

© Ю. А. Логинова¹, О. Г. Чиряева²

¹ Международный центр репродуктивной
медицины, Санкт-Петербург

² ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО
РАМН

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

УДК: 618.2-07: 575

■ **Преимплантационная генетическая диагностика** существует более 20 лет, за это время значительно расширился диапазон возможностей вспомогательных репродуктивных технологий и потенциал молекулярно-генетической диагностики единичных клеток. К настоящему времени преимплантационная диагностика превратилась из экспериментальной процедуры в действенную и самую раннюю форму пренатальной диагностики, расширив при этом диапазон показаний. В обзоре представлено современное состояние преимплантационной генетической диагностики, описаны принципы и показания к ее проведению.

■ **Ключевые слова:** преимплантационная генетическая диагностика; пренатальная диагностика.

Предупреждение рождения детей с наследственными заболеваниями является одной из актуальных задач современной медицины. В настоящее время для выполнения этой задачи используют методы пренатальной диагностики (ПД), направленной на выявление патологических состояний у плода при прогрессирующей беременности, и преимплантационной генетической диагностики (ПГД/PGD — Preimplantation Genetic Diagnosis), позволяющей исследовать геном эмбриона до его переноса в полость матки.

ПД моногенных и хромосомных болезней выполняют в основном с использованием инвазивных методов получения плодного материала (биопсия ворсин хориона или плаценты, амниоцентез, кордоцентез) и последующим молекулярно-генетическим или цитогенетическим исследованием. Если при ПД выявляют генетическое нарушение у плода, то беременность может быть прервана искусственно. В некоторых случаях супруги, осведомленные о выявленной патологии у плода, принимают решение сохранить беременность. Принятие такого решения должно быть обязательно проконсультировано специалистом, супружеская пара должна понимать ответственность, которая ложится на них и отдавать себе отчет о необходимости больших материальных и моральных затрат, связанных с уходом и социальной адаптацией таких детей. Важно, чтобы супруги знали, что продолжительностью жизни людей с генетической патологией значительно меньше, чем в нормальной популяции.

ПГД в отличие от ПД проводят до имплантации эмбриона в стенку матки. Проведение генетической диагностики до имплантации возможно только в случае оплодотворения *in vitro* то есть при использовании Вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Процедура ПГД включает биопсию одной или более клеток у ооцита (полярные тела) или эмбриона (бластомеры, клетки трофэктодермы) и их последующее генетическое тестирование на генные или хромосомные мутации. В случае отсутствия тестируемой патологии эмбрион может быть перенесен в полость матки или криоконсервирован до переноса в следующем цикле ЭКО (рис. 1). Сейчас наиболее перспективной считается диагностика эмбрионов на стадии бластоцисты, с исследованием 3–8 клеток трофэктодермы.

В настоящее время для генетического исследования клеток эмбрионов обычно используют флуоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH — Fluorescence *in situ* hybridization) или полимеразную цепную реакцию (ПЦР/PCR — Polymerase chain reaction). Реже используют более дорогостоящий метод — сравнительную геномную гибридизацию с использованием микроматриц (array comparative genomic hybridization — a-CGH). Метод a-CGH имеет раз-

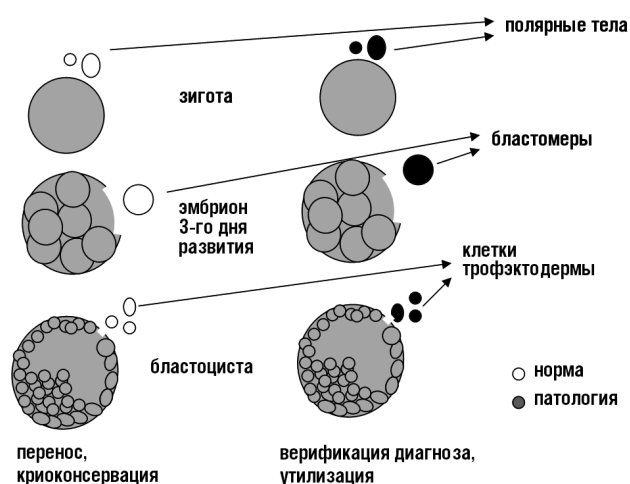


Рис. 1. Принцип ПГД

личные модификации, быстро развивается, и, по-видимому, в скором будущем расширит возможности ЭКО с ПГД.

Показания к проведению ПГД разделяют на несколько групп (табл. 1).

