

Преимплантационная генетическая диагностика (тестирование) моногенных болезней: показания и этические вопросы*

Соловьёва Е.В., Назаренко Л.П., Минайчева Л.И., Светлаков А.В.

Научно-исследовательский институт медицинской генетики
ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
Россия, 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10

Преимплантационная генетическая диагностика (тестирование) (ПГД/ПГТ) моногенных заболеваний направлена преимущественно на предотвращение рождения ребенка с наследственным заболеванием посредством обследования эмбрионов до имплантации в лечебном цикле ЭКО (экстракорпорального оплодотворения). Строгим показанием для ПГД генной болезни служит высокий риск рождения ребенка с тяжелой формой многогенного заболевания при отсутствии противопоказаний и ограничений. С расширением показаний для ПГД и возможностей генетического тестирования возникают вопросы по нормативному регулированию и этической ответственности врача при проведении процедуры. Этические вопросы возникают, когда генетический риск ниже показателя, расцениваемого как высокий, заболевание не может быть однозначно отнесено к тяжелым, а также при рассмотрении возможности переноса аномального эмбриона. Этические аспекты ПГД рассмотрены с точки зрения базовых этических принципов: пользы и непричинения вреда, автономии, справедливости. В сравнении с пренатальной диагностикой, реализация этих принципов при ПГД сталкивается с рядом дополнительных сложных вопросов. Ценность эмбрионов человека, вероятность оставить супружескую пару без детей должны соотноситься с действительным риском и тяжестью возможного заболевания.

Ключевые слова: преимплантационная генетическая диагностика, ПГД, ПГТ, моногенные заболевания, показания, нормативное регулирование, этика.

Для цитирования: Соловьёва Е.В., Назаренко Л.П., Минайчева Л.И., Светлаков А.В. Преимплантационная генетическая диагностика (тестирование) моногенных болезней: показания и этические вопросы. *Медицинская генетика* 2019; 18(3):13-25
DOI: 10.25557/2073-7998.2019.03.13-25

Автор для корреспонденции: Соловьёва Елена Викторовна, **e-mail:** elena.soloveva@medgenetics.ru
Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России.
Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Поступила 03.01.2019

Preimplantation genetic diagnosis (testing) for monogenic disorders: indications and ethics

Solovyova E.V., Nazarenko L.P., Minaycheva L.I., Svetlakov A.V.

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences;
Ushaiki st., 10, Tomsk 634050, Russia

Preimplantation genetic diagnosis/testing (PGD/PGT) for monogenic disorders is directed on prevention of the birth of the child with a hereditary disorders by means of testing embryos before implantation in IVF (in vitro fertilization). The high risk of severe form of a single gene disease is a strict medical indication for PGD for monogenic disorders at condition of contraindications and restrictions lack. Extension of PGD indications and genetic testing opportunities raises questions on standard regulation and ethical responsibility. Ethical questions are happening if a genetic risk is lower than the «high» or the disease cannot be classified as serious and if abnormal embryo transfer is proposed. Ethical aspects of PGD are considered in terms of basic ethical principles: beneficence, non-maleficence, autonomy and justice. In comparison with prenatal diagnostics, realization of these principles at PGD faces a number of additional difficult questions. The value of the human embryos and probability to have no children has to correspond to the valid risk and severity of a possible disease.

Key words: preimplantation genetic diagnosis/testing, PGD/PGT, monogenic disorders, indications, standard regulation, ethics.

For citation: Solovyova E.V., Nazarenko L.P., Minaycheva L.I., Svetlakov A.V. Preimplantation genetic diagnosis (testing) for monogenic disorders: indications and ethics. *Medicinskaya genetika [Medical genetics]* 2019; 18(3): 13-25 (In Rus)
DOI: 10.25557/2073-7998.2019.03.13-25

Corresponding author: Soloveva Elena, **e-mail:** elena.soloveva@medgenetics.ru
Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.
Accepted: 03.01.2019

*Статья подготовлена по материалам доклада на научно-практической конференции «Новые аспекты пренатальной и преимплантационной генетической диагностики» (22 октября 2018 г., г. Томск).

Генетическое обследование эмбрионов человека на самых ранних этапах развития, еще до имплантации с целью профилактики наследственной патологии стало возможным с развитием технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и генетических исследований. Начало клинического применения метода относят к 1990 г., когда были опубликованы результаты А. Handyside с соавт. о наступлении беременностей после ЭКО с анализом пола эмбрионов по единичным blastomeres в связи с X-сцепленным заболеванием [1, 2]. В это же время опубликованы данные Ю. Верлинского с соавт. по генотипированию первого полярного тельца для выбора ооцита, несущего нормальный материнский аллель [3]. Технология получила название преимплантационная генетическая диагностика (ПГД). В дальнейшем, благодаря развитию молекулярно-цитогенетических методов, стала возможна ПГД хромосомных нарушений. Преимплантационный анализ анеуплоидии получил более широкое распространение в связи с потенциальной возможностью улучшения исходов ЭКО.

ПГД моногенных заболеваний развивалась как альтернатива (или более ранняя разновидность) инвазивной пренатальной диагностике для предотвращения рождения ребенка с тяжелым наследственным заболеванием. Основным преимуществом ПГД служит возможность установить генотип эмбриона еще до его переноса в полость матки, следовательно, до наступления беременности. Это дает возможность избежать сложного решения о необходимости прерывания беременности в случае аномального генотипа у плода, а также возможных осложнений в связи с абортom. Стимуляция суперовуляции, проводимая для ЭКО, позволяет получать несколько яйцеклеток и, соответственно, эмбрионов в одном лечебном цикле ЭКО, что дает шанс выбора здорового в отношении заболевания эмбриона. В естественном цикле единственный эмбрион будет нормальным или аномальным в соответствии с вероятностными закономерностями наследования.

С развитием молекулярно-генетических методов и методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) ПГД стала успешно проводиться для более широкого спектра заболеваний. В статье J.L. Simpson и S. Reichitsky приводятся данные о том, что на сегодняшний день в мире выполнена ПГД более чем 300 заболеваний [4]. Проводилась ПГД наследственных болезней с поздним началом, наследственных онкологических заболеваний, HLA-типирование [5]. Однако, возникли этические дискуссии о ПГД, о новом варианте евгеники и «дизайнерских» детях [6–9].

В России одна из первых статей по вопросам ПГД была опубликована в журнале «Проблемы репродук-

ции» в 1996 г. Ю. Верлинским [10]. Базанов П.А. с соавт. одними из первых в России опубликовали результаты лечебных циклов ЭКО-ИКСИ (инъекции сперматозоида в яйцеклетку) с ПГД муковисцидоза [11]. К настоящему времени результаты ПГД генных болезней представлены несколькими отечественными лабораториями [12–16]. Несмотря на применение ПГД в клинике, показания для ПГД моногенных заболеваний в достаточной степени не определены отечественными нормативными документами, а также детально не рассмотрены в специализированной литературе.

В настоящее время можно столкнуться с диаметрально противоположными мнениями относительно ПГД. По мнению одних специалистов, проведение ЭКО-ПГД фертильным супружеским парам неприемлемо из-за высоких затрат и возможных рисков, связанных с процедурой ЭКО. Другие специалисты убеждены, что тестирование наследственных заболеваний у эмбрионов необходимо расширять, выявлять максимально возможное число заболеваний, и что широкое применение ПГД избавит человечество от наследственных заболеваний. Очевидно, что преимущества, риски и критерии применения должны рассматриваться объективно. Определение показаний для ПГД имеет первостепенное значение для эффективного применения технологии, обеспечения ее диагностической ценности, а также для предотвращения ее немедицинского использования.

В данной статье мы использовали историческую терминологию – *преимплантационная генетическая диагностика* с аббревиатурой ПГД. В настоящее время в мире предложена новая терминология: *преимплантационное генетическое тестирование* (ПГТ; *preimplantation genetic testing - PGT*); в приложении к моногенным заболеваниям – *преимплантационное генетическое тестирование моногенных заболеваний/нарушений* (*PGT for monogenic/single gene defects - PGT-M*) [17]. Пока новая терминология еще не очень широко применяется. В действующем приказе Министерства здравоохранения РФ о порядке использования ВРТ использован термин *преимплантационная генетическая диагностика* [18].

