



МЕЖДУНАРОДНАЯ
АКАДЕМИЯ
РЕПРОДУКТОЛОГИИ



Современные возможности ВРТ в профилактике моногенных заболеваний и хромосомной патологии

Проф. В.Н. Локшин,
президент КАРМ, академик НАН РК



ПОКАЗАТЕЛИ РОЖДАЕМОСТИ В МИРЕ (на 1000 населения)

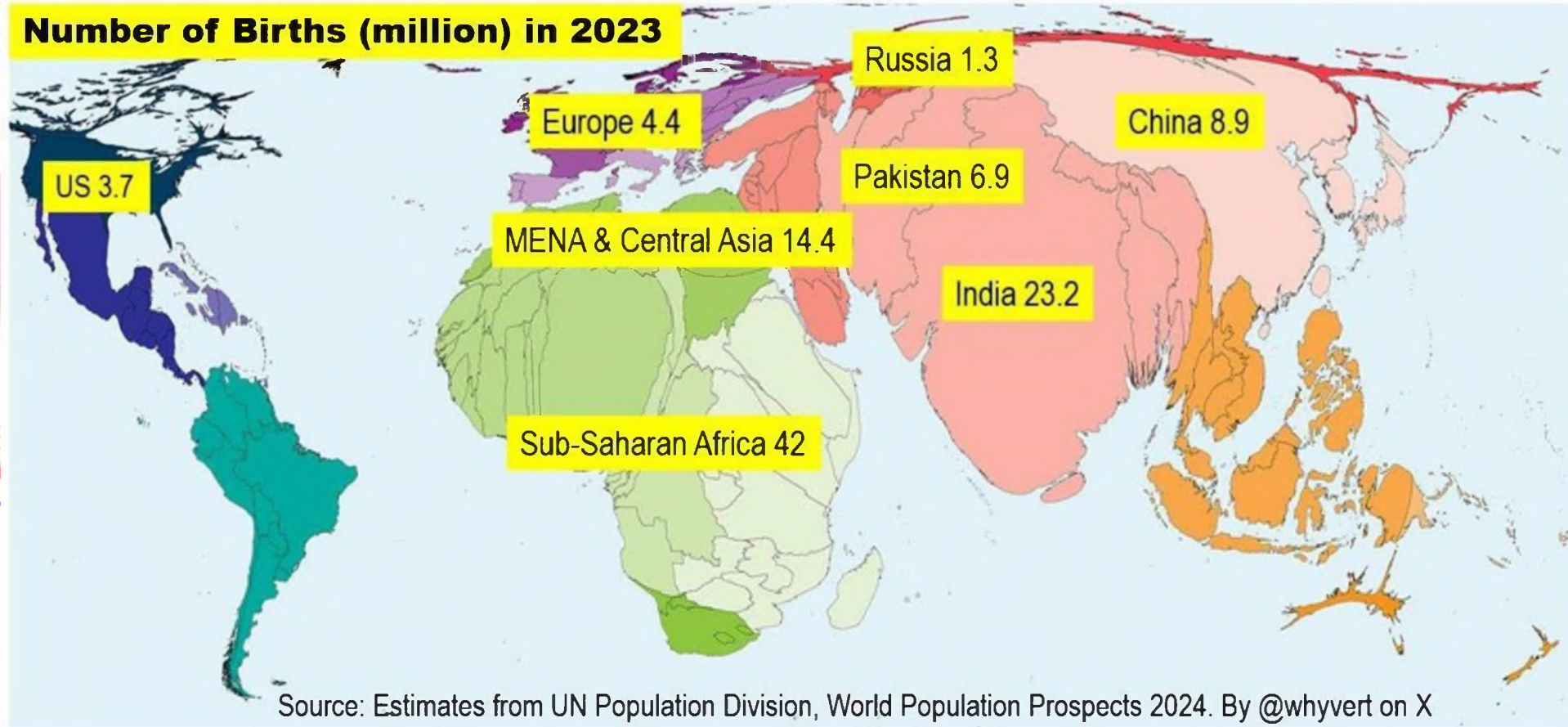


ДИНАМИКА СУММАРНОГО КОЭФФИЦИЕНТА РОЖДАЕМОСТИ В МИРЕ

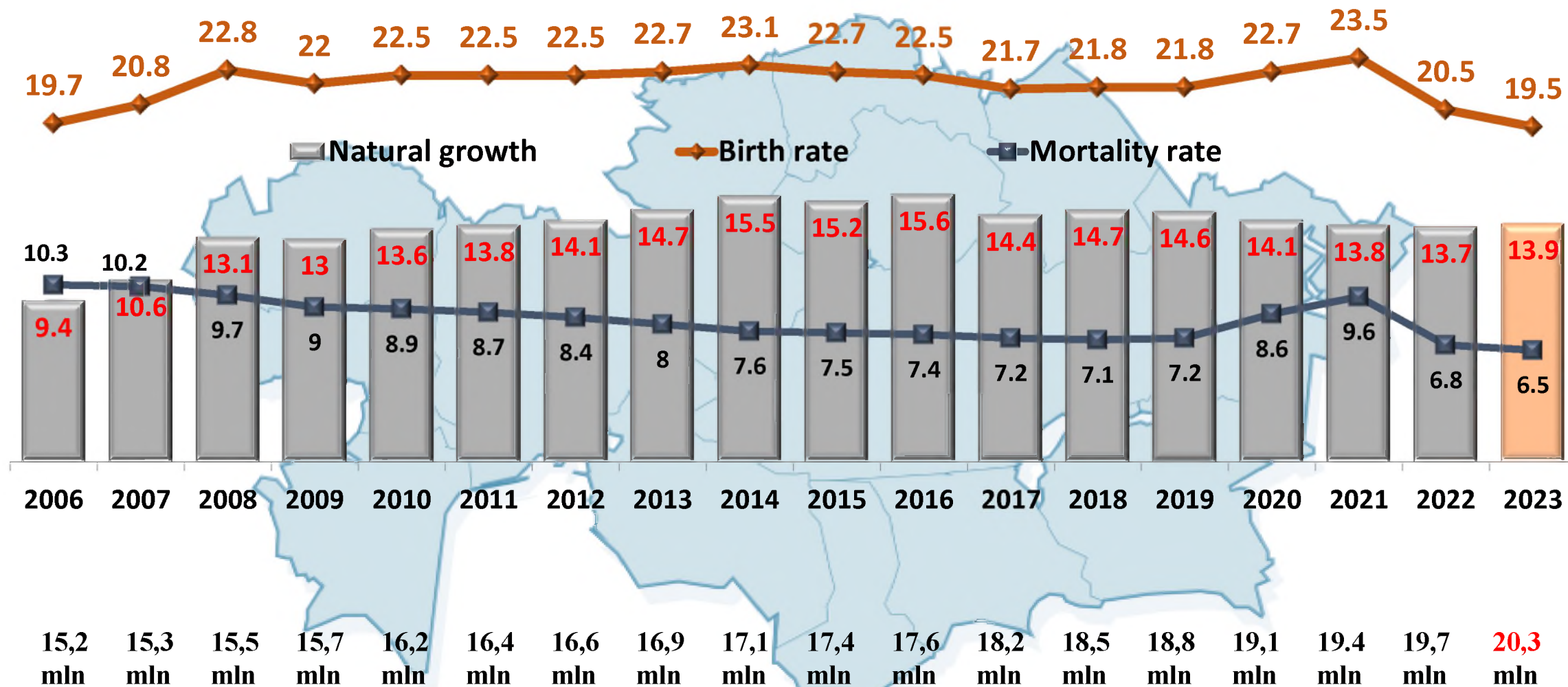


По данным Всемирного банка, в странах с низким уровнем дохода уровень рождаемости в 3 раза выше, чем в странах с высоким уровнем дохода

Number of Births (million) in 2023



Демографические показатели в Республике Казахстан





Ageing and infertility in men: Effects of age on male fertility, strategies for maintaining reproductive health

Дискуссии о фертильности часто сосредотачиваются на возрасте женщины, однако важно признать, что мужской возраст также играет большую роль в репродуктивном успехе. **В обществе много информации и осведомленности о женском возрасте и фертильности, до такой степени, что как только девушка где-то достигает половой зрелости, ей вдалбливают в голову, что она должна выйти замуж и быстро родить ребенка, но мы почти не говорим о мужском возрасте и фертильности.**

«Качество спермы включает в себя различные факторы, такие как количество сперматозоидов, подвижность (способность сперматозоидов эффективно двигаться), морфология (форма и размер сперматозоидов) и целостность ДНК. В то время как мужчины вырабатывают сперму на протяжении всей своей жизни, качество спермы, как правило, снижается с возрастом». вероятность зачатия в течение 12 месяцев была на 30% ниже у мужчин старше 40 лет по сравнению с мужчинами моложе 30 лет.

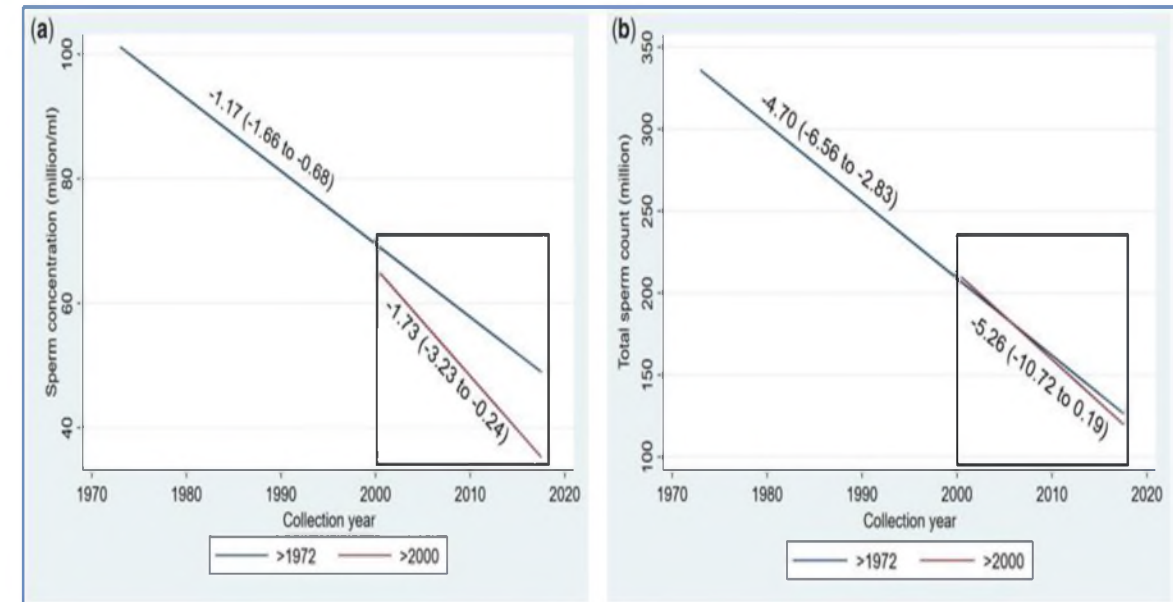
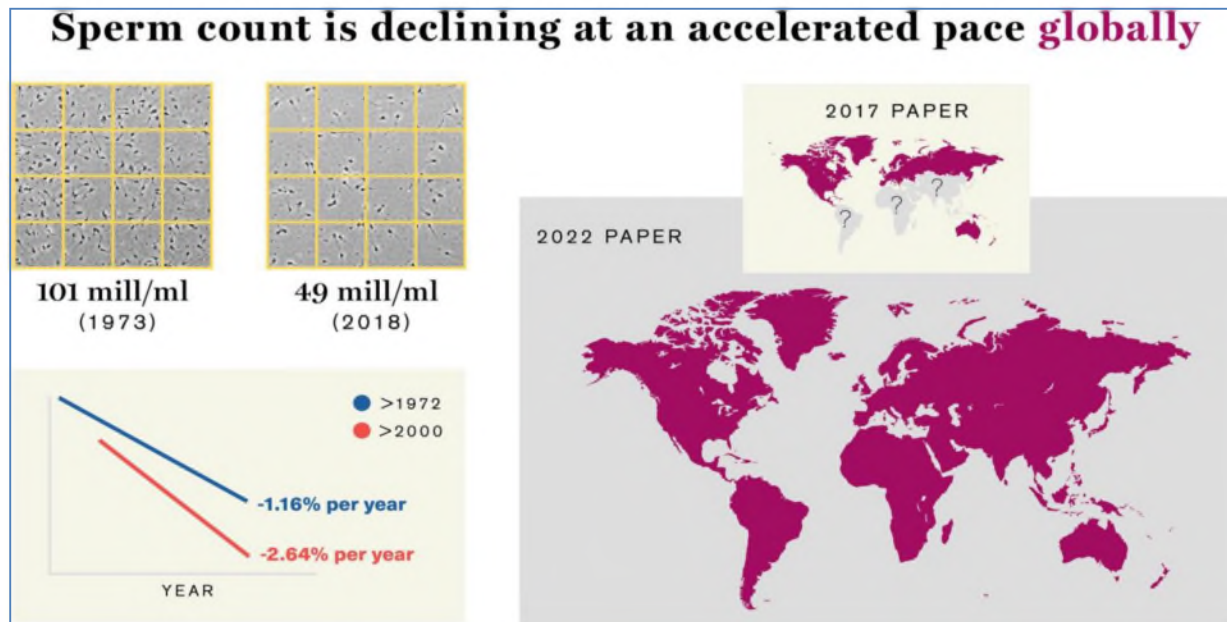
Несмотря на то, что влияние преклонного возраста отца было больше связано с естественным зачатием, различные исследования показали, что это также оказывает негативное влияние на успех ВРТ.

Одним из основных факторов, способствующих возрастным изменениям качества спермы, является увеличение повреждений ДНК. С возрастом у мужчин частота генетических мутаций в сперматозоидах возрастает, что приводит к повышенному риску хромосомных аномалий у потомства».

Д-р Манджу Наир, клинический директор по фертильности в Cloudnine Group of Hospitals в Бангалоре.

Количество сперматозоидов во всем мире снижается ускоренными темпами.

Мета-регрессионные модели для средней концентрации сперматозоидов (SC) и общего количества сперматозоидов (TSC) по годам сбора среди ...



Снижение качества спермы и мужского репродуктивного здоровья представляет собой кризис (De Jonge and Barratt, 2019)

Hum Reprod Update, Volume 29, Issue 2, March-April 2023, Pages 157–176,
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmac035> The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.

- 
- В регионе Центральной Азии доля мужского бесплодия превысила долю женского, не менее **52,9%** причин бесплодного брака может приходиться на долю мужчин.
 - **47,1%** мужчин в бесплодном браке получили заключение о нормозооспермии.
 - Наиболее распространенным отклонением эякулята в Центральной Азии является астенозооспермия (32,2% бесплодных мужчин).