Первая группа — высокий генетический риск передачи наследственной патологии потомству. Такую диагностику проводят для носителей генных и хромосомных аномалий. Это могут быть моногенные болезни (аутосомно-рецессивные, аутосомно-доминантные, сцепленные с X- или Y-хромосомой), а также хромосомные аномалии (числовые и структурные aberrации хромосом). Врачу-генетику, задача которого помочь семье иметь здорового ребенка, важно помнить, что среди пациентов, нуждающихся в такой диагностике, могут быть пациенты с гонадным мозаицизмом. А значит, генетический анализ образца крови пациента не покажет наличия у него мутации. Предположить гонадный мозаицизм у пациента можно по данным анамнестического анализа его семьи — исследования имеющихся в семье больных детей, материала абортусов от предыдущих беременностей и эмбрионов, полученных в циклах ЭКО.

Вторая группа — наличие высокого риска образования анеуплоидных гамет при нормальном соматическом кариотипе. В этом случае анализируют число определенных хромосом у доимплантационных эмбрионов. Такую диагностику называют Преимплантационный генетический скрининг (ПГС/PGS — Preimplantation Genetic Screening). В настоящее время методом FISH можно рутинно определить число 9–12 хромосом. Тестируемые хромосомы выбирают, исходя из их значимости для пренатального и постнатального развития. Целесообразно тестирование числа хромосом — 8, 9, 13, 14, 15, 16, 17, 18,

21, 22, X, Y [17, 8, 29]. Показано, что определение числа пяти хромосом позволяет выявить 40%, а двенадцати хромосом около 90% всех хромосомных аномалий у эмбрионов достигших стадии бластоцисты [18]. Метод а-CGH, позволяет определять число всех хромосом человека и исследовать несбалансированность по отдельным хромосомным сегментам. В последние три года европейские страны и США начали активно использовать метод а-CGH для ПГД [23, 5, 16]. Использование SNP-arrays — микроматриц на основе однонуклеотидных замен (SNP — single nucleotide polymorphism), позволяет одновременно маркировать более миллиона хромосомных локусов [44, 10]. Перспективы а-CGH, для ПГС очевидны, но пока наряду с высокой себестоимостью, метод имеет недостатки: невозможность определить ploidy клетки и невозможность отличить кариотип со сбалансированной структурной перестройкой хромосом от нормального.

Повышенный риск образования анеуплоидных гамет имеют следующие группы пациентов:

1. Женщины старшего репродуктивного возраста — 35 лет и старше.
2. Супружеские пары, в анамнезе у которых отмечено более трех спонтанных прерываний беременности на ранних сроках (привычное невынашивание).
3. Мужчины с тяжелыми нарушениями сперматогенеза — олигоастенотератозооспермия, тяжелая олигозооспермия, азооспермия.
4. Супружеские пары с повторяющимися неудачными попытками ЭКО — более трех неудачных попыток (следует помнить, что эта группа особенно гетерогенна, обязательно должны быть исключены другие факторы неудач ЭКО).

Важно помнить, что у всех пациентов, направляемых на ПГС, должен быть подтвержден нормальный кариотип, а для пациентов 2, 3 и 4 групп должны быть исключены негенетические причины патологии.

На ПГС приходится около 60% всех проводимых в мире ПГД, однако о значимости доимплантационного скрининга анеуплоидий уже пять лет ведутся споры среди специалистов в области ЭКО. ПГС начали проводить в начале 1990 годов [12, 25] с целью улучшения результатов ЭКО за счет переноса в полость матки эмбрионов без анеуплоидий наиболее значимых для пре- и постнатального развития. Так как многочисленными исследованиями было показано, что 50–60% спонтанных прерываний беременностей раннего срока связаны с хро-