Нормативное регулирование ПГД генных болезней в Российской Федерации

Регулирование использования ПГД варьирует в разных странах [19, 20]. Оно касается принципиальной возможности генетического обследования эмбрионов человека и показаний для ПГД и может осуществляться законами и/или специальными руководствами. Во многих странах ПГД разрешена только при

риске тяжелого наследственного заболевания. Ограничения также касаются преимплантационного НЛА-типирования. Выбор пола эмбрионов запрещен в большинстве стран.

В России на сегодня ПГД фактически не регулируется ни законодательно, ни специализированными руководствами, за исключением выбора пола эмбриона [20]. Согласно статье 55 Федерального закона Российской Федерации № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» при использовании ВРТ выбор пола будущего ребенка не допускается, за исключением случаев возможности наследования заболеваний, связанных с полом [21]. Несмотря на фактический запрет выбора пола при ПГД, до настоящего времени не появилось подзаконных актов, которые бы обеспечивали контроль соблюдения положений этой статьи.

Основным документом, регулирующим применение методов ВРТ в России, в настоящее время является приказ Министерства здравоохранения РФ № 107н от 30.08.2012 «Порядок использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказания и ограничения к применению» [18]. ПГД упоминается в приказе, однако детально не рассматривается, хотя часть ПГД, включающая инвазивное вмешательство — биопсию эмбрионов, является частью лечебного цикла ЭКО. Основная ответственность за весь лечебный цикл ЭКО лежит на лечащем враче. Немаловажным вопросом являются критерии переноса эмбрионов, в том числе, по генетическим характеристикам.

В нормативных документах, регулирующих в настоящее время функционирование медико-генетической службы Российской Федерации, проведение пренатальной диагностики, организацию помощи больным с наследственными заболеваниями, ПГД нигде не упоминается. В то же время очевидно, что в связи со спецификой ПГД моногенных болезней, вопрос о наличии медицинских показаний для проведения этой процедуры в конкретной семье должен решать врач-генетик. Предполагается, что врач-генетик примет решение, исходя из своих знаний на основании результатов обследования семьи. В действительности, отсутствие нормативного регулирования часто ставит врача в затруднительное положение в отношении легитимности ПГД. Как и в любой другой области, врач должен быть подготовленным как к решению стандартных ситуаций при ПГД, так и сложных этических проблем, иметь специальные рекомендации.

В специализированных руководствах в области ВРТ и медицинской генетики показания для ПГД присутствуют, однако они не проработаны детально. Практически не обсуждается значение тяжести заболевания

при определении показаний для ПГД. Так, в рекомендациях Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) по ВРТ для врачей, показания для ПГД определены следующим образом: «Риск рождения детей с мутацией любого изолированного гена или хромосомных аномалий, выявленный в результате медико-генетического обследования (клинико-генеалогического исследования, кариотипирования и др.), т.е. в связи с высоким априорным риском генетических болезней» [22]. Национальное руководство по наследственным болезням, содержащее раздел по ПГД, также не содержит четких показаний или критериев в отношении тяжести заболевания [14]. В статье, посвященной медико-генетическому консультированию при ПГД, в написании которой участвовали некоторые авторы настоящей статьи, в качестве показаний указывался «высокий риск рождения ребенка с генной болезнью» [23]. Использование слова «болезни» казалось достаточным. Однако с развитием технических возможностей диагностики и исследований в области наследственных заболеваний критерии для ПГД генных болезней требуют дополнительного обсуждения. В связи с отсутствием четких рекомендаций в отношении показаний к ПГД возникает область неопределенности, результатом чего теоретически могут являться действия, наносящие вред пациентам: необоснованные вмешательства в эмбрионы, неоправданное выбраковывание эмбрионов и необоснованные материальные затраты.

В условиях дефицита нормативного регулирования врач опирается на принципы врачебной деонтологии и общечеловеческой морали, сформулированные со времен Гиппократова. Четыре основных принципа: дейлай благо, не навреди, автономия личности, справедливость и 3 правила (правдивость, конфиденциальность, информированное согласие) позволяют решать большинство этических вопросов [24]. основополагающие принципы проведения биомедицинских исследований на людях, определены Хельсинкской декларацией [25].

Новые технологии в области работы с эмбрионами человека ставят новые этические вопросы, в том числе о моральном и юридическом статусе эмбриона [26, 27]. Международным юридическим документом, который регулирует проведение биомедицинских исследований, является Конвенция Совета Европы о защите прав и достоинств человека в связи с использованием достижений биологии и медицины — Конвенция о правах человека в биомедицине (Конвенция о биоэтике), принятая в Овьедо (Испания) в 1997 году. В нем есть положения, которые запрещают проведение исследований на человеческих эмбрионах и тре-

буют бережного отношения к геному человека. Запрещена дискриминация по генетическим признакам, вмешательство в геном человека ограничено только профилактическими, диагностическими и терапевтическими целями при соблюдении условия сохранности генома наследников данного человека, запрещен выбор пола будущего ребенка (за исключением случаев предотвращения наследования заболевания, связанного с полом) [28, 29]. В то же время правовой статус эмбрионов не определен не только в России, но и в других странах [27].

Важно отметить, что с развитием нормативной базы и профессиональных руководств число этических вопросов, требующих специального рассмотрения, может значительно сократиться.

Показания и критерии для ПГД генных болезней в международных рекомендациях

Строгая медицинская модель подразумевает, что показанием для ПГД генных болезней является высокий генетический риск тяжелых моногенных заболеваний, что отражено в большинстве международных рекомендаций [30]. Дискуссии о приемлемости ПГД возникают, когда риск или тяжесть заболевания нельзя определить однозначно. Международной организацией, обобщающей мировые данные о лечебных циклах с ПГД и практике использования ПГД, ESHRE PGD Consortium (с недавнего времени ESHRE PGT Consortium), предложены рекомендации о применении ПГД, в том числе для моногенных болезней [30, 31].

В рекомендациях ESHRE, изданных в 2011 г., определены критерии включения пациентов в программу ПГД и критерии исключения [31]. Молекулярно-генетическое тестирование эмбрионов может выполняться для поиска генеративной мутации (мутаций) с подтвержденным патогенным значением, идентифицированной у родителей и проявляющейся при рождении, в детском или взрослом возрасте. Мутация должна быть известна как причина серьезного наследственного заболевания. Общие критерии проведения ПГД включают принципиальную техническую возможность и высокую надежность диагностики. Критериями исключения являются неопределенность генетического диагноза, которая может быть связана с генетической гетерогенностью заболевания и неопределенным типом наследования, низкий генетический риск (ниже 10%) [31]. В рекомендациях указываются специфические критерии для митохондриальных болезней и HLA-типирования, отраженные в дальнейших разделах настоящей статьи.

В рекомендациях ESHRE 2014 г. обсуждается применение ПГД в случаях, когда показания выходят за

рамки строгой медицинской модели. Авторы считают, что в ряде случаев можно признать этически приемлемой ПГД заболеваний с неполной пенетрантностью, а также при некоторых косвенных медицинских показаниях, таких как высокий риск тяжелого заболевания не у самого будущего ребенка, а у его потомков [31]. Обсуждается, что критерии могут быть несколько шире для бесплодных и субфертильных пар, проходящих лечение в программах ЭКО-ИКСИ [30]. Эти вопросы рассмотрены в дальнейших разделах настоящей статьи.

Этические принципы «делай благо» и «не навреди»

Этической нормой принципа «делай благо» служит приоритет интересов пациентов над интересами общества [24]. Возможность избежать рождения ребенка с тяжелым наследственным заболеванием позволяет супругам избежать страданий, связанных с неизбежным развитием заболевания, его тяжелым проявлением, сложным лечением, а часто и невозможностью излечения, инвалидизацией или ранней смертью. Однако если пациенты не расценивают преимущества дородовой диагностики как благо, принудить их к таким процедурам нельзя, какими бы ни были интересы общества в профилактике наследственных заболеваний.