Д.В. Задубенко, В.Н. Локшин и др. 2021-2023

Каждая шестая пара имеет трудности с зачатием ^{1,2}



1/3 случаев бесплодия обусловлена женскими факторами ³

40-60% прекращают лечение бесплодия до успешного зачатия ⁴

В среднем 5,8 лет тратится на попытки забеременеть, прежде чем начать лечение бесплодия ⁵

60% сообщают, что диагностика и лечение повлияли на их психическое здоровье ⁶

1. ESHRE. ART fact sheet 2022. Updated January 2022. <https://www.eshre.eu/Europe/Factsheets-and-infographics>.
2. ElMokhallalati Y, van Eekelen R, Bhattacharya S, McLernon DJ. Treatment-independent live birth after in-vitro fertilisation: a retrospective cohort study of 2,133 women. Hum Reprod. 2019 Aug 1;34(8):1470-1478. doi: 10.1093/humrep/dez099. PMID: 31306480.
3. US Department of Health & Human Services. Female Infertility. Available at: <https://www.hhs.gov/opa/reproductive-health/female-infertility/index.html>. Accessed: January 2018.
4. S. Gameiro, J. Boivin, L. Peronace, C.M. Verhaak, Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment, *Human Reproduction Update*, Volume 18, Issue 6, November/December 2012, Pages 652–669, <https://doi.org/10.1093/humupd/dms031>
5. Boyle PC, de Groot T, Andralojc KM, Parnell TA. Healthy Singleton Pregnancies From Restorative Reproductive Medicine (RRM) After Failed IVF. Front Med (Lausanne). 2018 Jul 31;5:210. doi: 10.3389/fmed.2018.00210. PMID: 30109231; PMCID: PMC6079215.
6. Zurlo MC, Cattaneo Della Volta MF, Vallone F. Infertility-Related Stress and Psychological Health Outcomes in Infertile Couples Undergoing Medical Treatments: Testing a Multi-dimensional Model. J Clin Psychol Med Settings. 2020 Dec;27(4):662-676. doi: 10.1007/s10880-019-09653-z. PMID: 31471847.

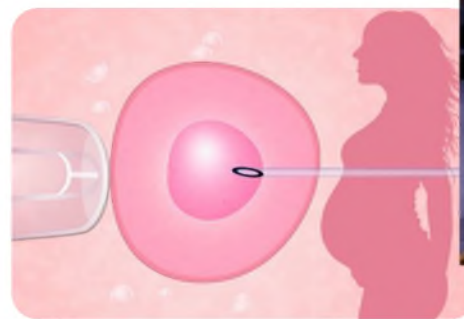
БЕСПЛОДИЕ – АКТУАЛЬНАЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

XX ВЕК РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ТЫСЯЧЕЛЕТИЯ



1978

Первый ребенок, рожденный с помощью ЭКО в Великобритании (Роберт Эдвардсу и Патрик Стептоу)



ЭКО, ИКСИ,
криоконсервация, ПГД...



2023

Более 12 млн детей в мире ¹

XXI век

Развитие репродуктивной
генетики



Технологичность

Интегрированная
медицина



Решение проблемы
бесплодия на
качественно новом
уровне.

Искусственный
интеллект



ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ
МЕДИЦИНА

Доступность



Демография



Стоимость



Правовое
регулирование

Послание Главы государства Касым-Жомарта Токаева народу Казахстана. 1 сентября 2020 г.

2006 г.



2020 г.



7000

программ в год!!!

Нами было сделано
мотивированное обращение на
имя Президент РК (2006, 2020 гг.

- Предмет серьезной обеспокоенности - семейно-демографическая ситуация.
- *Каждая шестая семья в Казахстане не может иметь детей. Соцопросы показывают, что около 20% казахстанцев считают это весомым основанием для развода.*
- Поручаю Правительству запустить с 2021 года специальную программу «Аңсаған сәби».
- *Надо увеличить количество квот по программам ЭКО до 7 тысяч, то есть в 7 раз.*

К.К.Токаев, президент РК

Бесплодие в Республике Казахстан

Число циклов ЭКО в год	Число клиник 2008 г.	Число клиник 2024 г.
Менее 100	3	2
100-199	2	6
200-499	2	8
500-999	1	12
1000 и более	2	6
Всего клиник	10	31

В Казахстане частота бесплодия - около 15 %

50-55 % - нуждаются в ВРТ

11 городов страны



Уральск



19 участвуют в ОСМС

2023



148 репродуктологов и 123 эмбриологоа



Современная клиническая эмбриология – новый этап развития

ИКСИ, ИМСИ
Микро-тезе **при**
мужском бесплодии.

ПГД (биопсия
трофэктодермы,
aCGH, NGS)

Time-lapse
технология

Искусственный Интеллект

M-RT

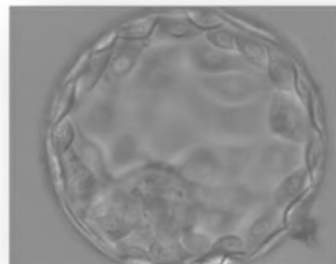
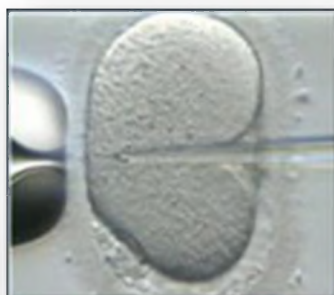
CRISPR

Перепрограммирование клеток

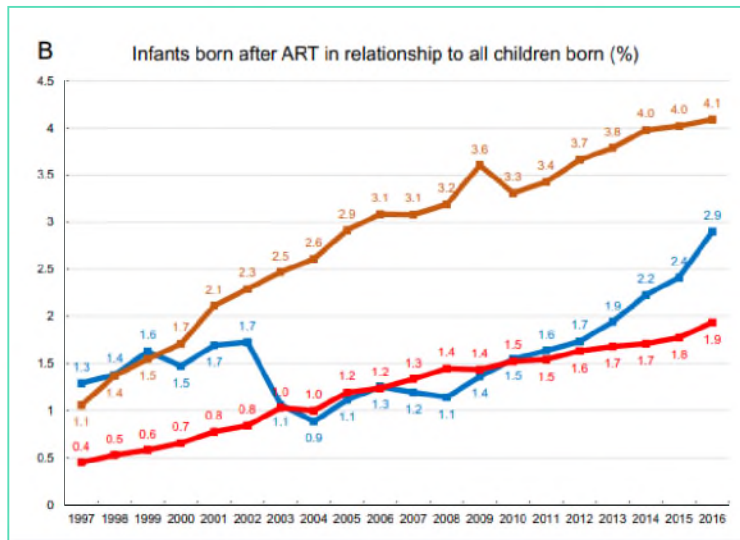
Витрификация гамет и
эмбрионов

Отбор гамет, оплодотворение
ЭКО, культивирование до 2-3 дня
перенос эмбрионов в полость
матки

1978-2024 гг.

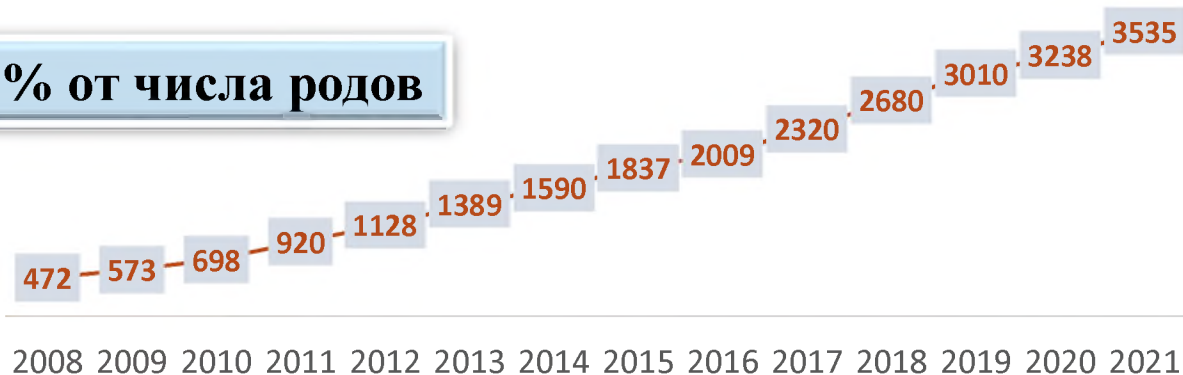


Доля детей, рождающихся после ВРТ, к общему числу новорожденных (%)



ЧИСЛО ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ВРТ В РК (2008-2021 ГГ.)

Более 1,3 % от числа родов



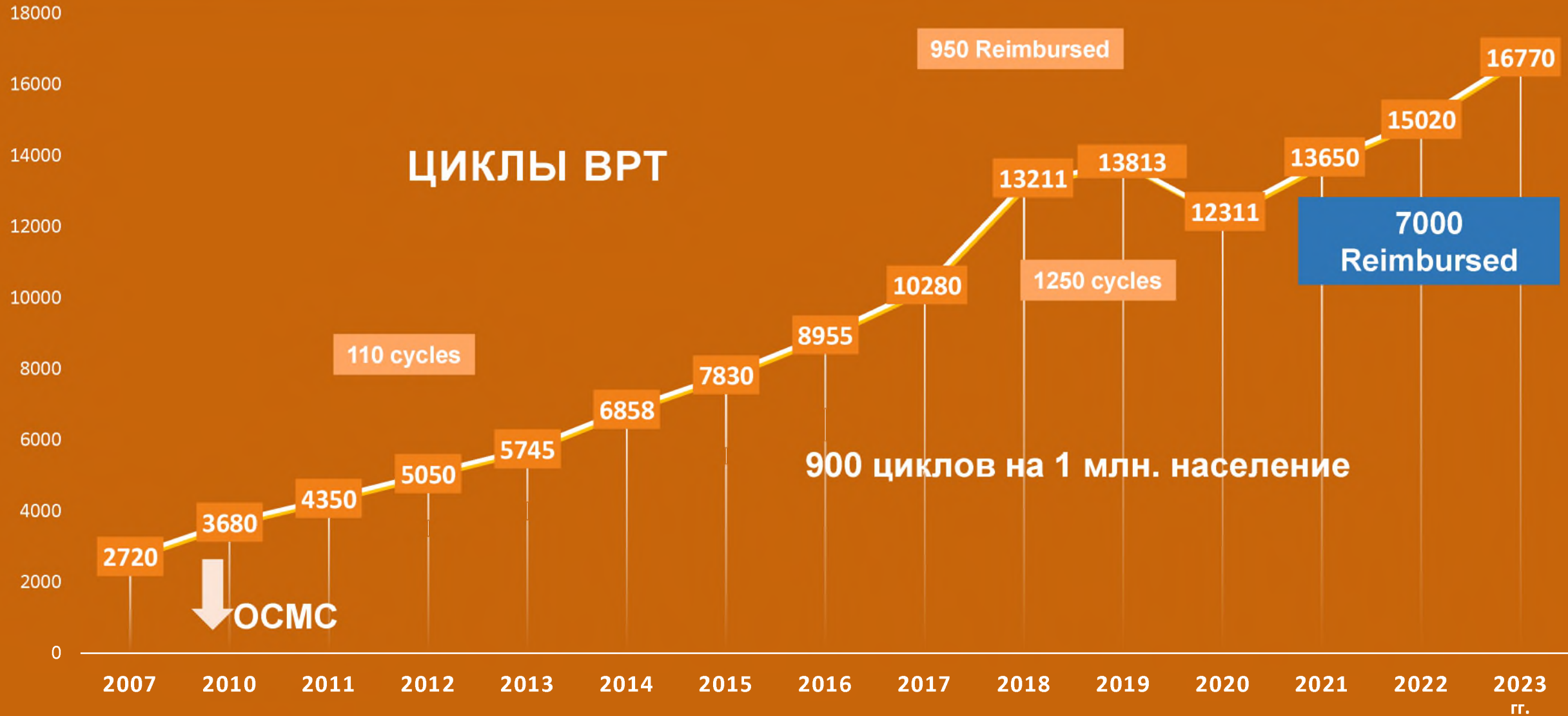
— Число детей после ВРТ в РК (2008-2021 ГГ.)

ВРТ сегодня влияют на демографию страны

Более 36 000 ДЕТЕЙ за 29 лет



Динамика количества циклов в Республике Казахстан (2007-2023 гг.)



Число программ ЭКО в рамках ОМС в Республике Казахстан 2010-2023 гг.



2010
—
2020

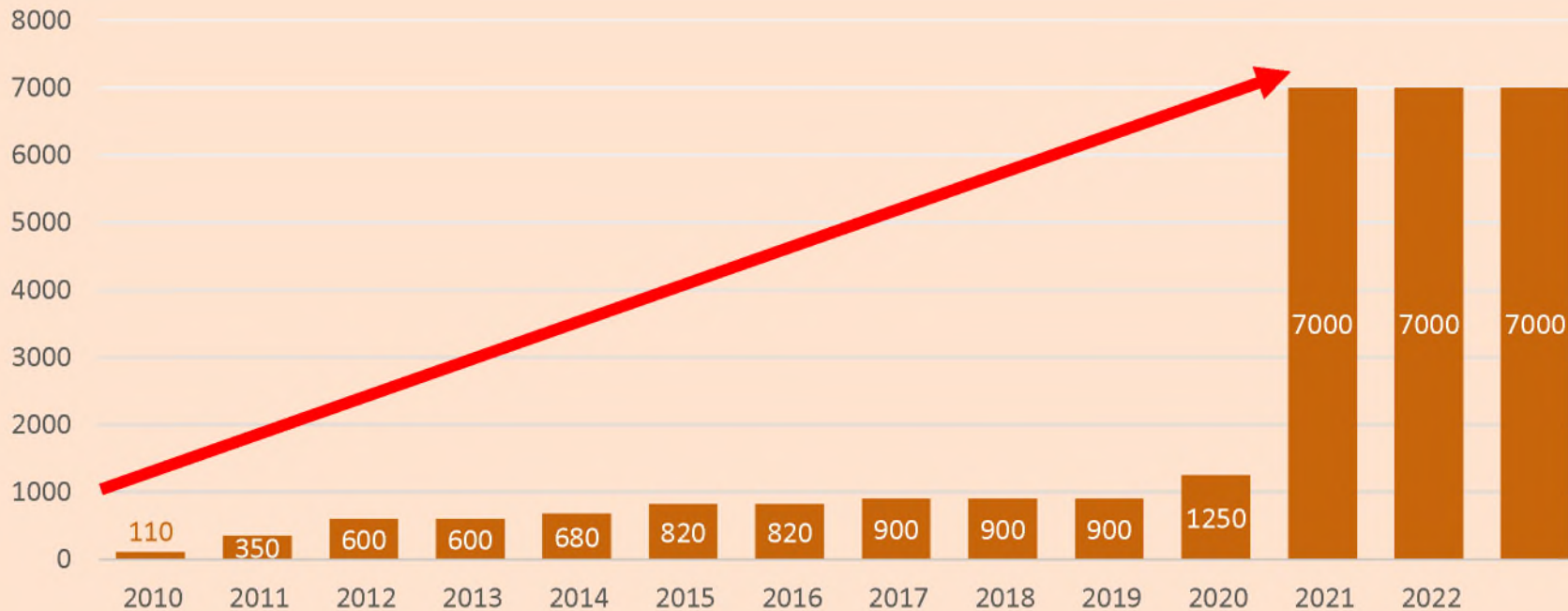
9080 cycles
Born
2901 child (32%)



2021
—
2022

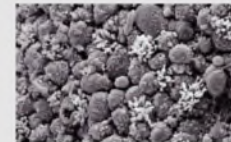
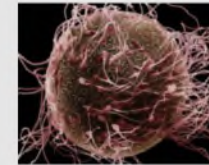
More than
7000
children!

