

«Сегодня технологический прорыв в генетике значительно опережает готовность общества принять ее достижения...»



Трофимов Дмитрий Юрьевич — профессор РАН, д. б. н., руководитель Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Опубликовал около 400 научных работ, в том числе 6 монографий, имеет 45 патентов на изобретения. Под его руководством защищены 19 кандидатских и 1 докторская диссертация. Награжден почетной грамотой Минздрава РФ «За заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд», дипломом национальной премии лучшим врачам России «Призвание». Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники.

— **Уважаемый Дмитрий Юрьевич, давайте погрузимся немного в прошлое: когда зарождалась репродуктивная генетика у нас в стране? Кто ее основатели?**

— Лаборатория клинической генетики Центра акушерства и гинекологии основана в 1967 году под руководством профессора Иосифа Соломоновича Розовского. В дальнейшем на протяжении многих лет лабораторию возглавлял профессор Владимир Анатольевич Бахарев. Под его руководством начали применять инвазивные методы пренатальной диагностики хромосомной и генной патологии в I и II триместрах беременности. Совместно с доктором медицинских наук Наталией Александровной Каретниковой в конце 70-х годов он впервые внедрил в широкую практику разработанный в лаборатории метод биопсии ворсин хориона, получивший мировое признание. Наталия Александровна, автор более 160 научных работ, до сих пор работает в нашем Центре.

В 1987 году лаборатория пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней была создана в Санкт-Петербурге на базе НИИ аку-

шерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта. Ее возглавил член-корреспондент РАН Владислав Сергеевич Баранов. В настоящее время лаборатория стала отделом геномной медицины, руководит которым доктор биологических наук Андрей Сергеевич Готов.

Репродуктивная генетика до сих пор не выделена в отдельную научную дисциплину, однако многие аспекты генетики напрямую связаны с решением задач репродукции и планирования семьи, с проблемами наследственных заболеваний в целом и генетически обусловленных нарушений формирования и функционирования репродуктивной системы в частности.

— **Как случилось, что Вы стали заниматься репродуктивной генетикой?**

— По образованию я молекулярный генетик, окончил Московский физико-технический институт, факультет физико-химической биологии. Так сложилось, что почти сразу после окончания института я в основном занимался решением прикладных задач, связанных с внедрением достижений молекулярной генетики в практику. Более

12 лет назад академик РАН Геннадий Тихонович Сухих пригласил меня в Центр для развития молекулярно-генетического направления. Я с удовольствием откликнулся на его предложение и ни разу об этом не пожалел.

— **Что должен знать каждый акушер-гинеколог о наследственных генетических заболеваниях?**

— Есть миф, что если раньше в семье не было генетических заболеваний, то риски рождения больного ребенка отсутствуют. Это не так. Большинство наследственных заболеваний развиваются у детей, родители которых здоровы. Самым распространенным примером являются хромосомные нарушения, связанные с наследованием неправильного числа хромосом. В данном случае от родителей с нормальной генетикой ребенок получает не по две копии каждой из хромосом, а три или одну, при этом основным фактором риска является возраст матери. После 35 лет у женщины резко увеличивается риск рождения ребенка с хромосомными нарушениями.

В нашей стране введен пренатальный комбинированный скрининг на хромосомные нарушения, такие как синдромы

Дауна (трисомия по хромосоме 21), Эдвардса (трисомия по хромосоме 18), Патау (трисомия по хромосоме 13). В настоящее время активно обсуждается введение в практику более современного варианта скрининга, основанного на анализе внеклеточной ДНК плода в крови матери.

Другой пример — моногенные рецессивные заболевания (такие как муковисцидоз, фенилкетонурия, спинальная мышечная атрофия и многие другие), они возникают, если оба родителя являются носителями дефекта в одной из копий одного и того же гена, причем вторая копия данного гена у каждого из них нормальная, и поэтому они здоровы. До тех пор, пока носитель дефектного гена не создаст семью с человеком, у которого тоже одна из копий этого гена повреждена, в семье никто болеть не будет. Как только такая встреча произойдет, то с вероятностью 25% ребенок может унаследовать от родителей обе копии гена с дефектом, что приведет к развитию заболевания. Таким образом, осторожность в отношении генетических заболеваний при планировании беременности должна присутствовать всегда.

В недалеком будущем диагностика наследственных заболеваний будет состоять из полного цикла: преконцепционной (обследование родителей на носительство генетических дефектов при планировании беременности), преимплантационной (в случае применения вспомогательных репродуктивных технологий — ВРТ/ЭКО), пренатальной (во время беременности) и неонатальной (сразу после рождения). При этом неонатальное генетическое обследование сможет служить основой преконцепционной подготовки для следующего поколения. Такой подход позволит достичь максимальной эффективности профилактики и ранней диагностики наследственных заболеваний.

— Сейчас активно развивается преимплантационный генетический скрининг в рамках ЭКО. О каких достижениях в этом направлении можно говорить, как меняется тактика ведения женщин в прегравидарном периоде?