Возможность избежать прерывания беременности при ПГД можно отнести к принципу «блага» в сравнении с пренатальной диагностикой. Пренатальная диагностика ведет к прерыванию беременности несопоставимо чаще, чем ПГД [32]. Однако аномальные, не рекомендованные к переносу эмбрионы уничтожаются при ЭКО-ПГД и это нравственно не оправданно, так же, как и аборт. Бережное отношение к эмбриону, как потенциальной человеческой жизни необходимо. В то же время, если возникает вопрос о предотвращении рождения тяжело больного ребенка, более ранние сроки прерывания развития, вероятно, более этичны. Началом жизни человека большинством исследователей в настоящее время принято считать начало сердцебиения у плода, что примерно соответствует 6 неделе развития [13]. В статье М. Ваун приводится высказывание о том, что «половина естественным образом оплодотворенных яйцеклеток не становится младенцами, и мы не находимся в постоянном трауре» [8].

Если аномальные эмбрионы не утилизировать, то не ясно, как с ними поступить дальше. Криоконсервация – дорогостоящая процедура и, если цели хранения аномальных эмбрионов не ясны, она не оправдана. Отдать эмбрионы пациентам, это то же, что их погубить, поскольку вне специализированного медицинского центра пациенты не смогут ни криоконсервировать,

ни культивировать, ни даже разглядеть эмбрионы. В результате, вероятно, этичнее с согласия пациента уничтожить аномальные эмбрионы в лаборатории эмбриологии. Если же речь идет об утилизации нормальных эмбрионов, на которой может настаивать пациент (например, не желает оплачивать криоконсервацию), у специалистов возникают серьезные этические вопросы. В случае возникновения сложного этического вопроса о переносе эмбрионов, ESHRE рекомендует использовать криоконсервацию эмбрионов до всестороннего рассмотрения вопроса и принятия взвешенного решения [30].

Принцип «не навреди» запрещает исследовательские и терапевтические действия, связанные с неоправданным риском неблагоприятных последствий для пациента [24]. ПГД ассоциирована с процедурами ЭКО-ИКСИ, биопсии эмбрионов. В настоящее время методы ЭКО и ИКСИ являются эффективными медицинскими процедурами. Они не являются абсолютно безопасными, как любые медицинские вмешательства, и без показаний они проводиться не должны. Проблемой служит то, что весь процесс достаточно обременителен для женщины, сложен, длителен, имеет свои ограничения. Основные факторы риска связаны со стимуляцией суперовуляции. Необходимо учитывать, что шансы на успешный исход ограничены. В ходе лечебного цикла ЭКО-ПГД может не произойти оплодотворение части яйцеклеток, эмбрионы могут плохо развиваться, могут не имплантироваться, может не быть рекомендованных к переносу эмбрионов, в том числе, по результатам ПГД. Неоправданные вмешательства в эмбрионы человека, а также проведение ЭКО-ПГД без показаний могут быть нарушением принципа непричинения вреда.

Репродуктивная автономия и недирективное консультирование

Этический принцип автономии личности — это признание свободы и достоинства пациентов. Пациенты должны принимать самостоятельные репродуктивные решения о том иметь или не иметь детей, использовать ли дородовую диагностику, и какую именно. Автономия в вопросах дородовой диагностики относится к пациентке и ее супругу, которые ответственны за принятие решения в отношении эмбриона или плода. Плод и эмбрион не являются автономными субъектами. Однако интересы будущего ребенка принимаются во внимание. Этические вопросы в свете принципов автономии и «блага» возникают в тех случаях, когда решения супружеской пары не несут пользы для самого эмбриона и будущего ребенка, например, в случае преимплан-

ционного HLA-типирования или желания супружеской пары перенести аномальный эмбрион. В связи с рядом этических проблем в области как пренатальной, так и преимплантационной диагностики, обсуждаются права эмбриона и плода [33].

Реализацией принципа автономии являются добровольность процедур и принятия решений, недирективность консультирования [34]. Необходимы эффективные рекомендации, которые позволяли бы избежать неприемлемого давления на пациентов, манипулирования чувством вины за передачу мутации по наследству [9]. Обязательным элементом медико-генетического консультирования является информированное согласие на проведение процедуры ПГД [34]. Однако, важно отметить, что само по себе информированное согласие автоматически не означает возможность применения любой медицинской процедуры без медицинских показаний.

К нарушению принципов автономии может привести и необоснованное законодательное ограничение ПГД. В статье S. Munne и J. Cohen критикуется мораторий, который Японское общество акушеров и гинекологов наложило на применение ПГД, в связи с тем, что это «дискриминация лиц с генетическими аномалиями» [35]. Авторы считают такую позицию нарушением прав людей на возможность выбора жизнеспособного эмбриона и рождения здорового ребенка.

Особенностью ПГД является то, что на автономию супружеской пары оказывает влияние «автономная» жизнь эмбриона в первые дни. В этот период эмбрион зависит, преимущественно, от эмбриолога и врача-репродуктолога, а не от будущей матери. При консультировании перед переносом эмбрионов часто сложно соблюдать автономный выбор женщины и недирективность консультирования, так как женщина не может самостоятельно определить, какой именно эмбрион переносить и полностью полагается на мнение врача. Этот вопрос дополнительно затронут в разделе «Выбор генотипа эмбриона» настоящей статьи.

Немаловажным аспектом является изменение взглядов в обществе на наследственные заболевания. Примером трансформации взглядов на недирективное консультирование может служить закон, называемый «Chloe's Law» [36]. Закон «Down Syndrome Prenatal Education Act» был принят в 2014 г. в штате Пенсильвания, США и известен также под названием «Chloe's Law» по имени девочки с синдромом Дауна, отец которой активно участвовал в его продвижении. Этот человек был потрясен статистическими данными, свидетельствующими о том, насколько много женщин выбирают аборт, если узнают о диагнозе синдрома Дауна у плода. Многие семьи, имеющие детей с синдромом

Дауна, уверены, что болезнь необоснованно стигматизируется и информация предоставляется таким образом, чтобы решение женщин было в пользу аборта, а нейтралитет врача при консультировании не эффективен. «Chloe's Law» законодательно обязывает обеспечивать позитивное консультирование в отношении синдрома Дауна и предоставлять полную информацию о болезни, возможностях лечения и ресурсах поддержки пациентов и их семей. Таким образом, «Chloe's Law» представляет собой осознанный нормативный и этический сдвиг от принятого номинального нейтралитета консультирования в сторону представления аборта в негативном свете, а ребенка-инвалида — в позитивном [36].

Экстраполируя ситуацию с позитивным консультированием в отношении тяжелого наследственного заболевания на ПГД, можно констатировать, что сама диагностика по большей части теряет свой смысл. Как пренатальная, так и преимплантационная диагностика являются частью медицины и направлены на профилактику болезней.

Принцип справедливости

Принцип справедливости заключается в равной доступности населению ресурсов медико-генетической помощи [34]. Дифференцированное использование дородовой диагностики и селективного отбора различными социальными слоями может привести к несбалансированному распределению наследственных болезней по социальным классам [34].

Гиперболизированный пример дискриминации по генетическим характеристикам продемонстрирован в художественном научно-фантастическом фильме «Гаттака» («Gattaca», 1997). В обществе, представленном в фильме, карьерный рост возможен только для генетически совершенных людей, которые рождаются с использованием зачатия в пробирке с применением генетического тестирования эмбрионов и дополнительного редактирования всех аномальных генов. Целью улучшения генома служит освобождение генома эмбриона не только от мутаций, ответственных за заболевания, но и от всех вариантов предрасположенности к заболеваниям. Генетический анализ (не официально) используется при трудоустройстве и получении образования; не соответствующие лица (in-valid), которые рождены, преимущественно, в результате естественного зачатия, могут рассчитывать только на неквалифицированную работу.