IVF PROGRAM "ANSAGAN SABI"- 2021-2023.



ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПОМОЩИ ВРТ

- Получение оптимального числа яйцеклеток
- Получение оптимального числа эмбрионов хорошего качества (эуплоидных)
- Создание оптимальных условий для имплантации эмбрионов
- Положительный результат ХГЧ и сохранение беременности
- Рождение здорового ребёнка
- Сохранение здоровья матери (предупреждение осложнений)





Projecting the Contribution of Assisted Reproductive Technology to Completed Cohort Fertility

Ester Lazzari¹ · Michaela Potančoková² · Tomáš Sobotka⁵ · Edith Gray³ · Georgina M. Chambers⁴

Received: 12 May 2022 / Accepted: 1 November 2022
© The Author(s) 2023

Прогнозирование вклада ВРТ в завершенную когортную фертильность

ВРТ оказывают все большее влияние на рождаемость в странах с высоким уровнем дохода, но с низким показателем рождаемости.

- Отсроченные роды реализуются в более позднем возрасте с помощью ВРТ, и эта проблема остается неисследованной.
- По данным клиник ВРТ Австралии и национальных регистров родов спрогнозирован вклад ВРТ для женщин, которые еще не завершили свою репродуктивную жизнь; оценена роль ВРТ в процессе восстановления фертильности.
- **Доля детей, родившихся после лечения ВРТ увеличится с 2,1 % среди женщин, родившихся в 1968 году, до 4,8-5,8 процента среди женщин, родившихся в 1986 году.**
- Согласно прогнозам, ВРТ существенно повлияют на задержку деторождения, которая может быть компенсировано в пожилом возрасте, и может стать важным фактором, **помогающим женщинам выполнять свои репродуктивные планы в более позднем возрасте.**

ЭКО остается в значительной степени игрой чисел



В современном мире женщины откладывают деторождение.

В Англии и Уэльсе средний возраст женщины, рождающей первого ребенка 29 лет, более чем на пять лет старше, чем 50 лет назад.

В Америке каждая пятая женщина рождает своего первого ребенка старше 35 лет.

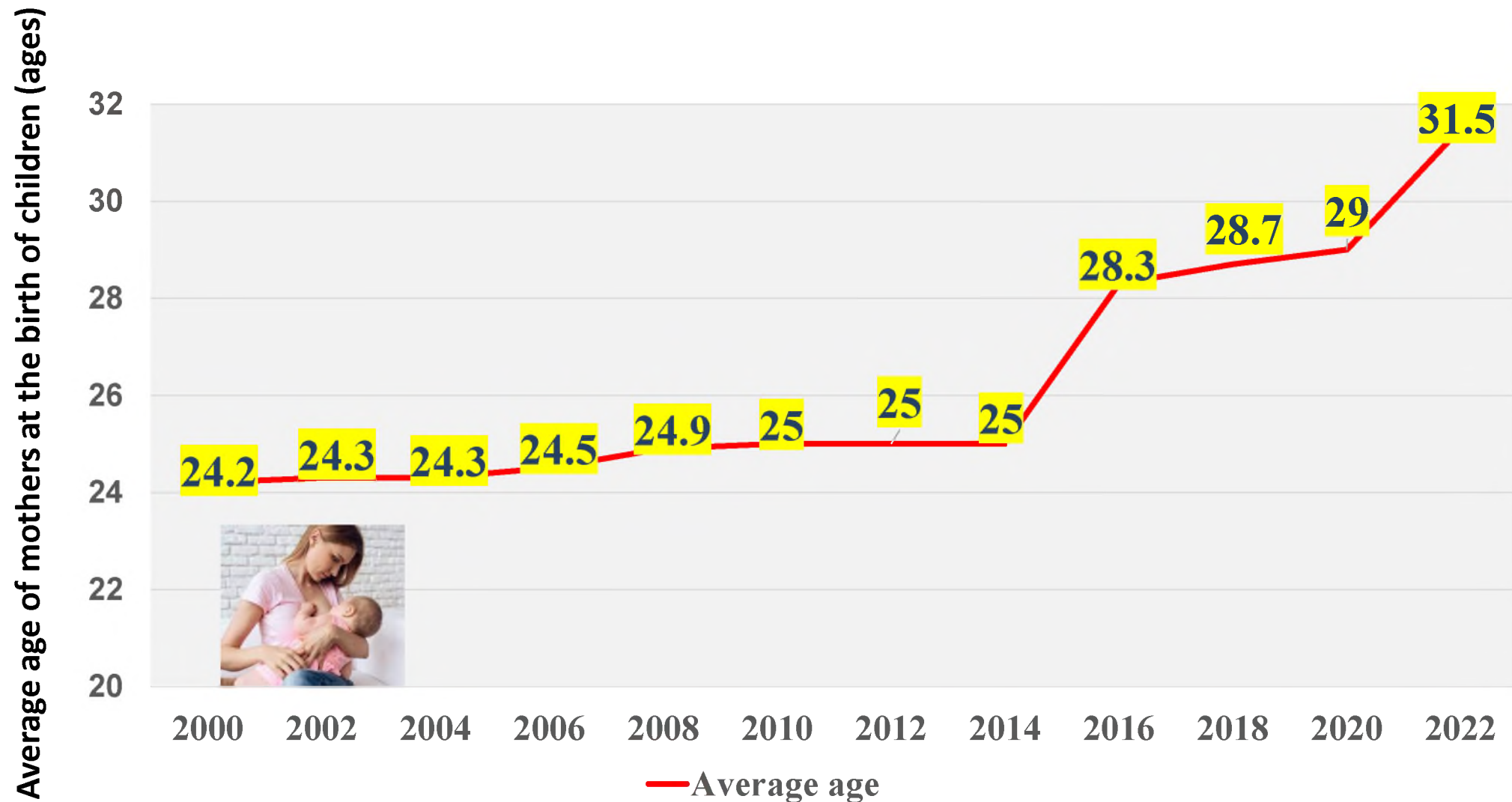
В Испании, где возраст матери резко увеличился после финансового кризиса 2008 года, 10% рождений приходится на матерей старше 40 лет. *The Economist*, 2023

Придет время, когда можно будет не только оплодотворять яйцеклетки в лаборатории, но и делать их там же. Наука о стволовых клетках позволяет превратить один тип клеток в другой тип.

У мышей такие методы использовались для получения жизнеспособных яйцеклеток из клеток кожи.

Пожилые женщины, которые ранее не замораживали яйцеклетки, могут сделать новые. Гей могли объединять сперму одного с яйцеклеткой, выращенной из клеток другого, чтобы иметь детей, биологически связанных с обоими.

Динамика возраста первых родов у женщин в Казахстане (2000-2022 гг.)



РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПРЕДЕЛ ЕСТЕСТВЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Table I. Estimated percentage of sterile couples at specified ages in the Hutterite population

<i>Age of wife (y)</i>	<i>Percent sterile</i>
< 25	3.5
30	7
35	11
40	33
45	87
50	100



Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril* 1957;8:89-

Нынешний «драматически» высокий возраст отцов при рождении ребенка не является беспрецедентным

The current ‘dramatically’ high paternal ages at childbirth are not unprecedented

Kai P Willführ, Sebastian Klüsener.-Human Reproduction, Volume 39, Issue 6, June 2024, P. 1161–1166, <https://doi.org/10.1093/humrep/deae067>



Существуют убедительные доказательства того, что позднее отцовство связано с широким спектром заболеваний и состояний у потомства. За последние десятилетия отцовский возраст при родах резко возрос. Это встревожило специалистов из самых разных областей.

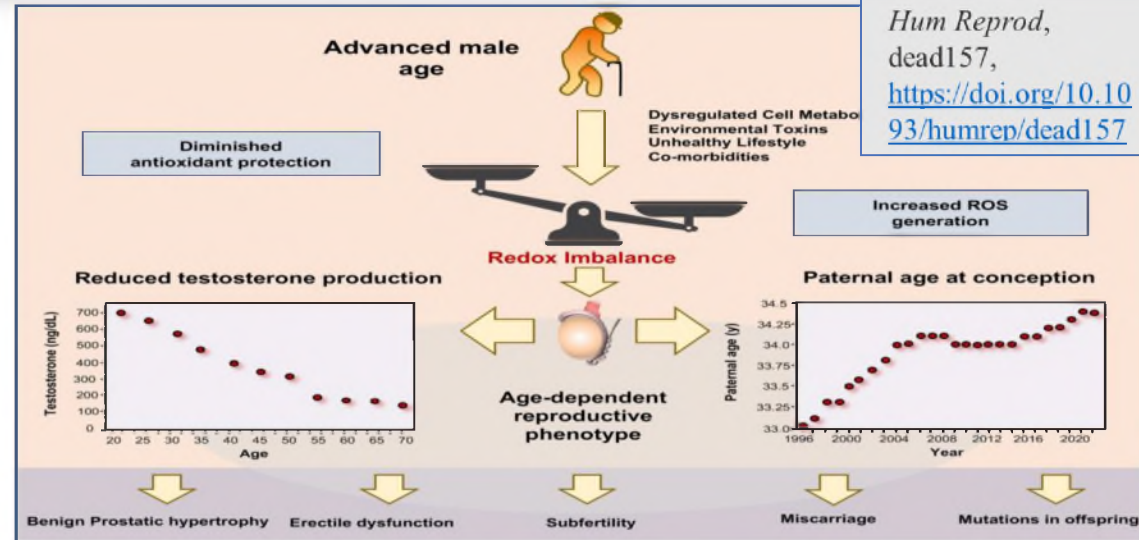
Во многих странах нынешний средний отцовский возраст при родах и пропорции отцов преклонного возраста при родах не являются беспрецедентными.

Принимая во внимание обнаруженную U-образную тенденцию, мы обсуждаем на индивидуальном и демографическом уровнях последствия недавнего повышения возраста отцов при родах и выделяем важные пробелы в знаниях. На индивидуальном уровне некоторые биологические механизмы, которые отвечают за возрастной риск для здоровья отца, могут, по крайней мере в некоторой степени, быть уравновешены различными социальными факторами

Отцовское старение приводит к окислительно-восстановительному дисбалансу в репродуктивных тканях и патологиям, которые влияют как на выработку тестостерона, так и на функциональную и генетическую целостность зародышевой линии. АФК, активные формы кислорода.



Hum Reprod,
dead157,
<https://doi.org/10.1093/humrep/dead157>



Преклонный возраст приводит к снижению мужской фертильности, снижению уровня циркулирующего тестостерона и появлению возраст-зависимых репродуктивных патологий, включая ДКПЖ и эректильную дисфункцию.

Старение по отцовской линии связано с увеличением повреждений ДНК сперматозоидов, появлением множественных эпигенетических изменений в зародышевой линии и повышенной мутационной нагрузкой у потомства. Результатом является увеличение бремени болезней, переносимых потомством стареющих мужчин, включая доминантные генетические заболевания, такие как синдром Аперта и ахондроплазия, а также психоневрологические состояния, включая аутизм и спонтанную шизофрению. Генетическая основа этих возрастных эффектов, по-видимому, включает в себя два фундаментальных механизма. Во-первых, это механизм положительного отбора, посредством которого стволовые клетки, содержащие мутации в митоген-активируемом протеинкиназном пути, получают селективное преимущество по сравнению со своими немутантными аналогами и демонстрируют значительную клональную экспансию с течением времени.

Возрастное увеличение окислительного стресса ухудшает стероидогенную способность клеток Лейдига, нарушает способность клеток Сертоли поддерживать нормальную дифференцировку половых клеток и нарушает функциональную и генетическую целостность сперматозоидов.

Paternal age does not jeopardize the live birth rate and perinatal outcomes after in vitro fertilization: an analysis based on 56,113 frozen embryo transfer cycles. Maokun Liao et al 09,2023 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.11.1224>

Возраст отца не ставит под угрозу живорождение и перинатальные исходы после экстракорпорального оплодотворения: анализ, основанный на 56 113 циклах переноса замороженных эмбрионов

Ретроспективное по лечению бесплодия, в котором участвовали женщины моложе 36 лет, которым был проведен перенос замороженных эмбрионов (2011 -2021 гг.)

Испытуемые были разделены на 6 групп по отцовским признакам - Возраст: <25, от 25 до 29, от 30 до 34, от 35 до 39, от 40 до 44 и ≥ 45 лет. Возраст отца от 25 до 29 лет служил Референтная группа в моделях логистической регрессии.

Всего в финал вошли 56 113 циклов - соответствовали критериям включения.

При нескорректированном анализе параметры репродуктивного исхода показали значительное снижение с увеличением мужского возраста.

Коэффициент живорождения снизился с 47,9% для мужчин в возрасте от 25 до 29 лет до 40,3% у мужчин ≥ 40 лет. ЧНБ снизился с 54,4% в контрольной группе до 47,8% в группе ≥ 40 лет.