— Преимплантационная диагностика может быть направлена на решение двух принципиально разных задач. Первая — предотвращение переноса эмбрионов с неправильным набором хромосом. Это исследование основано на самых современных генетических

технологиях, но оно относительно простое и не требует длительной подготовки. Генетикам передают несколько клеток той части эмбриона, которая в дальнейшем станет плодовой оболочкой или плацентой. Во время анализа проверяется численный набор хромосом. Если он правильный, эмбрион рекомендуется к переносу, при этом последнее слово всегда остается за эмбриологами и репродуктологами.

Вторая ситуация — работа с семьями с отягощенным наследственным анамнезом. Чаще всего они обращаются к ВРТ, если в семье уже есть один больной ребенок. Может понадобиться достаточно длительное время для обследования обоих родителей и определения генетических нарушений на молекулярном уровне. После этого для каждого конкретного случая индивидуально прорабатывается методика обследования эмбриональных клеток. В данном случае цель диагностики — исключить передачу эмбриону конкретной мутации от родителей. Иногда на это уходит несколько месяцев, что принципиально меняет тактику ведения таких семей в рамках программы ВРТ. К сожалению, врачи и пациенты часто об этом не задумываются, используя одни и те же термины «преимплантационная диагностика» или «преимплантационное тестирование» для обеих описанных ситуаций, что приводит к неправильной оценке временных и финансовых затрат на осуществление диагностики. Чтобы избежать путаницы, согласно новой номенклатуре, после словосочетания «преимплантационное тестирование» используют дополнительные буквы: А — «анеуплоидии» (численные хромосомные нарушения), М — «моногенное заболевание», СП — «структурные перестройки».

— Неинвазивный ДНК-скрининг анеуплоидий плода по крови матери (НИПС) очень хорошо зарекомендовал себя. Скажите, пожалуйста, заменит ли он в ближайшем будущем традиционную УЗИ-диагностику?

— Нет, не заменит, а дополнит. Дело в том, что неинвазивный ДНК-скрининг позволяет эффективно выявлять конкретные генетические аномалии, прежде всего связанные с нарушением числа хромосом. Они встречаются наиболее часто, но в то же время существуют и другие генетические аномалии, а также не связанные с генетикой причины возникновения пороков плода. В ряде случаев с помощью УЗИ и биохимических

маркеров можно с высокой точностью диагностировать эти нарушения.

— На июньском совещании о совершенствовании помощи детям с участием председателя Правительства РФ М.В. Мишустина и министра здравоохранения РФ М.А. Мурашко Вы говорили, что расширение неонатального генетического скрининга — одна из приоритетных задач. Намечены ли реальные шаги на пути ее реализации?

— Да, конечно. Направление, связанное с внедрением в широкую практику методов масс-спектрометрии, курирует главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России Куцев Сергей Иванович. Это большой проект, который разрабатывается уже несколько лет. Его внедрение позволит по профилю биохимических маркеров осуществлять раннюю диагностику более 30 наследственных заболеваний, связанных прежде всего с болезнями обмена веществ. Уже принято решение, что данная программа будет в самое ближайшее время реализована.

Если говорить о современных методах молекулярной генетики, таких как высокопроизводительное секвенирование (NGS), то наш Центр участвует в пилотном проекте по оценке эффективности секвенирования экзона новорожденных с целью раннего выявления максимально широкого спектра наследственных заболеваний. Вероятно, лучшие результаты будут достигнуты при сочетании двух методов: масс-спектрометрии и экзомного секвенирования.

Через год мы планируем подвести предварительные итоги. Надеюсь, что к этому времени станет понятно, насколько новый подход оправдан. С одной стороны, мы получим большой объем дополнительной генетической информации, с другой стороны, это достаточно дорогостоящее исследование. Кроме того, существует большое число нерешенных этических и нормативных вопросов. Очень надеемся, что реализация пилотного проекта, получение конкретных результатов, новые статистические данные, опыт генетического консультирования позволят медицинскому сообществу, государству и обществу продвинуться в их решении.

— Какие направления исследований в возглавляемом Вами институте Вы бы выделили?

— Последние 8 лет специалисты института активно занимались разра-

боткой и внедрением в клиническую практику неинвазивного ДНК-скрининга. С его помощью по крови матери определяют риск наличия анеуплоидий у плода, таких как синдром Дауна, и ряда других нарушений. По результатам проведенных исследований написаны первые российские клинические рекомендации. Работы по этой теме продолжаются.

Я уже упоминал, что мы участвуем в большом проекте, связанном с оценкой возможности применения экзомного секвенирования для ранней диагностики наследственных заболеваний в неонатальном периоде. Кроме того, мы уделяем большое внимание развитию прекоцепционной генетической диагностики, позволяющей выявлять супружеские пары, у которых повышен риск рождения детей с моногенными заболеваниями. Все это позволит таким семьям сделать осознанный выбор: принять риск рождения больного ребенка или обратиться в медицинское учреждение для реализации одного из двух возможных сценариев: программы ВРТ с преимплантационной диагностикой эмбрионов для исключения наследования заболевания; пренатальной генетической диагностики плода на ранних сроках (10–11 недель) с последующим решением вопроса о пролонгировании беременности.

