

активним виведенням препарату з мікробної клітини. Стійкість бактерій пов'язана з мутацією в кодонах гену *gug* (продукти гену- це А- та В-суб'єдиниці ДНК гірази). В медичній практиці молекулярний метод застосовують при дослідженні *S. pneumoniae*, *S. typhi*, *Cl. trachomatis*, *M. tuberculosis*. У *M. tuberculosis* наявність мутацій кодону 90 гену *gugA*, що характеризується заміною GCG на GTG в положенні 269, також розглядають як індикатор широкої лікарської стійкості збудника.

## ЕРА ПЕРЕДІМПЛАНТАЦІЙНОЇ ГЕНЕТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ У ЛІКУВАННІ БЕЗПЛІДДЯ

Феськов О.М.\*/\*\*, Жилкова Є.С.\*\*, Єгунькова О.В.\*\*, Блажко О.В.\*\*, Тищенко О.О.\*\*

\*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

\*\*Центр Репродукції Людини (Клініка професора Феськова О.М.), м. Харків, Україна

**Актуальність.** Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) у сучасному трактуванні — це методи репродукції людини, при яких окремі етапи або весь процес зачаття і раннього розвитку ембріонів відбувається поза організмом *in vitro* — в пробірці. Значним кроком вперед у лікуванні безпліддя стала можливість проведення передімплантаційної генетичної діагностики (ПГД) спадкових хвороб на ранніх стадіях розвитку ембріонів до переносу його у порожнину матки. Завдяки швидким темпам розвитку нових технологій у галузі генетики, біології та медицини, спостерігається швидка еволюція у напрямку репродукції, у тому числі — у методах ПГД.

**Мета.** Метою даної роботи стало проведення оглядового аналізу розвитку и впровадження різних методів передімплантаційної генетичної діагностики, беручи до уваги задачі і удосконалення з часом підходів репродуктивної медицини до питання лікування безпліддя.

**Матеріали і методи.** Оцінено етапи введення у медичну практику різних методів передімплантаційної генетичної діагностики, починаючи з періоду 1990-х років та включаючи сучасні біотехнології 2020 року. Вивчено вплив проведення ПГД на результати лікування безпліддя у програмах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ).

**Результати і висновки.** Першою основною метою розвитку ПГД стало саме народження здорових нащадків у пар, що не мали проблем із зачаттям, але могли передати спадкове захворювання своїй дитині. Передімплантаційна генетична діагностика застосовується у репродуктивних технологіях для генетичного аналізу ембріонів до переносу його у порожнину матки та імплантації. Ця технологія вперше була розроблена в кінці 1990 х років, коли використовували ПЛР для визначення статі ембріонів, отриманих від пацієнтів-носіїв X-зчеплених захворювань.

Іншим напрямком застосування передімплантаційного генетичного тестування стало лікування безпліддя. Сучасна демографічна та соціальна ситуація, за якої жінки почали замислюватися над питанням народження дитини у більш зрілому віці, призвела до широкого використання екстракорпорального запліднення як метода зачаття. Проведення ПГД можливо лише у рамках програми ЕКЗ. Для передімплантаційної діагностики необхідно проведення процедури біопсії клітин ембріону з

подальшим виділення ДНК з біопсованого матеріалу. Наразі, можливо виділення ДНК з ембріональних клітин (з бластомерів або клітин трофектодерми). На початку ери ПГД аналіз генетичних порушень в ембріоні проводився з використанням методів молекулярної біології (ПЛР/мультиплексна ПЛР), або за допомогою молекулярно-цитогенетичних методів (флуоресцентна гібридизація *in situ*, FISH). Як показала практика, ці методи мали ряд суттєвих обмежень.

Поява технологій мікрочіпів, такі як порівняльна геномна гібридизація (array-CGH, a-CGH) та кількісна ПЛР (qPCR), дозволили повністю аналізувати каріотип ембріона на передімплантаційному етапі. Одночасний аналіз специфічної генної мутації та скринінг каріотипу ембріону — це ідеальний спосіб збільшити шанси на настання вагітності при використанні ЕКЗ. Однак найбільш сучасним є метод секвенування нового покоління, що передбачає проведення секвенування генома ембріона повністю до моменту його імплантації (next generation sequencing, NGS). В даний час NGS застосовується в ПГД для діагностики певних генних мутацій або хромосомних аберацій. В основі даної технології лежить використання кількісної ПЛР. Завдяки аналізу точної послідовності ДНК виявляється місце мутації, а сама технологія дозволить скоротити час та вартість ПГД.

Передімплантаційна генетична діагностика в даний час використовується в допоміжних репродуктивних технологіях для підвищення частоти настання вагітності завдяки переносу еуплоїдних ембріонів до порожнини матки. Показаннями для застосування ПГД є вік матері (старше 37 років), безуспішне проходження подружжям декількох спроб лікування непліддя методами ЕКЗ, наявність у подружжя спонтанних викиднів в анамнезі, народження у подружжя дитини з генетичним захворюванням та важкий чоловічий фактор безпліддя.

Однак всі існуючі зазначені вище методи ПГД є інвазивними, тобто передбачають безумовне механічне втручання у ембріон з метою вилучення у нього групи клітин для подальшого проведення аналізу. Тому наразі актуальним є питання розробки неінвазивних підходів до ПГД, з використанням продуктів метаболізму ембріонів, які присутні у середовище культивування. Саме рівень цих метаболітів дозволить у перспективі обирати ембріони з найбільш високим потенціалом до імплантації для отримання здорової вагітності.

Наведені у роботі дані підтверджують необхідність проведення передімплантаційної генетичної діагностики ембріонів з метою лікування безпліддя у подружніх пар з чіткими медичними показаннями. Ця процедура не є рутинною, але її застосування за певних умов дозволяє суттєво підвищити шанси на отримання здорової вагітності.