Принцип справедливости предусматривает доступность ЭКО-ИКСИ-ПГД для супружеских пар, которые в этом нуждаются, особенно, по критериям стро-

гих медицинских показаний. В условиях ограниченности ресурсов, например, при рассмотрении вопроса о выделении государственных средств на проведение ПГД, свобода выбора пациентов должна быть соотнесена с принципом справедливости. Необходимо справедливое распределение ресурсов в отношении пациентов с равными или большими потребностями [9]. Когда медицинские ресурсы общества ограничены, приоритеты следует формировать на основании серьезности генетического заболевания, а также величины риска [34].

Любые критерии включения или исключения, по которым осуществляется ПГД, должны быть прозрачными, иначе это потенциально ведет к несправедливости для некоторых людей, которым можно отказать в процедуре [9]. Профессионалы, предоставляющие такие услуги, обязаны избегать произвольных или дискриминационных порядков. Возможность оплатить ПГД не должна являться единственным ясным критерием ее проведения [9].

В России ПГД предоставляется в настоящее время исключительно на платной основе, и стоимость этой процедуры весьма высока. До недавнего времени пациенты с высоким генетическим риском тяжелой наследственной болезни не могли рассчитывать на компенсацию расходов по программе ЭКО, но в этом направлении уже сделаны существенные шаги по внесению изменений в порядки ВРТ.

Молекулярно-генетическое обследование семьи

При планировании ПГД мутации (патогенные варианты нуклеотидной последовательности), ответственные за заболевание в семье, должны быть известны. Это является обязательным условием, поскольку для ПГД доступны только молекулярно-генетические исследования. Обычно проводят ПГД одного моногенного заболевания, реже — двух. В последнем случае должны быть медицинские показания для ПГД обоих заболеваний. Вероятность выбора нормального (здорового) эмбриона снижается с увеличением числа критериев генетического выбора. Для полигенно наследуемых заболеваний ПГД не применяется.

Молекулярно-генетическое обследование семей с наследственными заболеваниями с каждым годом становится все доступнее благодаря развитию новых технологий. Традиционно поиск носительства основывается на семейном анамнезе в отношении определенного заболевания или обследовании с применением этнически-специфичной панели на частые мутации распространенных, хорошо изученных наследствен-

ных заболеваний. В настоящее время мощные инструменты ДНК-диагностики, такие как высокопроизводительное секвенирование и микрочиповые технологии позволили проводить тестирование на сотни различных заболеваний с широким диапазоном фенотипического проявления [37]. Такой расширенный скрининг носительства служит повышению репродуктивной автономии по преконцепционной профилактике наследственных заболеваний. В отдельных случаях использование ПГД на основании расширенного скрининга носительства может предотвратить тяжелое заболевание у ребенка.

Вместе с тем, внедрение этих методов поднимает новые вопросы для планирования дородовой диагностики. При обследовании пациентов нередко выявляются генетические варианты с неясным клиническим значением. Если патогенность мутации не доказана, вероятно, не следует планировать ПГД в таких семьях.

Настороженность специалистов вызывает манипулирование ПГД в качестве опции для предотвращения любого заболевания, выявленного путем расширенного скрининга носительства любой супружеской пары. Репродуктивные решения судьбоносны для людей. Предполагается, что проведение ПГД у носителей мутаций, пенетрантность которых снижена, как минимум требует особого обсуждения. А для вариантов, патогенность которых не может быть ни подтверждена, ни опровергнута, иначе говоря, с неясным клиническим значением, нужна дальнейшая оценка приемлемости для ПГД. Специалисты призывают воздерживаться от предложения необоснованных генетических услуг, вроде пакета «Расширенный скрининг носительства + ПГД», которые будут приносить пациентам необоснованные материальные затраты и волнения [37].

Генетический риск

В строгой медицинской модели цель ПГД состоит в том, чтобы предотвратить рождение больного ребенка при высоком генетическом риске [30, 31]. Высокий генетический риск означает риск рождения ребенка с наследственным заболеванием выше 20% [38]. Генетический риск при аутосомно-рецессивном наследовании составляет 25%, для аутосомно-доминантных — 50%, при рецессивных заболеваниях, сцепленных с X-хромосомой — 50% для мальчиков и близок к нулю для девочек [13, 38]. Если при заболевании наблюдаются неполная пенетрантность или варьирующая экспрессивность, либо мутация является вариантом *de novo*, определение генетического риска усложняется. Для заболеваний, отклоняющихся от менделевского наследования, также возникают затруднения в определении

риска. Это касается болезней экспансии, митохондриальных болезней. В случае, если риск не ясен или не может быть отнесен к высокому, приемлемость ПГД может вызывать сомнения.

При предрасположенности к онкологическим заболеваниям риск не является неизбежным. Так, пенетрантность у носителей мутаций генов *BRCA* составляет приблизительно 50—80%. Заболевание предотвращается профилактической мастэктомией и овариоэктомией [8, 9, 30]. Другим примером неполной пенетрантности служат определенные аллели гена *HTT*, ответственного за болезнь Гентингтона. Аллели, несущие более 40 повторов *CAG* проявляются с полной пенетрантностью. Для носителей 36—39 повторов риск заболевания в возрасте 65 лет составляет 60%, в 70 лет — 70%. [30]. По заключению рабочей группы ESHRE проведение ПГД в отношении случаев неполной пенетрантности, как в случае рака молочной железы и яичников и хореи Гентингтона, может считаться морально оправданным ввиду неблагоприятного прогноза для качества жизни, не оптимальных профилактических и терапевтических вариантов [30]. Важно учитывать, что риск заболевания может полностью подорвать репродуктивную уверенность некоторых супружеских пар [30].

В качестве косвенных медицинских показаний для ПГД обсуждается высокий риск наследственного заболевания не у самого будущего ребенка, а у его детей. Так, в браке мужчины с X-сцепленным заболеванием, таким как гемофилия, и женщины с нормальным генотипом риск заболевания для детей низок. Однако некоторые такие пары обращаются за ПГД с целью выбора эмбрионов мужского пола, поскольку все эмбрионы женского пола получают мутантную X-хромосому от отца. Их дочери неизбежно столкнутся с высоким риском гемофилии у сыновей, независимо от генотипа будущего супруга. С точки зрения строгой медицинской модели такое показание не может быть одобрено. Однако ESHRE предлагает рассматривать такие случаи негативного влияния на здоровье «транспоколений» с позиций большей разрешающей возможности используемых методов [30]. В то же время ESHRE отмечает, что в стремлении избежать высокий риск заболевания у ребенка или внука должен быть определен какой-то предел, ниже которого эмбрионы имеют право на перенос [30].

В случаях, когда риск невозможно точно определить, решение вопроса о ПГД должно приниматься более взвешенно. Не рекомендуется проводить диагностику на всякий случай, польза от диагностики должна быть реальной. Такие случаи могут быть предметом обсуждения медицинского консилиума. Даже среди специалистов встречается мнение, что у эмбрионов

можно выявлять едва ли не все наследственные заболевания, дело только за технологиями. В ответ на такое мнение следует указать на важность каждого эмбриона как потенциальной человеческой жизни. Число эмбрионов, которое возможно получить в лечебном цикле ЭКО, ограничено. Для получения эмбрионов требуются большие усилия пациентов, специалистов, существенные материальные затраты. Очевидно, что каждый эмбрион важен для супружеской пары, и их необоснованное выбраковывание недопустимо.

Тяжесть заболевания и возраст начала

Из нормативно-правовых актов, регулирующих ПГД во многих странах, а также рекомендаций ESHRE следует, что не только степень риска, но и тяжесть моногенного заболевания имеет важное значение при решении вопроса о проведении ПГД [19, 30, 31]. Однако само определение тяжести наследственного заболевания представляет собой не простую задачу. При определении тяжести заболевания имеют значение такие параметры, как неблагоприятный или благоприятный прогноз для жизни и здоровья, вероятность инвалидизации, возможность эффективного лечения заболевания, возраст проявления. Руководства и рекомендации по ПГД в основном не содержат списков моногенных заболеваний, для которых рекомендуется ПГД. Любые перечни наследственных заболеваний содержат риски их неправильного использования [30].