В рамках программ ВРТ активно развивается преимплантационная генетическая диагностика, о которой говорили ранее.

Отдельное направление, которое и у нас, и в мире в настоящее время эволюционирует, — онкогенетика. Она изучает роль генетических факторов в этиологии и патогенезе опухолей. Любое онкологическое заболевание можно назвать генетическим, так как возникновение раковых клеток сопряжено с поломками в их генетическом аппарате. Зная особенности этих поломок, можно подобрать наиболее эффективное лечение, прогнозировать рецидивы.

— Можно ли, используя эти знания, понять, в каких случаях при инфицировании ВПЧ есть риск развития рака шейки матки, яичников?

— К сожалению, за многие годы, несмотря на большое количество научных исследований, какие-то серьезные прорывные достижения в оценке вероятности риска развития онкологических заболеваний при инфицировании ВПЧ отсутствуют. Есть данные, в том числе

полученные в нашей лаборатории, что перспективно анализировать не только сам вирус и его количество, но и то, как на него реагируют клетки эпителия и иммунной системы, например, определяя профиль активности генов в этих клетках. Возможно, в будущем все-таки удастся с помощью подобного комплексного подхода выделить группу риска. К счастью, в подавляющем большинстве случаев само по себе инфицирование ВПЧ не приводит к онкологическим заболеваниям. Однако связанные с ВПЧ риски, безусловно, есть.

— Какие страны лидируют в области генетики репродукции человека?

— Технологическими лидерами являются США и ведущие страны ЕС, но в последние годы очень заметен прогресс Китая. В этой стране есть сочетание двух необходимых ключевых условий: достаточно высокое развитие технологий в связке с научным потенциалом, с одной стороны, и политическая воля, позволяющая оперативно решать вопросы этики и нормативного регулирования, с другой. Как ни странно, именно неурегулированные этические и нормативные проблемы, несмотря на технологическое развитие, зачастую тормозят практическое использование достижений современной науки в западных странах. Одним из ярких примеров является преимплантационное генетическое тестирование, которое долгие годы было в значительной мере ограничено в таких высокотехнологичных странах, как Швейцария и Германия.

«Думаю, что уже в ближайшие пять лет многие из нас узнают, что являются гетерозиготными носителями тех или иных мутаций в генах, связанных с заболеваниями...»

— Что нас ждет в будущем благодаря развитию генетики в медицине репродукции?

— Лет 15–20 назад одной из главных задач в области генетики была разработка методов анализа генома. На расшифровку первого генома ушло десятилетие, работали сотни учреждений, было потрачено несколько миллиардов долларов. Сейчас это достаточно рутинное и доступное по цене исследование. Но теперь вопрос другой — как интерпретировать полученный огромный объем информации и что с ней делать?

До недавнего времени не было инструмента, который бы позволял

эффективно проводить скрининг здоровых людей на носительство поврежденных одной из копий генов, связанных с заболеваниями (гетерозиготное носительство). О том, что супруги являются носителями мутаций, узнавали только после рождения первого больного ребенка. Задача генетиков состояла в том, чтобы помочь избежать повторного рождения больного ребенка в семье. А сейчас мы можем провести диагностику носительства заранее и дать возможность будущим родителям учитывать потенциальные риски при планировании рождения ребенка.

Думаю, что уже в ближайшие пять лет многие из нас узнают, что являются гетерозиготными носителями тех или иных мутаций в генах, связанных с заболеваниями (то, что заболевания не развиваются, обусловлено наличием второй копии гена без ошибок). Осознание и принятие обществом этого факта — чрезвычайно важный для человечества шаг, благодаря которому репродуктивное поведение и программы развития здравоохранения могут измениться в корне.

Сегодня технологический прорыв в генетике значительно опережает готовность общества принять ее достижения, прежде всего из-за нерешенных вопросов в области этики и нормативного регулирования. Правовое поле отстает, мы каждый день с этим сталкиваемся. Как только данный этап будет пройден, благодаря современным технологиям мы сможем эффективно решать поставленные задачи. Останется небольшое количество генетических нарушений,

обусловленных мутациями *de novo* (возникшими случайно), но их будет в разы меньше, чем сейчас.

Если первое десятилетие текущего века — десятилетие технологических прорывов и инновационных решений в области молекулярной генетики, то следующее будет посвящено обсуждению вопросов этики и адаптации социума к возможности получать всеобъемлющую информацию о геноме каждого из нас, что, безусловно, повлияет на многие аспекты развития общества.

Специально для *Doctor.Ru*
Сергеева Е.Б.