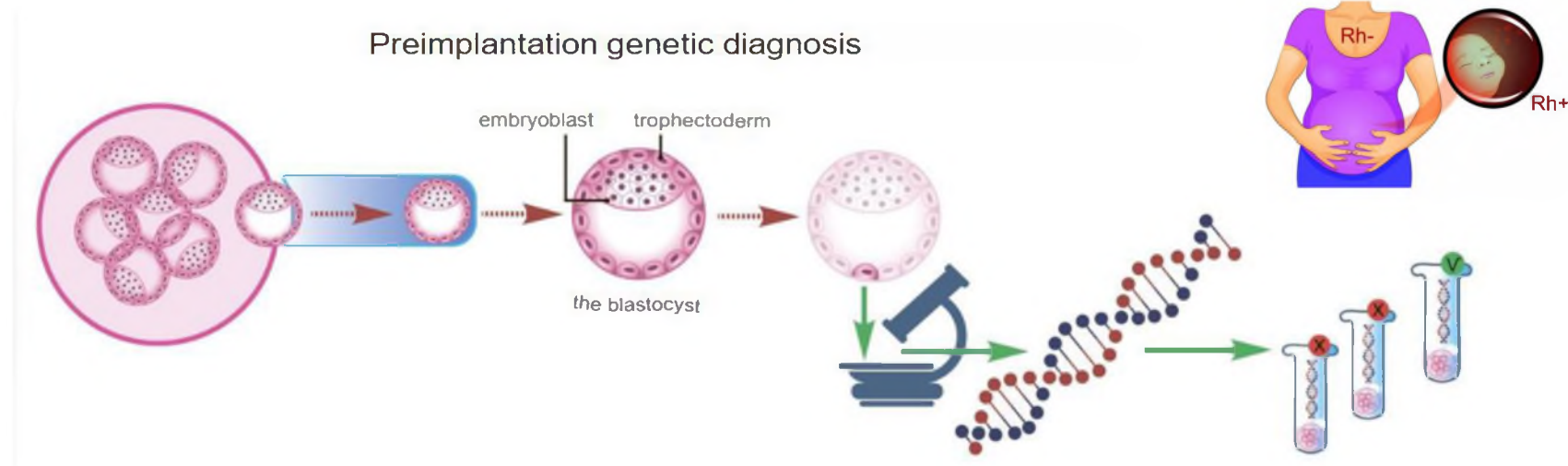
Частота выкидышей увеличивалась по мере увеличения возраста мужчин, с 10,2% среди мужчин в возрасте от 25 до 29 лет до 13,5% среди мужчин в возрасте ≥ 45 лет.

По частоте перинатальных исходов, по показателям преждевременных родов, низкой массы тела при рождении малой для гестационного возраста, макросомии, большей для гестационного возраста, между исследуемыми группами различий не было



Преимплантационное генетическое тестирование в Республике Казахстан

Проводится в протоколе ЭКО с биопсией эмбриона



ПГТ-А проводится в Казахстане с 2016 года.

Генетическое тестирование ПГТ –М на моногенные заболевания в Республике Казахстан с 2022 года

Около 10% всех циклов ЭКО

Единичные циклы



Генетическое исследование эмбриона

Важная составляющая
персонализированного
подхода при ВРТ



- ✓ Высокая эффективность SET
- ✓ Ускорение времени наступления беременности
- ✓ Возможность избежать криоконсервации и эмбриотрансферов нежизнеспособных эмбрионов
- ✓ Уменьшение частоты выкидышей
- ✓ Снижение риска хромосомной патологии

Риски при PGD

- ❖ Ошибки диагностики - 5-7%
- ❖ 3-4 % - вероятность переноса эмбриона с хромосомной патологией
- ❖ 10-20 - вероятность утилизации здоровых эмбрионов как эмбрионов с патологией
- ❖ Частота прерывания беременности мало снижается

The time is now to change the narrative on preimplantation genetic testing for aneuploidy

Amber R. Cooper, Manuel Viotti, all. May.08,2024.-

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.05.137>



Настало время изменить представление о преимплантационном генетическом тестировании на анеуплоидию

Настало время убедиться в том, что у медицинских работников есть знания и инструменты консультирования, чтобы точно описать результат PGT-A, который должен рассматриваться как инструмент ранжирования, помогающий выбрать эмбрион, который с большей вероятностью приведет к здоровому живорождению и с меньшей вероятностью закончится неудачной имплантацией или выкидышем.

Hu et al. провели вторичный анализ в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании, в котором сравнивали кумулятивные показатели живорождения (LBR) между обычным ЭКО и переносом эмбрионов и ПГТ-А.

Первоначальный анализ 2021 года показал, что кумулятивный LBR в группе традиционного ЭКО и переноса эмбрионов не уступает таковому в группе PGT-A, несмотря на предыдущие исследования, предполагающие, что PGT-A может быть лучше при сравнении первого переноса (2, 3).

Ученые провели post hoc анализ, разделив тех же 1212 пациенток на квартили в зависимости от числа полученных ооцитов или бластоцист и сравнили кумулятивный LBR и исходы беременности. Новый анализ показал более низкую частоту выкидышей в группе ПГТ-А у женщин с более низким количеством ооцитов, что было недооценено исследователями ранее. **Это подтверждает предыдущие исследования, которые предполагают, что женщины с более низким овариальным резервом имеют более низкие показатели эуплоидии, независимо от возраста (4).**

«время до здорового ребенка» - ключевая цель PGT,

Распределение анеуплоидных и эуплоидных эмбрионов в зависимости от их качества и возраста пациенток (клиника ЭКО «ПЕРСОНА», 2018-2020 гг. – всего 975 эмбрионов)

Возраст	Under 35 (445)		35-37 (168)		38-40 (193)		40+ (169)		Total	
	norm	pathology	norm	pathology	norm	pathology	norm	pathology	norm	pathology
1 group	35	21	10	5	5	8	2	7	52	41
	62,50%	37,50%	66,70%	33,30%	35,70%	57,10%	22,20%	77,80%	46,7	43,7
2 group	159	107	44	52	56	67	19	62	278	288
	59,80%	40,20%	45,80%	54,20%	45,20%	54,00%	23,50%	76,50%	43,5	56,5
3 group	40	83	17	40	14	41	16	63	87	227
	32,50%	67,50%	29,80%	70,20%	25,50%	74,50%	20,30%	79,70%	27,02	72,98
Всего	234	211	71	97	75	118	37	132	417	558
	52,60%	47,40%	42,30%	57,70%	38,90%	61,10%	21,90%	78,10%	38,9	61,1

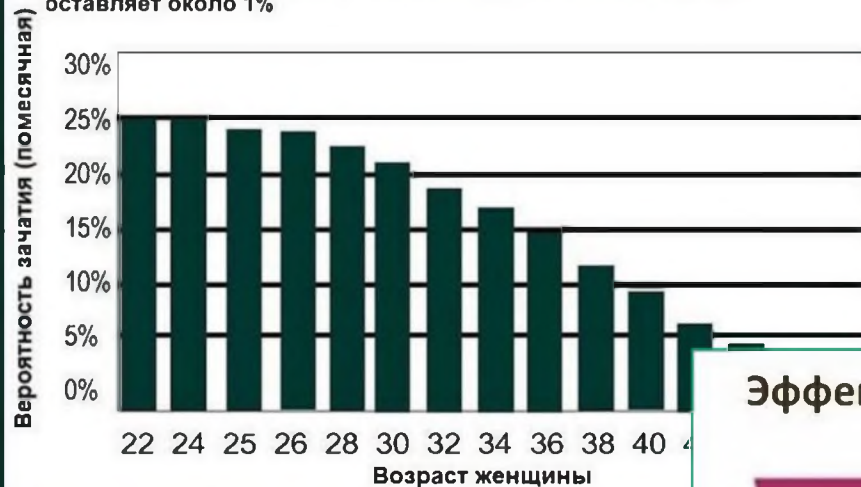
1 group	3,4,5,6 AA	Excellent
2 group	3,4,5,6 AB, BA,BB	Good
3 group	3,4,5,6 BC,CB, AC,CA, 2BB, 2AB, 2BA, 1, CC, 2BC, 2CB	Satisfied

Оценка эффективности программ а-CGS ART по возрасту (КЛИНИКА ПЕРСОНА, 2016-2018)

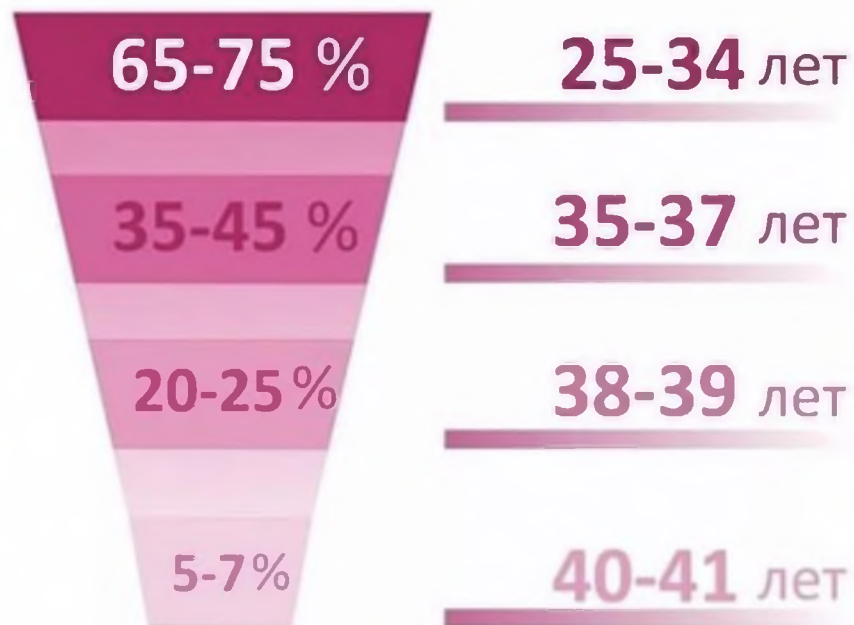
Age	≤35 Years	36-40 Years	>41 Year	Total
Всего циклов	106	86	50	242
Цикл/пациент	1,5±1,4	2,4±1,46	3,3±1,5	
Переноса не было	17	28	21	66
Проведен перенос эмбрионов	89 – 83,96 %	58 – 67,4 %	29 - 58 %	176 – 72,2 %
Частота наступления беременности за цикл	50 -47,2%	32 -37,2%	17-34%	99 -40,9%
ЧНБ на ЭТ	50 – 56,2%	32 -55,2%	17-58,6%	99 -56,25 %
Отрицательный результат	39 -43,8%	26 -44,8 %	12-41,4%	79 -44,8 %

ВОЗРАСТНОЙ КОЭФФИЦИЕНТ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Как видно из графика, с 35 лет шансы женщины на зачатие уменьшаются на половину каждый месяц. Эта тенденция продолжается до 45-летнего возраста, когда уровень фертильности женщин оставляет около 1%



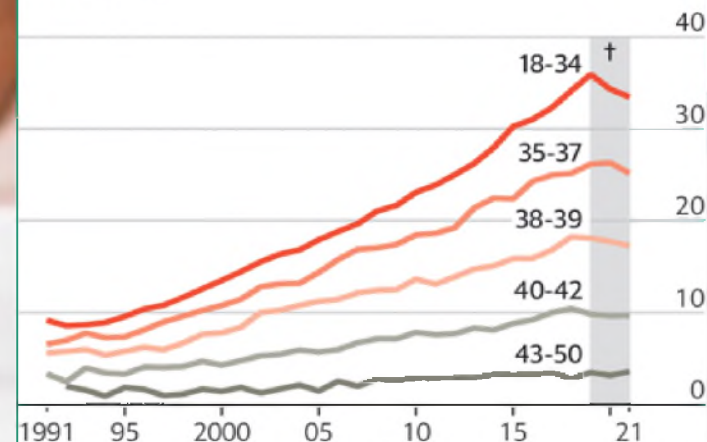
Эффективность ЭКО и возрастной фактор



**Возрастные ограничения
Оправданы по
физиологическим
(медицинским)
и социальным
показаниям!?**

There's a song to be sung

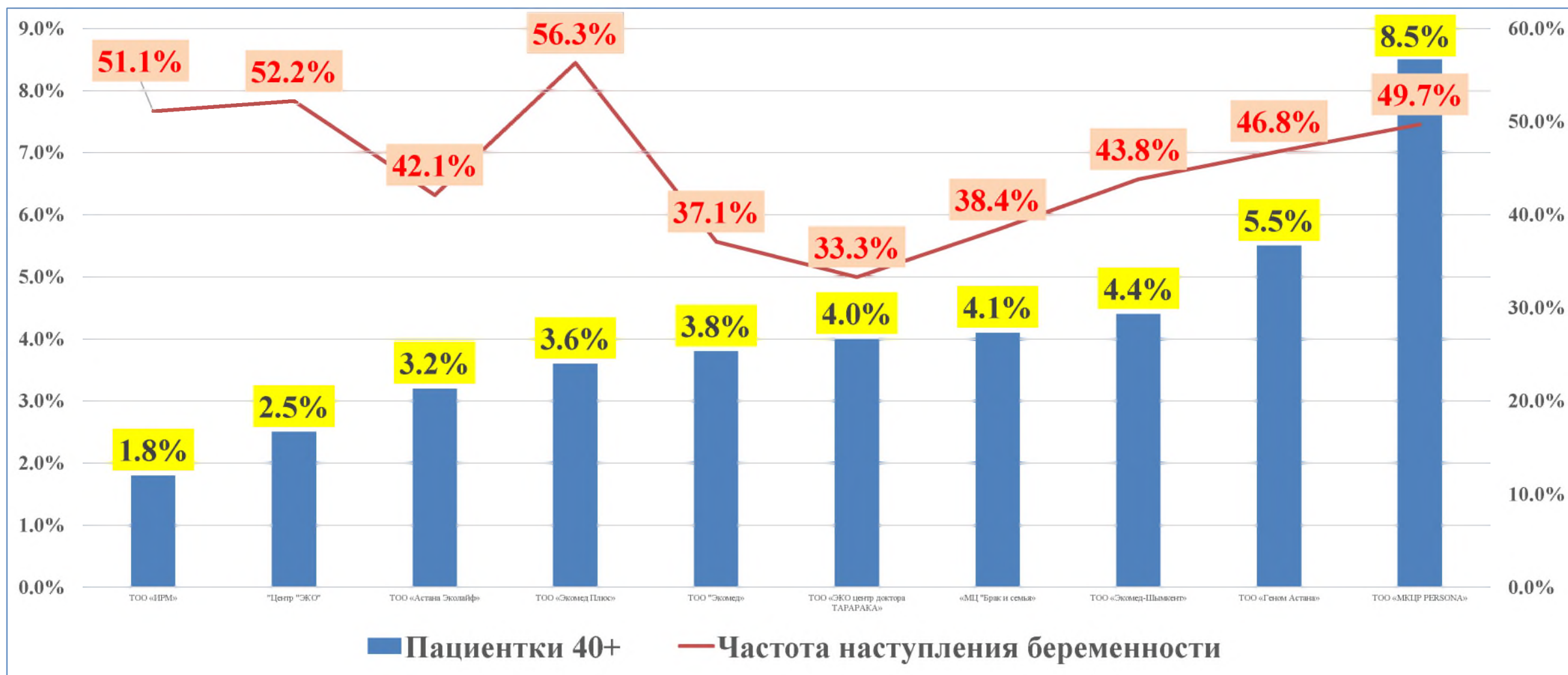
Britain, IVF births as % of total embryos transferred*
By age group



*Fresh embryo transfers with patients' own eggs †Preliminary data
Source: Human Fertilisation and Embryology Authority

The Economist

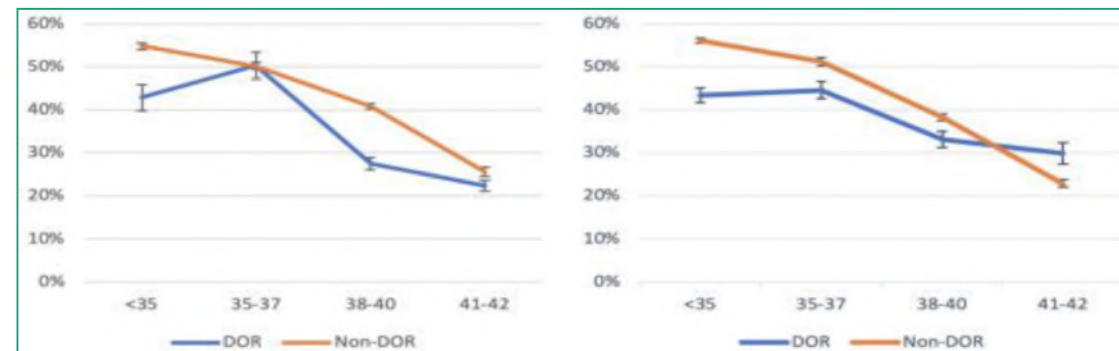
ЧНБ и доля женщин старше 40 лет в программах ОСМС (2021г.)