мосомной патологией у плода [9, 20], было понятно, что при переносе эмбрионов после ПГС частота спонтанных потерь беременности будет меньше и, следовательно, результат ЭКО лучше. Кроме того, при переносе эмбрионов без частых хромосомных аномалий, предполагалось увеличение частоты имплантации. К 2007 г. были получены многочисленные результаты, свидетельствующие о том, что при проведении ПГС увеличивается частота имплантации, снижаются спонтанные потери беременности раннего срока, увеличивается частота рождения здоровых детей (“taking home baby”) после ЭКО в семьях из групп риска [39, 46, 33, 13]. Большинство опубликованных по ПГС данных получены в нерандомизированных ретроспективных исследованиях, имеющих высокий уровень значимости (2-й или 3-й уровень значимости), однако, рандомизированные исследования (РИ) в этой области практически не проводились. В 2007 году голландской группой специалистов были опубликованы результаты большого РИ эффективности ПГС [19]. Результаты говорили об отрицательном эффекте ПГС на исходы циклов ЭКО, что послужило началом продолжающейся до сих пор дискуссии среди различных специалистов репродуктивной медицины. Исследование голландской группы имеет много существенных методических недостатков, которые подробно изложены в ряде авторитетных публикаций [6, 45, 43]. Эти недостатки делают его несостоятельным для выводов о значимости ПГД в ЭКО, однако нельзя не сказать, что это исследование было очень полезным для пересмотра показаний к ПГС, методического прогресса в ПГД, разработки системы контроля качества в ПГД и даже стимуляции исследований в области эмбриологии человека. К настоящему моменту опубликовано всего 12 РИ по ПГС [19, 30, 7, 21, 34, 36, 37, 50, 40, 2, 26, 35], проведен мета-анализ этих исследований [22]. Все опубликованные РИ имеют значительные недостатки (спорные методические подходы, недостаточное количество пациентов, организацию — «дизайн» исследования и др.), что делает невозможным даже с помощью мета-анализа сделать однозначный вывод о влиянии ПГС на результат ЭКО. Понятно, что некорректно организованный ПГС не будет улучшать результат ЭКО, а дальнейшее проведение РИ в том виде, как оно проводилось, не имеет смысла и неэтично по отношению к пациентам. Все специалисты соглашаются с тем, что высокий уровень мозаицизма доимплантационных эмбрионов человека снижает положительный эффект доимплантационного скрининга анеуплоидий [6, 45, 43, 49] — нужны новые ме-

тодические подходы, а также дополнительные исследования значимости мозаицизма для разных стадий эмбрионального и пренатального развития человека.

Несмотря на споры вокруг ПГС понятно, что при правильной организации метод значительно расширяет возможности ЭКО и его можно назвать самым ранним методом ПД, предотвращающим имплантацию эмбрионов с полными и частичными анеуплоидиями и, следовательно, предотвращающим спонтанные прерывания беременности и рождение детей с хромосомной патологией.

Третья группа — носительство генных мутаций, которые могут вызывать болезни с поздней манифестацией, проявляющиеся в зрелом или пожилом возрасте, в том числе мутаций предрасполагающих к развитию онкологических заболеваний. Такое носительство не являлось стандартным показанием для проведения ПД, однако в некоторых случаях, например при мутации гена *RBI*, предрасполагающей к возникновению ретинобластомы, вероятность развития болезни у потомков в случае передачи мутантной аллели около 90%. Делать ПД с последующим возможным прерыванием беременности для данной группы пациентов не считается оправданным. ПГД, напротив, может быть выбрана супругами для предотвращения передачи болезни следующим поколениям. В настоящее время разработаны схемы проведения ПГД для таких онкологических заболеваний как синдром Ли-Фраумени (*p53*), ретинобластома (*RBI*), семейный полипоз (*APC*), нейрофиброматоз I (*NF1*) и II (*NF2*), семейный рак молочной железы и яичников (*BRCA1*, *BRCA2*), атаксия-телеангиоэктазия (*ATM*) и др. [42]. Опубликованы результаты успешной ПГД при ранопроявляющейся семейной форме болезни Альцгеймера (мутация гена *APP*) [27].

Четвертая группа — наличие в семье ребенка с гематологической болезнью, нуждающегося в пересадке донорских стволовых гемопоэтических клеток для продолжения жизни. Впервые подобная ПГД была выполнена 11 лет назад для спасения девочки больной анемией Фанкони [28]. После этого несколько лет европейские специалисты обсуждали этичность такой ПГД и пришли к выводу, что эта диагностика имеет право на существование. В настоящее время лечение больных сиблингов с помощью пересадки стволовых клеток костного мозга здоровых HLA-идентичных братьев/сестер, родившихся в результате ЭКО с ПГД не редкое событие. Понятно, что проведение ПД в данном случае невозможно, теоретическая вероятность

рождения здорового HLA-совместимого с большим ребенком низка. На сегодняшний день существуют следующие показания к проведению ПГД с HLA-типированием: наследственные заболевания, осложненные недостаточностью костного мозга, гемобластозы, иммунодефициты и метаболические заболевания — такие как X-сцепленная адренолейкодистрофия. Кроме того, преимплантационное HLA-типирование применяют для лечения спорадических гематологических заболеваний, впервые метод использовали для лечения сиблинга больного гипопластической анемией Блэкфена–Даймонда [38].

Пятая группа — носительство генетических болезней, вызванных мутациями в митохондриальных ДНК (мтДНК). Так как зигота получает все митохондрии из яйцеклетки, эти болезни наследуются по материнской линии. Митохондриальные болезни, вызванные мутациями ядерной ДНК, передаются по менделевским законам, следовательно, схема проведения ПГД должна быть такой же, как для моногенных заболеваний. Наследование митохондриальных болезней, вызванных мутациями мтДНК, усложнено гетероплазмией (генетической гетерогенностью популяции митохондрий), различным уровнем гетероплазмы в разных ооцитах, случайным распределением молекул мтДНК между клетками бластоцисты, и тем, что доля мутантных молекул мтДНК может по-разному изменяться в тканях в процессе развития и жизни организма. Проявление болезней, вызванных мутациями мтДНК, очень вариабельно, симптомы некоторых болезней различаются как между семьями, так и внутри одной семьи. Даже при наличии зависимости тяжести болезни от определенной мутации мтДНК и числа мутантных молекул, существуют многочисленные исключения. Трудность предсказания течения для многих митохондриальных болезней, и невозможность при проведении ПГД отобрать эмбрионы полностью свободные от мутантной мтДНК делает очень сложным проведение такого рода ПГД [31]. В настоящее время рекомендуют развивать ПГД для мтДНК мутаций в пределах научно-исследовательского протокола и информировать потенциальных родителей, что первый цикл ПГД может быть выполнен лишь для сбора информации относительно надежности метода [31]. К сегодняшнему дню опубликовано немного данных о клинических циклах ПГД при мтДНК мутациях [4, 47].

Шестая группа — определение пола эмбрионов с целью планирования семьи. В европейских странах и США, такую диагностику называют «выбор пола по социальным показани-

ям — social sexing». Согласно данным консорциума ПГД ESHRE (Европейское сообщество репродуктологов и эмбриологов человека) во всем мире происходит снижение таких диагностик. Согласно последним опубликованным данным консорциума, доля таких ПГД в 2007 г. составила 1,6%, а в предыдущие девять лет — 2,7% [14]. Проведение ПГД с целью планирования семьи нельзя считать однозначно оправданным. Однако если сравнивать этот метод с ПД проводимой с целью планирования семьи, где в большинстве случаев при выявлении плода «ненужного» пола предполагается искусственное прерывание беременности, ПГД кажется более гуманной. С ноября 2011 года в Российской Федерации выбор пола доимплантационных эмбрионов для переноса без медицинских показаний запрещен законом [1].

Несмотря на то, что доимплантационную диагностику проводят с 1989 г., методы ПГД и координация процессов при проведении диагностики пока не стандартизированы. В последние годы во всем мире уделяют больше внимания стандартизации, внутреннему и внешнему контролю качества процедур ПГД. Это очень важно для снижения ошибки метода, которая при несоблюдении соответствующих требований может быть значительной. Стандартизация процедур ПГД позволяет повысить качество услуг, создать оптимальные условия для работы специалистов, повысить защищенность пациентов. Это особенно актуально, когда диагностику проводят по «транспортной схеме» — т. е. разные этапы ЭКО с ПГД выполняются в разных медицинских учреждениях, расположенных в разных городах или даже странах. «Транспортная схема» широко используется на американском континенте и в Европе. Это связано с тем, что пока экономически не рентабельно содержать дорогостоящее оборудование для генетических исследований и штат высококвалифицированных сотрудников в небольших и средних клиниках ВРТ. Клинические и лабораторные подразделения связываются с помощью специальных курьеров и стандартных средств коммуникации (интернет, телефон). От четкости координации между подразделениями во многом зависит исход циклов ЭКО с ПГД.

В настоящее время две крупные международные медицинские организации: Консорциум ПГД (ESHRE) и Международное сообщество ПГД (PGDIS) продолжают разрабатывать стандарты для проведения процедур ПГД [15, 32]. Американские специалисты — Американское общество ВРТ (SART — Society for Assisted Reproductive Technology) при Американском

Таблица 1

Показания к проведению преимплантационной генетической диагностики

Показание	Группы пациентов	Методы диагностики
Высокий генетический риск передачи наследственной патологии потомству	• носители генных мутаций, вызывающих моногенные заболевания: аутосомно-рецессивные, аутосомно-доминантные, сцепленные с X- или Y-хромосомой)	ПЦР
	• носители хромосомных аномалий: числовые и структурные aberrации хромосом	FISH, ПЦР, a-CGH, SNP-arrays
Высокий риск образования анеуплоидных гамет при нормальном соматическом кариотипе	<ul style="list-style-type: none"> • женщины старшего репродуктивного возраста — 35 (38) лет и старше; • супружеские пары, в анамнезе у которых отмечено более трех спонтанных прерываний беременности на ранних сроках (привычное невынашивание); • мужчины с тяжелыми нарушениями сперматогенеза: олигоастенотератозооспермия, тяжелая олигозооспермия, азооспермия; • супружеские пары с повторяющимися неудачными попытками ЭКО (более трех неудачных попыток неясной причины) 	FISH, ПЦР, a-CGH, SNP-arrays
Высокий риск развития у потомства тяжелой болезни с поздней манифестацией, в т. ч. онкологического заболевания	• носители генных мутаций значительно повышающих риск развития онкологических заболеваний и болезней с поздней манифестацией	ПЦР
Наличие в семье ребенка с гематологической болезнью, нуждающегося в пересадке донорских стволовых гемопоэтических клеток для продолжения жизни	<ul style="list-style-type: none"> • носители наследственных гематологических заболеваний; • семьи, в которых есть ребенок больной спорадическим гематологическим заболеванием 	ПЦР
Высокий риск тяжелого течения митохондриальной болезни у потомства	• женское носительство специфической мутации мтДНК	ПЦР
Планирование семьи	• супружеские пары, по объективным причинам планирующие рождение ребенка определенного пола	FISH, ПЦР

обществе репродуктивной медицины (ASRM — American Society for Reproductive Medicine) также работают в этой области [24]. Недавно в Европе запущены проекты по внешнему контролю качества процедур ПГД: методом FISH [11] и методом ПЦР [48]. Международные ПГД-сообщества, отдельные авторитеты в области ПГД и контролирующие медицинские органы разных стран рекомендуют всем ПГД-лабораториям, пройти аккредитацию в соответствии с международно признанными стандартами качества или проводить мероприятия, способствующие такой аккредитации в будущем. К настоящему моменту в Европе опробованы две программы Международной организации по стандартизации — ИСО (ISO — International Organization for Standardization) [41, 3].

Здесь мы приводим возможную схему проведения процедур ПГД с учетом взаимодействия разных подразделений клиники ВРТ и генетической лаборатории, с учетом проведения ПГД по «транспортной схеме» (рис 2). Данная схема разработана для стандартизации процессов, связанных с ПГД, легкого нахождения разных этапов и контрольных точек процедуры, а также установ-

ления связей между ними. Схема необходима для быстрого контроля качества работы специалистов (врачей репродуктологов, врачей — генетиков, врачей — лаборантов генетиков, биологов, среднего медицинского персонала и др.) и удобной координации их действий.

ПГД развивается уже более 20 лет, за это время произошел значительный прогресс техник ЭКО, появились новые методы и оборудование, позволяющие расширить диапазон возможностей ВРТ. Изменения, произошедшие за это время в молекулярной диагностике еще более впечатляющие, в настоящее время ПГД имеет в своем арсенале точные и универсальные методы, позволяющие провести исследование множества генетических маркеров единичной клетки меньше чем за сутки. Благодаря этому ПГД превратилась из экспериментальной процедуры в действенную и самую раннюю форму ПД, расширив при этом диапазон показаний. Дальнейшее развитие методов молекулярной диагностики, стандартизация их для ПГД в сочетании с улучшением организации и координации процессов в циклах ЭКО с ПГД обещает хорошие перспективы.

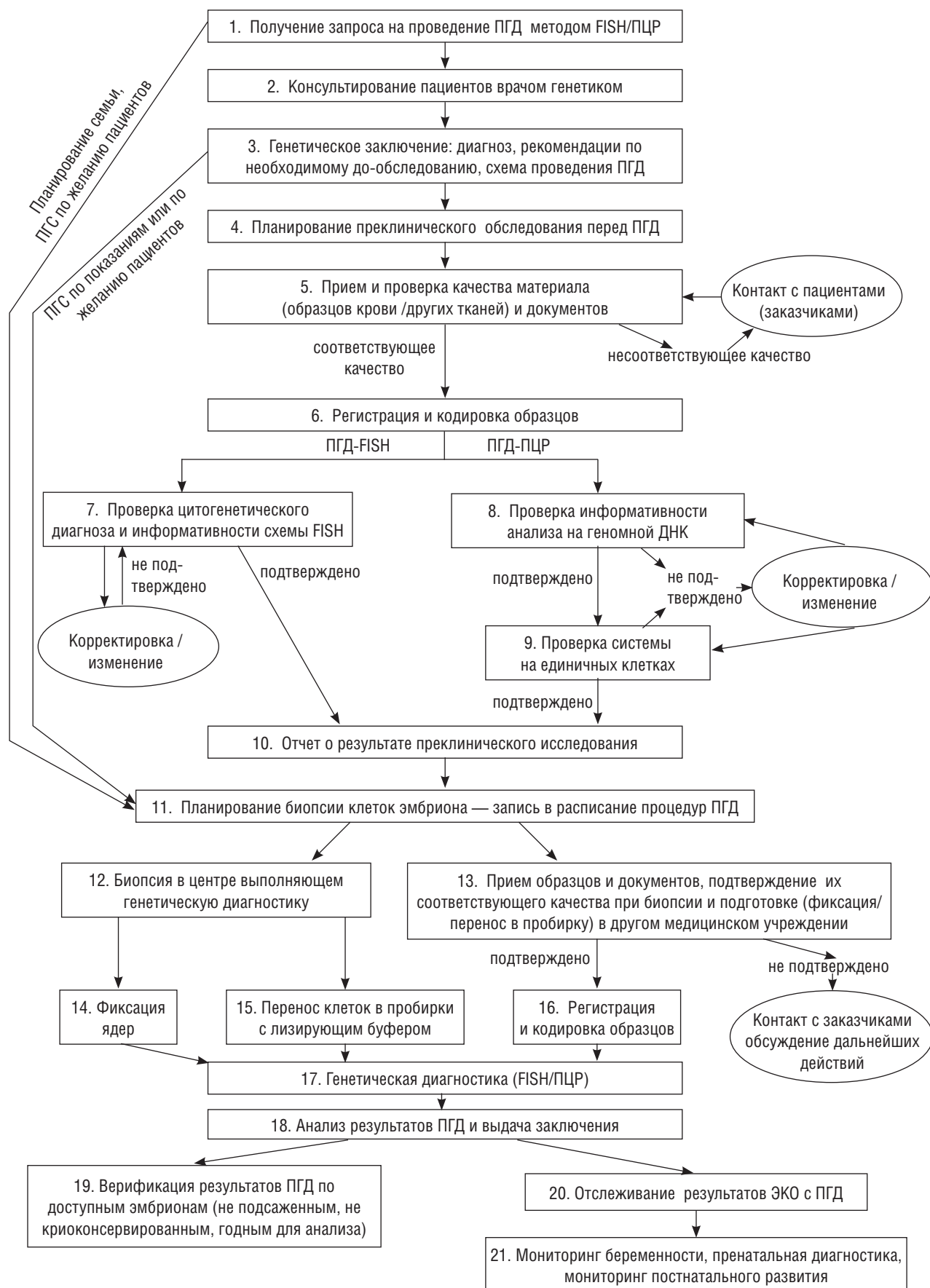


Рис. 2. Схема проведения процедуры ПГД (по [41] с собственными модификациями)

Литература

1. Российская Федерация. Закон. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации N 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. // Российская газета. Федеральный выпуск. — 2011. — № 5639.
2. A prospective randomized controlled trial of preimplantation genetic screening in the "good prognosis" patient / Meyer L.R. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 91, N. 5. — P. 1731–1738.
3. Accreditation of the PGD laboratory / Harper J.C. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2010. — Vol. 25, N. 4. — P. 1051–1065
4. Analysis of mtDNA variant segregation during early human embryonic development: a tool for successful NARP preimplantation diagnosis / Steffann J. [et al.] // *J. Med. Genet.* — 2006. — Vol. 43. — P. 244–247
5. Clinical application of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage / Schoolcraft W.B. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 94, N. 5. — P. 1700–1706.
6. Cohen J., Grifo J.A. Multicenter trial of preimplantation genetic screening report in the New England Journal of Medicine: an in-depth look at the findings // *Reprod. Biomed. Online.* — 2007 — Vol. 15, N. 4. — P. 365–366.
7. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial / Staessen C. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2004. — Vol. 19, N. 12. — P. 2849–2858.
8. Comprehensive molecular cytogenetic analysis of the human blastocyst stage / Fragouli E. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 23, N. 11. — P. 2596–2608.
9. Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage/Eiben B. [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 1990. — Vol. 47. — P. 656–663
10. Cytogenetic analysis of human blastocysts with the use of FISH, CGH and aCGH: scientific data and technical evaluation / Fragouli E. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2011. — Vol. 26, N 2. — P. 480–490.
11. Cytogenetics European Quality Assessment (CEQA) [сайт] URL: <http://www.ceqa-cyto.eu>. — (дата обращения 05.03.2012).
12. Diagnosis of major chromosome aneuploidies in human preimplantation embryos / Munne S. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1993. — Vol. 8, N. 12. — P. 2185–2192.
13. Effect of infertility, maternal age, and number of previous miscarriages on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for idiopathic recurrent pregnancy loss / Garrisi J.G. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 92, N. 1. — P. 288–295.
14. ESHRE PGD consortium data collection X: cycles from January to December 2007 with pregnancy follow-up to October 2008 / Harper J.C. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2010. — Vol. 25, N 11. — P. 2685–2707.
15. ESHRE PGD Consortium. PGD guidelines [сайт]. — 2010. URL: <http://www.eshre.eu> / ESHRE / English / Specialty-Groups / SIG / Reproductive-Genetics / PGD-Consortium/PGD-Consortium-Publications/page.aspx/217. — (дата обращения 05.03.2012).
16. First births after preimplantation genetic diagnosis of structural chromosome abnormalities using comparative genomic hybridization and microarray analysis / Alfarawati S. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2011. — Vol. 26, N. 6. — P. 1560–1574.
17. Gardner R.J.M., Sutherland G.R. Chromosome abnormalities and genetic counseling. — Oxford: University Press, 2004. — 577 p.
18. Improved detection of aneuploid blastocysts using a new 12-chromosome FISH test / Munné S. [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* — 2010. — Vol. 20, N. 1. — P. 92–97.
19. In Vitro Fertilization with Preimplantation Genetic Screening / Mastenbroek S. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357, N 1. — P. 9–17.
20. Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: new insights from a 12-year study / Menasha J. [et al.] // *Genet. Med.* — 2005. — Vol. 7, N 4. — P. 251–263.
21. Is aneuploidy screening for patients aged 35 or over beneficial? A prospective randomized trial / Stevens J. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2004. — Vol. 82, suppl. 2. — P. 249.
22. IVF / ICSI with or without preimplantation genetic screening for aneuploidy in couples without genetic disorders: a systematic review and meta-analysis / Checa M.A. [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2009. — Vol. 26, N 5. — P. 273–283.
23. Polar body arrayCGH for prediction of the status of the corresponding oocyte. Pt. I: clinical results / Geraedts J. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2011. — Vol. 26, N 11. — P. 3173–80.
24. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology // *Fertil. Steril.* — 2008. — Vol. 90, suppl. 5. — P. 136–143.
25. Pregnancies following pre-conception diagnosis of common aneuploidies by FISH / Verlinsky Y. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1995. — Vol. 10, N 7. — P. 1923–1927.
26. Preimplantation aneuploidy testing for infertile patients of advanced maternal age: a randomized prospective trial / Schoolcraft W.B. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 92, N 1. — P. 157–162.
27. Preimplantation diagnosis for early-onset Alzheimer disease caused by V717L mutation / Verlinsky Y. [et al.] // *JAMA.* — 2002. — Vol. 287, N 8. — P. 1018–1021.
28. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching / Verlinsky Y. [et al.] // *JAMA.* — 2001. — Vol. 285, N 24. — P. 3130–3133.
29. Preimplantation Genetic diagnosis / ed. J. Harper. — Cambridge: University Press, 2009. — 294p.
30. Preimplantation genetic diagnosis as both a therapeutic and diagnostic tool in assisted reproductive technology / Werlin L. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2003 — Vol. 80, N 2. — P. 467–468.
31. Preimplantation genetic diagnosis for mitochondrial DNA disorders: ethical guidance for clinical practice / Brede-noord A. [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2009. — Vol. 17, N 12. — P. 1550–1559

32. Preimplantation Genetic Diagnosis International Society (PGDIS). Guidelines for good practice in PGD: programme requirements and laboratory quality assurance. Preimplantation Genetic Diagnosis International Society (PGDIS) // *Reprod. Biomed. Online.* — 2008. — Vol. 16, N 1. — P. 134–147.
33. Preimplantation genetic diagnosis significantly reduces pregnancy loss in infertile couples: a multicenter study / Munne S. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2006. — Vol. 85, N 2. — P. 326–332.
34. Preimplantation genetic screening does not improve delivery rate in women under the age of 36 following single-embryo transfer / Staessen C. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 23, N 12. — P. 2818–2825.
35. Preimplantation genetic screening for aneuploidy of embryos after in vitro fertilization in women aged at least 35 years: a prospective randomized trial / Debrock S. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 93, N. 2. — P. 364–373.
36. Preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age caused a decrease in clinical pregnancy rate: a randomized controlled trial / Handarson T. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 23, N. 12. — P. 2806–2812.
37. Preimplantation genetic screening to improve in vitro fertilization pregnancy rates: a prospective randomized controlled trial / Mersereau J. E. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2008. — Vol. 90, N 4. — P. 1287–1289.
38. Preimplantation HLA typing with aneuploidy testing / Rechitsky S. [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* — 2006. — Vol. 12, N. 1. — P. 89–100.
39. Preimplantation testing for chromosomal disorders improves reproductive outcome of poor-prognosis patients / Verlinsky Y. [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* — 2005. — Vol. 11, N 2. — P. 219–225.
40. Prospective randomized controlled trial of PGS in IVF / ICSI patients with poor implantation / Blockeel C. [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* — 2008 — Vol. 17, N 6. — P. 848–854.
41. Quality management system in PGD / PGS: now is the time / Vendrell X. [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2009. — Vol. 26. — P. 197–204.
42. Simpson J. L. Preimplantation genetic diagnosis at 20 years // *Prenat. Diagn.* — 2010. — Vol. 30, N 7. — P. 682–695.
43. Simpson J. L. What next for preimplantation genetic screening? Randomized clinical trial in assessing PGS: necessary but not sufficient // *Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 23, N 10. — P. 2179–2181.
44. Single nucleotide polymorphism microarray-based concurrent screening of 24-chromosome aneuploidy and unbalanced translocations in preimplantation human embryos / Treff N. R. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 95, N 5. — P. 1606–1612.
45. Substandard application of preimplantation genetic screening may interfere with its clinical success / Munne S. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2007. — Vol. 88, N 4. — P. 781–784.
46. The beneficial effects of preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy support extensive clinical application / Gianaroli L. [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* — 2005. — Vol. 10, N 5. — P. 633–640.
47. The development of novel quantification assay for mitochondrial DNA heteroplasmy aimed at preimplantation genetic diagnosis of Leigh encephalopathy / Tajima H. [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2007. — Vol. 24, N 6. — P. 227–232.
48. UK National External Quality Assessment Service (UKNEQAS) [сайт] <http://www.ukneqas-molgen.org.uk>. — (дата обращения: 05.03.2012).
49. What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A position statement from the ESHRE PGD Consortium steering committee / Harper J. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2010. — Vol. 25, N 4. — P. 821–823.
50. What next for preimplantation genetic screening (PGS)? Experience with blastocyst biopsy and testing for aneuploidy / Jansen R. P. S. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 23, N 7. — P. 1476–1478.

Статья представлена В. С. Барановым,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

CURRENT STATE OF PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSIS

Loginova J. A., Chiryayeva O. G.

■ **Summary:** Preimplantation genetic diagnosis was first reported 20 years ago. During this time the range of possibilities of assisted reproductive technology has expanded and the possibility of molecular diagnosis of single cells greatly increased. Preimplantation diagnosis has evolved from an experimental procedure to an efficient form of Prenatal Diagnosis, which broadened the indications for Prenatal Diagnosis and can be applied at the earliest stage. This review shows the current state of preimplantation genetic diagnosis and describes its capabilities.

■ **Key words:** preimplantation genetic diagnosis; prenatal diagnosis.

■ Адреса авторов для переписки

Логинова Юлия Артемьевна — врач-лаборант генетик, кандидат биологических наук. Международный Центр Репродуктивной Медицины. 199178, Санкт-Петербург, 11 линия В.О., 18 лит. В.
E-mail: j.a.loginova@gmail.com

Чиряева Ольга Гавриловна — врач-лаборант генетик, кандидат биологических наук. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Loginova Julija Artemjevna — PhD, Geneticist, The International Centre of Reproductive Medicine (MCRM), 18-B, 11th Line, Vasilyevsky Island, Saint-Petersburg, 199178, Russia. **E-mail:** j.a.loginova@gmail.com

Chiryayeva Olga Gavrilovna — PhD, Cytogeneticist, Ott's Institute of Obstetrics & Gynecology RAMS, 3, Mendeleevskaya Line, St. Petersburg, 199034, Russia.