Одно и то же заболевание может по-разному восприниматься врачами и пациентами, и также разными семьями с одним заболеванием. Так, семьи, имеющие больных детей, часто больше настроены на профилактику, чем те супружеские пары, у которых мутации и риск установлены, однако они никогда не сталкивались с заболеванием. Некоторые семьи напротив, отказываясь от дородовой диагностики, более спокойно воспринимают возможность рождения второго больного ребенка, мотивируя это тем, что они уже знают, как лечить заболевание.

Заболевания с поздним началом вызывают дискуссии в отношении ПГД. Этические возражения касаются того факта, что в случае позднего начала человек может прожить полноценные годы жизни до зрелого возраста. Тем не менее, ввиду неблагоприятного прогноза для жизни и отсутствия эффективного лечения, ПГД в отношении болезней с поздним началом и неблагоприятным прогнозом является этически приемлемой [39].

Микроделеции Y-хромосомы являются одной из причин бесплодия у мужчин. Такое нарушение не является тяжелым заболеванием. Однако ESHRE считает необходимым принимать во внимание, что будущие

родители несут существенные затраты на лечение бесплодия, возможное только с применением ЭКО/ИК-СИ. Их желание избавить будущего ребенка от репродуктивных проблем, с которыми они столкнулись сами, морально оправдано. Проведение ПГД для таких случаев ESHRE расценивает как приемлемое [30].

При митохондриальных заболеваниях возникают проблемы как с определением риска, так и степени тяжести заболевания. Митохондриальные болезни, обусловленные мутациями митохондриальной ДНК, характеризуются специфическими особенностями, влияющими на определение генетического риска. Митохондриальные гены полностью наследуются от матери, однако при гетероплазмии (смеси нормальной и мутантной митохондриальной ДНК), характерной для митохондриальных болезней, состав митохондриальной ДНК ооцита предсказать сложно. Около трети случаев митохондриальных болезней обусловлены мутациями *de novo* и повторный риск в этих случаях оценивается как низкий [33]. Для некоторых наследуемых митохондриальных мутаций клиническая манифестация более предсказуема, для других прогноз практически невозможен. Отдельные клинические случаи успешной ПГД митохондриальных болезней приводятся в литературе. Однако в большинстве случаев диагностические возможности ПГД митохондриальных болезней остаются неопределёнными [30, 33, 40].

В соответствии с рекомендациями ESHRE критериями возможности проведения ПГД митохондриальных заболеваний служат ядерное наследование, выбор пола в случаях, когда проявление заболевания зависит от пола пациента, и доказанная четкая корреляция мутации и тяжести заболевания [31].

Необходимо отметить, что кроме ПГД развиваются другие технологии ВРТ, позволяющие предотвращать митохондриальные болезни, направленные на замену цитоплазмы ооцита или зиготы на донорскую, в частности, путём переноса ядра ооцитов или пронуклеусов [40]. Преимуществом донорства митохондрий в сравнении с более стандартным донорством ооцитов служит сохранение наследования ядерных генов от матери.

Выбор генотипа эмбриона

ПГД выполняется в целях предотвращения рождения больного ребенка, поэтому считается, что вопрос о выборе генотипа эмбриона очевиден и не может вызывать затруднений. Тем не менее, в практике могут возникать сложные ситуации.

Если целеполагание прямо не заложено в нормативных документах, ПГД может рассматриваться не-

которыми пациентами как способ рождения больного ребенка. Такие случаи известны в семьях с глухотой, ахондроплазией. Пациенты с глухотой мотивируют свое решение тем, что им сложно будет воспитать слышащего ребенка. Глухоту сложно расценивать как вариант нормы, поскольку она может причиной инвалидности [30]. Для ахондроплазии этический выбор может быть более проблематичным. Тем не менее, при принятии решения следует принимать во внимание медицинские аспекты заболевания: у детей и взрослых с ахондроплазией различные проблемы со здоровьем намного более вероятны, чем без ахондроплазии [30].

Проблему составляет перенос аномальных эмбрионов в случаях, когда нет доступных для переноса эмбрионов, диагностированных как нормальные (здоровые). В редких случаях, особенно когда попытка ЭКО-ИКСИ является последним шансом достижения беременности и все эмбрионы по результатам ПГД оказались аномальными, супружеская пара может просить перенести аномальный эмбрион. Возникают сомнения, насколько такой выбор может быть этически оправданным. С одной стороны, необходимо следовать принципу репродуктивной автономии супругов. Так, для пренатальной диагностики стандартом является недирективность и уважение выбора пациентов относительно протонгации или прерывания беременности плодом с генетическими нарушениями. В то же время врачи ответственны за здоровье будущего ребенка. Возникает вопрос: вправе ли врач отказать в медицинской услуге в подобном случае? Для исключения такой ситуации предлагается в информированное согласие включать пункт о том, что супружеская пара не будет настаивать на переносе эмбриона с аномальным генотипом.

С учетом основной цели ПГД — избежать наследственное заболевание у ребенка — многие медицинские центры никогда не переносят аномальные эмбрионы. В рекомендациях ESHRE указано, что при решении таких вопросов следует учитывать тяжесть заболевания. В одних случаях перенос аномального эмбриона недопустим. В других, таких как микроделеции Y-хромосомы или пенетрантность заболевания около 50% для бесплодных или субфертильных супружеских пар может быть сделано исключение. Выбор аномальных эмбрионов по желанию пациентов при отсутствии других доступных эмбрионов в таких случаях может быть приемлем [30].

Пациенты могут неправильно интерпретировать риск и серьезность заболевания. Например, пациенты могут отказаться от переноса эмбрионов-носителей аутосомно-рецессивного заболевания. В литературе об-

суждается, нужно ли ограничивать выбор пациентов. Насколько этично, предлагать тестирование и просить людей сделать информированный выбор на основании его результатов, а затем сообщать им, что их выбор неприемлем? Многие специалисты не хотели бы предоставлять пациентам информацию или возможность выбора в случаях, когда это может привести к решениям, которые специалисты не одобряют. Таким образом, вероятно, стандартные модели автономии должны трансформироваться в применении к ПГД [33].

В обсуждениях встречается этическая позиция, рассматривающая ПГД (и пренатальную диагностику) как отражение дискриминации лиц с наследственными заболеваниями. При таком подходе обсуждение многих показаний для ПГД теряет смысл.

Рекомендации для выбора эмбриона должны учитывать потенциальный конфликт между репродуктивным успехом и генетическим скринингом нарушений, не являющихся тяжелыми для эмбрионов или детей [9]. ПГД потенциально ограничивает количество эмбрионов, доступных для переноса. Если основной целью ЭКО является преодоление бесплодия, то выбор самого жизнеспособного эмбриона должен быть уравновешен возможностью проверить его на гены предрасположенности к онкологической патологии [9]. С добавлением каждого критерия отбора по результатам генетического тестирования вероятность выбрать соответствующий эмбрион снижается.

HLA-типирование

Преимплантационное HLA-типирование имеет особые показания. Такой тип ПГД может быть проведен для супружеских пар, имеющих ребенка с наследственным или онкологическим заболеванием, если есть шанс излечения или существенного продления жизни больного при использовании стволовых клеток, полученных от сибса, в случаях, когда другие клинические возможности исчерпаны [31]. Для лечения больного ребенка может быть использована пуповинная кровь новорожденного. Развитие преимплантационного HLA-типирования связано с тем, что найти донора гемопоэтических клеток из донорского банка крайне сложно, и родители больного ребенка могут решиться на рождение следующего ребенка в надежде получить донора, совместимого по системе HLA. С применением ПГД вероятность найти HLA-совместимый эмбрион составляет 25%. Если при этом в семье высокий риск передачи наследственного заболевания, то вероятность выбрать эмбрион с нормальным генотипом еще ниже. Так, если речь идет об аутосомно-рецессивном заболевании (например, анемии Фан-

кони), вероятность выбора здорового эмбриона составляет 75%, но здорового и HLA-совместимого — только 19% [41]. Однако в сравнении с безнадежными поисками донора этот шанс представляется реалистичным.