Diminished ovarian reserve is associated with reduced euploid rates via preimplantation genetic testing for aneuploidy independently from age: evidence for concomitant reduction in oocyte quality with quantity
Eleni Greenwood Jaswa, M.D., M.Sc. Charles E. McCulloch, et al. Published: February 12, 2021
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.10.051>

Снижение овариального резерва ассоциируется со снижением числа эуплоидов при проведении PGD независимо от возраста: доказательства одновременного снижения качества ооцитов и их количества

Материал исследования. 1152 женщины в возрасте от 19 до 42 лет прошли 1675 циклов ЭКО, в результате которых было получено 8073 бластоцисты для биопсии.



225 женщин (20%) имели SOP при бесплодии в соответствии с Болонскими критериями. Возраст был выше среди женщин с SOP (39,5 лет против 37,0 лет). Уровень эуплоидов был ниже среди женщин с SOP, а без него 44,9%.

Снижение овариального резерва ассоциировано со снижением уровня эуплоидов при PGD независимо от возраста: свидетельство сопутствующего снижения качества ооцитов с их количеством.

Пациентка Р., **46 лет** обратилась в клинику репродукции с диагнозом: Вторичное бесплодие во втором браке. Б-2, А-2. **АМГ - 7,4 нг/мл**, вес 61 кг , рост 170 см, ИМТ 21

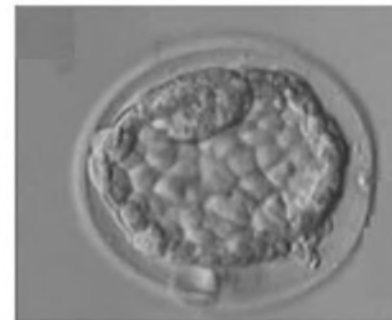
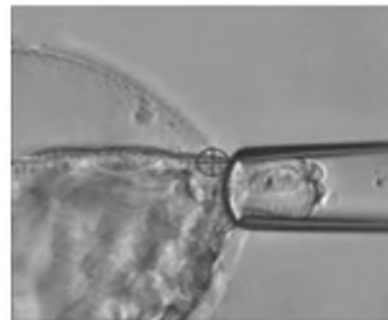
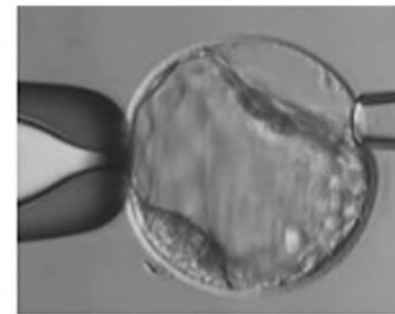
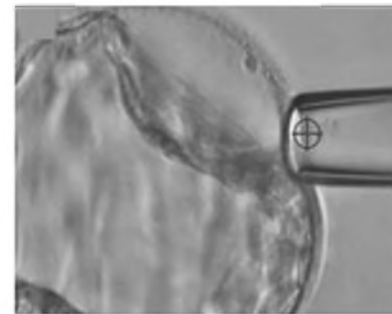
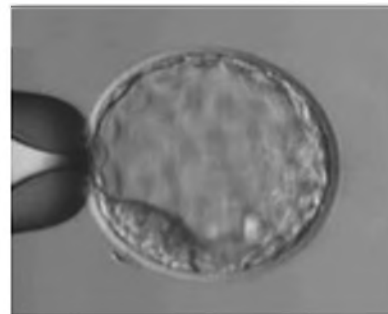
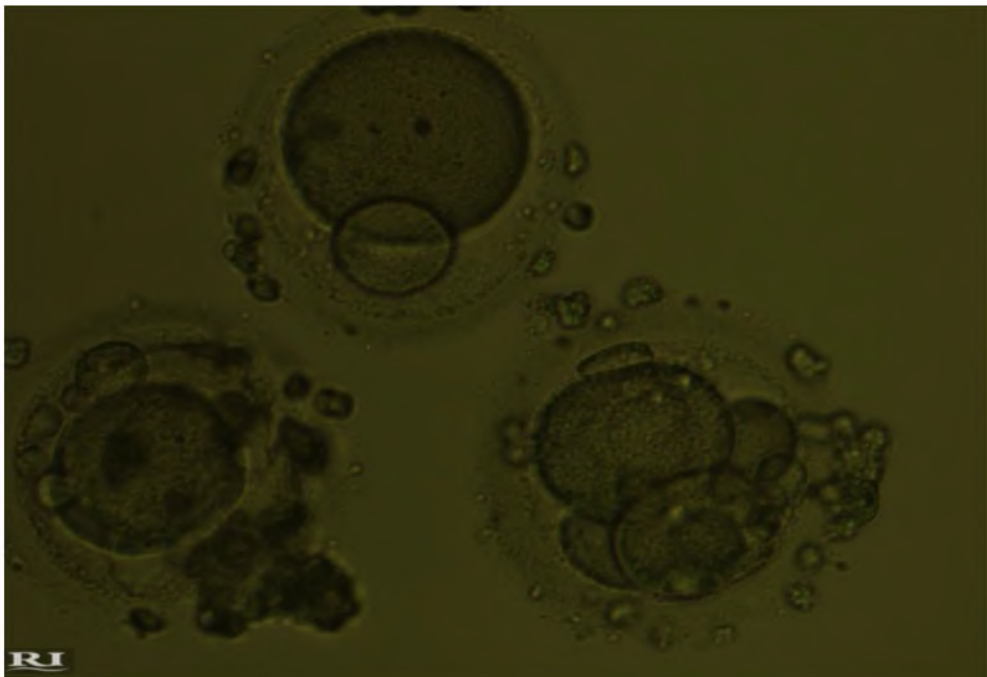
Мужской фактор. М., 45 лет. Спермограмма v- 2,0 мл, концентрация - 6 млн./мл, А - 0%, В - 26%, С - 22%, D - 52%, морфология - 1%

Была проведена процедура КОС и ИКСИ с последующим а-CGH.

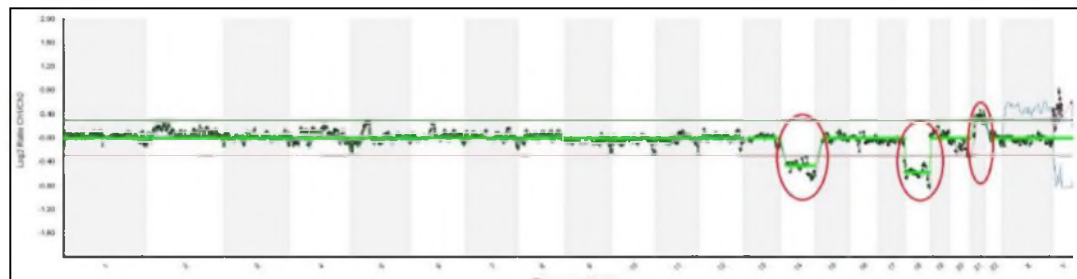
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Элонва 150 мг	*												П У Н К Ц И Я
Оргалютран 0,25 мг							*	*	*	*	*		
ФСГ, мЕд							225	225	225	225			
Дифферелин											0,2		
Прегнил											5000		

Дни культивирования

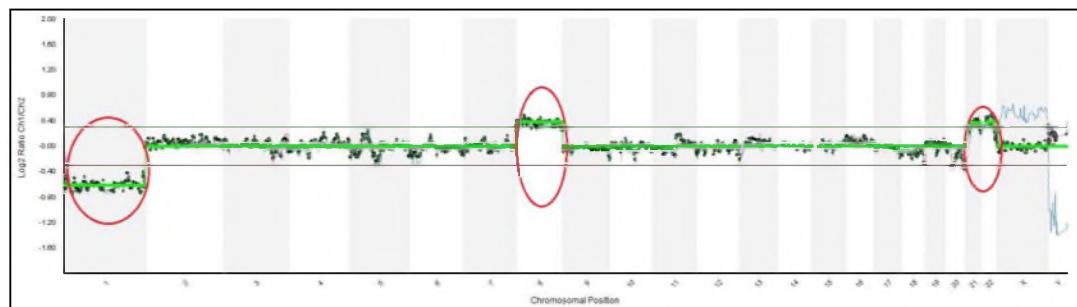
0	1	2	3	4	5
18 MII	15 2PN	8 A4	4 A6	4 M	3 BB
4 GV		2 B4	3 A5		3 BB
12 Atr.		5 B2	8 B4		3 BB
= 34					3 BB



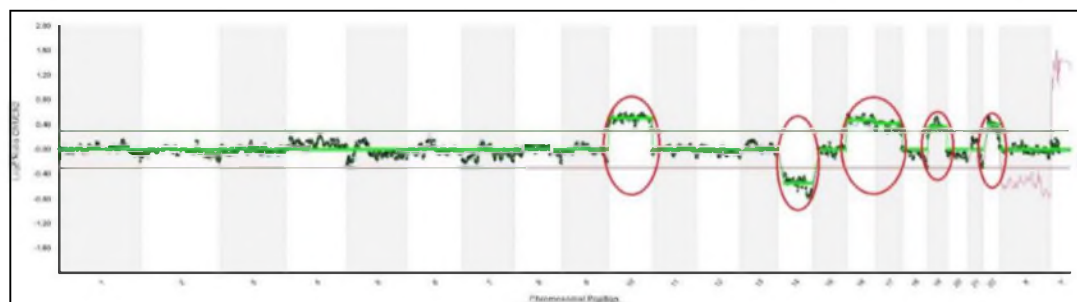
Результаты Генетического Исследования (PGT-A)



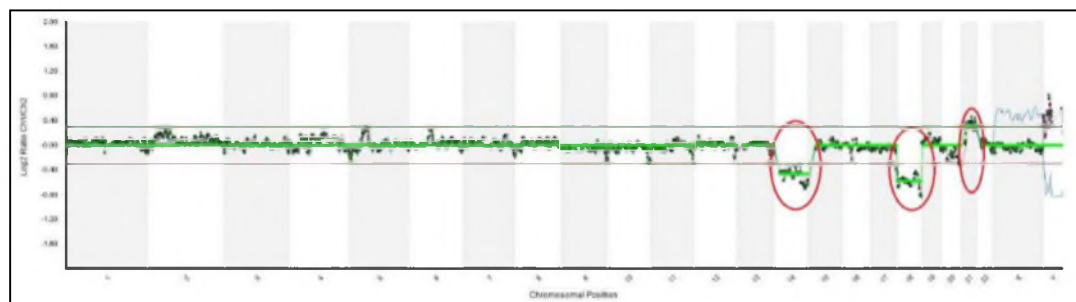
arrmos(7)x1,mos(10,21)x3,(XY)x1
XY, мозаичная форма
моносомии аутосомы 7,
мозаичная форма трисомии
аутосом 10 и 21
(XY)x1



arr(1)x1,(8,21,22)x3,(X)x2
XX, моносомия аутосомы
1, трисомия аутосом 8, 21 и
22



arr(14)x1,(10,16,17,19,22)x3,
(XY)x1
XY, моносомия аутосомы
14, трисомия аутосом
10, 16, 17, 19 и 22



arr(14,18)x1,(21)x3,(X)x2
XY, моносомия по хромосомам 14, 18 и
трисомия 21

Прегонадальные заболевания
гипогонадотропный гипогонадизм

KISS1R POLR3B FGFR1 GNRHR CHD7
POLR3A PROP1 PROKR2 TACR3
HS6ST1 TAC3 PROK2 PNPLA6 GNRH1
SOX10 DCAF17 LEPR POLR1C FSHB
FGF8 SEMA3A

Заболевание гонад- ZP1 LHCGR
синдром пустых фолликулов

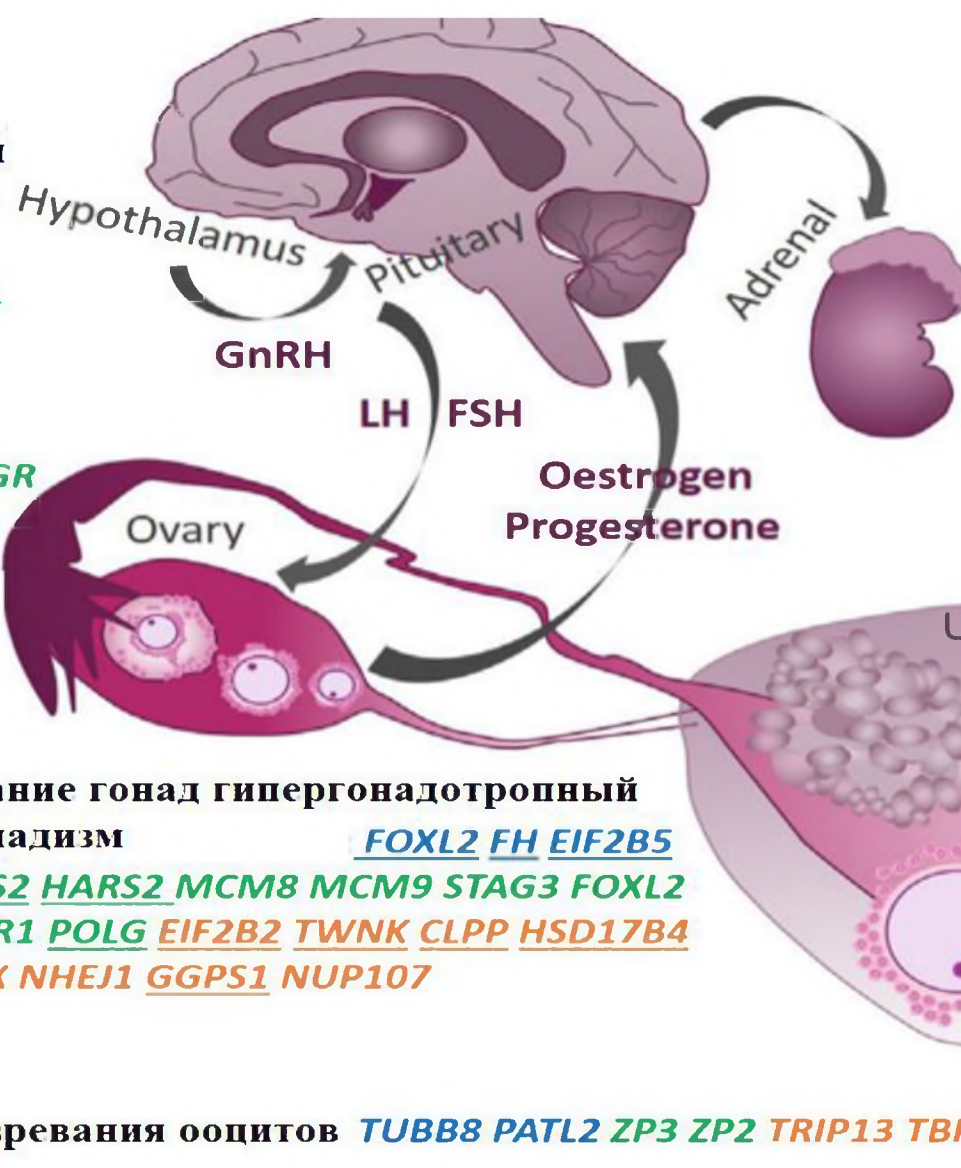
синдром СГЯ FSHR

Заболевание гонад гипергонадотропный
гипогонадизм

FOXL2 FH EIF2B5
FMR1 NR5A1 FSHR LARS2 AIRE AARS2 HARS2 MCM8 MCM9 STAG3 FOXL2
BMP15 PSMC3IP GDF9 NOBOX DICER1 POLG EIF2B2 TWNK CLPP HSD17B4
HFM1 SOHLH1 MRPS22 FANCM SETX NHEJ1 GGPS1 NUP107

