофию 5q (СМА) и первичные иммунодефициты (ПИД), ассоциированные с нарушениями Т- и В-клеточного звеньев иммунной системы.

## ИССЛЕДУЕМЫЙ МАТЕРИАЛ



сухие пятна  
крови



образцы цельной  
периферической крови

\* Определение делеции 7 экзона и 7–8 экзонов гена *SMN1* в гомозиготном состоянии.

1. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» 22.03.2006.
2. Приложение № 1 к порядку проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних, утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 514н, 10.08.2017, включая изменения от 13.06.2019.
3. Handyside A. H., Lesko J. G., Tarín J. J. Birth of a Normal Girl after in Vitro Fertilization and Preimplantation Diagnostic Testing for Cystic Fibrosis // *New England Journal of Medicine*. — 1992. — № 327. — С. 905–909.
4. Муковисцидоз. Под редакцией Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. МЕД-ПРАКТИКА-М.: 2014. 672 с.
5. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Под редакцией Е. И. Кондратьевой, Н. Ю. Каширской, Н. И. Капранова. Москва, ООО «Компания БОРГЕС». 2016. 205 с. [https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF\\_consensus\\_2017.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf)
6. P. J. Mogayzel, E. T. Naureckas, K. A. Robinson Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 680–689.
7. The Human Gene Mutation Database, <https://my.qiagen.digitalinsights.com/bbp/view/hgmd/pro/all.php>
8. Петрова Н.В. и др. Особенности спектра патогенных генетических вариантов гена CFTR у больных муковисцидозом из Российской Федерации. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019. (2): 47–59.
9. Маркова Т. Г., Мегрелишвили С. М., Зайцева Н. Г., Шагина И. А., Поляков А. В. ДНК диагностика при врожденной и ранней детской тугоухости/глухоте. *Вестник оториноларингологии*. 2002; 6: 12–15.
10. Клинические рекомендации «Нарушения обмена галактозы (Галактоземия)» (2021).
11. <https://medlineplus.gov> Galactosemia [Интернет]: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/galactosemia/#frequency> Дата обращения: июль 2022
12. van Wegberg A. M. J., MacDonald A., Ahring K., Bélanger-Quintana A. et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment // *Orphanet J Rare Dis*. 2017. V. 12. № 1. P. 162. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2.
13. Blau N., van Spronsen F.J., Levy H.L. Phenylketonuria // *Lancet*. 2010. V. 376. № 9750. P. 1417–27.
14. Blau N., Burton B. K., Thöny B. et al. Phenylketonuria and BH4 Deficiencies// 1st edition Bremen: UNI-MED. 2010. P. 94.
15. Zoë Hawks, Anna M. Hood, Dov B. Lerman-Sinkoff, Joshua S. Shimony, Jerrel Rutlin, Daniel Lagoni, Dorothy K. Grange, and Desirée A. White White and gray matter brain development in children and young adults with phenylketonuria *Neuroimage Clin*. 2019; 23: 101916. Published online 2019 Jul 2. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101916.

16. Клинические рекомендации «Классическая фенилкетонурия и другие виды гиперфенилаланинемии» (2020).
17. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с фенилкетонурией и нарушениями обмена тетрагидробиоптерина (2015).
18. Клинические рекомендации «Выкидыш (самопроизвольный аборт)» (2021).
19. Шубина Е. Анализ данных высокопроизводительного секвенирования для неинвазивного пренатального ДНК-скрининга анеуплоидий. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. 03.01.03. — Москва, 2017 — 115 с.
20. Приказ Минздрава России № 1130нт «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”» 20.10.2020.
21. Клинические рекомендации «Нормальная беременность» (2020).
22. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.04.2022 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями».
23. Корсунский И.А. Ранняя диагностика иммунодефицитных состояний у детей: клинические и лабораторные аспекты : дис. — М., 2019.
24. Румянцев А. Г., Масчан А. А., Щербина А. Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью. 2015.
25. Blom M., Bredius R. G. M., Weijman G., Dekkers E. H. B. M., Kemper E. A. [et al.]. Introducing Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in the Dutch Neonatal Screening Program. *Int. J. Neonatal Screen.* 2018;4(4):40.
26. Kwan A., Abraham R. S., Currier R., Brower A., Andruszewski K. [et al.]. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014. 312: 729–738.
27. van Zelm M.C., van der Burg M., Langerak A.W., van Dongen J.J. PID comes full circle: applications of V(D)J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders. *Front Immunol.* 2011 May 4; 2:12.
28. Nakagawa N., Imai K., Kanegane H., Sato H., Yamada M. [et al.]. Quantification of  $\kappa$ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (1): 223–225.
29. Гордукова М. А., Оскорбин И. П., Мишукова О. В., Зимин С. Б., Зиновьева Н. В., Давыдова Н. В., Смирнова А. С., Никитина И. А., Корсунский И. А., Филипенко М. Л., Продеус А. П. Разработка набора реагентов для количественного определения молекул ДНК TREC и KREC в цельной крови

- и сухих пятнах крови методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 5. С. 467–478.
30. Корсунский И. А., Кудлай Д. А., Продеус А. П., Щербина А. Ю., Румянцев А. Г. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния и Т-/В-клеточные лимфопении как основа формирования групп риска детей с врожденными патологиями. Педиатрия. 2020; 99 (2): 8–15.
  31. Mauracher A. A. et al. Causes of low neonatal T-cell receptor excision circles: a systematic review // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. — 2017. — Т. 5. — № 5. — С. 1457–1460. e22.
  32. Корсунский И. А. и др. Целесообразность неонатального скрининга первичных иммунодефицитных состояний // РМЖ. — 2018. — Т. 26. — № 9. — С. 29–32.
  33. Хачирова Л. С. и др. Диагностическая значимость эксцизионных колец реаранжировки генов т-и В-клеточных рецепторов для диагностики иммунных нарушений у новорожденных // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2019. — Т. 14. — № 4. — С. 631–635.
  34. Клинические рекомендации «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q» (2021)
  35. 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.
  36. Гайдук А. Я., Власов Я. В. Спинальные мышечные атрофии в Самарской области: эпидемиология, классификация, перспективы оказания медицинской помощи. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019. 119(12): 88–93.



063-1 2022.08.24



ООО «ДНК-Технология»  
[www.dna-technology.ru](http://www.dna-technology.ru)  
[mail@dna-technology.ru](mailto:mail@dna-technology.ru)  
+7 (495) 640-17-71

8 800 200 75 15 (Звонок по России бесплатный)