При решении вопроса об HLA-типировании рекомендуется уделять внимание реальности помощи больному sibсу, поскольку требуется достаточно длительное время, чтобы реализовать программу ЭКО/ИКСИ-ПГД. Если больному sibсу пересадка стволовых клеток невозможна в связи с его состоянием, или прогнозы его продолжительности жизни чрезвычайно плохие, процедура не рекомендуется [31].

ПГД с HLA-типированием успешно применено для большого числа семей в мире [5, 42]. Лечение синдрома Швахмана-Даймонда с использованием стволовых клеток sibса, рожденного с применением ПГД в сочетании с преимплантационными HLA-типированием, выполнено и в России [16].

Несмотря на очевидную пользу преимплантационного HLA-типирования для лечения больного sibса, данный тип ПГД вызывает споры с начала его применения [43]. Этической проблемой является то, что ребенок-спаситель, рожденный с применением такой технологии, ценен не сам по себе, а рождается для использования его тканей. Вероятно, необходимо установить границы такого использования технологии. Кроме того, эмбрион отбирается не только в связи с заболеванием, но по критерию, никак не связанному с заболеванием. При этом «выбракуются» нормальные, но HLA-несовместимые эмбрионы.

В статье Raz A. с соавт. обсуждается художественный фильм «My Sister's Keeper» (фильм 2009 г, переведен на русский язык и называется «Мой ангел-хранитель»), посвященный морально-этическим проблемам в семье, где было проведено преимплантационное HLA-типирование и несколько курсов лечения больной сестры гемопоэтическими клетками здоровой сестры-донора. В дальнейшем больной сестре потребовалась еще и трансплантация почки. Здоровая сестра-донор обратилась в суд для получения медицинской независимости от своей семьи [44].

Противопоказания и ограничения

Противопоказания и ограничения для ПГД относятся, преимущественно, к противопоказаниям для ЭКО. Противопоказания регламентированы действующим приказом Министерства здравоохранения по ВРТ [18]. Важным фактором, ограничивающим применение ЭКО-ПГД, является снижение овариально-

го резерва. Кроме данных ультразвукового исследования яичников и уровня антимюллерова гормона в крови, очевидным ограничивающим фактором служит возраст пациенток. Для эффективного использования метода ПГД необходим выбор эмбрионов. К сожалению, у пациенток старше 40—45 лет ПГД ограничена плохим прогнозом в отношении качества ооцитов и числа эмбрионов, которые можно получить в лечебном цикле ЭКО [45]. Ограничением к ПГД могут быть серьезные физические, психологические или психиатрические проблемы, связанные с заболеванием, для которого запрашивается ПГД, у одного из супругов [31].

Критериями исключения служат техническая невозможность проведения ПГД конкретного заболевания с использованием имеющихся технологий или недостаточная надежность диагностических процедур (как биопсии, так и тестирования) [31, 45]. Технические ограничения для ПГД могут быть обусловлены невозможностью гаплотипирования. В отсутствие возможности стандартного гаплотипирования, даже в случае мутаций *de novo*, может быть использовано гаплотипирование по единичным сперматозоидам и полярным тельцам [46].

Заключение

В 2005 году Ю. Верлинский писал, что разные значения словосочетания «дизайнерские дети» трудно разделить в общественном мнении, однако если ПГД может предотвратить заболевания, почему не следует использовать её для помощи тем людям, которые хотят лучшего для своих детей [7]. В своей недавней статье, посвященной «дизайнерским детям», А.Н. Handyside отмечает, что, несмотря на различные опасения, клиническое применение технологии успешно развивается уже почти 30 лет [47]. Тем не менее, этические вопросы, возникающие как у специалистов, так и в обществе, должны обсуждаться.

ПГД должна встать в один ряд с пренатальной диагностикой и являться предметом репродуктивного выбора. Расширение применения ПГД поднимает этические вопросы по обеспечению соотношения свободы выбора с распределительной справедливостью. Нормативное регулирование ПГД необходимо, однако во избежание необоснованного запрета или вседозволенности нужны зрелые дебаты среди профессионалов. Важно определить показания для ПГД моногенных заболеваний, поскольку они должны быть ясны еще до начала лечебного цикла ЭКО и инвазивного вмешательства в эмбрионы.

Список литературы

1. Handyside A.H., Kontogianni E.H., Hardy K., Winston R.M. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature*. 1990;344(6268):768-770. doi:10.1038/344768a0.
2. Preimplantation Genetic Diagnosis. Edited by Harper J.C., Delhanty J.D.A., Handyside. A.H. John Wiley & Sons. 2001.
3. Verlinsky Y., Ginsberg N., Lifchez A. et al. Analysis of the first polar body: preconception genetic diagnosis. *Human Reproduction*. 1990;5(7):826-829.
4. Simpson J.L., Rechitsky S. Preimplantation diagnosis and other modern methods for prenatal diagnosis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2017;165(A):124-130. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.03.022.
5. Verlinsky Y., Kuliev A. *Practical Preimplantation Genetic Diagnosis*. Springer. 2005:198.
6. Galton DJ. Eugenics: some lessons from the past. *Reproductive BioMedicine Online*. 2005;10(Suppl.1):133-136.
7. Verlinsky Y. Designing babies: what the future holds. *Reproductive BioMedicine Online*. 2005;10(Suppl.1):24-26.
8. Baum M. Pre-implantation genetic diagnosis (PGD): The spectre of eugenics or a «no brainer». *International Journal of Surgery*. 2006;4:144-145.
9. Noble R. Pandora's box: ethics of PGD for inherited risk of late-onset disorders. *Reproductive BioMedicine Online*. 2008;17(Suppl.3):55-60.
10. Верлинский Ю. Преимплантационная генетическая диагностика. Проблемы репродукции. 1996;4:68-70.
11. Базанов П.А., Гоголевский П.А., Гоголевская И.К. Первые успешные результаты проведения в России преимплантационной генетической диагностики. *Медицинская генетика*. 2009;2:25-29.
12. Markova E., Tataru D., Artukhova V. et al. PGD for Single Gene Disorders: The First Experience of Krasnoyarsk Center for Reproductive Medicine (Russian). *Reproductive BioMedicine Online*. 2013;26(Suppl.1):40-S41.
13. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Кашеева Т.К., Ивашенко Т.Э. Пренатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы. СПб: Эко-Вектор. 2017:471.
14. Воскобоева Е.Ю. Предымпантационная генетическая диагностика. Наследственные болезни: национальное руководство: краткое издание под ред. Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017:464.
15. Жикривецкая С.О., Орлова А.А., Мусатова Е.В. и др. Преимплантационная генетическая диагностика дупликации в районе 17p11.2 при синдроме Шарко-Мари-Тута типа 1. *Медицинская генетика*. 2017;16(11):11-16.
16. Isaev A.A., Deev R.V., Kuliev A. First experience of hematopoietic stem cell transplantation treatment of Shwachman–Diamond syndrome using unaffected HLA–matched sibling donor produced through preimplantation HLA typing. *Bone Marrow Transplantation*. 2017;52:1249-1252. doi:10.1038/bmt.2017.46.
17. Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., Dyer S. *The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017*. *Human Reproduction*. 2017;32(9):1786-1801. doi:10.1093/humrep/dex234.
18. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №107н от 30.08.2012 «Порядок использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказания и ограничения к применению».
19. Чоговадзе А. Особенности законодательного регулирования преимплантационной и пренатальной генетической диагностики в различных странах. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2012;VII(2):112-118.
20. IFFS Surveillance 2016. *Global Reproductive Health*. 2016;1:1-143.
21. Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Статья 55. «Применение вспомогательных репродуктивных технологий».
22. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) (рекомендации РАЧ для врачей). СПб, 2007.
23. Светлаков А.В., Маркова Е.В., Казанцева О.М. и др. Вопросы медико-генетического консультирования при преимплантационной генетической диагностике. *Медицинская генетика*. 2008;7(12):16-24.
24. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. *Клиническая генетика: учебник*. М: Гэотар Медиа. 2011:592.
25. World Medical Association declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects. 1964, amended 1975, 1983, 1996, 2000.
26. Гоглова О.О., Ерофеев С.В. Гоглова Ю.О. *Биомедицинская этика: Учебное пособие. Стандарт третьего поколения*. СПб: Питер, 2013:272.
27. Гаранина И.Г. Проблемы определения международно-правового статуса эмбриона при реализации репродуктивных прав человека. *Марийский юридический вестник*. 2014;11:163-169.
28. The Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Oviedo (Spain). 1997.
29. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации. Второе издание (дополненное) Под общей редакцией член-корр. РАМН, проф. Ю.Б. Белоусова. Москва. 2006:194.
30. DeWert G., Dondorp W., Shenfield F. ESHRE Task Force on Ethics and Law22: Preimplantation Genetic Diagnosis. *Human Reproduction*. 2014;29(8):1610-1617. doi:10.1093/humrep/deu132.
31. Harton G., Braude P., Lashwood A. et al. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening. *Human Reproduction*. 2011;26(1):14-24. doi:10.1093/humrep/deq229.
32. Cordier A.G., Benachi A., Frydman R. PGD and PND: Which and why for who? *Reproductive BioMedicine Online*. 2010;20(Suppl.1):12-13.
33. Bredenoord A.L., Pennings G., Smeets H.J., de Wert G. Dealing with uncertainties: ethics of prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis to prevent mitochondrial disorders. *Human Reproduction Update*. 2007;14(1):83-94. doi:10.1093/humupd/dmm037.
34. Ижевская В.Л., Бочков Н.П. Этические вопросы медицинской генетики. Наследственные болезни: национальное руководство. Под ред. Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. М: ГЭОТАР-Медиа. 2013:888-927.
35. Munne S., Cohen J. The status of preimplantation genetic diagnosis in Japan: a criticism. *Reproductive BioMedicine Online*. 2004;9(3):258-259.
36. Caplan A.L. Chloe's Law: A Powerful Legislative Movement Challenging a Core Ethical Norm of Genetic Testing. *PLOS Biology*. 2015 Aug 6;13(8):e1002219. doi:10.1371/journal.pbio.1002219.
37. Vaz-de-Macedo C., Harper J. A closer look at expanded carrier screening from a PGD perspective. *Human Reproduction*. 2017;32(10):1951-1956. doi: 10.1093/humrep/dex272.
38. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блиникова О.Е. *Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование*. М: Практика. 1996:416.
39. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of preimplantation genetic testing for monogenic defects (PGT-M) for adult-onset conditions: an Ethics Committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2018;109(6):989-992. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.04.003.