Заболевания гонад - остановка созревания ооцитов TUBB8 PATL2 ZP3 ZP2 TRIP13 TBPL2

Цветное обозначение генов: **ОПРЕДЕЛЕННОЕ** **ТОЧНОЕ** **СРЕДНЕЕ**



Прегонадальные заболевания -
адренальная дисфункция

CYP11B1 CYP17A1 CYP21A2 HSD3B2 POR
NR3C1

Постгонадальные заболевания -
Пузырный занос KHDC3L NLRP7 MEI1

Постгонадальные
заболевания
Ранняя остановка
эмбриона

TLE6 NLRP5 NLRP2
PADI6 CDC20 FBXO43

Постгонадальные
заболевания

Отсутствие
оплодотворения WEE2

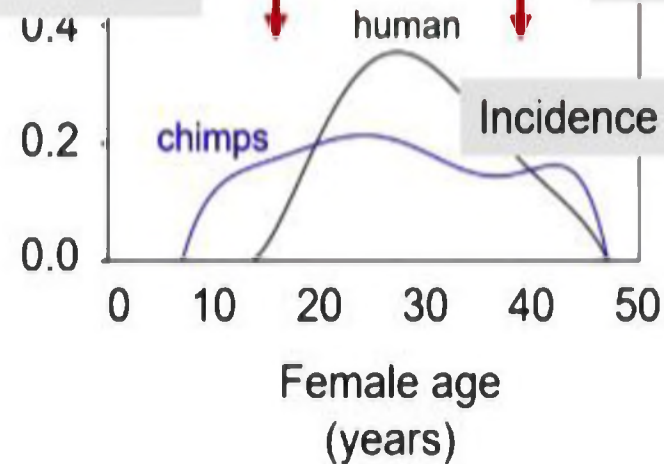
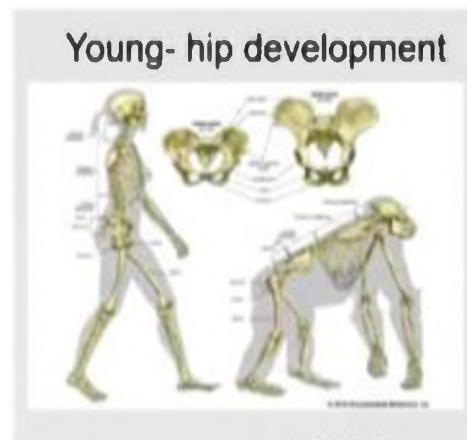
Эугонадальные заболевания
аплазия WNT4



Репродуктивные стратегии связаны эволюционно с историей жизни



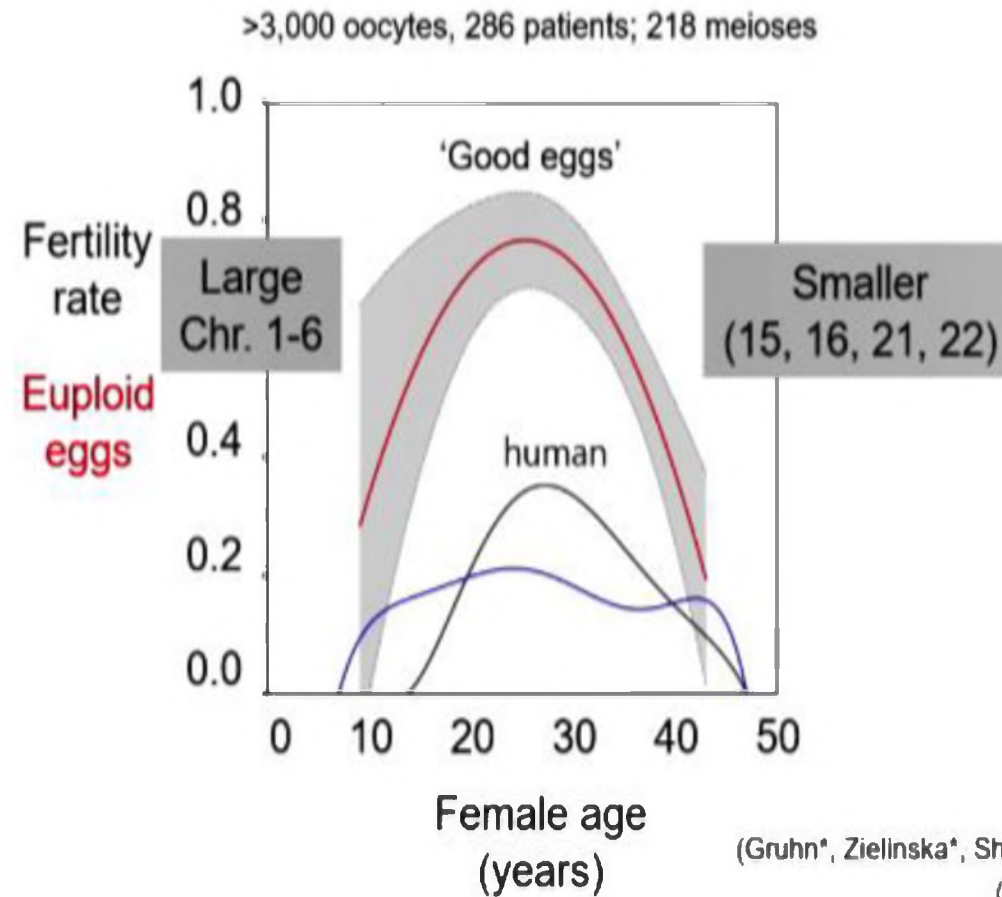
Eva Hoffmann
(Denmark)





Eva Hoffmann
(Denmark)

Ошибки хромосом в яйцеклетках человека формируют естественную плодовитость.



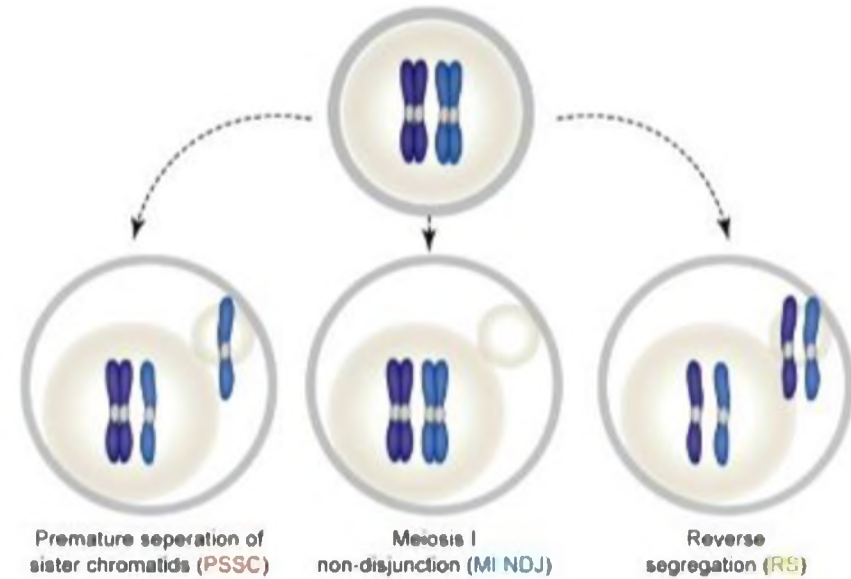
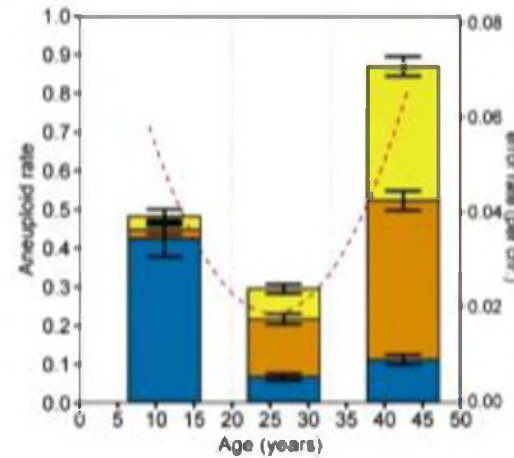
(Gruhn*, Ziellinska*, Shukla*, Blanshard* *et al.*, *Science*, 2019)

(Zieleinska *et al.*, *Current Biology*, 2019)



Eva Hoffmann
(Denmark)

Различные ошибки сегрегации хромосом приводят к анеуплоидии

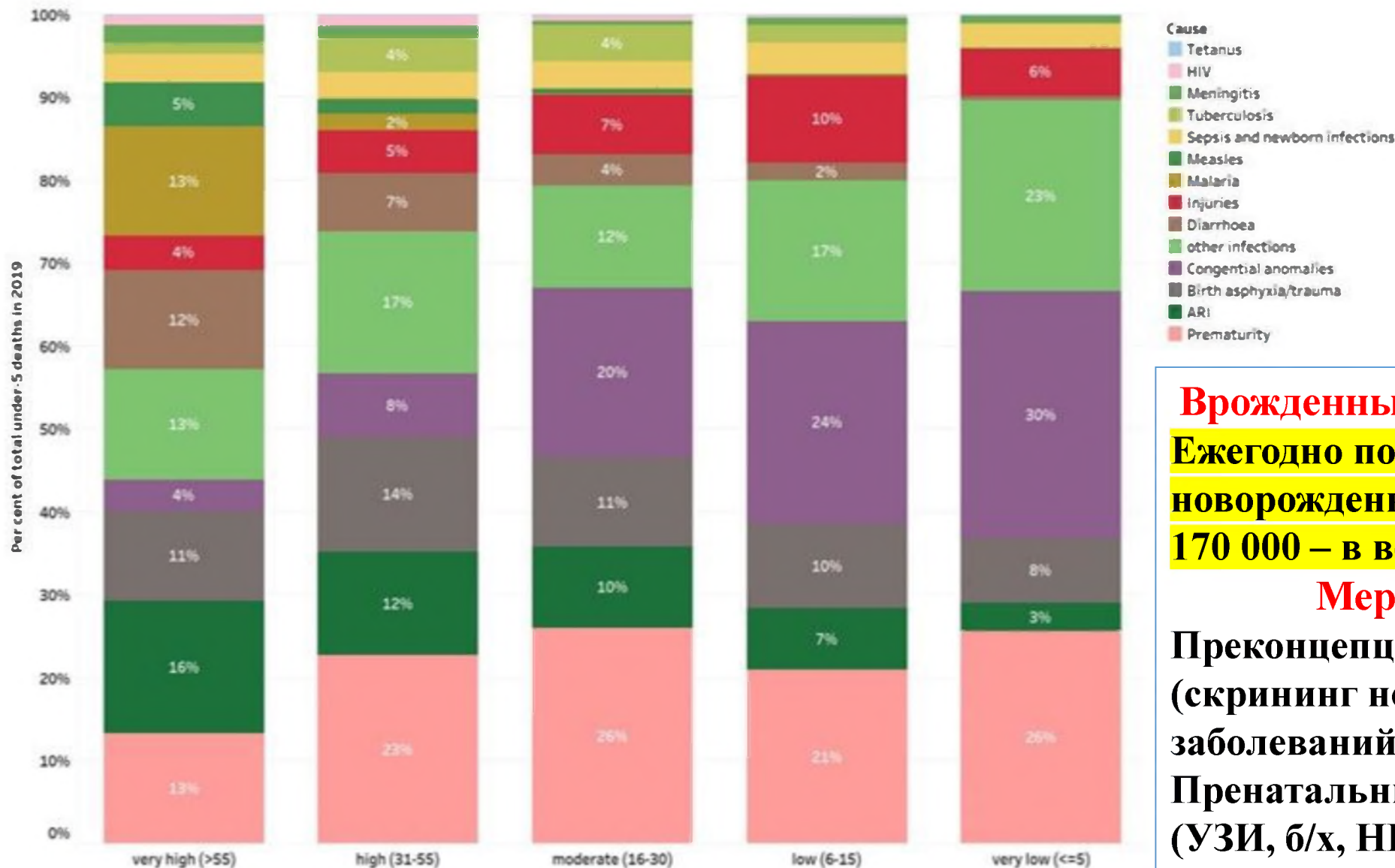


the whole chromosomes mis-segregate.

