



Бородина М.А., Алтынник Н.А., Суворов Г.Н.

ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ НА АНЕУПЛОИДИИ (ПГТ-А): КОНЦЕПТУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К РАЗРЕШЕНИЮ ЭТИКО-ПРАВОВЫХ ПРОБЛЕМ ОЦЕНКИ ИСТИННОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ЭМБРИОНОВ¹

Borodina M.A., Altynnik N.A., Suvorov G.N.

PREIMPLANTATION GENETIC ANEUPLOID TESTING (PGT-A): A CONCEPTUAL APPROACH TO SOLVING THE ETHICAL AND LEGAL PROBLEMS OF ASSESSING THE TRUE REPRODUCTIVE POTENTIAL OF EMBRYOS²

В статье на основе изучения зарубежного опыта и отечественного законодательства выделены и проанализированы основные эτικο-правовые проблемы оценки истинного репродуктивного потенциала эмбрионов, подвергающихся предимплантационному генетическому тестированию на анеуплоидии (ПГТ-А) в рамках процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Установлено, что основные опасения, препятствующие широкому внедрению ПГТ-А в клиническую практику, связаны с неоднозначными оценками явления хромосомного мозаицизма, отсутствием доказанной эффективности применения данной разновидности тестирования для отдельных показаний к нему и методов исследования, а также недостатком нормативного регулирования в части требований по раскрытию информации перед получением согласия на медицинское вмешательство данного рода. Обосновывается, что правовая регламентация условий для принятия важнейшего репродуктивного решения о продуцировании беременности или отказе от такового не может считаться полной в отсутствие типовых правил оценки эмбрионального мозаицизма и критериев отбора эмбрионов, подходящих для переноса в рамках программ ЭКО, по результатам ПГТ-А. Для разработки таковых целесообразно задействовать органы профессионального сообщества в сфере вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и медицинской генетики, действующие под руководством Министерства здравоохранения РФ. Исковые критерии, при необходимости, должны быть уточнены до включения в правила по результатам специально организуемых для этих целей рандомизированных контролируемых исследований. Аргументировано, что в специальном генетическом законодательстве и клинических рекомендациях по ВРТ следует определить объем требований к процедуре получе-

¹ Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках научного проекта № 18-29-14040

² The reported study was funded by RFBR according to the research project № 18-29-14040





ния информированного согласия на проведение ПГТ-А, включая содержание медико-генетического консультирования, исходя из общих особенностей и рисков процедуры, а также специфики показаний к его проведению и применимых методов исследования.

Ключевые слова: предимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии (ПГТ-А), вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), эмбрион человека, хромосомный мозаицизм, истинный репродуктивный потенциал, правовое регулирование.

Based on the study of foreign experience and domestic legislation, the article identifies and analyzes the main ethical and legal problems of assessing the true reproductive potential of embryos undergoing pre-implantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) as part of the in vitro fertilization (IVF) procedure. It has been established that the main concerns hindering the widespread introduction of PGT-A into clinical practice are associated with ambiguous assessments of the phenomenon of chromosomal mosaicism, the lack of proven effectiveness of this type of testing for certain indications for it and research methods, as well as the lack of regulatory regulation in terms of disclosure requirements. Information before obtaining consent to medical intervention of this kind. It is substantiated that the legal regulation of the conditions for making the most important reproductive decision to produce a pregnancy or refuse it cannot be considered complete in the absence of standard rules for assessing embryonic mosaicism and criteria for selecting embryos suitable for transfer within the framework of programs IVF, according to the results of PGT-A. To develop these, it is advisable to involve the bodies of the professional community in the field of assisted reproductive technologies (ART) and medical genetics, acting under the leadership of the Ministry of Health of the Russian Federation. The required criteria, if necessary, should be clarified before being included in the rules based on the results of randomized controlled trials specially organized for this purpose. It is argued that special genetic legislation and clinical guidelines on ART should define the scope of requirements for the procedure for obtaining informed consent for PGT-A, including the content of medical genetic counseling, based on the general features and risks of the procedure, as well as the specifics of indications for it. Conduct and applicable research methods.

Keywords: pre-implantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A), assisted reproductive technologies (ART), in vitro fertilization (IVF), human embryo, chromosomal mosaicism, true reproductive potential, legal regulation.

Имплантация эмбриона является одним из наиболее важных моментов в каждой программе экстракорпорального оплодотворения (далее – ЭКО), поскольку именно перенос жизнеспособного эмбриона в рецептивный эндометрий обеспечивает достижение беременности в конкретном цикле вспомогательной репродукции, что особенно значимо для так называемых «программ единичного переноса» (single embryo transfer, SET – англ.), все чаще реализуемых по различным клиническим причинам. Поскольку анеуплоидия эмбриона является наиболее распространенной причиной неудач при ЭКО, повышается роль предимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) как технологии отбора хромосомно-здоровых эмбрионов, осуществляемой с применением различных методов анализа хромосомной панели в зависимости от показаний, влияющих на кли-

нические исходы (сравнительная геномная гибридизация на основе массива (aCGH), секвенирование нового поколения (NGS), полимеразная цепная реакция в реальном времени (rtq-PCR) и др.).

Считается, что анеуплоидии эмбрионов человека строго коррелируют с возрастом женщины и возникают из-за хромосомных перестроек, возникающих на разных уровнях эмбрионального развития¹. В системе отечественного нормативного правового регулирования отношений в области применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) перечень показаний к ПГТ-А включает в себя поздний репродуктивный возраст матери (35 лет и старше), привычный выкидыш или повторные неудачные попытки пере-

¹ Greco E., Litwicka K., Minasi M.G., Cursio E., Greco P.F., Barillari P. Preimplantation Genetic Testing: Where We Are Today // International Journal of Molecular Sciences. 2020. Vol. 12. P. 382.

носа свежих или размороженных эмбрионов в анамнезе, случаи тяжелого нарушения нарушения сперматогенеза у мужчин². Требованиями к проведению процедуры, формулируемыми действующими клиническими рекомендациями, являются добровольность, наличие информированного согласия пациентов (сообщение о рисках и возможностях ПГТ вменяется в обязанности врача-генетика), выбор метода биопсии исходя из потребности в уменьшении травматичности процедуры (в первую очередь) и увеличении информативности анализа (во вторую).

Однако, несмотря на то что содержание клинических рекомендаций определяет объем деятельности по оценке качества оказываемых медико-генетических услуг, представленное регулирование сложно назвать полным, поскольку определение показаний к ПГТ-А не сопровождается четкими требованиями по раскрытию информации об условиях получения согласия пациента на медицинское вмешательство данного рода, более того, установление критериев для оценки истинного репродуктивного потенциала эмбрионов, подлежащих анализу в рамках ПГТ, отдано на откуп медицинским организациям и лабораториям, предоставляющим соответствующие услуги, а значит, принятие важнейшего репродуктивного решения не сопровождается необходимыми правовыми гарантиями. Как известно, пределы использования ВРТ, затрагивающих область важнейших нематериальных прав личности – права на жизнь и здоровье, очерчены гл. 6 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»³ и в принципе не могут быть предметом правовой регламентации на подзаконном уровне. В дополнение к этому, нельзя не отметить, что прогностическая ценность результатов ПГТ-А в последние годы подвергается обоснованным сомнениям, что, разумеется, также требуется учитывать при корректировке существующего правового регулирования.

Предваряя определение ключевых направлений развития законодательства в

² Письмо Минздрава России от 05 марта 2019 г. № 15-4/И/2-1908 «О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация» // URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72113052/> (дата обращения: 06.09.2021).

³ Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // СЗ РФ. 2011. № 48. Ст. 6724.

рассматриваемой сфере, призванных обеспечить достижение баланса между принципами репродуктивной свободы личности и гарантиями ограниченной правовой защиты человеческого эмбриона, обратим внимание на результаты недавнего обзора нормативно-правовой базы в сфере организации и проведения отбора генетического материала в рамках ЭКО, охватившего 43 европейские страны. Проведенное исследование выявило, что 11 государств по-прежнему придерживаются запрета на использование в клинической практике ПГТ-А в связи с отсутствием клинических доказательств эффективности и безопасности данной процедуры⁴. В Великобритании, где примерно 40 % всех случаев применения ВРТ реализуются по программам обязательного медицинского страхования под эгидой Национальной службы здравоохранения (National Health Service, NHS – англ.), услуги по проведению ПГТ-А не включены в содержание соответствующих медицинских стандартов. По классификации NHS, ПГТ-А с проведением биопсии эмбриона на стадии дробления или бластоцисты отнесено к так называемой «красной зоне» спектра дополнительных услуг, оказываемых в рамках ЭКО, что означает отсутствие рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) хорошего качества, демонстрирующих его эффективность и безопасность («зеленая зона» говорит о проведении, как минимум, одного такого исследования, «желтая зона» – о наличии противоречивых или недостаточных доказательств и продолжении клинических испытаний)⁵. В общемировой практике самая высокая частота ПГТ-А зарегистрирована в США, где такое тестирование проводится, в основном, частными медицинскими центрами и лабораториями, деятельность которых не подлежит государственному регулированию, в т.ч. в виде запретов и ограничений на отдельные виды и методы геномных исследований⁶. В свете сказанного, акту-

⁴ Calhaz-Jorge C., Geyter C.H., Kupka M.S., Wyns C., Mocanu E., Motrenko T. et al. Survey on ART and IUI: legislation, regulation, funding and registries in European countries: the European IVF-monitoring consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) // *Human Reproduction Open*. 2020. Vol. 6. P. 13.

⁵ Theobald R., SenGupta S., Harper J. The status of preimplantation genetic testing in the UK and USA // *Human Reproduction*. 2020. Vol. 35 (4). P. 11.

⁶ Patrizio P., Shoham G., Shoham Z., Leong M., Barad D.H., Gleicher N. Worldwide live births following the transfer of chromosomally «Abnormal» embryos after PGT/A: results of a worldwide web-based survey // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2019. Vol. 36 (8). P. 1604.





альным представляется вопрос о том, с чем связаны основные опасения при проведении ПГТ-А в контексте реализации и защиты прав потребителей медико-генетических услуг и какие правовые гарантии могут предотвратить принятие ими необоснованного репродуктивного решения.

Итак, основным аргументом в пользу ПГТ-А являются исследования, подтверждающие значительное увеличение частоты беременностей и экономическую эффективность данной процедуры, оцениваемую исходя из общих затрат на проведение генетического исследования и программ ЭКО в целом, для случаев проведения тестирования у женщин позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет), реализующих планы SET⁷. Данные о достоверном повышении частоты анеуплоидий у пациенток с двумя и более потерями беременности в анамнезе по сравнению с другими целевыми группами, а также снижении частоты прерывания беременностей на сроке до 12 недель при использовании ПГТ-А позволяют рекомендовать использование этой вспомогательной репродуктивной технологии также для снижения риска невынашивания беременности⁸. Наряду с этими работами, с 2012 г. реализовано самостоятельное направление научных изысканий, в рамках которого обосновывается, что методы интерпретации эмбрионов как анеуплоидных через ПТТ-А недостаточны для оценки их истинного репродуктивного потенциала, иными словами, результаты данного тестирования способны формировать ложное представление об отсутствии или меньшем количестве эмбрионов, пригодных для имплантации. В первом проспективном исследовании такого рода эмбрионы были биопсированы и перенесены без раскрытия результатов ПГТ-А⁹. Сравнение рисков анеуплоидий по результатам ПГТ-А с реальными показателями наступивших беременностей, произведенное после того, как стал известен клинический исход процедуры ЭКО, показало, что прогноз по результатам ПГТ-А был в значительно большей степени неблагоприятным.

⁷ Somigliana E., Busnelli A., Paffoni A., Viganò P., Riccaboni A., Rubio C. et al. Cost-effectiveness of preimplantation genetic testing for aneuploidies // *Fertility and Sterility*. 2019. Vol. 6. P. 1174.

⁸ Смирнова А.А., Зыряева Н.А., Жорданидзе Д.О., Сергеев С.А., Матвеева Э.О., Рижинашвили С.И. и др. Вынашивание беременности как показание к предимплантационному генетическому тестированию // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019. № 5. С. 75.

⁹ Scott R.T., Ferry K., Su J., Tao X., Scott K., Treff N. Comprehensive chromosome screening is highly predictive of the reproductive potential of human embryos: a prospective, blinded, nonselection study // *Fertility and Sterility*. 2012. Vol. 97. P. 874.

После оглашения результатов данного исследования положения об ответственном использовании технологии ПГТ-А в совокупности с иными методиками, применимыми для оценки репродуктивного потенциала эмбрионов, были включены в содержание профессиональных руководств, выпущенных международными профессиональными объединениями в Европе и США¹⁰.

С правовых позиций сложившаяся ситуация требует, в первую очередь, разработки правил классификации эмбрионов по степени пригодности для имплантации в рамках ЭКО, чем может быть обеспечено снятие этико-правовых конфликтов в сложных случаях, когда результаты ПГТ-А свидетельствуют об отсутствии в данном цикле полностью эуплоидных («высококачественных») эмбрионов. Такая ситуация довольно распространена в случаях, когда ПГТ-А сочетается с ПГТ-М¹¹ для некоторых категорий заболеваний крови и иммунодефицитных заболеваний (талассемия и гипер-IgM-синдром), где требуется также сопоставление полученных эмбрионов по HLA (лейкоцитарный антиген человека). При одновременном соблюдении критериев отбора для основного генетического условия, применимого в рамках ПГТ-М, и для HLA-типирования, общее количество эмбрионов, доступных для переноса, оказывается незначительным (доказанная вероятность получения соответствия по HLA составляет 3/16 для рецессивного заболевания и 1/8 для доминантного), в то же время, поздний репродуктивный возраст пары и иные сопутствующие неблагоприятные факторы могут приводить к высокому риску анеуплоидий.

Собственно, на урегулирование этих и подобных ситуаций направлены рекомендации Международного общества предимплантационной генетической диагностики (PGDIS), сформулировавшего собственные критерии доступности эмбрионов для переноса при проведении ПГТ на платформе NGS на стадии бластоцисты. Согласно этим критериям, недопустимо осуществлять имплантацию эмбриона с

¹⁰ Cram D.S., Leigh D., Handyside A., Rechitsky L., Xu K., Harton G. et al. PGDIS Position Statement on the Transfer of Mosaic Embryos // *Reproductive Biomedicine Online*. 2019. Vol. 39. Pp. 1 – 4; Coonen E., Rubio C., Christopikou D., Dimitriadou E., Gontar J., Goossens V. et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of structural and numerical chromosomal aberrations // *Human Reproduction Open*. 2020. Vol. 39. Pp. 1 – 12.

¹¹ Предимплантационное генетическое тестирование на моногенные заболевания.

более чем 70 % аномальных клеток, в свою очередь, медицинским организациям, оказывающих услуги в сфере ВРТ, рекомендуется воздерживаться также от переноса эмбрионов с мозаицизмом по трисомии 13, 18, 21, 22 хромосом, которая может привести к рождению живого ребенка, с мозаицизмом по трисомии 14, 15 хромосом, связанной с дисомией одного родителя, а также с мозаицизмом по трисомии 2, 7, 16, связанной с задержкой внутриутробного развития, урегулировав соответствующие основания в своем локальном акте¹². Следует подчеркнуть, что позиция общества не имеет юридической силы в Российской Федерации, кроме того, следование таковой в отсутствие базовых правовых гарантий защиты прав и законных интересов потребителей медико-генетических услуг возможно лишь при существовании развитой практики саморегулирования профессиональной деятельности в данной сфере, что не характерно для отечественных профессиональных сообществ специалистов в области медицинской генетики и ВРТ.

При разработке правил классификации эмбрионов как пригодных (непригодных) для имплантации в рамках программ ЭКО необходимо обращать внимание на потребность в создании правовых условий для реализации репродуктивной свободы личности, охватывающей собой возможность принятия основанного на добровольном волеизъявлении решения о продуцировании беременности, что, в свою очередь, невозможно в отсутствие полной и объективной информации о рисках получения ложно-положительного (ложно-отрицательного) результата, ситуациях, когда имплантация эмбриона не может состояться независимо от волеизъявления пациента, особенностях тактики последующего ведения беременности и иных факторах. Между тем, объем информации, раскрываемой врачом-генетиком при проведении ПГТ, в значительной степени зависит от показаний к применению такого тестирования, а также применимого метода исследования.

Так, в частности, в случае с поздним

¹² Информационное письмо Международного общества предимплантационной генетической диагностики от 27 мая 2019 г. Заявление о позиции Международного общества предимплантационной генетической диагностики по вопросу переноса эмбрионов с мозаицизмом после предимплантационной генетической диагностики на анеуплоидию (ПГТ-А) // URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemny-reproduktsii/2019/4/downloads/ru/1102572172019041008> (дата обращения: 06.09.2021).

репродуктивным возрастом матери риски развития хромосомных аномалий в яйцеклетках и эмбрионах постоянно увеличиваются с возрастом матери и снижением овариального резерва (стабильные темпы зафиксированы с возраста 31 года и до 43 лет, когда соответствующий показатель сохраняется на уровне 85 %) ¹³. В то же время, значительная доля анеуплоидных эмбрионов имеет хорошую морфологию, а недавние исследования сообщают, что бластоцисты хорошего качества могут приводить к анеуплоидным эмбрионам в 44,9% случаев¹⁴. Такая статистика оправдывает предложение ПГТ-А для данной категории пациенток, учитывая также, что выбор эуплоидного эмбриона значительно увеличивает вероятность успешной имплантации, сокращает частоту выкидышей и позволяет избежать развития многоплодной беременности, вынашивание которой сопряжено с дополнительной нагрузкой на организм женщины и особенно опасно в позднем репродуктивном возрасте. Кроме того, для женщин указанной категории особенно важно сокращение периода ожидания, поскольку вероятность успешного клинического исхода при применении программ ЭКО в принципе сокращается с возрастом в виду влияния факторов, не связанных с хромосомными аномалиями (синдром «пустых» фолликулов, низкое качество ооцитов и др.). Принимая во внимание все отмеченные обстоятельства, в содержании медико-генетической консультации в обязательном порядке должны быть разъяснены повышенные риски неудачной имплантации при успешной морфологической оценке эмбриона, не сопровождаемой ПГТ-А, приведены сведения о возможности оценки всех полученных эмбрионов в качестве анеуплоидных и тактике дальнейшего лечения, и только после этого определены особенности применения конкретного метода исследования, присущие ему риски и иная специфика.

Рецидивирующие потери беременности, являющиеся еще одним показанием к ЭКО, обычно объясняются комплексом генетических, анатомических, эндокринологических и иммунологических аномалий, однако в более чем 50 % случаев

¹³ Stephenson M., Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss // *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2007. Vol. 50. P. 144.

¹⁴ Reig A., Franasiak J., Scott R., Jr T., Seli E. The impact of age beyond ploidy: Outcome data from 8175 euploid single embryo transfers // *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2020. Vol. 75. P. 596.





применяемые диагностические процедуры не могут идентифицировать конкретные этиологические факторы. Специальные исследования кариотипа плода с помощью амниоцентеза или отбора проб ворсинок хориона показывают стабильный рост риска анеуплоидии у женщин с одним, двумя или тремя ранее произошедшими самопроизвольными выкидышами (с 1,3 % у пациенток, не имеющих в анамнезе таковых, до 1,6 %, 1,8 % и 2,1 % соответственно)¹⁵. Однако не могут быть проигнорированы и те работы, в которых отмечается отсутствие существенных различий в частоте живорождений и выкидышей в группах, где применялось и не применялось ПГТ-А¹⁶. В целом ПГТ-А для случаев рецидивирующих потерь беременности рассматривается как достаточно дорогостоящая дополнительная услуга при проведении программ ЭКО, способствующая уменьшению количества выкидышей, но не коэффициента живорождения, а, следовательно, пока не может предлагаться в качестве стандартной или даже рекомендуемой составляющей проводимого лечения. В содержании медико-генетической консультации ПГТ-А по данному показанию, очевидно, должно обращать внимание на отсутствие доказательной эффективности применения тестирования, необходимость учета и исследования иных факторов, которые могут быть определены как этиологические для конкретного случая. Похожая ситуация наблюдается применительно к исследованиям эффективности ПГТ-А в случаях повторной неудачной имплантации эмбриона, объясняемой комплексом материнских и эмбриональных факторов. У многих пациенток с таким анамнезом наблюдаются различные хромосомные аномалии, распространенность которых увеличивается с каждым последующим неудачным циклом ЭКО. Как и в случае с поздним репродуктивным возрастом, высокий уровень хромосомных аномалий может наблюдаться и у морфологически «нормальных» эмбрионов, однако на эффективность лечения доказано влияет применение отдельных методов отбора генетического материала (к примеру,

вспомогательного хетчинга)¹⁷. В то же время, отсутствуют достаточные исследования, которые могли бы свидетельствовать о преобладающем влиянии анеуплоидии эмбриона на риски повторной неудачной имплантации, а, следовательно, при медико-генетическом консультировании следует выявлять и исследовать иные значимые факторы.

Хотя эмбриональные анеуплоидии в основном возникают из материнского генома, некоторые анеуплоидии могут происходить из сперматозоидов. Частота продуцирования аномальных сперматозоидов значительно выше у пациентов с нарушением оплодотворяющей функции (55,8 % против общепопуляционного риска в 15,0 %), а тератозооспермия существенным образом коррелирует с увеличением риска анеуплоидий в хромосоме 17¹⁸. Учитывая указанные факторы, проведение ПГТ-А может быть рекомендовано в процессе медико-генетического консультирования в качестве дополнения к ИКСИ с тяжелым мужским фактором, включая азооспермию, тяжелую олигоастенотератозооспермию, синдром Клайнфельтера (КС), микроделецию Y-хромосомы. Исследование, проведенное на 3 день эмбрионального развития методом FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*), свидетельствует, что тяжелый мужской фактор способствует более высокому уровню анеуплоидных blastocyst (55% случаев анеуплоидии с нормозооспермией, 62% с олигозооспермией и 69% с необструктивной азооспермией), а также существенным образом повышает вероятность получения эмбрионов с хромосомной мозаикой¹⁹. Очевидно, что информация о возможности использования ПГТ-А должна в обязательном порядке доводиться до пациентов с перечисленными нарушениями в связи с повышенными рисками наследования микроделеционных синдромов и возможной ассоциацией с аномальным кариотипом у мужчин.

Эмбриональный мозаицизм, между тем, является отдельным значимым фактором, влияющим на оценку эффективности ПГТ-А независимо от показаний к его проведе-

¹⁵ Bianco K., Caughey A.B., Shaffer B.L., Davis R., Norton M.E. History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy // *Obstetrics & Gynecology*. 2006. Vol. 107. P. 1098.

¹⁶ Liu X.Y., Fan Q., Wang J., Li R., Xu Y., Guo J. et al. Higher chromosomal abnormality rate in blastocysts from young patients with idiopathic recurrent pregnancy loss // *Fertility and Sterility*. 2020. Vol. 113. P.863.

¹⁷ Gianaroli L., Magli M.C., Ferraretti A.P., Tabanelli C., Trombetta C., Boudjema E. The role of preimplantation diagnosis for aneuploidies // *Reproductive Bio Medicine Online*. 2002. Vol. 4. P. 32.

¹⁸ Petousis S., Prapas Y., Papatheodorou A., Margioulas-Siarkou C., Papatzikas G., Panagiotidis Y. et al. Fluorescence *in situ* hybridization sperm examination is significantly impaired in all categories of male infertility // *Andrologia* 2018. Vol. 50. P. 5.

¹⁹ Silber S., Escudero T., Lenahan K., Abdelhadi I., Kilani Z., Munne S. Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction // *Fertility and Sterility*. 2003. Vol. 79. P.37.

нию, существование которого не может быть проигнорировано в правовом поле, особенно если учесть, что неоднозначные трактовки данного явления самым непосредственным образом влияют на разрабатываемую профессиональным сообществом и отдельными медицинскими организациями политику отбора эмбрионов, подходящих для имплантации. Напомним, что мозаичность определяется как наличие разных клеточных линий в одном и том же эмбрионе и может быть двух видов: диплоидная/анеуплоидная мозаика со смесью анеуплоидных и эуплоидных клеточных линий и анеуплоидная мозаика со смесью клеточных линий с различными хромосомными аномалиями. Для мозаичных эмбрионов могут быть характерны различные типы анеуплоидий, включая потерю или увеличение одной хромосомы, сложные или структурные анеуплоидии, в свою очередь, происхождение мозаицизма обычно связывается с митотическими ошибками, происходящими до дупликации ДНК (задержка анафазы, случайное разрушение хромосом, преждевременное деление клеток и др.).

Мозаичные эмбрионы изначально рассматривались как абсолютно непригодные для использования в циклах ЭКО, поскольку считалось, что мозаицизм ответственен за случаи неудачной имплантации, а также способен привести к врожденным физическим порокам развития, психическим нарушениям и др. Явление эмбрионального мозаицизма исследовалось с применением метода FISH, что позволило прийти к выводам о частоте его проявления, варьирующей в пределах от 30% до 90% на стадии дробления и от 18% до 46% на стадии бластоцисты²⁰. Между тем, уже первые попытки применения новейших молекулярных методов, таких как aCGH и NGS, показали, что приведенные данные существенным образом завышены²¹, а значит, многие репродуктивные решения были связаны с исключением из цикла ЭКО жизнеспособных эмбрионов.

В дальнейшем предпринимались попытки повысить точность метода тестирования, направленного на выявления явления эмбрионального мозаицизма, а также, параллельно с ними, - определить истинный репродуктивный потенциал моза-

ичных эмбрионов для различных видов мозаики. Было установлено, в частности, что при мозаицизме низкого уровня существует преимущественное распределение анеуплоидий в трофэктодерме, тогда как при мозаицизме высокого уровня, напротив, таковые фиксируются равномерно по всему эмбриону²². Таким образом, фактически подтверждалось, что результаты ПГТ-А с применением исключительно биопсии трофэктодермы могут давать ложные или существенным образом отклоняющиеся результаты. Одновременно с этим, с 2015 г. стали появляться доказательства того, что мозаичные диплоидные и анеуплоидные эмбрионы подходят для имплантации и могут приводить к рождению полностью здоровых детей²³.

В настоящее время исследования репродуктивного потенциала мозаичных эмбрионов продолжаются, однако их результаты с развитием науки и практики в области применения ВРТ, как ни парадоксально, становятся еще более неоднозначными, а иногда и прямо противоположными. Так, в одном случае по итогам сравнения клинических исходов процедур ЭКО на эмбрионах, отличающихся наличием сложных и одиночных сегментарных мозаик, коллектив авторов пришел к выводу о том, что бластоцисты с частотой проявления мозаицизма ниже 50% имели повышенные шансы на развитие беременности (40,9% против 15,2%) и живорождение (38% против 19%) по сравнению с теми, у которых соответствующий показатель превышал 50% (мозаикис множественным увеличением или потерей целых хромосом)²⁴. В то же время, в другом исследовании не было установлено корреляции между частотой проявления мозаицизма и клиническими результатами ЭКО, тогда как некоторая существенная разница наблюдалась лишь при сравнении групп с частотой проявления мозаицизма ниже 40% и от 40 до 80%²⁵.

²² Capalbo A., Rienzi L. Mosaicism between trophectoderm and inner cell mass // *Fertility and Sterility*. 2017. Vol. 107. P.1098.

²³ Greco E., Minasi M.G., Fiorentino F. Healthy babies born after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocyst // *The New England Journal of Medicine: Research & Review*. 2015. Vol. 373. P.2090.

²⁴ Spinella F., Fiorentino F., Biricik A., Bono S., Ruberti A., Cotroneo E. et al. Extent of chromosomal mosaicism influences the clinical outcome of in vitro fertilization treatments // *Fertility and Sterility*. 2018. Vol. 109. P.77.

²⁵ Victor A.R., Tyndall J.C., Brake A.J., Lepkowsky L.T., Murphy A.E., Griffin D.K. et al. One hundred mosaic embryos transferred prospectively in a single clinic: Exploring when and why they result in healthy pregnancies // *Fertility and Sterility*. 2019. Vol. 111. P. 280.

²⁰ Fragouli E., Alfarawati S., Daphnis D.D., Goodall N.N., Mania A., Griffiths T. et al. Cytogenetic analysis of human blastocysts with the use of FISH, CGH and aCGH: Scientific data and technical evaluation // *Human Reproduction*. 2011. Vol. 26. P. 488.

²¹ Munne S., Grifo J., Wells D. Mosaicism: «survival of the fittest» versus «no embryo left behind» // *Fertility and Sterility*. 2016. Vol. 105. P.1146.





Авторы резюмировали, что на успех ЭКО влияли только возраст матери и вид мозаицизма, тогда как лучшие результаты наблюдались у молодых женщин (до 35 лет) с сегментарными анеуплоидиями.

В свете приведенных примеров рекомендация PGDIS о предпочтительном переносе эмбрионов с низким уровнем мозаичности (20 – 40%), а также исключении некоторых разновидностей мозаики выглядит как весьма условная попытка обосновать критерии пригодности генетического материала для имплантации в циклах ЭКО, не имеющая устойчивой научной основы. Еще больше расшатывает эту основу проведенное в 2019 г. исследование, подтвердившее, что у человеческих эмбрионов пролиферация и гибель клеток имеют различную динамику среди эуплоидных, анеуплоидных или мозаичных бластоцист. При этом показатель частоты проявления мозаицизма порядка 1 – 2% при развитии жизнеспособной беременности может служить доказательством существования процесса самокоррекции, в рамках которого анеуплоидные клетки размножаются медленнее или подвергаются апоптозу, в то время как эуплоидные клетки делятся быстрее, компенсируя этот процесс²⁶. Несмотря на то что представленная теория не имеет достаточных доказательств, в настоящее время уже высказываются предположения о том, что явление хромосомного мозаицизма изначально было ошибочно истолковано репродуктологами, а существование механизма самокоррекции у эмбрионов с сегментарными анеуплоидиями делает их, напротив, более жизнеспособными по сравнению с «обычными» эмбрионами и указывает на совершенно иное направление оценки и использования результатов ПГТ-А²⁷.

Из-за отсутствия непротиворечивой информации перенос мозаичных эмбрионов следует проводить только в случае необходимости (в т.ч. при смешанных показаниях к ПГТ), уделяя особое внимание содержанию медико-генетической консультации. Медицинским организациям, оказывающим услуги в сфере ВРТ, и отдельным генетическим лабораториям необходимо разрабатывать собственные, основанные на актуальных научных ис-

следованиях и клинической практике, утверждаемые локальным нормативным актом критерии отбора эмбрионов, подходящих для переноса в рамках программ ЭКО. Такие должны учитывать возможность переноса эмбрионов с мозаикой и содержать обоснованную градацию генетического материала по степени приоритетности для переноса. Содержание этих правил следует доводить до пациентов в рамках содержания медико-генетической консультации непосредственно перед проведением ПГТ-А, не ограничиваясь толкованием результатов тестирования. В дополнение к этому, пары, рассматривающие возможность переноса эмбрионов с хромосомным мозаицизмом, должны быть проинформированы о потенциальных рисках и исходах беременности, им необходимо разъяснить, что такие переносы могут характеризоваться более низкими показателями имплантации и беременности, помимо повышенного риска генетических аномалий и вероятности неблагоприятного клинического исхода.

Как можно было убедиться, основные опасения, препятствующие широкому внедрению ПГТ-А в клиническую практику, связаны с неоднозначными оценками явления хромосомного мозаицизма, отсутствием доказанной эффективности применения данной разновидности тестирования для отдельных показателей к нему и методов исследования, а также недостатком нормативного регулирования в части требований по раскрытию информации перед получением согласия на медицинское вмешательство данного рода. Поскольку регламентация условий для принятия важнейшего репродуктивного решения с помощью исключительно рекомендательных документов не может считаться достаточной, представляется необходимым обеспечить разработку под руководством Министерства здравоохранения РФ типовых правил оценки эмбрионального мозаицизма и критериев отбора эмбрионов, подходящих для переноса в рамках программ ЭКО, по результатам ПГТ-А. Для сбора предложений в данной части целесообразно задействовать органы профессионального сообщества в сфере ВРТ и медицинской генетики. Отдельные критерии могут быть, при необходимости, уточнены до включения в правила по результатам специально организуемых для этих целей рандомизированных контролируемых исследований. В специальном генетическом законодательстве и клинических рекомендациях по ВРТ следует определить объем требований к процедуре получения информи-

²⁶ Liu X.L., Xu C.M., Huang H.F. Application and Challenge of Preimplantation Genetic Testing in Reproductive Medicine // Journal of Reproductive Medicine. 2019. Vol. 3. P. 129.

²⁷ Zhang W.Y., Versen-Hoynck F., Kappahn K.I., Fleischmann R.R., Zhao Q., Baker V.L. Maternal and neonatal outcomes associated with trophoctoderm biopsy // Fertility and Sterility. 2019. Vol. 112. P. 289.

рованного согласия на проведение ПГТ-А, включая содержание медико-генетического консультирования, исходя из общих особенностей и рисков процедуры, а так-

же отмеченной специфики показаний к ее проведению и применимых методов исследования.

Литература

1. Смирнова А.А., Зыряева Н.А., Жорданидзе Д.О., Сергеев С.А., Матвеева Э.О., Рижинашвили С.И. и др. Невынашивание беременности как показание к преимплантационному генетическому тестированию // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. № 5. С.75 – 82.
2. Bianco K., Caughey A.B., Shaffer B.L., Davis R., Norton M.E. History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy // *Obstetrics & Gynecology*. 2006. Vol. 107. P. 1098 – 1102.
3. Capalbo A., Rienzi L. Mosaicism between trophectoderm and inner cell mass // *Fertility and Sterility*. 2017. Vol. 107. P. 1098 – 1106.
4. Calhaz-Jorge C., Geyter C.H., Kupka M.S., Wyns C., Mocanu E., Motrenko T. et al. Survey on ART and IUI: legislation, regulation, funding and registries in European countries: the European IVF-monitoring consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) // *Human Reproduction Open*. 2020. Vol. 6. P. 1 – 15.
5. Coonen E., Rubio C., Christopikou D., Dimitriadou E., Gontar J., Goossens V. et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of structural and numerical chromosomal aberrations // *Human Reproduction Open*. 2020. Vol. 39. P. 1 – 12.
6. Cram D.S., Leigh D., Handyside A., Rechitsky L., Xu K., Harton G. et al. PGDIS Position Statement on the Transfer of Mosaic Embryos // *Reproductive Biomedicine Online*. 2019. Vol. 39. P. 1 – 4.
7. Fragouli E., Alfarawati S., Daphnis D.D., Goodall N.N., Mania A., Griffiths T. et al. Cytogenetic analysis of human blastocysts with the use of FISH, CGH and aCGH: Scientific data and technical evaluation // *Human Reproduction*. 2011. Vol. 26. P. 480 – 490.
8. Gianaroli L., Magli M.C., Ferraretti A.P., Tabanelli C., Trombetta C., Boudjema E. The role of preimplantation diagnosis for aneuploidies // *Reproductive BioMedicine Online*. 2002. Vol. 4. P. 31 – 33.
9. Greco E., Litwicka K., Minasi M.G., Cursio E., Greco P.F., Barillari P. Preimplantation Genetic Testing: Where We Are Today // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 12. P. 381 – 410.
10. Greco E., Minasi M.G., Fiorentino F. Healthy babies born after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocyst // *The New England Journal of Medicine: Research & Review*. 2015. Vol. 373. P. 2089 – 2090.
11. Patrizio P., Shoham G., Shoham Z., Leong M., Barad D.H., Gleicher N. Worldwide live births following the transfer of chromosomally «Abnormal» embryos after PGT/A: results of a worldwide web-based survey // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2019. Vol. 36 (8). P. 1599 – 1607.
12. Petousis S., Prapas Y., Papatheodorou A., Margioulas-Siarkou C., Papatzikas G., Panagiotidis Y. et al. Fluorescence in situ hybridization sperm examination is significantly impaired in all categories of male infertility // *Andrologia* 2018. Vol. 50. P. 1 – 6.
13. Reig A., Franasiak J., Scott R., Jr T., Seli E. The impact of age beyond ploidy: Outcome data from 8175 euploid single embryo transfers // *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2020. Vol. 75. P. 595 – 602.
14. Scott R.T., Ferry K., Su J., Tao X., Scott K., Treff N. Comprehensive chromosome screening is highly predictive of the reproductive potential of human embryos: a prospective, blinded, nonselection study // *Fertility and Sterility*. 2012. Vol. 97. P. 870 – 875.
15. Silber S., Escudero T., Lenahan K., Abdelhadi I., Kilani Z., Munne S. Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction // *Fertility and Sterility*. 2003. Vol. 79. P. 30 – 38.
16. Somigliana E., Busnelli A., Paffoni A., Vigano P., Riccaboni A., Rubio C. et al. Cost-effectiveness of preimplantation genetic testing for aneuploidies // *Fertility and Sterility*. 2019. Vol. 6. P. 1169 – 1176.
17. Spinella F., Fiorentino F., Biricik A., Bono S., Ruberti A., Cotroneo E. et al. Extent of chromosomal mosaicism influences the clinical outcome of in vitro fertilization treatments // *Fertility and Sterility*. 2018. Vol. 109. P. 77 – 83.
18. Stephenson M., Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss // *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2007. Vol. 50. P. 132–145.
19. Theobald R., SenGupta S., Harper J. The status of preimplantation genetic testing in the UK and USA // *Human Reproduction*. 2020. Vol. 35 (4). P. 1 – 13.
20. Liu X.Y., Fan Q., Wang J., Li R., Xu Y., Guo J. et al. Higher chromosomal abnormality rate in blastocysts from young patients with idiopathic recurrent pregnancy loss // *Fertility and Sterility*. 2020. Vol. 113. P.853 – 864.
21. Liu X. Y., Xu C.M., Huang H.F. Application and Challenge of Preimplantation



Genetic Testing in Reproductive Medicine // Journal of Reproductive Medicine. 2019. Vol. 3. P. 129 – 130.

22. Munne S., Grifo J., Wells D. Mosaicism: «survival of the fittest» versus «no embryo left behind» // Fertility and Sterility. 2016. Vol. 105. P. 1146 – 1214.

23. Victor A.R., Tyndall J.C., Brake A.J., Lepkowsky L.T., Murphy A.E., Griffin D.K. et al. One hundred mosaic embryos transferred prospectively in a single clinic: Exploring when and why they result in healthy pregnancies // Fertility and Sterility. 2019. Vol. 111. P. 280 – 293.

24. Zhang W.Y., Versen-Hoynck F., Kappahn K.I., Fleischmann R.R., Zhao Q., Baker V.L. Maternal and neonatal outcomes associated with trophectoderm biopsy // Fertility and Sterility. 2019. Vol. 112. P. 283 – 290.

References

1. Smirnova A.A., Zyryayeva N.A., Zhordanidze D.O., Sergeyev S.A., Mat-veyeva E.O., Rizhinashvili S.I. i dr. Nevynashivaniye beremennosti kak pokazaniye k preimplantatsionnomu geneticheskomu testirovaniyu // Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2019. № 5. S. 75 – 82.

2. Bianco K., Caughey A.B., Shaffer B.L., Davis R., Norton M.E. History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy // Obstetrics & Gynecology. 2006. Vol. 107. P. 1098 – 1102.

3. Capalbo A., Rienzi L. Mosaicism between trophectoderm and inner cell mass // Fertility and Sterility. 2017. Vol. 107. P. 1098 – 1106.

4. Calhaz-Jorge C., Geyter C.H., Kupka M.S., Wyns C., Mocanu E., Motrenko T. et al. Survey on ART and IUI: legislation, regulation, funding and registries in European countries: the European IVF-monitoring consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) // Human Reproduction Open. 2020. Vol. 6. P. 1 – 15.

5. Coonen E., Rubio C., Chiristopikou D., Dimitriadou E., Gontar J., Goossens V. et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of structural and numerical chromosomal aberrations // Human Reproduction Open. 2020. Vol. 39. P. 1 – 12.

6. Cram D.S., Leigh D., Handyside A., Rechitsky L., Xu K., Harton G. et al. PGDIS Position Statement on the Transfer of Mosaic Embryos // Reproductive Biomedicine Online. 2019. Vol. 39. P. 1 – 4.

7. Fragouli E., Alfarawati S., Daphnis D.D., Goodall N.N., Mania A., Griffiths T. et al. Cytogenetic analysis of human blastocysts with the use of FISH, CGH and aCGH: Scientific data and technical evaluation // Human Reproduction. 2011. Vol. 26. P. 480 – 490.

8. Gianaroli L., Magli M.C., Ferraretti A.P., Tabanelli C., Trombetta C., Boudjema E. The role of preimplantation diagnosis for aneuploidies // Reproductive BioMedicine Online. 2002. Vol. 4. P. 31 – 33.

9. Greco E., Litwicka K., Minasi M.G., Cursio E., Greco P.F., Barillari P. Preimplantation Genetic Testing: Where We Are Today // International Journal of Molecular Sciences. 2020. Vol. 12. P. 381 – 410.

10. Greco E., Minasi M.G., Fiorentino F. Healthy babies born after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocyst // The New England Journal of Medicine: Research & Review. 2015. Vol. 373. P. 2089 – 2090.

11. Patrizio P., Shoham G., Shoham Z., Leong M., Barad D.H., Gleicher N. Worldwide live births following the transfer of chromosomally «Abnormal» embryos after PGT/A: results of a worldwide web-based survey // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2019. Vol. 36 (8). P. 1599 – 1607.

12. Petousis S., Prapas Y., Papatheodorou A., Margioulas-Siarkou C., Papatzikas G., Panagiotidis Y. et al. Fluorescence in situ hybridization sperm examination is significantly impaired in all categories of male infertility // Andrologia 2018. Vol. 50. P. 1 – 6.

13. Reig A., Franasiak J., Scott R., Jr T., Seli E. The impact of age beyond ploidy: Outcome data from 8175 euploid single embryo transfers // Obstetrical & Gynecological Survey. 2020. Vol. 75. P. 595 – 602.

14. Scott R.T., Ferry K., Su J., Tao X., Scott K., Treff N. Comprehensive chromosome screening is highly predictive of the reproductive potential of human embryos: a prospective, blinded, nonselection study // Fertility and Sterility. 2012. Vol. 97. P. 870 – 875.

15. Silber S., Escudero T., Lenahan K., Abdelhadi I., Kilani Z., Munne S. Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction // Fertility and Sterility. 2003. Vol. 79. P. 30 – 38.

16. Somigliana E., Busnelli A., Paffoni A., Vigano P., Riccaboni A., Rubio C. et al. Cost-effectiveness of preimplantation genetic testing for aneuploidies // Fertility and Sterility. 2019. Vol. 6. P. 1169 – 1176.

17. Spinella F., Fiorentino F., Biricik A., Bono S., Ruberti A., Cotroneo E. et al. Extent of chromosomal mosaicism influences the clinical outcome of in vitro fertilization treatments // Fertility and Sterility. 2018. Vol. 109. P. 77 – 83.

18. Stephenson M., Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss // Clinical Obstetrics and Gynecology. 2007. Vol. 50. P. 132–145.



19. Theobald R., SenGupta S., Harper J. The status of preimplantation genetic testing in the UK and USA // Human Reproduction. 2020. Vol. 35 (4). P. 1 – 13.
20. Liu X.Y., Fan Q., Wang J., Li R., Xu Y., Guo J. et al. Higher chromosomal abnormality rate in blastocysts from young patients with idiopathic recurrent pregnancy loss // Fertility and Sterility. 2020. Vol. 113. P.853 – 864.
21. Liu X. Y., Xu C.M., Huang H.F. Application and Challenge of Preimplantation Genetic Testing in Reproductive Medicine // Journal of Reproductive Medicine. 2019. Vol. 3. P. 129 – 130.
22. Munne S., Grifo J., Wells D. Mosaicism: «survival of the fittest» versus «no embryo left behind» // Fertility and Sterility. 2016. Vol. 105. P. 1146 – 1214.
23. Victor A.R., Tyndall J.C., Brake A.J., Lepkowsky L.T., Murphy A.E., Griffin D.K. et al. One hundred mosaic embryos transferred prospectively in a single clinic: Exploring when and why they result in healthy pregnancies // Fertility and Sterility. 2019. Vol. 111. P. 280 – 293.
24. Zhang W.Y., Versen-Hoynck F., Kappahn K.I., Fleischmann R.R., Zhao Q., Baker V.L. Maternal and neonatal outcomes associated with trophectoderm biopsy // Fertility and Sterility. 2019. Vol. 112. P. 283 – 290.

БОРОДИНА Мария Александровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой неотложных состояний Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 91. E-mail: borodinam2006@yandex.ru

АЛТЫННИК Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой и пренатальной диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 91. E-mail: natalia_altynnik@mail.ru

СУВОРОВ Георгий Николаевич, кандидат юридических наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 91. E-mail: ipk6019086@yandex.ru

BORODINA Maria Alexandrovna, doctor of medical sciences, associate professor, Head of the Department of Emergency Conditions Academy of Postgraduate Education FGBU FSCC FMBA of Russia. 125371, Moscow, Volokolamsk highway, 91. E-mail: borodinam2006@yandex.ru

ALTYNNIK Natalia Anatolievna, doctor of medical sciences, professor, Head of the Department of Ultrasound and Prenatal Diagnostics Academy of Postgraduate Education FGBU FSCC FMBA of Russia. 125371, Moscow, Volokolamsk highway, 91. E-mail: natalia_altynnik@mail.ru

SUVOROV Georgy Nikolaevich, PhD in Law, Associate Professor of the Department public health and health care Academy of Postgraduate Education FGBU FSCC FMBA of Russia. 125371, Moscow, Volokolamsk highway, 91. E-mail: ipk6019086@yandex.ru