40. Локшин В.Н., Козлова Н.В., Кигматова Н.П. Современные методы предотвращения передачи мутаций митохондриальной ДНК в рамках вспомогательных репродуктивных технологий. Проблемы репродукции. 2015;6:69-76. doi:10.17116/repro201521669-76.
41. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion. Fertility and Sterility. 2008;90(Suppl.5):136-143. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.062.
42. Kahraman S., Beyazyurek C., Yesilipek M.A. et al. Successful haematopoietic stem cell transplantation in 44 children from healthy siblings conceived after preimplantation HLA matching. Reproductive BioMedicine Online. 2014; 29: 340-351. doi:10.1016/j.rbmo.2014.05.010.
43. Edwards B. Ethics of PGD: thoughts on the consequences of typing HLA in embryos. Reproductive BioMedicine Online. 2004; 9(2): 222-225.
44. Raz A., Schües C., Wilhelm N., Rehmann-Sutter C. Saving or Subordinating Life? Popular Views in Israel and Germany of Donor Siblings Created through PGD. J Med Humanit. 2017;38(2):191-207. doi:10.1007/s10912-016-9388-2.
45. Thornhill A.R., de Die-Smulders C.E., Geraedts J.P. et al. ESHRE PGD Consortium «Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)». Human Reproduction. 2005;20(1):35-48.
46. Rechitsky S., Pomerantseva E., Pakhalchuk T. et al. First systematic experience of preimplantation genetic diagnosis for de-novo mutations. Reproductive BioMedicine Online. 2011;22:350-361. doi:10.1016/j.rbmo.2011.01.005.
47. Handyside A.H. «Designer babies» almost thirty years on. Reproduction. 2018;156:75-79. doi:10.1530/REP-18-0157.
12. Markova E., Tataru D., Artukhova V. et al. PGD for Single Gene Disorders: The First Experience of Krasnoyarsk Center for Reproductive Medicine (Russian). Reproductive BioMedicine Online. 2013;26(Suppl.1):40-S41.
13. Baranov V.S., Kuznecova T.V., Kasheeva T.K., Ivashenko T.E. Prenatal'naja diagnostika nasledstvennyh boleznej. Sostojanie i perspektivy [Prenatal diagnosis for hereditary diseases. State and prospects]. SPb: Jeko-Vektor. 2017:471. (In Russ.)
14. Voskoboeva E.Y. Predymplantiacionnaja geneticheskaja diagnostika. Nasledstvennye bolezni: nacional'noe rukovodstvo: kratkoe izdanie pod red. E.K. Gintera, V.P. Puzyreva. [Preimplantation genetic diagnosis. Hereditary diseases: national guidelines: the short edition. Edited by E.K. Ginter and V.P. Puzerev] M.: GOJeTAR-Media. 2017:464. (In Russ.)
15. Zhikriveckaja S.O., Orlova A.A., Musatova E.V. et al. Preimplantiacionnaja geneticheskaja diagnostika duplikacii v rajone 17p11.2 pri sindrome Sharco-Mari-Tuta tipa 1 [Preimplantation genetic diagnosis for Charcot-Marie-Tooth disease 17p11.2 duplication]. Medicinskaja genetika [Medical Genetics]. 2017;16(11):11-16. (In Russ.)
16. Isaev A.A., Deev R.V., Kuliev A. First experience of hematopoietic stem cell transplantation treatment of Shwachman–Diamond syndrome using unaffected HLA–matched sibling donor produced through preimplantation HLA typing. Bone Marrow Transplantation. 2017;52:1249-1252. doi:10.1038/bmt.2017.46.
17. Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., Dyer S. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Human Reproduction. 2017;32(9):1786-1801. doi: 10.1093/humrep/dex234.
18. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii №107n ot 30.08.2012 «Porjadok ispol'zovanija vspomogatel'nyh reproductivnyh tehnologij, protivopokazaniya i ogranicheniya k primeneniju» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №107n of 30.08.2012 «Order of use of assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions to application»].(In Russ.)
19. Chogovadze A. Osobennosti zakonodatel'nogo regulirovanija preimplantiacionnoj i prenatal'noj geneticheskaj diagnostiki v razlichnyh stranah [Features of the legislative regulation of preimplantation and prenatal genetic diagnosis in different countries]. Kletochnaja transplantologija i tkanevaja inzhenerija [Genes and Cells]. 2012;VII(2):112-118. (In Russ.)
20. IFFS Surveillance 2016. Global Reproductive Health. 2016;1:1-143.
21. Federal'nyj zakon Rossijskoj Federacii №323-FZ ot 21.11.2011 «Ob osnovah ohrany zdorov'ja grazhdan v Rossijskoj Federacii». Stat'ja 55. «Primenenie vspomogatel'nyh reproductivnyh tehnologij» [Federal Law on the Bases for the Protection of the Health of Citizens in the Russian Federation №323 of 21.11.2011. Section 55 «Use of use the assisted reproductive technologies».] (In Russ.)
22. Vspomogatel'nye reproductivnye tehnologii (VRT) (Rekomendacii RARCh dlja vrachej). SPb. CIP6, 2007. [Assisted reproductive technologies (ART) (Recommendations of the Russian Association of Human Reproduction for doctors).] (In Russ.)
23. Svetlakov A.V., Markova E.V., Kazanceva O.M. et al.. Voprosy mediko-geneticheskogo konsul'tirovanija pri preimplantiacionnoj geneticheskaj diagnostike [Genetic counseling and preimplantation genetic diagnosis]. Medicinskaja genetika [Medical Genetics]. 2008;7(12):16-24. (In Russ.)
24. Bochkov N.P., Puzyrev V.P., Smirnihina S.A. Klinicheskaja genetika: uchebnik [Clinical genetics: textbook]. M: Gojetar Media. 2011:592. (In Russ.)
25. World Medical Association declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects. 1964, amended 1975, 1983, 1996, 2000.
26. Goglova O.O., Erofeev S.V., Goglova Y.O. Biomedicinskaja jetika: Uchebnoe posobie. Standart tret'ego pokolenija [Biomedical ethics: Manual. Standard of the third generation]. SPb: Piter, 2013:272. (In Russ.)

References

1. Handyside A.H., Kontogianni E.H., Hardy K., Winston R.M. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. Nature. 1990;344(6268):768-770. doi:10.1038/344768a0.
2. Preimplantation Genetic Diagnosis. Edited by Harper J.C., Delhanty J.D.A., Handyside A.H. John Wiley & Sons. 2001.
3. Verlinsky Y., Ginsberg N., Lifchez A. et al. Analysis of the first polar body: preconception genetic diagnosis. Human Reproduction. 1990;5(7):826-829.
4. Simpson J.L., Rechitsky S. Preimplantation diagnosis and other modern methods for prenatal diagnosis. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2017;165(A):124-130. doi:10.1016/j.jsmb.2016.03.022.
5. Verlinsky Y., Kuliev A. Practical Preimplantation Genetic Diagnosis. Springer. 2005:198.
6. Galton D.J. Eugenics: some lessons from the past. Reproductive BioMedicine Online. 2005;10(Suppl.1):133-136.
7. Verlinsky Y. Designing babies: what the future holds. Reproductive BioMedicine Online. 2005;10(Suppl.1):24-26.
8. Baum M. Pre-implantation genetic diagnosis (PGD): The spectre of eugenics or a «no brainer». International Journal of Surgery. 2006;4:144-145.
9. Noble R. Pandora's box: ethics of PGD for inherited risk of late-onset disorders. Reproductive BioMedicine Online. 2008;17(Suppl.3):55-60.
10. Verlinsky Y. Preimplantiacionnaja geneticheskaja diagnostika [Preimplantation genetic diagnosis]. Problemy reprodukcii [Russian Journal of Human Reproduction]. 1996;4:68-70. (In Russ.)
11. Bazanov P.A., Gogolevskij P.A., Gogolevskaja I.K.. Pervye uspešnyje rezul'taty provedeniya v Rossii preimplantiacionnoj geneticheskaj diagnostiki [The first successful results of preimplantation genetic diagnosis in Russia]. Medicinskaja genetika [Medical Genetics]. 2009;2:25-29. (In Russ.)

27. Garanina I.G. Problemy opredelenija mezhdunarodno-pravovogo statusa jembriona pri realizacii reproduktivnyh prav cheloveka [Problems of determination of the international legal status of an embryo at realization of reproductive human rights]. *Marijskij juridicheskij vestnik*. 2014;11:163-169. (In Russ.)
28. The Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Oviedo (Spain), 1997.
29. Jeticheskaja jekspertiza biomedicinskih issledovanij. Prakticheskie rekomendacii. Vtoroe izdanie (dopolnennoe) Pod obshej redakciej chlen-korr. RAMN, prof. Y.B. Belousova [Ethical examination of biomedical researches. Practical recommendations. The second edition (added). Edited by prof. YB Belousov]. M. 2006:194. (In Russ.)
30. DeWert G., Dondorp W., Shenfield F. ESHRE Task Force on Ethics and Law22: Preimplantation Genetic Diagnosis. *Human Reproduction*. 2014;29(8):1610-1617. doi:10.1093/humrep/deu132.
31. Harton G., Braude P., Lashwood A. et al. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening. *Human Reproduction*. 2011;26(1):14-24. doi:10.1093/humrep/deq229.
32. Cordier A.G., Benachi A., Frydman R. PGD and PND: Which and why for who? *Reproductive BioMedicine Online*. 2010;20(Suppl.1):12-13.
33. Bredenoord A.L., Pennings G., Smeets H.J., de Wert G. Dealing with uncertainties: ethics of prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis to prevent mitochondrial disorders. *Human Reproduction Update*. 2007;14(1):83-94. doi:10.1093/humupd/dmm037.
34. Izhevskaya V.L., Bochkov N.P. Jeticheskie voprosy medicinskoj genetik. Nasledstvennye bolezni: nacional'noe rukovodstvo [Ethical aspects of medical genetics. Hereditary diseases: national guidelines. Edited by N.P. Bochkov, E.K. Ginter, V.P. Puzerev]. M: GJeOTAR-Media. 2013:888-927. (In Russ.)
35. Munne S., Cohen J. The status of preimplantation genetic diagnosis in Japan: a criticism. *Reproductive BioMedicine Online*. 2004;9(3):258-259.
36. Caplan A.L. Chloe's Law: A Powerful Legislative Movement Challenging a Core Ethical Norm of Genetic Testing. *PLOS Biology*. 2015 Aug 6;13(8):e1002219. doi:10.1371/journal.pbio.1002219
37. Vaz-de-Macedo C., Harper J. A closer look at expanded carrier screening from a PGD perspective. *Human Reproduction*. 2017;32(10):1951-1956. doi:10.1093/humrep/dex272.
38. Kozlova S.I., Demikova N.S., Semanova E., Blinnikova O.E. Nasledstvennye sindromy i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie [Hereditary syndromes and genetic counseling]. M: Praktika. 1996:416. (In Russ.)
39. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of preimplantation genetic testing for monogenic defects (PGT-M) for adult-onset conditions: an Ethics Committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2018;109(6):989-992. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.04.003.
40. Lokshin V.N., Kozlova N.V., Kigmatova N.P. Sovremennye metody predotvrashhenija peredachi mutacij mitohondrial'noj DNK v ramkah vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij [Modern methods of mitochondrial DNA mutations transmission preventing]. *Problemy reprodukcii* [Russian Journal of Human Reproduction]. 2015;6:69-76. doi:10.17116/repro201521669-76. (In Russ.)
41. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2008;90(Suppl.5):136-143. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.062.
42. Kahraman S., Beyazyurek C., Yesilipek M.A. et al. Successful haematopoietic stem cell transplantation in 44 children from healthy siblings conceived after preimplantation HLA matching. *Reproductive BioMedicine Online*. 2014; 29: 340-351. doi:10.1016/j.rbmo.2014.05.010.
43. Edwards B. Ethics of PGD: thoughts on the consequences of typing HLA in embryos. *Reproductive BioMedicine Online*. 2004; 9(2): 222-225.
44. Raz A., Schües C., Wilhelm N., Rehmann-Sutter C. Saving or Subordinating Life? Popular Views in Israel and Germany of Donor Siblings Created through PGD. *J Med Humanit*. 2017;38(2):191-207. doi:10.1007/s10912-016-9388-2.
45. Thornhill A.R., de Die-Smulders C.E., Geraedts J.P. et al. ESHRE PGD Consortium «Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)». *Human Reproduction*. 2005;20(1):35-48.
46. Rechitsky S., Pomerantseva E., Pakhalchuk T. et al. First systematic experience of preimplantation genetic diagnosis for de-novo mutations. *Reproductive BioMedicine Online*. 2011;22:350-361. doi:10.1016/j.rbmo.2011.01.005.
47. Handyside A.H. «Designer babies» almost thirty years on. *Reproduction*. 2018;156:75-79. doi:10.1530/REP-18-0157.