Структура детской смертности до 5 лет. Отчет ВОЗ от 27.02.2023



World Health Organization



Врожденные заболевания:

Ежегодно погибает 240000

новорожденных в возрасте до 28 дней

170 000 – в возрасте от 1 мес до 5 лет

Меры профилактики:

**Преимплантационный скрининг
(скрининг носительства моногенных заболеваний)**

**Пренатальный скрининг
(УЗИ, б/х, НИПТ, ИПД)**

Неонатальный скрининг

Подготовка пациентов к программе ЭКО

- **ОЦЕНКА ПОКАЗАНИЙ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ !!!**
- **ИСКЛЮЧЕНИЕ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ, ПРИ КОТОРОЙ БЕРЕМЕННОСТЬ ПРОТИВОПОКАЗАНА**
- **(ТЩАТЕЛЬНЫЙ СБОР АНАМНЕЗА!!!, КОНСУЛЬТАЦИИ СМЕЖНЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ!, ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ (ЭКГ, ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК, АД ИТД).**
- **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИЧИН БЕСПЛОДИЯ (ИССЛЕДОВАНИЕ КАРИОТИПА ПО ПОКАЗАНИЯМ, ГИСТЕРОСКОПИЯ, ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ, КОНСУЛЬТАЦИЯ ПСИХОЛОГА ПО ПОКАЗАНИЯМ)**
- **ПЕРИКОНЦЕПЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВПР ПЛОДА**

До 20 % мужского и 10% женского бесплодия обусловлены наследственными факторами (хромосомными и моногенными нарушениями) (Toth B.et al.2019)

РЕПРОДУКТИВНАЯ ГЕНЕТИКА-СОВРЕМЕННОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ БЕСПЛОДИЯ



**Репродуктивная
генетика**

Репродуктивная медицина



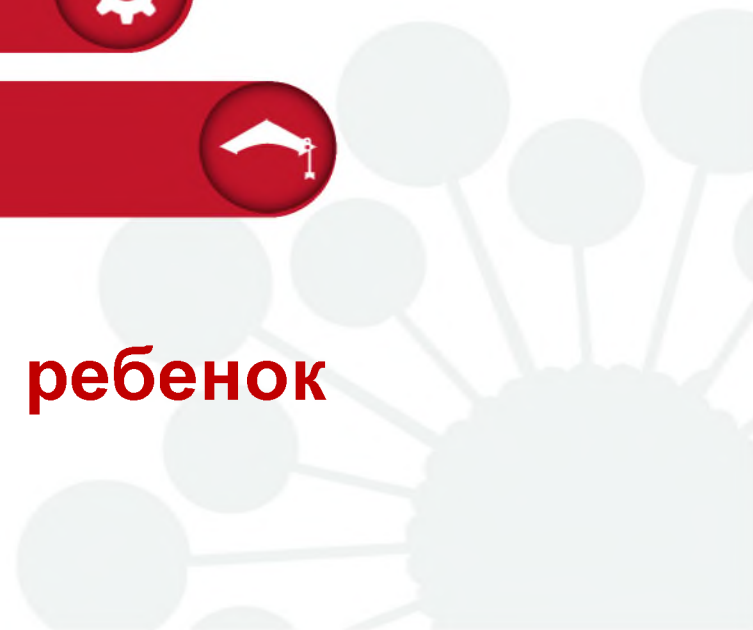
Лабораторная медицина



Медицинская генетика



Пациент – будущий ребенок



ОПТИМАЛЬНЫЙ МАРШРУТ ПАЦИЕНТОВ С БЕСПЛОДИЕМ

Медико-генетическое консультирование

2



1

Консультация репродуктолога, выявление причин нарушения репродуктивной функции



3



5

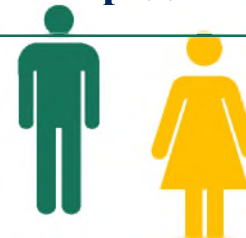
Преимплантационное тестирование эмбрионов, пренатальная диагностика плода

Оптимизация ВРТ

4



Кариотип, скрининг на наследственные заболевания, молекулярно-генетическое исследование ♂ делеций в AZF локусе Y-хромосомы, мутаций/полиморфизмов в гене CFTR с патозооспермией, с ВПР МПС, доноров. Определение CGG повторов в гене FMR1



Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ)

PGT-A

- Преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии - ПГТ-А

PGT-SR

- **Преимплантационное генетическое тестирование на структурные хромосомные перестройки - ПГТ-СП**

PGT-M

- Преимплантационное генетическое тестирование на моногенные заболевания - ПГТ-М

PGT-HLA

- HLA-типирование эмбрионов - ПГТ-HLA

Историческая справка

➤ **1967 г.** - первое ПГТ

Определение пола у эмбрионов кролика

➤ **1978 г.** - первый ребенок в программе ЭКО (Великобритания)

➤ **1990 г.** - первый клинический случай беременности после ПГТ определение пола эмбрионов у носителя X-сцепленных заболеваний

➤ **31 июля 1996** года-родился первый ребенок после ВРТ в Казахстане

➤ **10 ноября 2016** г. первая SGS-A в Казахстане

➤ **2022 г.** – начато проведение PGT-M

Преимплантационная генетическая диагностика

ПГТ-М в >99% возможность избежать рождения ребенка с моногенным заболеванием (спинальная мышечная атрофия, муковисцидоз, галактоземия, адреногенитальный синдром, гемофилия А и В, миодистрофия и т.д.)

Исследование выявляет более 6000 наследственных заболеваний.

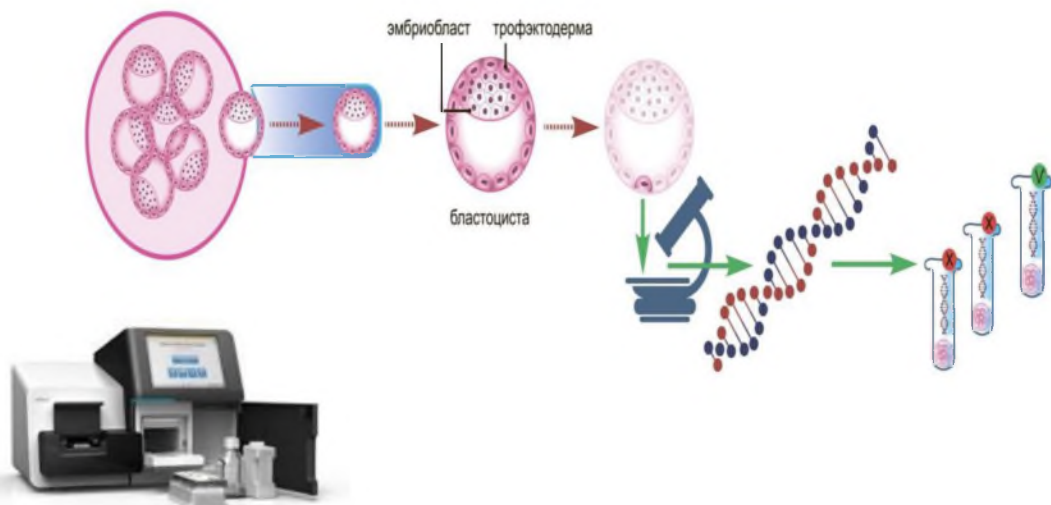
Пример: Стоимость лечения ребенка с СМА составляет более \$2 млн

ПГТ-А возможность переноса эмбриона без хромосомной патологии.

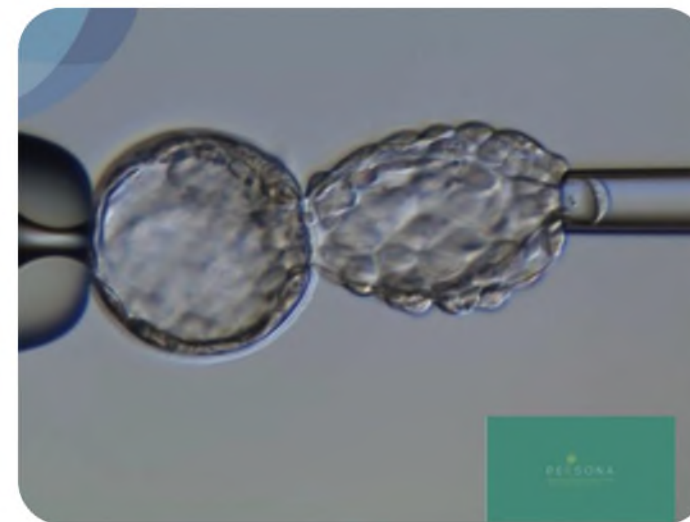
Диагностика всех микроделеций, микродупликаций, сложных хромосомных перестроек

Увеличивает частоту наступления беременности и живорождения до 60%

Предимплантационная генетическая диагностика



Осуществляется в РК с 2022 года



Осуществляется в РК с 2016 года

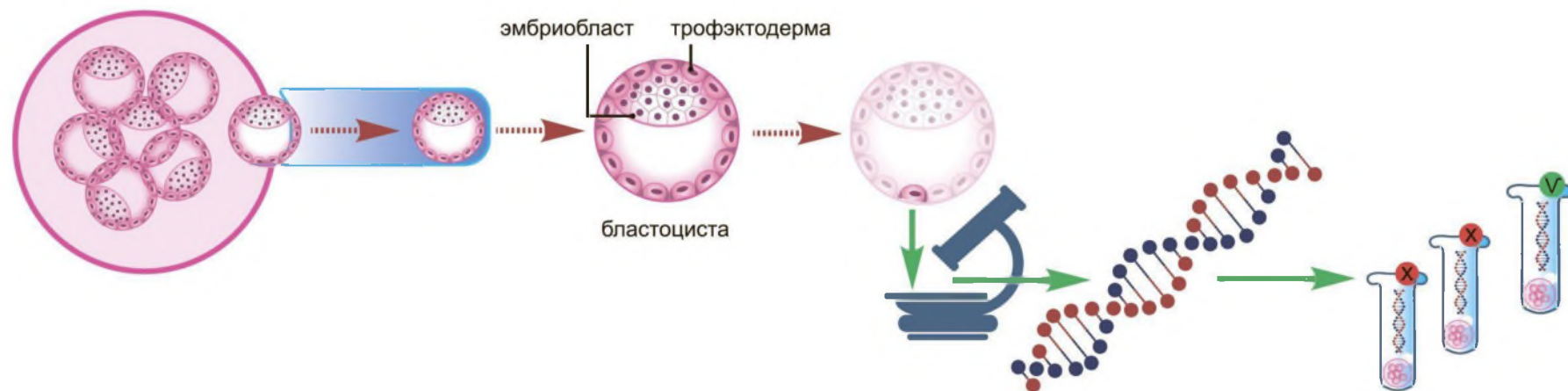
Преимплантационное генетическое тестирование

Анализ генетического статуса эмбриона, полученного в протоколе ЭКО, до его переноса в полость матки

Проводится в протоколе ЭКО с проведением биопсии эмбриона



Предимплантационная генетическая диагностика



Задачи, которые помогает решить ПГТ

Репродуктивные

- Уменьшение числа «безрезультатных переносов».
- Снижение риска спонтанного прерывания беременности.
- Увеличение шансов на беременность у пациентов из групп риска (поздний возраст, носительство транслокаций, многократные неудачные попытки ЭКО).

Медико-генетические

- Предотвращение передачи генетически обусловленного заболевания по наследству.
- Снижение риска хромосомной патологии у новорожденных.
- Снижение риска резус-конфликта.
- Лечение больного sibлинга (подбор гистосовместимости).
- Определение отцовства эмбрионов.

ПГТ-М (PGT-M)

Преимплантационное генетическое тестирование на моногенное заболевание

- позволяет предотвратить рождение больных детей в семьях высокого риска, или избежать решения о прерывании естественной беременности, если результаты пренатальной диагностики подтверждают патологию у плода.
- *перенос эмбриона с благоприятным прогнозом по заболеванию (не имеющего мутации или соответствующего популяционному гетерозиготному носительству) после ПГТ-М предотвращает рождение больных детей в семье.*

УСЛОВИЯ:

- выявленная молекулярная причина моногенной патологии в семье
- установленный высокий риск рождения больного ребенка

ПГТ-М на наследственные формы рака

- Уточнение диагноза и прогноза течения заболевания
- Выбор таргетной терапии
- Поиск терапевтических опций за рамками стандартов
- **Рождение здорового ребенка в семьях с наследственными опухолевыми синдромами (ПГТ-М)**

Примеры

- **BRCA-ассоциированный РМЖ и РЯ**
- **Синдром Линча (рак эндометрия - сигнальный рак с. Линча у женщин)**
- **Синдром Гиппеля-Линдау и др.**

ПГТ резус-фактора

Преимплантационное молекулярно-генетическое определение резус-фактора эмбриона

УСЛОВИЯ:

- высокий риск резус-конфликта, не преодолеваемый традиционными способами профилактики
- будущий отец – гетерозигота по гену резус-фактора RHD



ПГТ-HLA. «Сиблинги-спасители»

Преимплантационное HLA-типирование эмбрионов в целях будущей трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) пуповинной крови старшему сиблингу

Показания

- Необходимость и возможность лечения старшего сиблинга с помощью ГСК HLA-совместимого донора
- ЧАСТО сочетается с ПГТ-М на заболевание, вызвавшее необходимость такого лечения,
- может быть использовано изолировано

OPEN

Bone Marrow Transplantation (2017) 52, 1249–1252
www.nature.com/bmt

SPECIAL REPORT

First experience of hematopoietic stem cell transplantation treatment of Shwachman–Diamond syndrome using unaffected HLA-matched sibling donor produced through preimplantation HLA typing

AA Isaev¹, RV Deev^{1,2}, A Kuliev³, IL Plaxa¹, NV Stancheva⁴, AS Borovkova⁴, IV Potapov¹, EA Pomerantseva¹, AG Chogovadze¹, KY Boyarsky⁵, AE Semenenko⁵, AV Mikhailov⁶, KG Shevchenko¹, AV Prihodko¹, S Rechitsky², OV Paina⁴, IM Barchatov⁴, LS Zubarovskaya⁴, O Verlinsky², IV Bozo¹ and BV Afanasyev⁴



Figure 1. Patient A (6-year old girl) and healthy HLA-identical sibling Ar, produced by PGD.

МЕНЕДЖМЕНТ ЭМБРИОНОВ ПОСЛЕ ПГТ-А

Mosaic embryo transfer after oocyte in vitro maturation in combination with non-invasive prenatal testing (NIPT)—first report of a euploid live birth

Naomi Inoue¹ • Rosmary Lopez² • Andrea Delgado³ • Luis Noriega-Hoces^{1,3} • Luis Guzman^{1,2}

Received: 21 March 2017 / Accepted: 7 June 2017
© Springer Science+Business Media, LLC 2017

Abstract

Purposes The purpose of this study is to describe a live birth after a mosaic embryo transfer in oocyte in vitro maturation (IVM).

Methods Patient received minimal stimulation, starting day 3 after menstrual period. No hCG trigger was administered. Oocyte retrieval was performed and oocytes were cultured for 30 h. After denuding, mature oocytes were injected by ICSI. Embryos were cultured until blastocyst and biopsied.

Results One euploid embryo after array comparative genome hybridization (aCGH) was diagnostic. However, the next-generation sequencing (NGS) re-analysis showed that embryo was a mosaic for chromosome 13 and 18. Nevertheless, pregnancy ultrasound scans and non-invasive prenatal test (NIPT—VeriFi-Illumina) indicated a normal fetus development. Finally, a healthy baby was born at 36 weeks. Its weight was 4480 g, head circumference 34 cm, and total length of 51 cm. To confirm that the baby was chromosomally normal, an NGS test was performed on buccal cells; a normal profile was obtained.

Conclusions Our finding confirmed that mosaic embryo transfer would bring a healthy offspring.

Clinical management of mosaic results from preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) of blastocysts: a committee opinion

Practice Committee and Genetic Counseling Professional Group (GCPG) of the American Society for Reproductive Medicine

American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

Since the advent of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) in the 1990s, substantial changes in test methodology and technology now allow the detection and reporting of intermediate chromosome copy number (commonly referred to as mosaicism) in a trophectoderm biopsy sample. Clinicians are grappling with how to interpret such findings and how to counsel patients about embryo transfer decision-making. This document reviews the available literature and outlines the various issues surrounding reporting of intermediate copy number and consideration of storage or transfer of blastocysts with intermediate copy number results. This document does not endorse, nor does it suggest that PGT-A is appropriate for all cases of in vitro fertilization. (Fertil Steril 2020;114:246–54. ©2020 by American Society for Reproductive Medicine.)

Классификация эмбрионов после PGT-A:

- **«Жизнеспособные»** - годные к переносу эмбрионы с регулярным нормальным хромосомным набором;
- **«Сублетальные»** - хромосомные аномалии в мозаичном варианте: эуплоидный/моносомный, эуплоидный/трисомный, мозаичные трисомии;
- **«Летальные»** - негодные к переносу нарушения, не приводящие к родам.

Вопрос о переносе мозаичного эмбриона необходимо решать супружеской паре с врачом-генетиком : объяснение мозаичных результатов PGT-A и обсуждение потенциальных результатов для тщательного рассмотрения рисков, преимуществ и альтернатив, связанных с мозаичным вариантом.

Journal Assisted Reproduction and Genetics, 2017

Fertility and sterility, Vol.114, No.2, August 2020 Published by Elsevier Inc.

Клинический случай

Супружеская пара Б.

В анамнезе: Имеют двоих детей с микроцефалией и задержкой развития.

Проведенные исследования:

Методом секвенирования по Сэнгеру , ПЦР_ПДРФ, КФ-ПЦР

1. Обнаружена семейная мутация с.610C>T(p.Arg20.4Trp) в гене PLEKHG2, приводящая к постнатальной микроцефалии, задержке развития. Тип наследования-аутосомно-рецессивный. Риск рождения больного ребенка 25%;

2. Разработана тест- система для проведения преимплантационной диагностики;

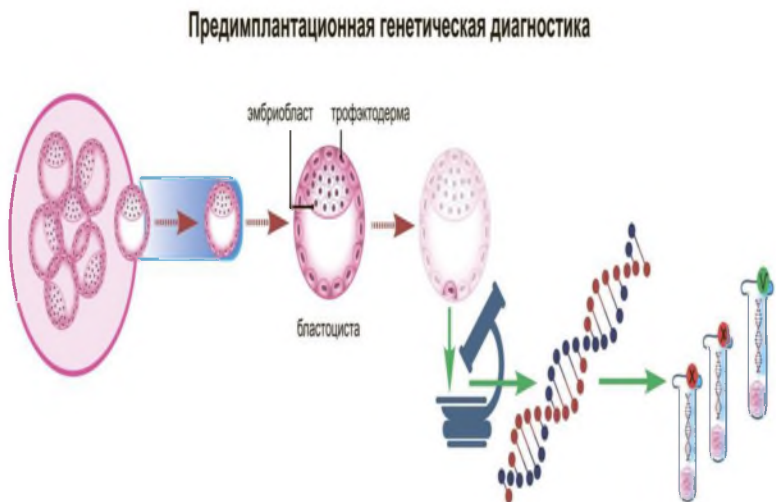
3.Проведена процедура ЭКО, проведена ПГД

Результаты ПГТ-М+А

Эмбрион	Мутация c.610C>T (p.Arg204Trp) в гене <i>PLEKHG2</i>	Хромосомный анализ
1 Б#1	Не обнаружена	x(1-3; 5-22)x2; XY x4: del4q32.3q35.2
2 Б#2	Обнаружена в гетерозиготном состоянии	x(1-22)x2; XX
3 Б#5	Не обнаружена	x(1-22)x2; XY
4 Б#8	Обнаружена в гетерозиготном состоянии	x(1-4; 6-22)x2; XY x5: dup5p15.33q13.2

Проведен перенос эуплоидного эмбриона без мутации, беременность завершилась рождением здорового ребенка

Цель программы ВРТ – рождённый здоровый ребенок



**Финансирование
программы ВРТ до
конечной цели – рождения
ребенка.**

**Число попыток (3-4),
Возраст пациенток (44 г.),
Могут быть разумные ограничения только
по медицинским аргументам и
вероятностью бесперспективности
лечения...**



**ПГТ не исключает проведения
пренатальной генетической
диагностики у беременных групп риска**

НИПТ (NIFTY) – современный неинвазивный пренатальный скрининг



PERSONA

PERSONA clinic/ Almaty
3827777

«Неинвазивный пренатальный тест на 46 хромосом».

Слово «пренатальный» (от латинского *prae* — «перед» и *natalis* — «относящийся к рождению»). Неинвазивным (от латинского *invasio* — «вторжение») тест называется потому, что для исследования не нужно проникать в матку: (беременная просто сдаёт кровь из вены, как при обычном анализе крови).

Неинвазивный пренатальный тест — скрининговое исследование. Это значит, что анализ позволяет оценить риск наиболее распространённых хромосомных патологий плода, но не позволяет однозначно их диагностировать на ранних сроках беременности (с 9 или 10 недель) с достоверностью **95% и более.**

По данным Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG), скрининг бесклеточной ДНК следует предлагать всем пациентам и всем беременным, независимо от возраста матери или риска хромосомных аномалий. Скрининг бесклеточной ДНК является наиболее чувствительным и специфичным скрининговым тестом на распространенные анеуплоидии плода¹.



В том случае, если НИПТ даст положительный результат или при проведении скринингового УЗИ (10-11 недель будут выявлены отклонения, вопрос однозначно надо будет решать в пользу инвазивной диагностики.

Заглянем в будущее...

EXCLUSIVE

Researchers revive abandoned technique in effort to make artificial human eggs in a test tube



By Megan Molteni July 28, 2022



Shoukhrat Mitalipov of Oregon Health & Science University.

DANIEL BERMAN FOR STAT

statnews.com

communications biology

ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s42003-022-03040-5> OPEN

Haploidy in somatic cells is induced by mature oocytes in mice

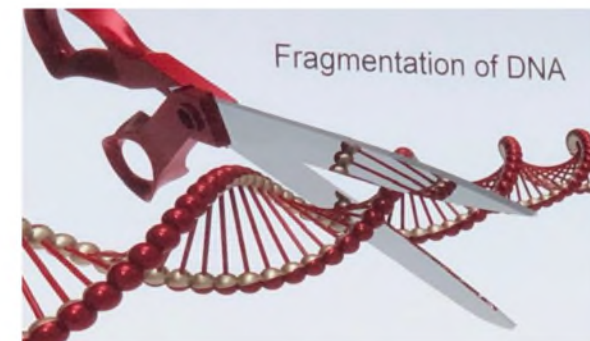
Yeonmi Lee^{1,2,5}, Aysha Trout^{3,5}, Nuria Marti-Gutierrez^{4,5}, Seoon Kang^{1,5}, Philip Xie³, Aleksei Mikhachenko⁴, Bitnara Kim¹, Jiwan Choi^{1,5}, Seongjun So^{1,5}, Jongsuk Han¹, Jing Xu^{4,6,7}, Amy Koski⁴, Hong Ma⁴, Junchul David Yoon⁴, Crystal Van Dyken⁴, Hayley Darby⁴, Dan Liang⁴, Ying Li⁴, Rebecca Tippner-Hedges⁴, Fuhua Xu^{4,7}, Paula Amato^{4,7}, Gianpiero D. Palermo^{4,20}, Shoukhrat Mitalipov^{4,5} & Eunju Kang^{1,2,5}

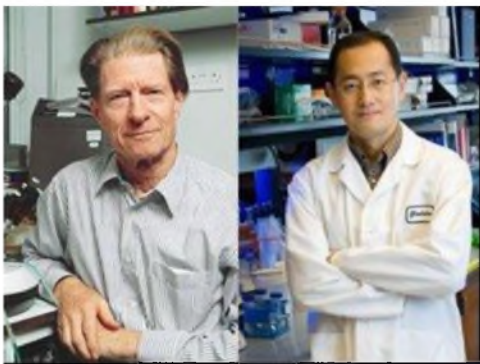
«То, что мы сделали, нельзя назвать даже терапевтическим клонированием — это технология репрограммирования. Мы научились перепрограммировать взрослые специализированные клетки в стволовые, то есть изменять их тип. Например, заставили клетку кожи «забыть», что она была таковой, и начать «думать», что она эмбрион»... Ш.Миталипов

Отредактирован» человеческий эмбрион (EAST NEWS)

27 июля в Портленде, штат Орегон, ученые добились значительного прорыва в технологии генного редактирования. При помощи CRISPR у человеческого эмбриона успешно удален ген, связанный с сердечными заболеваниями.

Некоторые страны подписали конвенцию, запрещающую подобные исследования из-за опасений, что их результаты могут быть использованы для создания так называемых «детей на заказ».

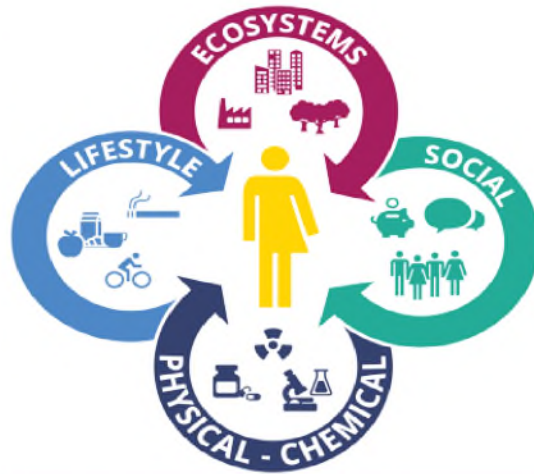




2012 г. Проф. Кембриджского университета Джон Гёрдон и проф. Университета Киото Синья Яманака. получили Нобелевскую премию за открытие **«перепрограммирования зрелых клеток в плюрипотентные»**. Из клеток кожи можно сделать индуцированные стволовые клетки, из которых, способна развиться любая специализированная клетка. Затем из них получают сотню яйцеклеток и оплодотворяют их (при этом сперматозоиды тоже можно создать из клеток кожи, а значит партнеры могут быть одного пола). У каждого эмбриона полностью прочитывают геном. Часть из них окажется носителями опасных генетических мутаций, некоторые будут иметь хромосомные нарушения, остальные можно рассортировать по разным параметрам: пол, цвет глаз, особенности характера. Родители смогут выбрать любой эмбрион, чтобы перенести его в полость матки.

«Если бы зрелые человеческие яйцеклетки могли быть получены из клеток кожи человека, это позволило бы избежать большей части затрат, почти всего дискомфорта и всего риска ЭКО», — Генри Грили (Хэнк Грили) специалист по биоэтике из Стэнфорда в своей книге 2018 г. **«Конец секса и будущее репродукции человека»**, посвященной новым методам создания стволовых клеток. Он предсказал, что в ближайшие двадцать-сорок лет секс больше не будет методом, с помощью которого большинство людей рожают детей («среди людей с хорошим медицинским страхованием»).

Экспосома — это интегрированная функция воздействия на наше тело, включая то, что мы едим и делаем, наш опыт, а также то, где мы живем и работаем.



ЭКОСИСТЕМА

- Пункты питания, пункт продажи алкоголя
- Застроенная окружающая среда и городское землепользование
- Плотность населения
- Пешеходная доступность
- Зеленое и синее пространство

СТИЛЬ ЖИЗНИ

- Физическая активность
- Режим сна
- Диета
- Употребление наркотиков
- Курение
- Употребление алкоголя

СОЦИАЛЬНОЕ

- Доход семьи
- Неравенство
- Социальные ценности
- Культурные нормы
- Культурные ценности
- Психологический и ментальный стресс

ФИЗИЧЕСКОЕ И ХИМИЧЕСКОЕ

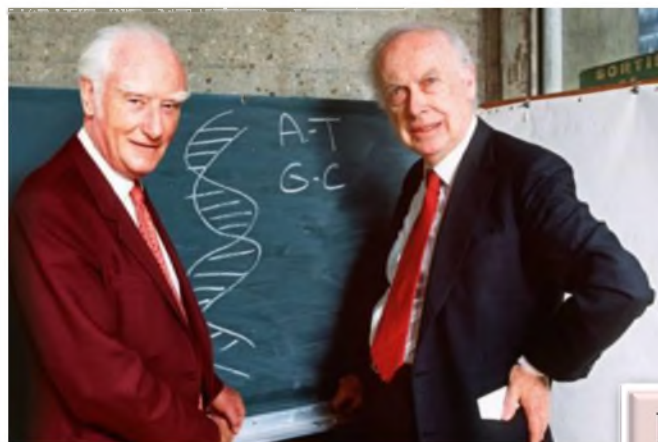
- Температура и влажность
- Электромагнитное поле
- Окружающий свет
- Запах и шум
- точечные, линейные источники, н-р, заводы, порты
- Загрязнение воздуха на улице и в помещении

- сельскохозяйственная деятельность, животноводство
- пыльца/плесень/грибок
- Пестициды
- парфюмерная продукция (мускус, кетон мускуса)
- антипирены (ПБДЭ)

- устойчивые органические загрязнители
- Пластик и пластмасса
- пищевые загрязнения
- загрязнение почвы
- загрязнение питьевой воды
- загрязнение подземных вод
- загрязнение поверхностной воды
- профессиональное облучение

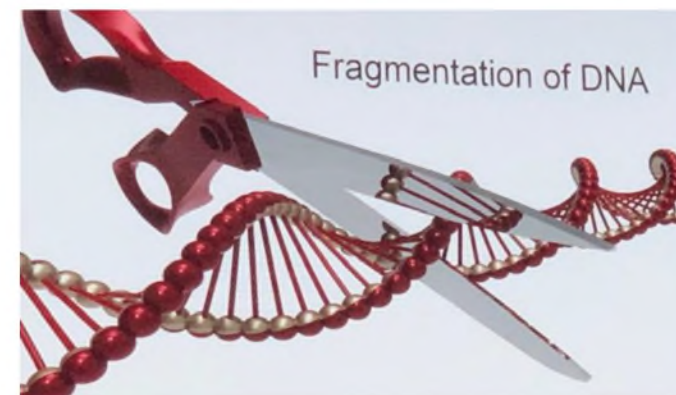
Заглянем в завтра

Завтра начинается сегодня



Перепрограммирование гамет

Преимущества
скрининг (исследование
персонального генома
для оценки риска
передачи наследственных
заболеваний потомству)



Цифровизация и ИИ



Алматы 8-9 ноября 2024 г. ежегодный конгресс КАРМ

СПАСИБО!





"Самое важное в жизни – иметь ребенка. ..."

*Роберт Эдвардс, Нобелевский лауреат
(2010)*





СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ!