

**Ковальова О. М.,
Микитенко Д. О.**

**МЕДИЧНІ ТА ЕТИЧНІ АСПЕКТИ
ГЕНЕТИЧНОГО ТЕСТУВАННЯ
І КОНСУЛЬТУВАННЯ**

**КИЇВ
2020**

УДК 616 – 07: 57. 088.7 (02)

К 56

Рекомендовано до друку Вченою радою Міжнародного науково-технічного університету імені академіка Юрія Бугая (протокол № 07/1920 від 22 травня 2020 р.).

Рецензенти

Линчак О. В. – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник лабораторії генетичної епідеміології Державної установи «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва Національної академії медичних наук України»;

Федота О. М. – доктор біологічних наук, професор, професор кафедри акушерства і гінекології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна;

Біляєв С. Г. – доктор медичних наук, професор кафедри генетики, акушерства, гінекології та медицини плода, Харківська медична академія післядипломної освіти;

Чащин М. О. – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, директор Державної установи "Науковий центр з медико-біотехнічних проблем НАН України", заступник голови Комітету з питань біоетики при Президії НАН України.

Ковальова О. М., Микитенко Д. О.

К 56 Медичні та етичні аспекти генетичного тестування і консультивання: монографія / О. М. Ковальова, Д. О. Микитенко. – Київ: Міжнародний науково-технічний університет імені академіка Юрія Бугая: Вид-во ФОП Вишемирський В. С., 2020. – 194 с.

ISBN 978-617-7783-84-7

Монографію присвячено актуальним питанням медичної генетики з акцентом на виявлення спадкової патології на ранніх стадіях розвитку людини. Наукове видання складається з трьох розділів, перший із яких в історичному аспекті подає факти провідних подій біології, що були основою подальшого створення медичної генетики та її важливої, у практичному сенсі, галузі – пренатальної діагностики. Наведено основні методи дослідження у медичній генетиці, визначено їх інформативну цінність. Послідовно, у другому розділі, висвітлено сучасну методологію та базові засади пренатального і преімплантаційного тестування, що дозволяє виявити аномалії розвитку плода в різні терміни вагітності та у ембріона на стадії проведення процедур допоміжних репродуктивних технологій. У заключному розділі дослідниками суттєва увага приділяється етичним аспектам медико-генетичного тестування та консультивання. У підрозділі, який присвячено пренатальній гендерній селекції людини, авторами деталізовано і розкрито основні психологічні та соціальні проблеми у цій площині.

Наукове видання має за мету підвищення обізнаності в галузі медичної генетики та біоетики викладачів, аспірантів і студентів медичних факультетів закладів вищої освіти, лікарів-інтернів, лікарів-генетиків, сімейних лікарів, репродуктологів, акушерів-гінекологів, педіатрів, а також суб'єктів управління різного рівня, які опікуються вирішенням медичних та етичних проблем генетичного тестування і консультивання.

УДК 616 – 07: 57. 088.7 (02)

ISBN 978-617-7783-84-7

© О. М. Ковальова, 2020.

© Д. О. Микитенко, 2020.

© МНТУ, ХНМУ, 2020.

© ФОП Вишемирський В. С., 2020

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	4
РОЗДІЛ I МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА ЯК ГАЛУЗЬ СУЧАСНОЇ ПРАКТИКИ	7
1. 1. Історія видатних досягнень у біології	7
1. 2. Етапи становлення медичної генетики	13
1. 3. Сучасні методи дослідження у медичній генетиці	17
1. 4. Система класифікації спадкових хвороб.....	30
Перелік використаних джерел до Розділу I	45
РОЗДІЛ II ПРЕНАТАЛЬНЕ ТА ПРЕІМПЛАНТАЦІЙНЕ ГЕНЕТИЧНЕ ТЕСТУВАННЯ	47
2. 1. Методологія пренатального генетичного тестування	47
2. 2. Методологічні засади преімплантаційної генетичної діагностики та скринінгу	61
Перелік використаних джерел до Розділу II	90
РОЗДІЛ III БІОЕТИКА В СИСТЕМІ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ .	97
3. 1. Імплементация етичних та правових принципів у медичну генетику.....	97
3. 2. Деонтологічна концепція медико-генетичного консультування.....	114
3. 3. Етичні аспекти пренатального генетичного тестування та консультування.....	154
3. 4. Психологічні та соціальні питання пренатальної гендерної селекції	173
Перелік використаних джерел до Розділу III	182
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	191
ПІСЛЯМОВА	192

ПЕРЕДМОВА

Вважаємо за доцільне визнати, що оптимізація організації охорони здоров'я та підвищення якості надання медичних послуг є актуальною проблемою у всьому світі, зокрема в Україні. Це обумовлено тим, що існує безліч інфекційних та неінфекційних захворювань людей, які мають різноманітні етіологічні витоки. Серед цих найбільш вагомих причинних факторів слід зазначити – порушення генетичних структур, що призведе до появи патологічних станів не тільки у конкретної особи, а також у її нащадків. Цілком логічно, що була створена нова галузь науки та практичної діяльності – медична генетика, мета якої полягає в встановленні діагнозу, прогнозу, подальшої тактики ведення хворого, визначення ризику для членів родини.

В монографії подано, детально охарактеризовано та формалізовано існуючу систему класифікації спадкових захворювань із описом клінічних характеристик найбільш поширеної патології.

Засвідчимо, що специфіка спадкових хвороб полягає у тому, що вони можуть клінічно проявляти себе у різні вікові періоди життєдіяльності людини, характеризуються прогресуючим перебігом із формуванням тяжких соматичних та психічних ускладнень і, зазвичай, завершуються інвалідністю та передчасною смертю. При цьому, для більшості цих хвороб відсутні патогенетично обґрунтовані методи лікування, можлива лише корекція симптомів та соціальна адаптація. Новітні досягнення науки, такі як генна терапія з редагуванням гена, спрямовані на ефективне лікування генетичних хвороб, але ці технології знаходяться ще на стадії експериментальних розробок і потребують подальшого суттєвого й системного удосконалення.

Дієвий належний супровід хворих із спадковими захворюваннями – превентивний, діагностичний, терапевтичний та реабілітаційний здійснюють лікарі медико-генетичних консультацій. В умовах спеціалізованої допомоги, при наявності сучасних методів дослідження з залученням сімейного анамнезу, оцінці фенотипу, додаткових біохімічних методів, вивчення каріотипу, молекулярних характеристик, секвенуванні геному можливо встановити правильний діагноз. Разом із тим, слід пам'ятати і про те, що при виявленні спадкової патології у пробанда та при наявності рекурентного ризику у членів його

родини виникає психологічний дистрес, що необхідно враховувати лікарю-генетику. Етика є необхідною складовою практичної діяльності в кожній галузі медицини, але найбільш важливе значення вона має як незмінний компонент медичної генетики. Це ставить лікаря-генетика перед необхідністю володіти не тільки професійними знаннями на високому рівні, але й відчувати та втілювати моральну відповідальність за долю хворого. Поряд із цим, слід звернути увагу, що в історичному аспекті в сфері медичної генетики виникали та продовжують накопичуватися дискусійні питання, які ще не отримали однозначної відповіді.

Більшість із цих етичних проблем, що репрезентовано у науковому виданні, з'ясовано й розкрито у площині загальної медицини і стосуються таких компонентів діяльності лікаря, як права пацієнта, конфіденційність медичної інформації, доктрина інформованої згоди. Представлено історично сформовану інтерпретацію та змістовність термінів і понять, зокрема: репродуктивна автономія, директивне і не директивне консультування, проміжне консультування та інші. Засвідчено, описано роль генетичного тестування в системі сталого розвитку сучасної біоетики.

Найбільш болючі теми виникають на заключному етапі генетичного обстеження – підтвердження діагнозу та спілкування з хворим. З цього, лікар-генетик повинен знати, вміти і використовувати принципи не директивного, директивного, проміжного й нейтрального консультування, а також і враховувати їх переваги та недоліки. Обов'язки лікаря-генетика – не просто оголошувати вердикт, а втілювати психологічну підтримку хворого в унікальній ситуації, у разі наявності спадкової хвороби, а також вирішувати правові питання відповідно до міжнародних та національних регламентуючих документів.

Видатним досягненням медицини слід вважати – визначення внеску генетичних чинників в формування безпліддя загалом та репродуктивних втрат зокрема. Завдяки сучасним методам дослідження, генетики отримали можливість здійснювати пренатальну діагностику, що забезпечує виявлення у плода широкого спектру спадкових захворювань та хромосомних аберацій.

Генетичні методики інтегруються з допоміжними репродуктивними технологіями, значно підвищують діагностичну спроможність виявлення генетично обумовлених аномалій ембріона. Разом із тим, при проведенні дородової

діагностики перед лікарем-генетиком виникають складні етичні ситуації з неоднозначною інтерпретацією. Деякі методи інвазійного обстеження становлять загрозу для цілісності і життя ембріона та плода, які тестуються. Встановлення, у процесі преімплантаційного тестування, патології ембріона спонукає до дискусії, зокрема, у площині – чи доцільно його перенести в порожнину матки? Виявлення невиліковного генетичного захворювання, при дородовій діагностиці, стає підґрунтям задля, так званого, селективного аборту, відношення до якого, впродовж тривалого часу, є джерелом дебатів із боку медиків, філософів, теологів, біоетиків та інших.

Велике занепокоєння викликають дослідження геному людини в зв'язку з тим, що їх результати містять вагому наукову інформацію, а, за певних обставин, можуть бути й основою соціальної дискримінації. Як, у цих випадках, дотримуватися принципів поважання прав, автономії, збереження лікарської таємниці? В останні роки, завдяки досягненням науки, з'явилася можливість визначати стать майбутньої людини ще на стадії доімплантаційного ембріона, що стало запорукою щодо створення стратегії елімінації спадкових хвороб, зчеплених зі статтю. Але, окрім медичних показань, технологія вибору дитини певної статі до пологів застосовується у деяких випадках без спеціального медичного обґрунтування. І, ця проблема потребує критичного осмислення в плані ставлення до людини як соціокультурної цінності.

Таким чином, досягнення медичної генетики значно підвищили рівень медицини, у цілому. Поряд із цим, нагальним є постійне удосконалення методів профілактики та оцінки генетичного тягаря серед населення, запровадження функціональної моделі системи медико-генетичного моніторингу задля ефективного спостереження за генетично зумовленими розладами.

Монографія містить репрезентацію новітніх генетичних технологій щодо впровадження пренатальної діагностики, надає їм медичну, моральну та соціальну оцінку

Автори наукового видання поставили за мету підвищення рівня обізнаності викладачів, студентів, аспірантів, лікарів первинної ланки охорони здоров'я, лікарів-генетиків, репродуктологів, акушерів-гінекологів, також лікарів інших спеціальностей, у галузі медичної генетики з акцентом на пренатальну діагностику та медико-генетичне консультування у комплексі з детальним описом і урахуванням найбільш актуальних етично-правових питань медичного втручання.

РОЗДІЛ I

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА ЯК ГАЛУЗЬ СУЧАСНОЇ ПРАКТИКИ

1. 1. Історія видатних досягнень у біології

Слід визнати, що базисними одиницями та будівельними блоками життя є клітини. Дослідження клітин почалося вперше три століття потому з створення та постійного вдосконалення пристрою, який було названо мікроскопом. Значний внесок в ці відкриття зробив англійський учений-енциклопедист Р. Гук, який перший, зокрема, у 1665 році, почав використовувати лінзи з метою вивчення тонких зрізів, що надало йому можливість спостерігати структуру рослин – кропу, моркви, бузини. Разом із тим, дослідник отримав зображення таких об'єктів, як око мухи, комара і його личинки, крило бджоли та інші. Свої спостереження науковець узагальнив в науковій роботі «Мікрографія» (Micrographia), в якій наведено малюнки, отримані за допомогою мікроскопа. Було показано клітинну будову пробкового дерева, описано «маленький бокс», до яких Р. Гук вперше застосував термін «клітина».

Визнаємо, що у 1674 нідерландський натураліст А. Ван Левенгук удосконалює мікроскоп і досліджує структуру різних форм живої природи. Відкриття Р. Гука та А. ван Левенгука відіграли важливу роль у науковій революції та створили підґрунтя для клітинної концепції в біології. Так, зокрема, у 1839 році клітинна теорія отримала підтримку завдяки науковим роботам двох вчених М. Шлейдена, Т. Швана, які зробили висновок, що всі елементи живих істот складаються з клітин, які містять ядра. А, у 1855 році науковець Р. Вірхов наголосив “*Omnis cellula e cellula*”: «кожна клітина походить із іншої подібної клітини». Відтак, клітинна теорія стає фундаментом біології, продовжуються дослідження клітин та їх функції.

Необхідно признати, що «батьком» генетики» вважають чеського натураліста, дослідника Г. Менделя, який у 1856 році

при вивченні гібридизації сортів гороху, застосувавши статистичні методи для аналізу результатів, встановив, що існують певний перелік факторів, які передаються у незмінному вигляді до наступних поколінь із характерними кількісними закономірностями успадкування, таким чином відкрив базисні принципи генетики. А, вже у 1865 році дослідником видано наукову працю "Досліди над рослинними гібридами". Згодом, закони спадковості, встановлені Г. Менделем, довели їхній універсальний характер. У 1900 році ботаніки, які проводили досліди по гібридизації рослин а, саме, голландаець Г. де Фріз, німець К. Корренс та австріець Е. Чермак, незалежно один від одного, підтвердили результати, які були отримані Г. Менделем та вдруге відкрили та описали закони спадковості.

І, вже у 1900 році були ідентифіковані хромосоми як кольорові тільця в ядрах, які здатні подвоюватися та розділятися перед клітинним розподілом. Так, у 1900 році У. Сеттон висловив думку про те, що хромосоми несуть спадкову інформацію і у монографії "Chromosomal theory of heredity" запропонував хромосомну теорію генетики. Поряд із цим, Т. Бовері (1902–1907 рр.) і Е. Вільсон (1902–1907 рр.) встановили та визнали щільність зв'язку між законами спадковості Г. Менделем та розподілом хромосом в процесі клітинного поділу (мітоз) та (мейоз). Вони довели, що у частках хромосом знаходяться одиниці, які контролюють спадкові ознаки.

Надалі, у 1909 році, ботанік із Данії В. Йоганнсен змінив термін, який визначав та ідентифікував основну одиницю спадковості в якості такого поняття, як ген і, відповідно, в якості фактору, що відповідає за трансмісію біологічної передачі певної ознаки задля пояснення спостережень, які були зроблені Г. Менделем. Альтернативні форми гена, які визначають його прояви, найменували – алелями. А, всі наші гени, разом позначаються в якості поняття - «геном». При цьому, В. Йоганнсен запропонував до наукового обігу таке поняття «популяція» як – група організмів одного виду, яка проживає та розмножується на обмеженій території, а також визначив змістовність термінів «генотип» та «фенотип». Автором названої наукової дисципліни «генетика» є англійський натураліст В. Бетсон.

Новий етап у розвитку такої галузі медичної науки та практики, як генетика, пов'язаний із ім'ям і здобутками видатного американського генетика-дослідника Т. Н. Моргана та його учнів. Так, зокрема, у 1913 році, за результатами досліджень на дрозофілах, вони встановили і засвідчили, що гени знаходяться в хромосомах у лінійному порядку, утворюючи групи зчеплення, кількість яких відповідає числу пар гомологічних хромосом. І, вже у 1915 році було видано монографію Т. Н. Моргана під назвою «Mechanism of Mendelian Inheritance», в якій надається ґрунтовне пояснення механізму успадкування ознак, яку й описав, раніше, Г. Мендель. Зокрема, у 1911 – 1915 роках – у лабораторії Т. Н. Моргана, його співробітником і наслідником А. Стюртевантом (A. Sturtevant), було створено першу генетичну карту дрозофіли, що стало стартом імплементації в 1990 році міжнародної кооперативної наукової програми «The Human Genome Project», завданням якої і було створення генетичної карти та пояснення функції усіх генів людини.

Слід вказати і на те, що у 1941 році Дж. Бідл та Е. Татум показали і підтвердили, що мутація гена викликає дефект певного метаболічного процесу. Таким чином, вони визнали і засвідчили про те, що існує взаємозв'язок між геном і ферментами. Дослідники запропонували до наукового обігу вихідні положення теорії «один ген – один фермент», яка, пізніше, була змінена на «один ген – один поліпептид». Згідно з домінантами цієї теорії, кожний ген контролює одну реакцію біохімічних перетворень, які лежать в основі прояву внутрішньої або зовнішньої ознаки певного організму. Ця теорія відіграла важливу роль у визначенні природи самого гена на метаболічному рівні, як вихідного елемента спадкової інформації.

І, у тих же 40-х роках ХХ сторіччя починається ера молекулярної генетики. Базою для розвитку цього напрямку стало відкриття хіміком із Швейцарії І. Ф. Мішером у 1869 році загадкової субстанції зі сильними кислими властивостями в клітинах гною із лейкоцитів і сперматозоїдах лосося. Вчений надав їй назву нуклеїн, який виявився тісно пов'язаним із основною білковоподібною речовиною, яку І. Ф. Мішер у 1872 році відділив від нуклеїну і назвав протаміном. У 1889 році.

Р. Альтман вводить такий термін як "нуклеїнова кислота", яка, у наш час, має назву дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК) та розглядається як молекула життя. Поряд із цим, у 1924 році Р. Фельген розробив методи цитологічного розпізнавання ДНК і рибонуклеїнової кислоти (РНК). Він довів, за допомогою цитологічного дослідження, що ДНК локалізується в ядрах клітин, а РНК – у цитоплазмі. А, у 1934 році Т. Касперссон посвідчив про існування зв'язку молекул ДНК із хромосомами.

За десять років потому, у 1944 – 1945 роках, була визнана роль ДНК у передачі спадкової інформації. ДНК розглядається як генетичний код для протеїнів. Основна роль ДНК у клітинах довготривале зберігання інформації про структуру РНК і білків. ДНК забезпечує передачу з покоління в покоління і реалізацію генетичної програми розвитку й функціонування живих організмів.

Надалі, у 1953 році відбулася видатна подія в біології розшифрування структури ДНК дослідниками американцем Д. Уотсоном і англійцем Ф. Кріком. Спираючись на дослідження генетиків та біохіміків і даних рентгеноструктурного аналізу вони створили модель ДНК у формі подвійної спіралі. Побудована Д. Уотсоном та Ф. Кріком модель ДНК пояснює біологічну функцію цієї субстанції, здатність до само подвоєння генетичного матеріалу, сталого збереження в клітинах у наступних поколіннях. За видатний внесок в науку і відкриття Ф. Кріку, Д. Уотсону та М. Уілкінсу була присуджена Нобелівська премія з фізіології і медицини у 1962 року. У наступні роки, відкриття стосовно структури ДНК, знайшли експериментальне підтвердження: було розшифровано генетичний код і механізм його дії в процесі синтезу білка. Так, зокрема, у 1961 році була обґрунтована й описана теорія про триплетність генетичного коду. Американські вчені М. Ніренберг і Д. Маттеї довели, що триплет нуклеотидів УУУ кодує амінокислоту фенілаланін.

Трохи пізніше, вже у 1968 році вперше зі штамів *Escherichia coli* були виділені рестрикційні ендонуклеази або рестриктази — це унікальні ферменти бактерій, що розрізають подвійну спіраль ДНК у специфічних ділянках (сайтах пізнавання). За відкриття рестрикційних ендонуклеаз Д. Натансу, В. Арберу і Г. Сміту у 1978 році була присуджена Нобелівська премія з фізіології і

медицини. Це відкриття проклало шлях до розробки методів конструювання рекомбінантної ДНК та стало науковим фундаментом генної інженерії.

Видатні відкриття у біології продовжуються і до нашого часу. Так, зокрема, підсумком попередніх та майбутніх науково-прикладних надбань, стало поглиблення базових положень генетики – науки про закономірності спадковості та мінливості організмів, яка має величезне наукове та практичне значення для всіх галузей вивчення живих істот, так званої, науки про життя. З сучасних позицій представлено визначення гена як базової фізичної та функціональної одиниці спадковості. Згідно визначенню експертів міжнародної організації, яка регламентує генетичну номенклатуру (the Human Genome Nomenclature Organisation), ген – це «сегмент ДНК, що вносить вклад в фенотип/функцію. У разі відсутності функції характеристикою гену є послідовність, транскрипція або гомологія». Слід признати, що ген має специфічну послідовність нуклеотидів, які кодують інструкції для продукції протеїнів. В разі зміни генів виникають порушення функціональних властивостей протеїнів, а результатом стають генетичні аномалії.

Фундаментальні досягнення другої половини ХХ століття та початку ХХІ століття значно збагатили вихідні положення та прикладні технологічні засади медичної генетики. Кількісні методи сегрегаційної оцінки на основі генеалогічного дослідження, що мають давні історичні джерела, були доповнені найбільшими відкриттями у цій сфері – хромосомним аналізом, генним картуванням і докладною розшифровкою структури ДНК хромосом, створенням рекомбінантних організмів. Сучасні технологічні та методологічні прийоми у медичній генетиці зумовили появу нового терміну – *омікс (omics)* - це домен знань, що включає геноміку, епігеноміку, транскриптоміку, протеоміку і метаболоміку. Тож, омікс – представляє собою загальний феномен, який надає більш поширене, деталізоване та точне уявлення про молекулярну структуру організму, детальне й вичерпне обґрунтування структури і функції молекул, що приймають участь в генетичному процесі, таким чином – має провідну роль у поясненні цих процесів¹.

¹ (Arnett D. K. S., Claas. A., 2018).

Геноміка – це наука про структуру та функцію всіх комплементів ДНК, включаючи вивчення варіабельності в різних клітинах одного організму, організацію та функціонування геномів живих організмів. Поява геноміки у 90-х роках ХХ сторіччя стала можливою завдяки впровадженню і застосуванню високопродуктивних методів ефективного секвенування ДНК та біо-інформатики, які дозволили дослідникам аналізувати не лише окремі короткі послідовності нуклеотидів, як це було раніше, а й здійснювати масштабні проекти з прочитання та аналізу всієї сукупної ДНК певного виду. Генетика, навпроти, вивчає індивідуальні гени. Наразі геноміка вважається однією з найбільш передових галузей біології та медицини.

Епігеноміка розглядає механізми, які впливають на експресію генів і не визначаються послідовністю нуклеотидів у ДНК. Дія епігеному на геном відбувається різними способами. Слід признати, що епігенетичні механізми включають метилування ДНК та пост-трансляційну модифікацію гістону, а також механізми з включенням мікро-РНК. Важлива епігенетична модифікація відбувається на ембріональній, фетальній стадії, а також і пізніше, під час розвитку певного організму. Вчені в галузі епігеноміки досліджують знаходження хімічних маркерів на геномі та їх функції. У зв'язку з тим, що епігеном взаємодіє з зовнішнім середовищем, вивчення метилування і модифікації гістону надає надію на динамічне визначення патофізіології хвороби та може, потенційно, привести до відкриття нових терапевтичних цілей. Інформація стосовно епігенетичного коду допоможе лікарям, у майбутньому, діагностувати захворювання та контролювати процес лікування.

Транскриптоміка має за мету вивчення транскриптому – сукупності усіх РНК-транскриптів організму, ідентифікацію та кількісне визначення їх, включаючи потенційних месенджерів, рибосомальних регуляторів РНК, що продукуються організмом за певних специфічних умов². Початком транскриптоміки вважають 90-і роки попереднього століття, коли були запропоновані транскриптомні технології для вивчення експресії генів. У наш час – використовуються два базових метода: мікро-

² (Arnett D. K. S., Claas A., 2018).

чіпи, які дозволяють виявляти наявність та кількість певних транскриптів, і секвенування РНК (РНК-Seq). На їх підставі можна зробити висновок щодо рівня експресії досліджуваних генів у клітинах тканин за різних умов. Таким чином, досліджуються, розкриваються й описуються регуляторні механізми, відповідальні за експресію гена, а це дуже важливо для розкриття молекулярних витоків захворювань людини. За допомогою методики секвенування РНК-Seq удосконалюється клінічна діагностика імунних порушень, що дає можливість контролювати перебіг інфекційних захворювань та індивідуалізувати стратегію лікування³.

Протеоміка представляє собою науку про вимірювання рівня білків або пептидів, які виробляються або модифікуються біологічними системами організму (клітини, тканини, органи, біологічна рідина, організм, у цілому). Для реалізації цих процесів застосовується набір лабораторних досліджень: двовимірний гель-електрофорез, хроматографія, мас-спектрометрія, методики з використанням ізотопів, методики вимірювання білків, мікросателітів тощо.

Метаболоміка досліджує ендогенні та екзогенні малі молекули (50-1500 Da), які є субстратом і продуктом метаболічних процесів. Метабол – це агрегація всіх метаболітів у біологічних системах. Прикладом таких метаболітів є амінокислоти, жирні кислоти, ліпіди, вуглеводи, фенольні сполуки та інші. Відповідно до свідчень The Human Metabolome Database, налічується більше ніж 114 100 субстанцій⁴.

1. 2. Етапи становлення медичної генетики

Вважаємо за необхідне признати, що генетика виникла як окремий розділ біології завдяки відкриттю Г. Менделя та революційних досягнень у цій площині у подальший період. Встановлено і визнано, що гени є обов'язковим компонентом усіх клітин та містять інструкцію, яка передається із покоління в покоління, забезпечуючи виживання видів. Генетика та її досягнення мають суттєве значення не лише для біології, а й для медицини, конкретної людини, оскільки, гени відповідають за

³ (Byron S. A., Van Keuren-Jensen K. R., Engelthaler D. M. et al. 2016, Proserpio V., Mahata B. 2016, Suzuki S., Horinouchi T., Furusawa C., 2014).

⁴ (Arnett D. K. S., Claas A. 2018).

колір шкіри, зріст, будову тіла та багато інших показників антропометричного поліморфізму. Разом із цілком очевидними параметрами, існують також і «внутрішні», такі як варіації груп крові, імунної системи, функціональний стан серця, нирок, печінки та інших органів.

Щодо історичної площини, то генетика усе ширше асимілювалась із проблемами людства та цілком логічно, що виникла самостійна галузь знань – медична генетика, у витоків якої стояли спостережливі лікарі, які виявляли патологічні зовнішні ознаки у конкретної особи та проводили спостереження за членами їх родин. Генетичний дизморфізм знайшов відображення ще й у картинах митців, описах письменників у художніх творах. Безумовно, пізнавальне значення для дослідників мали сімейні родоводи, в яких відображались специфічні відхилення стану здоров'я у деяких членів сім'ї та успадкування цих змін родичами. Саме цей напрям і став основою сучасного генеалогічного методу, а в зв'язку з тим, що ведення родоводу та відображення членів сім'ї було характерно, в основному, для аристократів, то й саме вони вважаються «першими генетиками» та засновниками відображення фенотипу пробанда, простеження характеру успадкування різних станів певних ознак у ряді поколінь із метою встановлення загального походження. У їхніх родинах, зазвичай, складалися докладні родоводи.

Так, наприклад, у сімейства Темпл-Наджет-Бриджес-Чандос-Гренвиллей, всього-на-всього, «п'яти- ствольне» прізвище, але на їхньому гербі – 719 символів, і кожний вказує на генетичний зв'язок із іншою лінією успадкування. Зокрема, прізвище Габсбургів і прикраса верху їхнього гербового щита – сокіл, пронизують сімсотлітню історію королівських династій Європи. Ті, хто його успадковував, обов'язково здобував і ще дещо – ген, який і обумовлював появу висунутої вперед та гіпертрофованої нижньої щелепи - «габсбурзьку губу», що заважала нормально розжовувати їжу (наведено на рис. 1.1). Появу такої «губи» пов'язують із інбридингом, тобто, близькоспорідненими шлюбами.

Знамениту «губу» легко помітити і, зокрема, на портреті володаря Священної Римської імперії 1450 року, не менш помітна вона була й в іспанській королівській династії яких-небудь сто років тому.



Рисунок 1.1 – Хуан Карреньо де Миранда.
Портрет короля Іспанії Карла II (06.11.1661 – 01.11.1700 рр.)

Для королівських династій характерними є й інші спадкові захворювання. Так, у 1998 році англійським видавництвом було видано книгу Дж. Рєля, М. Уоррена і Д. Ханта «Багряна таємниця. Гени, божевілля і королівські дома Європи». У цій монографії подається опис історії хвороби, зокрема, короля Англії Георга III, у якого були наступний перелік симптомів: абдомінальний біль, підвищення чутливість шкіри до сонячного світла, поява на ній виразок і рубців, крововиливи на слизовій оболонці рота, порушення психіки (рис. 1.2).



Рисунок 1.2 – Король Англії Георг III

Такі клінічні прояви були відмічені й у королеви Шотландії, які вона передала своєму сину – королю Англії – Джеймсу. Члени королівської родини мали генетичне захворювання – порфірію, яка характеризується порушенням пігментного метаболізму, підвищеним змістом у крові порфіринів, що призводить до фотосенсибілізації, змін у поведінці, збудженню, конвульсіям тощо. Так, слід мати на увазі, що, у наш час, порфірія реєструється на півночі Європи, де її поширеність складає 7 – 12 випадків на 100.000 населення.

Прикладом генетичної хвороби, яка простежується у королівських династіях Європи, є гемофілія, що характеризується успадкуванням, зчепленим зі статтю – кондукторами є жінки, а хворіють – чоловіки. Якщо звернутися вглиб століть, перше згадування про гемофілію є вже у Талмуді. Відоме це захворювання в Європі завдяки історичним матеріалам стосовно англійської королеви Вікторії, яка передала гемофілію своїм дочкам Алісії та Беатрисі і, відповідно, сину Леопольду, яким помер від кровотечі у віці 30 років.

У подальшому, гемофілія поширилася і серед королівських осіб Іспанії, Німеччини та Росії. Серед «відомих» хворих на гемофілію слід вказати і на сина царя Миколи II – царевича Олексія, який отримав цю хворобу від матері, яка була онукою королеви Вікторії.

Зазначимо, що генеалогічний метод знайшов своє підтвердження і при популяційному дослідженні. Сучасна популяція походить від невеликої стартової групи – ефект родоначальника і будь-яка родина успадковує якусь генетичну інформацію. Іноді помилки в цьому поколінні, генетичні дефекти, виявляються єдиним показником загального походження. Наприклад, у Франції розповсюджений один із видів дитячої сліпоти – успадкована глаукома. Ретельне дослідження записів у метричних книгах засвідчило, що більше половини хворих – прямі нащадки єдиної подружньої пари, яка проживала неподалік від Кале у п'ятнадцятому столітті.

Як правило, при багатьох спадкових хворобах є аномалії у зовнішньому вигляді людини, вони настільки своєрідні, що привертають на себе увагу задовго до клінічного опису. Так, зокрема, у Веласкеса є портрет ахондропластичного карлика; у Каїрському музеї експонується статуетка, яка зображує трьох

хворих із ахондроплазією. Синдактилія простежена в Англії більш ніж на п'яти поколіннях графа Шрюсбери. Так, зокрема, на фронтоні собору Паризької богоматері відтворені фігури, які зображують типових хворих із мукополісахаридозом (гарголізм). Для цих хворих характерною є виродлива статура, множинні пороки внутрішніх органів і очей, що обумовлено спадковим порушенням вуглеводного обміну.

Певним чином підсумовуючи вище приведене, необхідно визнати, що сучасна генетика, а особливо генетика людини, у наш час є однією з найбільш розвинених галузей науки, яка стрімко набуває нові наукові надбання, що втілюються у практичну діяльність закладів охорони здоров'я. Імплементация досягнень генетики в медицину базується на застосуванні та врахуванні методології досліджень, деякі з яких, мають давні історичні витоки, перманентно удосконалюються з часом, з'являються сучасні методи пошуку дефектних генів, визначення характеру успадкування патології та молекулярної основи експресії гена.

1. 3. Сучасні методи дослідження у медичній генетиці

Нагальним є визнати, що розвиток сучасної медицини характеризується неухильно зростаючим застосуванням нових генетичних методів. Насамперед, це обумовлено тим, що процеси росту, розвитку організму, як пренатальний, так і постнатальний, являють собою реалізацію у певних умовах середовища генетичної програми, успадкованої від батьків. Характерна сучасна тенденція – це зростання ваги генетично обумовлених захворювань у спектрі патології людини. Доведено, що більша частина захворювань мають генетичні джерела і виникають внаслідок взаємодії між унікальним генетичним набором та негативними факторами середовища. Разом із тим, при деяких патологічних станах, генетичний компонент настільки переважає, що його експресія не потребує впливу надмірних факторів оточуючого середовища.

Такі захворювання позначаються таким терміном як генетичні порушення. Слід визнати, що молекулярна база експресії гена полягає у трансмісії від батьків до нащадків ДНК, яка представляє собою лінійний полімер, послідовність якого визначає характеристику амінокислот кожного протеїну в

організмі. Внаслідок того, що протеїни є клітинними молекулами, структура яких кодується генами, мутація у генах призводить до негативних ефектів, що проявляється трансформацією структури ензимів, структурних протеїнів та регуляторних протеїнів. Тож, задля вирішенні теоретичних і практичних генетичних проблем, залежно від рівня організації живої матерії (популяційно-видовий, організменний, клітинний, молекулярний), вчені застосовують і відповідні методи досліджень. Генетичні дослідження провадять у декількох основних напрямках, зокрема, це:

- вивчення генетичних процесів, які відбуваються в популяціях організмів;

- дослідження залежності проявів спадкової інформації у фенотипі від певних умов довкілля;

- встановлення причин зміни спадкової інформації та механізмів їх виникнення;

- вивчення матеріальних носіїв спадкової інформації — генів, а також і закономірностей її зберігання та передачі нащадкам.

До методів медичної генетики відносять наступні: генеалогічний, біохімічний, цитологічний, молекулярний, імунологічний. Знаменний вплив на розвиток медичної генетики зробили результати хромосомного вивчення, генного картування і секвенування ДНК.

Генеалогічне дослідження провадиться шляхом опитування задля отримання інформації щодо стану здоров'я людини, так званого, пробанда, стосовно якого проводиться генетичне дослідження. Необхідною умовою реалізації цього методу є з'ясування сімейного анамнезу, наявність подібної патології серед родичів обстеженого. Необхідно отримати відомості також і про попереднє обстеження, лікування, як амбулаторно, так і в стаціонарі. Важливим етапом встановлення діагнозу є оцінка фенотипу пробанда і членів його родини. Якщо члени родини не доступні, то вивчають їх фотографії. Лікар повинен звернути увагу на будову тіла обстеженого, риси його обличчя, стан кістково-м'язової системи, поведінку та інші характеристики, оскільки більшість спадкових захворювань асоціюється з різними стигмами дисембріогенезу, затримкою фізичного та розумового розвитку.

Таким чином, визнаємо, що у медичній генетиці генеалогічний метод посідає значне місце, мета якого – виявлення менделюючої ознаки у родині і типу спадкування. За його допомогою встановлюють генотип особи та вираховують ймовірність прояву певної ознаки у майбутніх нащадків. Генеалогічний метод знайшов практичне застосування також і при дослідженні лікарями хворих із застосуванням його огляду та виявлення відхилень у зовнішньому вигляді, які настільки є специфічними, що дозволяють описати їх у формі синдромів та нозологічних форм.

Синдром Елерса-Данлоса описано на початку ХХ століття двома дерматологами Е. Елерсом із Данії та А. О. Данлосом із Франції. Встановлено, що синдром Елерса-Данлоса зустрічається, принаймні, у однієї з 5000 осіб у всьому світі. Синдром відноситься до спадкової патології синтезу колагену тканини, проявляється хронічними болями в суглобах, «гіпереластичністю» шкіри, гіпермобільністю суглобів (рис. 1.3, "а" і "б"), у подальшому, можливим розвитком розшарування та розриву аорти, що, зазвичай, приводить до передчасної смерті хворого.



а



б

Рисунок 1.3 – "а" та "б" - Хворий із синдромом Елерса-Данлоса

Так, зокрема, французький художник Тулуз Лотрек (Toulouse-Lautrec) також мав генетичне захворювання (*синдром Тулуза Лотрека*), що проявлялось дефектами мінерального метаболізму з зовнішніми проявами – ахондроплазія, остеопетроз, недосконалий остеогенез (рис. 1.4).



Рисунок 1.4 – Художник Тулуз Лотрек

Прогерія – це надзвичайно рідкісне захворювання, що зустрічається в одному випадку на 8 мільйонів, носить і іншу назву – «хвороба прискороеного старіння» (рис. 1.5). Тривалість життя цих хворих дорівнює 13 років, деякі з них живуть лише до 20-літнього віку. При цьому, для всіх цих хворих притаманні однакові фізичні характеристики.



Рисунок 1.5 – Хворий на прогерію

Учені звертали також увагу і на передачу обдарованості. Завдяки працям англійського вченого Ф. Гальтона (1822-1911 роки) було закладено основу генетики розумових здібностей, при цьому, він створив таку спеціальну галузь науки генетики як євгеніка з метою визначення напрямів і технологій удосконалення людини, а також запропонував спосіб ідентифікації людини за відбитками пальців. Тобто, визнаємо таке: саме Ф. Гальтон став засновником дактилоскопії та дерматогліфіки.

Біохімічні методи, що застосовуються у генетиці є різноманітними, починаючи від популяційних скринінгових програм для немовлят із метою виявлення фенілкетонурії та галактоземії. Крім цього, також застосовується широкий спектр біохімічних досліджень задля виявлення «вроджених помилок метаболізму» – зазначено у відповідності до терміну, запропонованого Гарродом. Біохімічні методи використовують для діагностики спадкових захворювань, пов'язаних із порушенням обміну речовин. За їхньою допомогою виявляють білки, а також проміжні продукти обміну, які є невластивими даному організмові, що свідчить про наявність змінених (мутантних) генів. Вже відомо понад 500 спадкових захворювань людини, зумовлених такими генами.

За характером метаболічних розладів виділяють наступні генетичні патологічні стани:

- порушення обміну амінокислот: алкаптонурія, тирозиноз, фенілпіровиноградна олігофренія;
- порушення обміну ліпідів: хвороба Німана-Піка, хвороба Гоше;
- порушення мінерального обміну: гепатоцеребральна дистрофія;
- порушення обміну вуглеводів: галактоземія, фруктозурія;
- порушення білірубінового обміну: синдром Криглера-Наджара, синдром Дабіна-Джонсона, Ротора.

Безумовно, слід обов'язково проводити клінічне обстеження, запровадити додаткові процедури, що поширюватиме діагностичний пошук конкретної патології. Так, наприклад, при встановленні у клінічному аналізі крові рівня зниження гемоглобіну і морфологічно змінених еритроцитів, необхідно дослідити рівень білірубіну крові та провести електрофорез

гемоглобіну. Якщо при рентгенологічному обстеженні кісток є ознаки остеопорозу, асептичного феморального некрозу, остеомієліту, що поєднується зі специфічною формою черепа, полідактилією, то це може вказувати на генетично обумовлену гемолітичну анемію. Відомості, отримані при опитуванні пробанда, оцінка фенотипу надають можливість складати родовід і зробити висновок стосовно успадкування патології та її характеру.

Імуногенетика людини вивчає генетику груп крові та тканинних антигенів. Система груп крові АВО була відкрита ще у 1900 році. Цікаві спостереження були зроблені вже у 1911 році в госпіталі грецького міста Салоніки військовими лікарями-подружжям Гиршфельд. У госпіталь надходило багато поранених із армії Антанти, причому, осіб різних національностей. Лікарі Гиршфельд провели аналіз груп крові у осіб, які належали до різних етнічних груп і одержали дивні свідчення. Так, зокрема, серед різних рас та народностей групи крові розподілялися нерівномірно. Надалі, цей науковий напрям досліджень був продовжений. У 1954 році в Оксфорді А. Муррей опублікував монографію «Розподіл груп крові в людини»: за його свідченнями, виявилось, що 80,0 % американських індіанців мають I групу крові, а III – IV-ї – у них не зустрічається. При цьому, у: а) жителів Індії – 50,0 % із III-ю групою крові; б) шведів, датчан, фінів – частіше зустрічається II-га група крові; в) аборигенів Австралії – 0-ва група крові.

Тож, існує багато класифікацій самих груп, деякі з них, добре нам знайомі – це O, A, B и AB, а також резус, інші – менш відомі, наприклад, системи Даффні й Келла. При стандартному масовому обстеженні аналізуються, зазвичай, дванадцять систем, за декількома різними формами у кожній.

Але, велика різноманітність систем породжена зовсім незначною кількістю генів. Шанс виявити у двох, доволіно обраних, англійців ту ж саму комбінацію із всіх 12-ти груп крові – приблизно, один на три тисячі. Резус-позитивні властивості крові – детерміновані домінантним геном Rh⁺; резус-негативні – рецесивним геном Rh⁻. При цьому, у людей європейської раси – Rh⁺ – 84,0 %; Rh⁻ – 16,0 % випадків. Засвідчимо і про таке: в осіб саме негроїдної раси й аборигенів Австралії – резус

конфлікту, взагалі, не існує (Rh^+ – 100,0 %), а у монголоїдів – 99,0 – 100,0 %.

Признаємо і те, що вагоме значення для імунології і, у першу чергу, для трансплантології, має створення та здобутки в науці про антигени сумісності – це система HLA (human leukocyte antigen). Сімейство генів HLA забезпечує певну інструкцію для групи протеїнів, відомих, як комплекс антигенів лейкоцитів людини. які допомагають імунній системі відрізнити свої власні протеїни від «чужих» протеїнів (наприклад, які містяться у бактеріях або вірусах). Система HLA – це конститутивно-ключовий комплекс сумісництва тканин, який представлено сімейством генів, які присутні у багатьох видів. У людини – комплекс сумісництва тканин налічує більш ніж 200 генів, які розташовані разом на хромосомі 6. При цьому, гени цього комплексу розподіляються, зокрема, на три такі категорії – класи: I-й, II-й, III-й. Поряд із цим, встановлено асоціацію генів системи HLA та певних захворювань, зокрема: анкилозуючий спонділіт, ювенільний ідіопатичний артрит, нарколепсія, псоріатичний артрит, хвороба Бехчета.

Внаслідок відкриття та формалізації системи HLA зроблено найбільший прорив у трансплантології. Раніше, технічно на високому рівні проведені операції, терпіли, зазвичай, фіаско – пересажені органи відторгалися. Завдяки підбору органів донора і реципієнта на засадах використання системи HLA та, відповідно, й інших методик – вдається врятувати велику кількість людей у результаті успішно проведеної операції по пересадці органів.

Популяційно-статистичний метод – дає можливість вивчати частоти зустрічальності алелей у популяціях організмів, а також генетичну структуру самих популяцій. Крім генетики популяцій, його застосовують і у медичній генетиці – зокрема, задля вивчення поширеності певних алелей серед людей (головним чином у тих, у яких виявляють ті чи інші спадкові захворювання). Для цього вибірково досліджують частину населення певної території та статистично обробляють одержані дані.

Близнюковий метод полягає у вивченні однояйцевих близнят (організмів, які походять із однієї зиготи). Однояйцеві близнята, зазвичай, однієї статі, бо мають однакові генотипи. Досліджуючи

такі організми, можна з'ясувати та встановити роль і вагомість чинників довкілля при формуванні фенотипу певної особи: різний характер їхнього впливу зумовлює розбіжності у прояву тих чи інших станів деяких ознак.

Цитогенетичний метод призначений для оцінки каріотипу живого організму і ґрунтується на результатах дослідження особливостей хромосомного набору організмів. Так, у цій площині, саме 1956 рік був переломним моментом в історії медичної генетики. Цього року було виявлено, що диплоїдний набір хромосом становить 46 (а не 48, як припускали раніше). Цікаво, що це відбулося через три роки після відкриття подвійної структури ДНК, що й допомогло визначити реальну кількість хромосом людини.

Зазначимо, що, зокрема, у 60-х – 70-х роках різні методи диференційного фарбування хромосом розвилися настільки успішно, що дозволили побачити, відтворити і показати поздовжню вичерпність структури хромосом. Добре виражений зразок цих «смужок» дозволив ідентифікувати вже кожному хромосому. Вивчення каріотипу дозволяє виявляти мутації, які пов'язані зі зміною як кількості хромосом, так і структури окремих із них. Каріотип досліджують у клітинах на стадії метафази, бо у цей період клітинного циклу, структура хромосом виражена найчіткіше. Цей метод був застосований задля дослідження клітини у певній фазі розподілу, тоді й стало можливим дізнаватися про найменші делеції та перебудови у структурі цих хромосом. Вказане лягло в основу опису генетичних синдромів.

Визнаємо і про те, що це відкриття було важливим для медицини, оскільки, розвиток техніки і технологій того часу дозволив впровадити хромосомний аналіз для вивчення захворювання та постановки діагнозу. Медична генетика, що не вважалася клінічною дисципліною до 1956 року, одержала свій «предмет» для вивчення – ядро клітини, такий же, як серце у кардіології й нервова система – в неврології. Були детально описані аномалії кількості та структури хромосом при вроджених патологічних синдромах, таких як трисомія 13 і 18, а також різноманітні транслокації, делеції, мозаїчність, і триплоїдії (у тканинах спонтанних абортів).

У 1959 році Jerome Lejeune оприлюднив перші результати дослідження та вивчення фібробластів шкіри дітей із хворобою Дауна. При цьому, дослідник виявив у всіх клітинах трисомію по 21-й хромосомі (рис. 1.6).

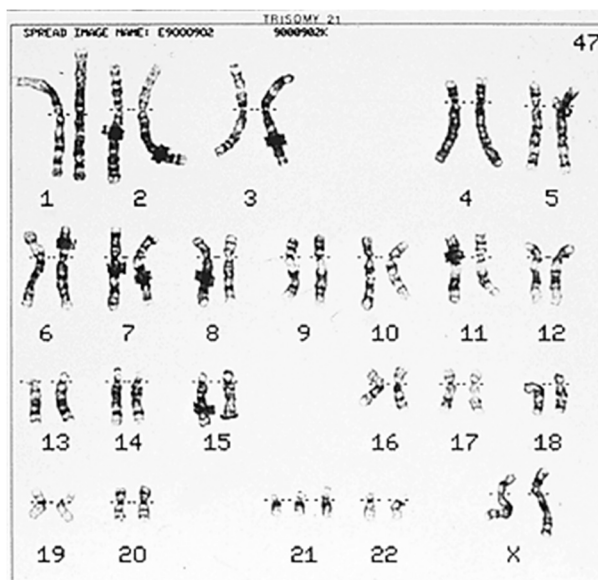


Рисунок 1.6 – Кариотип чоловіка з синдромом Дауна трисомія 21 (47, XY, +21) наявність додаткової копії на хромосомі 21

Пізніше, вже були виявлені й інші аномалії кількісного складу полових хромосом при синдромах Тернера й Клайнфельтера. Надалі, у 1960 році – були відкриті зміни хромосомного складу при хронічній лейкемії, що підтвердили раніше запропоновану і репрезентовану Т. Бовері хромосомну теорію раку. І, за останньою, підтверджено, що один різновид лейкозу був пов'язаний із зайвою частково делетированною 21-ою хромосомою, що була названа за місцем проживання пацієнта й дослідника, що відкрив її – Філадельфійською хромосомою (Ph1). Розвиток техніки та технологій диференціального фарбування хромосом ще у 1973 році засвідчили про те, що зайва хромосома 22, а не 21, і що змінена, у цьому випадку, аномально коротка Ph1 хромосома – результат, більшою мірою, транслокації між 9-ю і 22-ю хромосомами.

Цей метод застосовують і при систематиці організмів (каріосистематика). Так, зокрема, багато видів-двійників (видів, яких важко, а, іноді, навіть неможливо розпізнати за іншими особливостями) розрізняють за хромосомним набором. Такі випадки відомі серед комах, земноводних, гризунів тощо. Наприклад, у 30-ті роки ХХ сторіччя вчені звернули увагу на

різну частоту захворювань малярією у розташованих поруч місцевостях. Дослідження каріотипу малярійного комара засвідчило про те, що це не один вид, як вважали раніше, а комплекс видів-двійників: одні з яких переносять збудників малярії, а інші – ні. На сучасному рівні цей метод вже доповнений новими розробками на молекулярному рівні й ми маємо повне право розглядати анатомію людського геному за допомогою методів клінічної цитогенетики.

Молекулярний діагноз в генетиці засновано на дослідженні ДНК, яку можна отримати із крові, рідин або тканин організму з метою виявлення аномалій, які свідчать про певні генетичні порушення. Стосовно функції генів виявляється підвищення експресії або інактивація і, навіть, повна втрата функції. При цьому, в основі, переважної більшості, сучасних методів молекулярної діагностики, лежать три природних явища.

По-перше, комплементарна взаємодія нуклеїнових кислот, за рахунок якої можна здійснювати гібридизаційну взаємодію досліджуваного зразка ДНК або РНК зі специфічною пробою (зондом). По-друге, використовується здатність імунної системи виробляти антитіла, які можуть специфічно взаємодіяти з різними молекулами і молекулярними комплексами. На цьому ж принципі засновані також такі важливі методи дослідження як:

гібридизація по Саузерну і Нозерн-гібридизація; аналіз експресії генів за допомогою олігонуклеотидних мікро- чіпів; полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР, PCR) і полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу (Real Time – PCR або RQ PCR); аналіз первинної послідовності ДНК (секвенування); метод флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH).

Слід визнати і про те, що саме за допомогою гібридомної технології можна отримувати моноклональні антитіла із заданою специфічністю і в необхідній кількості. Специфічні антитіла застосовують, зазвичай, задля визначення імунофенотипу клітин при проведенні імуноферментного аналізу (ІФА або ELISA) та аналізу білків за допомогою Вестерн-блот. При цьому, за допомогою антитіл визначають також і групи крові, і імунну сумісність донорів та реципієнтів кісткового мозку.

Зазначимо з цього, що ряд методів молекулярної діагностики базується на здатності особливих ферментів – ендонуклеаз рестрикції або рестриктаз розщеплювати ДНК у характерних

нуклеотидних послідовності (сайтах), розпізнавання яких означено специфічністю рестриктази, що застосовується. За допомогою рестриктаз і специфічних зондів, комплементарних досліджуваній ділянці геномної ДНК, можна виявляти мутації генів, які призводять до розвитку спадкових або онкологічних захворювань. Тож, дослідження ДНК є важливим для практичної медицини у площині діагностики спадкових захворювань таких, наприклад, як мукополісахарідоз, гемофілія, таласемія, серповидно-клітинна анемія, хвороба Альцгеймера та інших.

Генотипуванням (ДНК-типування). Для подальшого і поглибленого генетичного аналізу може бути використана методика оцінки поліморфізму довжини рестриктаційних фрагментів локусу хромосоми. Істотні відмінності пов'язані з точковими мутаціями. У 1985 році А. Jeffreys описав гіперваріабельні мінісателітні послідовності, в основі поліморфізму яких лежить зміна числа копій коротких тандемних повторів. Рівень цього поліморфізму такий, що при використанні проб ДНК, імовірність збігу картин гібридизації двох неспоріднених осіб складе менше однієї стомільйонної. Однак, у осіб, що складаються в спорідненні, більше шансів мати однакові гени, оскільки, у них загальний предок. Цей метод одержав назву *геномної дактилоскопії або ДНК-фінгербпринт*. У наш час, вказаний метод використовується задля визначення батьківства і, також, у криміналістиці. Це свідчить про те, що результати генотипування можна використовувати для уточнення сімейних відносин. Чим більше у двох людей однакових генів, тим більшою є ймовірність, що вони родичі. Отже, феномен поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів ДНК використовується у різних областях медичної генетики – від цитогенетичної діагностики до генетичного консультування.

Картування генів – визначення місця генів у хромосомі проводиться за допомогою використання наступних методик: фізичних (визначення за допомогою рестрикційних карт, електронної мікроскопії та деяких варіантів електрофорезу між-генних відстаней – в нуклеотидах); генетичних (визначення частот рекомбінації між генами, зокрема, у родовому аналізі та ін.); цитогенетичних (гібридизація *in situ*, отримання монохромосомних клітинних гібридів, делеційний метод та ін.).

Результатом цих досліджень є побудова генетичної карти – тобто, графічне зображення хромосом із зазначеним порядком розташування генів та формалізація відстані між ними. На генетичних картах позначено, зокрема: номер групи зчеплення, назви генів; відстань до них від одного, з кінців хромосоми, прийнятого за нульову точку; іноді – місце розташування центромери. Генетичні карти мають суттєве значення для проведення селекційної роботи, а також для діагностики важких спадкових хвороб людини.

Засвідчимо і про те, що першим геном, який картували на специфічній хромосомі у багатьох видів, був одним із генів дальтонізму. Так, зокрема, у 1911 році, цитолог Е. В. Wilson визнав, на підставі родоводу, що дане захворювання, яке раніше було описане Р. Earle у Філадельфії у 1845 році та F. Horner у 1876 році у Цюріху, може бути представлено як рецесивна ознака, зчеплена з Х-хромосою. А, отже, генетична конституція чоловіка і жінки може бути формалізовано та описана як ХУ і ХХ, відповідно.

У наступне десятиліття, кілька захворювань аналогічним аналізом було пов'язане з Х хромосою. Це було репрезентовано у другому виданні Mendelian Inheritance in Man у 1968 році, де каталог Х-зчеплених фенотипів містив 68 станів. Точна локалізація на Х хромосомі гена дальтонізму була невідома: перше регіональне картування в 1973 році зв'язало ген дальтонізму й гену, що обумовлює недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, які перебували на дистальному кінці довгого плеча Х хромосоми. І, слід признати, що останнім часом стрімко зростає кількість виявлених генів-кандидатів, відповідальних за розвиток різних захворювань.

На підставі створення та розвитку нової галузі медицини, а саме медичної генетики, вже у 1964 році було сформовано каталог людських генів і генетичних хвороб у комп'ютерному вигляді (On line Mendelian Inheritance in Man – OMIM)⁵. Це видання містить вичерпний каталог генетичних даних та відбиває динаміку генетичних мутацій і захворювань. Так, до 1 січня 2001 року налічувалося близько 1000 генів із мутаціями,

⁵ OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>.

які приводять до хвороб. Сумарна кількість специфічних спадкових захворювань більше 1600, що перевищує кількість генів, відповідальних за захворювання, оскільки, більшість із таких генів можуть стати причиною більш, ніж одного захворювання. Наразі, цей список постійно доповнюється та розширюється.

Таким чином, можна признати, що частка участі генетичних факторів у структурі захворюваності людини є надзвичайно великою.

Поряд із вказаним, необхідно визнати, що, з огляду на патогенез захворювань, було запропоновано визначення та класифікацію генетичних порушень, які є основним критерієм спадкових хвороб. Геном людини утворений ядерною та мітохондріальною ДНК. Ядерний генوم людини складається з 22 пар аутосом і двох статевих хромосом (X та Y). А, мітохондріальний геном представлений кільцевою молекулою ДНК розміром близько 16 500 пар нуклеотидів, яка містить 37 генів.

У цьому зв'язку слід вказати таке: спадкові хвороби – це патологічні стани, в основі яких лежить пошкодження генетичного апарату клітин, тобто мутації, які призводить до: змін структури генів або хромосом; порушень життєво важливих функцій організму. Вони характеризуються генералізованим ураженням тканин і органів, оскільки, проявляються у вигляді синдромів або комплексу патологічних ознак.

Термін «генетична хвороба», зазвичай, посилається на наявність хвороб у всіх клітинах тіла, присутніх із моменту зачаття. Але, слід пам'ятати про те, що не треба ототожнювати усі види вродженої патології у дитини при народженні зі спадковою хворобою. Тому, поняття «вроджені хвороби» не є синонімом - «спадкові хвороби». Адже, вроджена патологія виникає внаслідок тератогеної дії низки факторів, які пошкоджують плід. Внутрішньоутробні інфекції, травми, токсичний ефект деяких препаратів, які приймає жінка під час вагітності, та інші чинники впливають на процеси ембріогенезу, порушується експресія генів і формування органів. У разі неспадкового походження, такі хвороби визначають як фенкопії спадкових вад розвитку (зокрема, заяча губа, вовча щелепа тощо).

У той же час, спадкові захворювання не завжди проявляються з моменту народження, а, зазвичай, пізніше – у дитячому віці і, навіть, у дорослих. Наприклад, у разі амавротичної ідіотії – дитина розвивається нормально до шести місяців і лише потім: починаються ускладнення; м'язова дистрофія виявляється після трьох, п'яти- річного віку. Деякі спадкові захворювання можуть проявлятися у людини і у 40-50 років. Так, зокрема, клінічні прояви хореї Гентінгтона діагностують вже після 35 років життя, а подагри – у похилому віці.

Крім того, слід зважати і на те, що «сімейні хвороби» теж не завжди є спадковими, оскільки, члени однієї сім'ї (не біологічні родичи), зазвичай, потрапляють під вплив однакових факторів зовнішнього середовища (висококалорійна їжа, схильність до гіподинамії, метаболічний дисбаланс) і можуть мати однотипні патологічні порушення. А, саме: цукровий діабет, атеросклероз із ураженням різних судинних басейнів та інші.

Отже, визнаємо і засвідчимо про те, що до спадкової патології відносять також хвороби зі спадковою схильністю – тобто, мультифакторні захворювання, які виникають як результат спільної дії факторів зовнішнього середовища і специфічного набору генів, який і створює умови, що сприяють розвитку певного патологічного процесу.

1. 4. Система класифікації спадкових хвороб

На авторське переконання, доцільно вказати на те, що генетичні фактори відіграють вагомую роль в етіології та структурі багатьох хвороб людини. Спадкові хвороби, зазвичай, класифікують за характером зміни спадкових структур, одержаних організмом через статеві клітини батьків хворої людини. Так, відповідно до типу генетичних порушень виділяють три такі категорії: *генні; хромосомні; мультифакторні хвороби*. При цьому, генні хвороби, за кількістю залучених у мутаційний процес локусів, розподіляють на *моногенні та полігенні*. Зазначимо, що більш деталізовано існуючу систему класифікації спадкових хвороб приведено дослідниками на рис. 1.7.

Признаємо і те, що генні мутації передаються від покоління до покоління без змін, наприклад, це мукополісахарідоз, серповидно-клітинна анемія та інші. Деякі генетичні хвороби

розвиваються внаслідок хромосомних порушень, які виникають через помилки процесу мейозу між статевими клітинами. Тоді як, більшість хромосомних хвороб, особливо внаслідок порушення кількості хромосом (анеуплоїдія), взагалі не успадковуються. Крім того, до спадкової патології відносять також і хвороби зі спадковою схильністю – це мультифакторні захворювання. Вони виникають як результат спільної дії факторів зовнішнього середовища і специфічного набору генів, який створює умови, що сприяють розвитку патологічного процесу.



Рисунок 1.7 – Формалізація існуючої системи класифікації спадкових хвороб

Моногенні хвороби обумовлені мутацією одного гена, змінами на рівні окремих нуклеотидів – помилки при зчитуванні генетичної інформації під час транскрипції. Патологічний стан у людини може бути викликаний зміною не лише ядерних, але й мітохондріальних генів. Більшість моногенних захворювань успадковуються відповідно до законів Менделя, оскільки, спадкова інформація, в основному, міститься в ядерній ДНК. У зв'язку з тим, що гени кодують білки, які є одними з найбільш важливих інструментів для живих істот, і є складовими в структурі клітин, то в результаті мутації, що відбувається у

частині гена, який кодує функціональну частину білка, змінюється первинна продукція одного гена: аномальна структура або відсутність білка, ферменту. Відтак, відбуваються патологічні зміни в організмі зі специфічними клінічними проявами. На сьогодні відомо близько 6000 моногенних порушень, і за підрахунками вчених, один, із 200 новонароджених дітей, має моногенну генетичну хворобу. При наявності двох і більше мутантних генів виникають вже *полігенні спадкові хвороби*.

Визнаємо і про те, що у групі моногенних захворювань, за типом успадкування, виділяють аутосомно-домінантні, аутосомно-рецесивні, зчеплені з Х-хромосомою (Х-зчеплені доміантні, Х-зчеплені рецесивні) та мітохондріальні патологічні стани.

При аутосомно-домінантному типі успадкування – патологічна ознака прослідковується у родоводі родини, саме по «вертикалі». З цього, термін доміантний означає, що для маніфестації клінічних ознак достатньо лише єдиної копії дефективного гена або гетерозиготного стану у особи. А, рецесивне успадкування відбувається при наявності двох копій, або гомозиготного стану. Доміантні порушення відбуваються у гетерозиготних осіб, які мають один нормальний і один дефективний алель. При цьому, у рецесивних порушеннях дефективний алель присутній в обох алелях, а це означає наступне: кожен із батьків є носієм патологічного стану.

Слід признати, до цього, що ще у 1905 році антрополог із Йельського університету В. С. Фарabee (W. C. Farrabee) видав наукову працю, в якій описав родину, яка характеризувалася брахідактилією з доміантним успадкуванням. Такі хворі мають дуже короткі, начебто обрізані, пальці. Це було перше надруковане наукове повідомлення про генетичне захворювання у людини, у якої чітко ідентифіковані генетичні паттерни. Автор зробив спостереження – коли один із батьків має ген брахідактилії, то половина його дітей успадкує цю патологію. Слід признати, що існують доміантні патологічні стани, які передаються спадково. Так, зокрема: нейрофіброматоз тип 1, полікістоз нирок, міотонічна дистрофія, астигматизм, гемералопія («куряча сліпота»), ахондроплазія, полідактилія, синдактилія, брахідактилія, гіперхолестеринемія тип В,

ретинобластома, певні види сліпоти, синдром Марфана, хвороба Гентінгтона та інші.

Синдром (хвороба) Марфана — аутосомно-домінантне захворювання, що відноситься до групи спадкової патології сполучної тканини. Вперше ця патологія була описана американським офтальмологом Е. Вільямсом у 1857 році у вигляді ектопії кришталика у брата та сестри, які мали подібні фенотипічні ознаки ще з дитинства — тобто, високий зріст, гіпермобільність суглобів. Пізніше, вже у 1896 році, французький педіатр А. Марфан — представив клінічний опис п'ятирічної дівчинки, яка мала аномалію скелета, що прогресувала. Вказана хвороба отримала свою назву на честь самого лікаря, який її описав — синдром (хвороба) Марфана, незважаючи на те, що описаний ним синдром більше відповідав іншій патології — арахнодактілії. Характерним є те, що синдром Марфана і очолює список спадкових захворювань сполучної тканини, який було запропоновано американським генетиком В. Макьюсиком⁶. У патогенезі цього захворювання має суттєве значення мутація гена, який кодує синтез глікопротеїна фібріліна-1, що призводить до системного ураження сполучної тканини.

Фенотип таких хворих є дуже специфічним і дає підставу, вже при огляді хворого, поставити діагноз: високий зріст — долихостеномелія; подовжені кінцівки; витягнуті пальці, що за формою нагадують павука — арахнодактілія (рис. 1.8); гіпермобільність суглобів; деформація грудної клітини — куряча грудина; деформація хребта; підвивих кришталика з міопією.

Слід вказати і на те, що особливо загрозливим, з приведених вище, є ураження серцево-судинної системи: пролапс мітрального клапану, дилатація аорти, що, з часом, прогресує та завершується аневризмою аорти, а це і є найчастішою причиною передчасної смерті таких хворих у молодому віці. На це захворювання страдали відомі люди — італійський скрипаль Ніколо Паганіні і президент США Абрагам Лінкольн.

Хвороба Гентінгтона (хорея Гентінгтона) — аутосомно-домінантне нейродегенеративне захворювання, яке отримало назву на честь американського невролога Д. Гентінгтона (G. Huntington, 1851–1916 рр.), який вперше, у 1872 році,

⁶ (McKusick, V. A., 1955).

описав класичні прояви захворювання у осіб після 30 років⁷. Є припущення, що ця хвороба була завезена у США двома братами, які емігрували із Есексу. Патогенез цього захворювання пов'язаний із змінами гена, який знаходиться на короткому плечі 4-ої хромосоми та містить ділянки з повторами у ДНК триплетів цитозин-аденін-гуанін (CAG), які відповідають за утворення амінокислоти глютамін. При мутації відбувається зміна повторів кодона CAG, при перевищенні більше ніж 36 – утворюється поліглютаминовий тракт та мутантний білок гентінгтин (mHtt), названий на честь автора, який описав цю хворобу.



Рисунок 1.8 – Арахнодактилія

Механізм дії mHtt до кінця не відомий, але встановлено, що він токсичний для певних типів клітин, особливо в головному мозку⁸. Початок захворювання та ступінь ураження з клінічними проявами залежать від числа повторів у ДНК триплетів цитозин-аденін-гуанін (CAG). У хворих число повторів може налічувати 36-120. У 95,0 % випадків хвороба розпочинається у віці 35-45 років. Зазвичай, хвороба діагностується, коли діти хворих досягають саме репродуктивного віку⁹. А, у 5,0% випадків, при дуже великій кількості повторів, хвороба має повну пенетрантність і маніфестує вже до досягнення 20 років і, навіть, у дітей та підлітків – саме тоді хвороба класифікується як

⁷ (Quaid K. A., 2017).

⁸ (Katsuno M., Banno H., Suzuki K., et al., 2008).

⁹ (Novak M. J., Tabrizi S. J., 2010).

ювенільна¹⁰. Зазначимо і про те, що 36—40 повторів приводять до редуцированої пенетрантності форми цього захворювання, яка вже, значно пізніше, проявляється та повільно прогресує. При цьому, повтори у ДНК триплетів СAG передаються в наступне покоління, більш того, вони можуть збільшуватися¹¹.

Нейроморфологічна картина характеризується ураженням специфічних ділянок мозку з загибеллю клітин смугастого тіла (стріатума), який відповідає за корекцію функцію руху. Але, при прогресуванні хвороби залучаються й інші ділянки – гіпокамп, клітини Пуркін'є. А, на пізніх стадіях, відбувається атрофія кори головного мозку. Клінічна симптоматика хвороби Гентінгтона наступна:

на ранніх стадіях найбільш характерна хорея, що проявляється неконтрольованими мимовільними рухами, порушенням координації, мова стає не виразною¹². Поступово всі функції, в яких є м'язовий компонент, набувають незворотних змін, а саме – хворий починає гримасувати, відчуває проблеми з жуванням і ковтанням. Через швидкий рух очей порушується сон. Приєднуються до цього і когнітивні розлади, погіршується пам'ять, емоційний дефіцит, егоцентризм, агресія, нав'язливі ідеї, значне зниження інтелекту¹³. Від моменту появи перших симптомів тривалість життя складає 15-20 років. Смерть настає внаслідок ускладнень: ураження серця, запальних процесів у легенях та інші. Хвороба передається від батьків дітям. І, якщо в родині хворіє мати на хворобу Гентінгтона, то патологія буде у її дочки, або дочок. А, якщо хворий батько – то, цю патологію успадкують сини. Відтак, при наявності в родині одного хворого із батьків на хворобу Гентінгтона, дитина має 50,0% шансу отримати цю патологію. Для верифікації хвороби Гентінгтона слід провести дослідження крові на кількість повторів СAG у кожному НТТ-алелі¹⁴.

Назо-пальпєбральний ліпома-колобома синдром (VIII Nasopalpebral Lipoma-coloboma syndrome) є надзвичайно рідкісним аутосомно-домінантним захворюванням із повною пенетрантністю, тому діти хворих мають 50,0% ризик отримати клінічні ознаки захворювання. Фенотип хворого: аномальні риси

¹⁰ (Doglin E., 2018).

¹¹ (Nowogrodzki A., 2018).

¹² (Roos R. A., Roos R. A., 2010).

¹³ (Bates G. P., 2002).

¹⁴ (Myers R. H., 2004).

обличчя – уроджені ліпоми на ділянці носа, колобоми на верхніх та нижніх повіках, широкий лоб, телекантус (telecanthus), гіпоплазія нижньої щелепи. У 2013 році в публікації представлена історія хвороби мексиканського пацієнта з спорадичним випадком зв цієїю патологією, яка була підтверджена клінічними, радіологічними та гістологічними дослідженнями і вперше застосованою 3D комп'ютерною томографією¹⁵.

Зазначимо з цього, що, в останні роки, встановлені гени, які відповідають за розвиток певних доміантних мутацій: так, зокрема, гени BRCA1 та BRCA2, що асоціюються з високим ризиком раку грудної залози та яєчників¹⁶, мутація гену MYBPC – викликає гіпертрофічну кардіоміопатію¹⁷. У зв'язку з тим, що ці захворювання мають досить пізню маніфестацію, не відбувається природня селекція і дефектні гени передаються наступним поколінням.

При аутосомно-рецесивному типі успадкування батьки хворого за фенотипом здорові, але є гетерозиготними носіями мутантного гена, який проявляється лише в гомозиготному стані, патологічна ознака прослідковується в родоводі родини по «горизонталі». Прикладом аутосомно-рецесивного типу успадкування є агамаглобулінемія, серповидно-клітинна анемія, хвороба Тея-Сакса, альбінізм, алкаптонурія, фенілкетонурія, муковісцидоз I типу. Найчастіше, ферментна недостатність має під собою аутосомно-рецесивну основу, за винятком мукополісахаридозу Хантера II типу, що успадковується як рецесивна ознака, зчеплена з X-хромосою, і хвороби Фабрі — рецесивна ознака, зчеплена з X-хромосою, але, досить часто, проявляється у жінок, проте, у легкій формі. При цьому, при кровному спорідненні батьків зростає імовірність народження хворої дитини

Мукополісахаридоз уперше був описаний, як захворювання, у 1930 році Дороті Хансін Андерсен (Dorothy Hansine Andersen). Мукополісахаридоз I типу – це рідкісне спадкове метаболічне захворювання, яке, згідно з класифікацією, відноситься до лізосомних хвороб накопичення. Порушення метаболізму, при

¹⁵ (Chacon-Camacho O. F., Lopez-Martinez M. S., V6zquez J. et al., 2013).

¹⁶ (Antoniou A. et al., 2003).

¹⁷ (Carrier L., Mearini G., Stathopoulou K. et al., 2015).

мукополісахаридозі I типу, спричинене недостатністю лізосомального ферменту альфа-L-ідуронідази, який необхідний для катаболізму глікозаміногліканів. Цей фермент каталізує гідроліз кінцевого альфа-L-ідуронового залишку дерматансульфату та гепарансульфату у багатьох тканинах. Накопичення цих нерозщеплених субстратів залежить від типу тканини та швидкості їх циркуляції. Зокрема, у 1988 році Ф. Коллінс, Л. С. Тсуї та Д. Р. Ріордан встановили у хворих мукополісахаридозом I типу на 7-й хромосомі геному делецію трьох нуклеотидів, що й призводило до втрати фенілаланіну в 508-ій позиції протеїну. Причиною захворювання розглядається, у першу чергу, мутація гена трансмембранного регулятора. У подальшому, було встановлено більше ніж 1000 різних мутацій, які обумовлюють розвиток цієї патології, але, приблизно 70,0% всіх випадків в Європі припадає саме на молекулярний дефект ΔF508.

Мукополісахаридоз – це аутосомно-рецесивне захворювання з найбільшою летальністю серед генетичних захворювань у представників популяції з білою шкірою. Налічується 27000 випадків захворювання в Європі, 30000 випадків – у США, 3000 випадків – у Канаді¹⁸. В Україні, на момент розробки уніфікованого клінічного протоколу, мукополісахаридоз II типу (МПС II типу) було діагностовано у 23-х пацієнтів віком до 18 років і, серед них – одна дівчинка, що пояснюється феноменом «маніфестного носійства». Мукополісахаридоз I типу – характеризується хронічним прогресуючим перебігом. Пацієнти поділяються на три підгрупи (фенотипи), відповідно до клінічних синдромів – Гурлер, Гурлер-Шейє та Шейє, які не можна розрізнити за допомогою звичайних діагностичних процедур, оскільки, у всіх пацієнтів спостерігається недостатня активність альфа-L-ідуронідази і виділення надмірної кількості гепарансульфату та дерматансульфату. Клінічні прояви цієї патології виявляються вже на першому році життя дитини як то: водянка яєчок, гідроцефалія, на другому році життя – пахова та пупкова кили, гіпертрофія мигдалин, гепатоспленомегалія, кіфоз, затримка росту¹⁹. Фенотип пацієнтів визначається на основі симптомів та їх тяжкості: множинні дизостози,

¹⁸ (Уніфікований клінічний протокол первинної. Вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги мукополісахаридоз II типу. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 лютого 2015 року за № 90).

¹⁹ (Lagler F. D., 2019).

непропорційна статура, короткі пальці на руках та стопах, обмежена рухливість суглобів, коротка шия, характерні грубі риси обличчя, жорстке волосся на голові, помутніння рогівки, глаукома, макрогლოსія, отити, втрата слуху, кардіоміопатія, клапанні дефекти серця, порушення ритму серця, запалення легень, безпліддя, зниження когнітивної функції. При цьому захворюванні відбувається ураження підшлункової залози, печінки, нирок і кішківника тощо.

Серповидно-клітинна анемія або дрепаноцитоз - спадкова гемоглобінопатія, при якій має місце порушення утворення гемоглобіну, що успадковується за аутосомно-рецесивним типом (з над-домінуванням). У носіїв, осіб гетерозиготних по гену серповидно-клітинної анемії, в еритроцитах присутніми є гемоглобін S і гемоглобін A, приблизно, у рівних кількостях. При цьому, у нормальних умовах, у носіїв симптоми, майже ніколи, не розвиваються, серповидні еритроцити виявляються випадково при лабораторному аналізі крові. Симптоми у носіїв можуть з'явитися при гіпоксії (наприклад, у високих горах) чи важкій дегідратації організму. У гомозигот, по гену серповидно-клітинної анемії, у крові містяться лише патологічний гемоглобін S і еритроцити, які містять гемоглобін S, під мікроскопом мають характерну серповидну форму (форму серпа), за що ця гемоглобінопатія і отримала свою назву. Зазначимо і про те, що серповидно-клітинна анемія поширена в регіонах світу, ендемічних по малярії, причому, хворі з серповидно-клітинною анемією мають підвищену вроджену стійкість до зараження різними штамми малярійного плазмодію. Серповидні еритроцити хворих не піддаються зараженню малярійним плазмодієм також і в пробірці²⁰.

Існують різні гіпотези стосовно молекулярних подій, які взаємодіють між структурою гемоглобіну S та утворенням серповидних еритроцитів. Вважається, що в процесі мутації відбуваються зміни певної амінокислоти в специфічному сайті гена глобіну. Утворюється аномальний протеїн гемоглобін, еритроцити набувають серповидної форми, втрачають еластичність та стають ригідними, володіють зниженою стійкістю, прилипають один до одного, викликають обструкцію

²⁰ (Allison A. C., 2009).

кровотоку в капілярах, та знижують кисень-транспортуючу здатність крові, що і призводить до локальної гіпоксії тканин²¹.

Зчеплені з X-хромосомою спадкові хвороби обумовлені мутацією гена, який розташований на X-хромосомі, внаслідок чого, особи чоловічої статі успадковують патологічний стан, а особи жіночої статі – фенотипично здорові, але, є носіями мутантного гена. Хвороба виявляється у синів сестер хворого чи у його двоюрідних братів по материнській лінії (гемофілія А та В, пігментний ретиніт, кольорова сліпота, фосфат-діабет тощо).

Так, зокрема, гемофілія А, В та гемофілія С – це зчеплені з X-хромосомою рецесивні спадкові порушення згортання крові. Гемофілія А, гемофілія В зумовлені дефіцитом FVIII і FIX факторів коагуляції крові. Слід відзначити, що спадкова патологія в популяції рідко зустрічається, разом із тим, саме ці хвороби – є основною категорією нової медичної номенклатури, яка отримала назву «орфанні хвороби». До цієї патології відносять хвороби, які реєструються з частотою менш ніж 5 хворих на 10000 населення, серед хворих – переважають діти²². Саме гемофілію – і відносять до орфанних хвороб відповідно до низької частоти її розповсюдженості²³. Розповсюдженість гемофілії, у більшості європейських країн, становить 13-18 випадків на 100000 чоловічого населення, або, за даними ВООЗ та Всесвітньої Федерації Гемофілії, становить: 1:10000 новонароджених хлопчиків (гемофілія А) та 1:50000 (гемофілія В). Загалом, у всьому світі – нараховується більш ніж 350000 хворих на гемофілію²⁴. Слід зважати на те, що гемофілія А, В обумовлена частковою або повною відсутністю фактору коагуляції VIII (FVIII), який первинно синтезується печінкою та іншими органами, селезінкою, і, відповідно, фактору коагуляції IX (FIX). Ген фактору коагуляції VIII розташований на X-хромосомі, таким чином гемофілія відноситься до X-зчеплених спадкових хвороб²⁵. Так, зокрема, на гемофілію А припадає 80,0-85,0% всіх хворих на гемофілію, яка реєструється, приблизно, у одного із 5000 новонароджених хлопчиків²⁶. Засвідчимо і про

²¹ (Gammon K., 2014).

²² (Seltene Erkrankungen – ein Überblick., 2019).

²³ (DiMichele D., 2007).

²⁴ (Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої, третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дітям, хворим на гемофілію А, гемофілію В, хворобу Вілебранду (2013).

²⁵ (Goodeve A. C., 2015).

²⁶ (Zwiauwer K. Update zu Hamophilie A and B., 2019).

те, що всі діти хворого жіночої статі є obligатними носіями мутантного гена і сестри мають також 50,0% шансу бути носіями. А, син хворого має 50,0% шансу отримати захворювання, дочки мають же 50,0% шанс бути носіями хвороби. Разом із тим, існує й такий факт: у 33,0% хворих не встановлено сімейного анамнезу захворювання. Фактори VIII та IX – важливі протеїни коагуляції, які необхідні для генерації тромбіну і утворення згустку крові, а за їх відсутності значно погіршуються процеси згортання.

Гемофілія В (Christmas disease, дефіцит фактору згортання IX) характеризується наступними клінічними проявами: неонатальна цефалогематома, підшкірні гематоми або м'язові гематоми за відсутності попередньої травми, тривала кровотеча після екстракції зубів або пошкодження у порожнині рота, тривала кровотеча та загоєння рани після операції або травми, значні білатеральні носові кровотечі, гемартози після незначної травми або, навіть, при її відсутності, гематурія. У осіб жіночої статі, так званих симптоматичних носіїв, можливі значні кровотечі при менструації, особливо, в період менархе²⁷.

Зазначимо, що частота епізодів геморагічних проявів та вік встановлення діагнозу залежать від рівня активності фактору згортання IX. У хворих із тяжкою формою гемофілії В (активність фактору згортання IX <1,0%) – спонтанні м'язові кровотечі або в порожнину суглоба є найбільш важливими та характерними клінічними проявами. Геморагічні епізоди повторюються від двох до п'яти разів на місяць. Діагноз встановлюється в перші роки життя хворого, без профілактичного лікування. При помірному перебігу (активність фактору згортання IX 1,0-5,0%) - спонтанні кровотечі виникають при відносно легких травмах, а хвороба діагностується в віці 5-7 років. Частота епізодів геморагій коливається від одного разу на місяць або одного разу на рік.

Так, при легкій формі гемофілії (активність фактору згортання IX 5,0-40,0%) не відбувається спонтанних кровотеч, але, значна крововтрата спостерігається після оперативних утручань або екстракції зубів в умовах відсутності передопераційної підготовки. Це захворювання, зазвичай, діагностується більше у пізньому віці за умови наявності факторів ризику. У багатьох пацієнтів із гемофілією В

²⁷ (Konkle B. K., Huston H., Fletcher S. N., 2017).

геморагічний синдром частіше спостерігається в дитячому або пубертатному віці, ніж у дорослих. При лабораторному дослідженні хворих виявляється ж нормальна кількість тромбоцитів, нормальний протробіновий час, подовження часткового тромбопластинового часу при тяжкому та помірному перебігу гемофілії. Молекулярне тестування гемофілії В включає: тестування одного гену F9, мультигенну панель, більш детальне геном-тестування з використанням екзомного та геномного секвенування.

Гемофілія С виникає у хворих із мутацією гена фактору XI (синдром Розенталя). Прояви гемофілії класифікуються відповідно до рівня резидуального ендогенного фактору та розподіляються на тяжкі (<1 IU/dl), середні (1–5 IU/dl) та помірні (5–40 IU/dl) форми. Геморагічний фенотип корелює з рівнем фактору. У цілому, без відповідного лікування, у пацієнтів із тяжким перебігом гемофілії розвивається виражена артропатія²⁸.

Іхтіоз, або тератома дифузна — це група зчеплених із Х-хромосомою спадкових захворювань шкіри, яка характеризується порушеннями зроговіння. Причина іхтіозу полягає в мутації або порушення експресії генів, які кодують різні форми кератину. При Х-зцепленому іхтіозі спостерігається недостатність стеролсульфатази, що призводить до утворення на шкірі лусочок, які нагадують риб'ячу луску, тому, й назва хвороби походить від давньогрецької *ιχθύς* (Іхтіс), що означає – риба²⁹.

Мітохондріальні генетичні хвороби є найскладнішими. Мітохондріальна ДНК знаходиться в мітохондріях — органелах, необхідних для клітинного дихання. Мутації в мітохондріальній ДНК також можуть викликати небажані відхилення. Мітохондріальні генетичні хвороби викликають психічні та м'язові розлади. Приклади таких хвороб: синдром Кірнса-Сейра, синдром Пірсона, міоклональна епілепсія.

Хромосомні спадкові хвороби. Хромосоми знаходяться в ядрі клітини, це макромолекула ДНК, що складається з генів. Етіологічними чинниками хромосомної патології є всі види хромосомних мутацій і деякі геномні мутації, які призводять до відхилення в структурі та кількості хромосом, відсутності

²⁸ (Balkaransingh P., Young G., 2018).

²⁹ (Okulicz JF., Schwartz R. A., 2003).

хромосоми або її фрагменту. Форми хромосомної патології визначаються типом хромосомної або геномної мутації, а також індивідуальністю хромосом. У людини виявлено три типи геномних мутацій: тетраплоїдія, триплоїдія і анеуплоїдія. Для визначення етіології та патогенезу хромосомної патології необхідно враховувати структуру, що відповідає за патологічний процес – хромосома, сегмент, ділянка, і хромосомну перебудову (аберації) – делеція, інверсія, транслокація, дуплікація, кількісні зміни хромосом, які супроводжуються надлишком або нестачею генетичного матеріалу. Генні мутації передаються із покоління до покоління без змін, тоді як більшість хромосомних хвороб, серед яких можна відзначити ті, що виникають внаслідок порушення кількості хромосом (анеуплоїдія), не схильні до успадкування. Такі форми, як інверсія, транслокації – успадковуються з додатковими перекомбінаціями.

Причиною анеуплоїдії є нерозходження хромосом при поділі клітини. Моносемії, за будь-якою аутосомою, з життям несумісні. Сумісними з життям є тільки зміни кількості хромосом такі як моносемія та трисомія. Прикладом хромосомної аномалії – є синдром Дауна або трисомія за 21-ю хромосомою. У хворих за цією патологією є третя копія хромосоми 21, на відміну від каріотипу здорової людини, який характеризується для жінок XX та XY – для чоловіків. В основі синдрому Клайнфельтера лежить каріотип 47, XXУ (чоловік із двома хромосомами). При синдромі Шерешевського Тернера – каріотип виглядає як XO³⁰. Хромосомні захворювання мають однотипні клінічні прояви: множинні ураження, черепно-лицеві дизморфії, вади розвитку внутрішніх органів, порушення функцій важливих систем організму – імунної, ендокринної та інших. Як правило, характерними симптомами є порушення інтелекту та поведінки, психічні розлади. Множинні вади розвитку формуються в ранньому ембріогенезі, уповільнюється внутрішньоутробний та постнатальний розвиток.

Мультифакторні захворювання виникають внаслідок варіації окремих генів, відповідних за спадково детерміновані особливості обміну речовин в організмі, що й отримало назву спадкова схильність, але, прояв експресії цих генів відбувається лише при певних провокуючих факторах середовища. Встановлено і визнано значну роль генетичних факторів в

³⁰ (Ayala F. J., 2015).

медицині, обумовлену тим, що біологічний процес, такий як формування хвороб, залучає динамічну та інтерактивну систему молекулярних подій на рівні генетики, епігенетики, мРНК, транскриптіоміки та метаболоміки у взаємодії з факторами середовища. Таким чином, мультифакторні захворювання мають багато причинну етіологію, оскільки, проявляють себе в умовах взаємодії певних дефектів генних локусів із несприятливими зовнішніми факторами, формуючи фундамент для патологічної трансформації в клінічні прояви.

Наразі, існує безліч захворювань мультифакторної природи, які відносяться до різних галузей медицини: внутрішні хвороби (виразкова хвороба, бронхіальна астма, atopічний бронхіт та інші), дерматологія (псоріаз, atopічний дерматит та інші), ендокринологія (цукровий діабет, патологія щитовидної залози та інші), онкологія, психіатрія (шизофренія, хвороба Альцгеймера та інші). Досить складна ситуація складається з кардіальною патологією, оскільки, у багатьох випадках можна прослідкувати агрегацію серцево-судинних захворювань у певних родинах. Цей аспект є актуальним для гіпертонічної хвороби; атеросклерозу як морфологічної основи ураження коронарних, мозкових, периферичних судин; дилатаційної, гіпертрофічної, рестриктивної кардіоміопатії; сімейної холестеринемії; синдрому Бругада; подовженого Q-T інтервалу, і, відповідно, для деяких видів аритмій, аритмогенної кардіоміопатії та інших³¹.

Перелік хвороб із мультифакторною природою успадкування є достатньо широким, разом із тим, у цих випадках складним є відокремлення та аналіз генетичної компоненти і зовнішніх факторів, які запускають патологічний каскад хвороби³². Слід визнати, що вчені-генетики досягли суттєвого прогресу у цьому напрямі розв'язання проблематики, яка характеризується ідентифікацією молекулярних паттернів, відповідних за маніфестації фенотипу при кожній конкретній патології.

Молекулярно-генетичний підхід та технології розкривають також широкі перспективи для індивідуального добору лікарського препарату і його дози для пацієнта. Відомо, що пацієнти по-різному реагують на введення того самого лікарського препарату, що залежить від багатьох змінних

³¹ (McNally E. M., 2017).

³² (Ayala F. J., 2015).

параметрів, зв'язаних як із фармакодинамікою ліків, так і функціональним станом організму. Внесок генетичних факторів у варіабельність реакції становить від 20,0 до 95,0%. Накопичено наукові дані, які свідчать, що розходження відповіді на лікарську терапію обумовлено варіантами нуклеотидної послідовності генів, які кодують ферменти метаболізму ліків, молекули-транспортери ліків і рецептори, взаємодіючі з лікарськими засобами³³. У геномі людини виявлено більше 30-ти сімейств ферментів, що беруть участь у метаболізмі ліків. Гени всіх сімейств відрізняються генетичним поліморфізмом, що виражається в розходженні білкових послідовностей транслюваних ними ферментів. Вагомі впливи на ефективність дії ліків можуть мати генетичні варіанти клітинних рецепторів.

Тестування на генотипи, що мають велике значення у відповіді організму на введення лікарської речовин, можливо вже в недалекому майбутньому. Генотипування має також важливе клінічне значення для індивідуальної, науково обґрунтованої терапії пацієнта. Дослідження к цьому напрямі є предметом, відносно, нової дисципліни – фармакогенетики, яка представляє собою науковий інструмент персоналізації хворого під час проведення лікувальної стратегії. Молекулярно-діагностичні методи для оптимізації лікарської терапії – це сьогодення й майбутнє фармакогеноміки.

Таким чином, підсумуємо: генетичні фактори грають важливу роль у патології людини. В популяції було ідентифіковано більш ніж 10000 моногенних спадкових хвороб, які вражають мільйони людей у світі, загалом. Лікарі-генетики постійно удосконалюють методи визначення генетичної патології, підвищують рівень діагностичної спроможності, разом із тим, на жаль, лікування більшості спадкових хвороб не існує. З цього, можна визнати факт існування генетичного дефекту і, відтак, прогнозувати подальше успадкування у нащадків. Слід пам'ятати, що окрім медичних наслідків генетичного захворювання, існує й значне психологічне навантаження, як на самого хворого, так і на членів його родини. Отже, зазначене є надзвичайно гострою проблемою. А, відтак, саме для лікарів-генетиків важливе значення має етична складова – планомірна й системна дослідницька і наукова діяльність, спрямована на гуманне використання досягнень медичної генетики.

³³ (Suzuki S., Horinouchi T., Furusawa C., 2014).

Перелік використаних джерел до Розділу I

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги мукополісахаридоз II типу. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 лютого 2015 року за № 90.
2. Allison A. C. Genetic control of resistance to human malaria. *Curr Opin Immunol.* 2009; 21 (5): 499—505.
3. Antoniou A. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 1117—1130.
4. Arnett D. K., Claas S. A. Omics of Blood Pressure and Hypertension. *Circulation Research.* 2018;122: 1409-1419.
5. Balkaransingh P., Young G . Novel therapies and current clinical progress in hemophilia A. *Ther Adv Hematol.* 2018; 9(2):49-61.
6. Bates G. P., Landles C., Bates G. P. Huntingtin and the molecular pathogenesis of Huntington's disease *EMBO Rep.* 2004; 5(10): 958—963.
7. Byron S. A., Van Keuren-Jensen K. R., Engelthaler D. M. et al. Translating RNA sequencing into clinical diagnostics: opportunities and challenges. *Nature.* 2016; Reviews. Genetics Vol. 17, № 5: 257—271.
8. Carrier L., Mearini G., Stathopoulou K. et al. Cardiac myosin-binding protein C (MYBPC3) in cardiac pathophysiology. *Gene.* 2015; 1; 573(2):188-97
9. Chacon-Camacho O. F., Lopez-Martinez M. S., V6zquez J. et al. Nasopalpebral lipoma-coloboma syndrome: clinical, radiological, and histopathological description of a novel sporadic case. *Am J Med Genet A.* 2013; 161A(6):1470-4.
10. McKusick V. A.: The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue. *Circulation;* 1955.11:321-342 .<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/11/3/321>.
11. McKusick V. A.: Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive and X-linked Phenotypes. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1966 (1st edn.).
12. DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *Br J Haematol.* 2007;138:305—15.
13. Doglin E. Ahead of time. Huntington's disease is not just of condition of middle age – it can affect children and teenagers, too. *Nature.* 2018; V. 557: 44-45.
14. Gammon K. Gene Therapy. Editorial Control . *Nature.* 2014; vol 515: 11 – 13.
15. Goodeve A. C. Hemophilia B: molecular pathogenesis and mutation analysis. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1184—95.
16. Katsuno M., Banno H., Suzuki K. et al. Molecular genetics and biomarkers of polyglutamine diseases. *Current Molecular Medicine* 2008; Vol. 8, № 3: 221—234.

17. Konkle B. K., Huston H., Fletcher S. In Konkle B. R., Huston H., Fletcher S. Hemophilia A Synonym: Factor VIII Deficiency University of Washington, Seattle. GeneReviews 2017.
18. Lagler A. D. Mukopolysaccharidose/ Was Sie wissen sollten! *Ostereichische Arztezeitung*, 2019; 39-42.
19. McNally E. M. Incorporating Genetic Testing Into Cardiovascular Practice *JAMA. Cardiol.* Published online August 9, 2017.
20. Myers R. H. Huntington's disease genetics. *NeuroRx* 2004; T. 1, № 2: 255—262.
21. Novak M. J., Tabrizi S. J. Huntington's disease. *BMJ*. 2010; 340 - 345.
22. Nowogrodzki A. How does the mutant protein huntingtin cause Huntington's disease?. *Nature*. 2018; V. 557: 4-8.
23. Okulicz J. F., Schwartz R. A. Hereditary and acquired ichthyosis vulgaris. *International Journal of Dermatology*. 2003; 42 (2):95–98.
24. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>.
25. Proserpio V., Mahata B. Single-cell technologies to study the immune system. *Immunology* 2016; Vol. 147, № 2: 133—140.
26. Quaid K. A. Genetic testing for Huntington disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;144:113-126.
27. Roos R. A., Roos R. A. Huntington's disease: A clinical review. *Orphanet J. Rare Dis*. 2010; 5:40.
28. Seltene Erkrankungen – ein Überblick. *Ostereichische Arztezeitung*. 2019; 4 – 5.
29. Sun Y. V., HU Y-J. Integrative Analysis of Multi-omics Data for Discovery and Functional Studies of Complex Human Diseases. *Adv Genet*. 2016; 93: 147–190.
30. Suzuki S., Horinouchi T., Furusawa C. Prediction of antibiotic resistance by gene expression profiles. *Nature Communications*/ 2014; 17: 5792—5792
31. Walker F. O. Huntington's disease. *The Lancet*. 2007; Vol. 369. n. 9557: 220 – 227.
32. Zwiauer K. Update zu Hamophilie A und B. *Ostereichische Arztezeitung*, 2019; 14 – 16.

РОЗДІЛ II

ПРЕНАТАЛЬНЕ ТА ПРЕІМПЛАНТАЦІЙНЕ ГЕНЕТИЧНЕ ТЕСТУВАННЯ

2. 1. Методологія пренатального генетичного тестування

Нагальним є визнати, що, і наразі, генетичні захворювання посідають значне місце в структурі загальної патології в усьому світі. Так, частота генетичних порушень налічує не менше ніж 2,56% в популяції, у цілому, 180 млн. людей. Інтенсивність природного добору в людини у внутрішньоутробному стані є великою: спонтанні аборти – в середньому 15,0%, мертвонароджені – 2,0%. Поряд із цим, спадкові захворювання можуть призвести до передчасної загибелі плода під час вагітності. Адже, уроджені аномалії є причиною 20,0-25,0% перинатальної смертності (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 Основні показники генетичного тягаря, пов'язаного з репродуктивними плодовими втратами*

Показник	Величина, %
Середня частка анеуплоїдії ембріонів (стадія бластоцисти – 5-6 день розвитку)	47,5%
Частка втрати вагітності до моменту її діагностики	10-22% ³⁴
Частка самовільно перерваних вагітностей - у першому триместрі	5,6±0,4% (офіційні дані) 15-20% ³⁵

³⁴ [Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова. – Москва: Триада-Х, 2002. – 304 с.].

³⁵ [Сердюк А. М. Генофонд і здоров'я: вроджені вади розвитку серед новонароджених: Монографія / А. М. Сердюк, О. І. Тимченко, О. В. Линчак, В. О. Галаган, В. В. Єлагін, Д. О. Микитенко, О. О. Полька [та ін.] // за ред. А. М. Сердюка, О. І. Тимченко – Київ: ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О. М. Марзєєва НАМН України», МВЦ «Медінформ», 2012 – 571 с.; Пестрикова Т. Ю. Перинатальные потери. Резервы снижения / Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова, Т. М. Бутко. – М.: Литтерра, 2008. – 200 [С. 14] с.].

Показник	Величина, %
- протягом усієї вагітності	6,9±0,4% (офіційні дані)
Репродуктивні плодові втрати	8,2±0,4% (з них 40,9±0,4% через генетичні чинники)
Величина експресованого генетичного тягара репродуктивних втрат серед бажаних зареєстрованих вагітностей	3,4±0,2%
Частка діагностованих та зареєстрованих ВВР серед народжених живими в Україні	2,2±0,01% (1,2±0,1% - генетично зумовлених)
Частка генетичних розладів серед усіх випадків зареєстрованих вагітностей, які закінчилися живо-, мертво-народженням, самовільним викиднем, завмерлою вагітністю чи перериванням за медичним показанням	4,4±0,2%
Частка населення, що є носієм хромосомної перебудови чи мутації генного захворювання	21,0% - умовно здорові (41,0% - з урахуванням рідкісних генних хвороб) 23,2% - хворі на безплідність (43,2% - з урахуванням рідкісних генних хвороб)

Джерело ³⁶ * Систематизовано у табличному вигляді авторами монографії

Зазначимо і про те, що у більшості випадків аномальний розвиток дитини, ще на її внутрішньоутробному етапі, спричиняють патологічні відхилення в хромосомах та генні мутації. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 5,0-8,0% вагітностей завершується народженням дітей із генетичними дефектами, що призведе до інвалідності. З них, близько 3,0% порушень стану здоров'я дитини – викликані генними мутаціями, 0,8-1,0% - пов'язані зі зміною хромосом, 2,5-3,5% випадків – уроджені вади розвитку, і близько 1,5% - мультифакторні хвороби. У розвинених країнах генетична патологія реєструється від 36,0% до 53,0% хворих педіатричних стаціонарів.

За урахування статистичної бази даних, яка репрезентована Європейським бюро ВООЗ – із 1000 немовлят у Європі – 30 мають множинні ВВР, 32 – хромосомні захворювання, 7 – спадкові

³⁶ (Микитенко Д. О., 2017).

захворювання. Засвідчено, що 1/4 хворих із множинними ВВР вмирає в дитячому віці, 1/4 – має інвалідність, багато хворих вимагають корекції цих порушень. До того ж, 43,0% хворих із тяжкими розумовими порушеннями ($IQ < 50$) обумовлені моногенною патологією або хромосомними аномаліями.

У цій відповідності слід вказати і на те, що основною складовою хромосом є ДНК, яка відповідає за збереження та реалізацію спадкової генетичної інформації живих організмів. Хромосоми людини налічують 22 пари аутосом, які загальні для всіх людей, не залежно від статі, та 23-ю пару статевих хромосом (гоносом), які визначають одну з характеристик генетичної статі – XX для жінок і XY для чоловіків. На жаль, при вагітності існує шанс народити дитину з хромосомною аномалією, що проявляється зміною кількості копій хромосом, так звані – анеуплоїдії, та/ чи маленьких часток хромосом, так звані – мікроделеції.

Основні ефекти хромосомних аномалій виявляються у двох взаємопов'язаних варіантах: летальності й природжених вадах розвитку. Відзначається велика кількість до 45,0% хромосомних аномалій, що призводить до смерті плода. Вражає показник хромосомних аномалій у абортусів. Так, зокрема, на терміні 2-4 тижні – у 60,0-70,0% випадків, у плодів-викиднів II триместру такі аномалії виявляються у 25,0-30,0% випадків, а у плодів, які загинули після 20 тижнів гестації – 7,0 % випадків.

Генетичні аномалії, які виникають у клітинах, можуть викликати різні наслідки: залишитися нейтральними для клітини, зумовити загибель, активізувати поділ клітини, змінити її функції. Найбільш розповсюдженими анеуплоїдіями є: трисомія 21 (синдром Дауна), трисомія 18 (синдром Едвардса), трисомія 16, трисомія 13 (синдром Патау), трисомія 9. До того ж, найбільший вклад в цю негативну статистику вносить така хромосомна патологія, як хвороба Дауна або трисомія 21, частота якої складає 1 на 650 – 1000 живих новонароджених і є найбільш поширених серед анеуплоїдій. Поява цієї патології строго корелює з віком матері. Синдром Патау зустрічається з частотою 1 на 16000 новонароджених, частота також збільшується зі зростанням віку матері. Синдром Едвардса реєструється з

частотою 1 на 5000 новонароджених, але, більшість плодів – не дозрівають до терміну пологів³⁷.

Слід відзначити, що досягнення медичної генетики змінили медицину в багатьох відносинах і значно підвищили рівень медицини, загалом. Прогрес в молекулярній біології надав знання для розуміння природи генетичних хвороб. Створена наукова платформа для реалізації цих досягнень у практичному напрямку, а саме – відбудови стратегії специфічної діагностики спадкової патології на самих ранніх стадіях розвитку людини (ембріон, плід) завдяки методам пренатального дослідження.

Пресимптоматичне/преконцепційне тестування не тільки спроможне отримувати інформацію стосовно дитини, а також визначити носія патологічного гена, статус інших родичів. Ця методологія стала клінічною реальністю і є невід'ємною частиною рутинного моніторингу статусу дитини ще до її народження. Показаннями для пренатального тестування служать³⁸ індивідуальний або сімейний анамнез, який обумовлює: підвищений ризик анеуплоїдій хромосом плода; народження хворої дитини з генетичним захворюванням; викидні; певна етнічна група; відхилення біохімічних маркерів; затримка або аномалія розвитку плоду при проведенні УЗД; носійство патологічного гена; хромосомні аберації; наявність X-зчеплених захворювань; вроджені аномалії метаболізму; гемоглобінопатії, міопатія Дюшена та інші спадкові захворювання в родині; перенесені під час вагітності вірусні інфекції; вживання майбутніми батьками наркотиків або інших токсичних речовин, а також вік матері старше 35 років або 32 роки і старше для вагітності двійнею.

Тож, саме вікова породілля представляє значний клінічний ризик у галузі репродуктивної медицини та медичної генетики. Адже, з віком, зменшується резерв та якість ооцитів, репродуктивна здатність жінки та підвищується ризик анеуплоїдії³⁹. Так, зокрема, до показань для пренатального

³⁷ (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Down syndrome. Baltimore: Johns Hopkins University. 2016, Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, and 13, Sex).

³⁸ (Chromosome Aneuploidies, and Microdeletions: A Health Technology Assessment. Health Quality Ontario, 2019).

³⁹ (Demko Z. P., Simon A. L., McCoy R. C. et al., 2016).

тестування відносять також і наявність у вагітної мертвонародженої дитини в попередніх вагітностях, загибелі плода в неонатальний період. Безумовно, для встановлення діагнозу, до проведення генетичного аналізу, необхідно провести обстеження дитини з включенням патологоанатомічного та бактеріологічного дослідження, за показаннями, іншими методами. Якщо знайдена множинна структурна аномалія при дослідженні – то, це і є показаннями для додаткового подальшого генетичного обстеження.

З цього, визнаємо, що дієвим сучасним інструментом ведення вагітності та забезпечення народження здорової дитини є пренатальна діагностика. Пренатальне тестування, головним чином, задля дородової ідентифікації трисомії 21 (синдрому Дауна), почало запроваджуватися в США, починаючи з 1974 року⁴⁰. Пренатальне генетичне тестування представляє важливий розділ медичної генетики і поділяється на інвазивне та неінвазивне.

До неінвазивного тестування відносять дослідження крові вагітної та ультразвукове дослідження плода, оболонки, плаценти.

Інвазивні методи пренатальної діагностики включають різні маніпуляції, що потребують втручання в порожнину матки. Серед цих прийомів, найбільш важливими, представляються наступні: амніоцентез, дослідження ворсинок хоріона, фетоскопія, плацентоцентез, кордоцентез, біопсія тканин та органів плоду – шкіри, м'язів, печінки.

До неінвазивного тестування з визначенням біохімічних маркерів вагітності, асоційованих із вадами розвитку, у т. ч. й генетичного походження, в історичному аспекті, першим слід вважати запропоноване дослідження в крові жінки рівня альфа-фетопротеїну (АПФ)⁴¹. У подальшому, задля біохімічного селективного скринінгу вагітних – були додатково віднайдені й інші біохімічні маркери. Так, зокрема, за Наказом Міністерства охорони здоров'я України за N 641/84 від 31.12.2003 року – рекомендується проводити визначення ембріонспецифічних

⁴⁰ (Wald N., Cuckle H., Royston P., 1988, Egan J. F., Benn P., Borgida A. F. et al., 1997).

⁴¹ (Cuckle H. S., Wald N. J., Thompson S. G., 1987).

білків сироватки крові у I триместрі вагітності (10-13 тижнів) або у II триместрі вагітності (15-20 тижнів).

Маркерними білками сироватки крові є:

- у I-му триместрі – плазменний протеїн А (pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A) та вільна бета-субодиниця хоріонічного гонадотропіну (бета-ХГ);

- у II-му триместрі - α -фетопротеїн (альфа-ФП), бета-ХГ, вільний естріол; концентрація маркерних білків залежить від терміну вагітності, ваги жінки, стану плода, наявності екстрагенітальної патології у вагітної та ін.;

- необхідною умовою проведення біохімічного скринінгу є здійснення розрахунку індивідуального генетичного ризику;

- рекомендується проводити 2-маркерний біохімічний скринінг у I-му триместрі вагітності – визначення PAPP-A та бета-ХГ, у II-му триместрі вагітності - визначення рівня альфа-ФП та бета-ХГ (подвійний тест), або 3-маркерний скринінг – шляхом тестування альфа-ФП, бета-ХГ та вільного естріолу (потрійний тест).

Вагітним жінкам, які були обстежені у I-му триместрі вагітності, рекомендується у II-му триместрі – визначати лише рівень альфаФП⁴².

До неінвазивного методу пренатального тестування відноситься метод ультрасонографії, який має широкий діагностичний діапазон. За допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) можна визначити: скільки плодів знаходиться в матці; стан плаценти та навколоплодної рідини, термін вагітності, відсутність відставання розвитку плода, стать дитини, ознаки загрози мимовільного викидня.

В останні роки значно покращилася точність цього методу, тому, він стає обов'язковим і рутинним при обстеженні вагітних. Широке використання неінвазивної методики ультразвукового дослідження з технікою кольорового (Допплер) сканування дає можливість виявити різні аномалії плода, які раніше були недоступними діагностиці й виявлялися лише після народження дитини. Так, зокрема, у плода виявляються структурні порушення серця, дефекти інших органів, центральної нервової

⁴² Наказ МОЗ України за № 641/84 від 31.12.2003 р., за № 684 від 20.10.2015 р.

системи, опорно-рухового апарату, що дають підставу для пошуку причин аномалій: генетичні хвороби, соматичні хвороби (цукровий діабет та інші), алкогольна або наркотична залежність, вплив тератогенних факторів під час вагітності.

Вагітна повинна проходити УЗД в період 11-13 тижнів вагітності. Це експертне обстеження проводиться спеціалістом із пренатальної діагностики задля виявлення ускладнень вагітності та маркерів хромосомної аномалії плода. УЗД першого триместру залишається важливим для: вимірювання товщини комірцевої зони, виявлення гіпоплазії кісток носа; виявлення інших вроджених аномалій. Якщо при ультразвуковому дослідженні виявляється перевищення норми товщини комірцевої зони чи інша явна аномалія, то пацієнтові слід діагностичне тестування з пошуку генетичних чинників клінічного стану, а також – подальшу ультрасонографію на 16-18 тижні (допускається 15-21 тиждень) задля пошуку структурних аномалій плоду.

Додатково слід вказати і на те, що в разі, коли виникає підозра стосовно дефекту плода, то призначається дослідження крові матері для подальших етапів пренатальної діагностики. Дослідження крові матері на α -фетопротейн, який є високочутливим тестом в терміні 16-18 тижнів вагітності, в комплексі з виявленими за допомогою УЗД дефектів, надає можливість діагностувати аненцефалію та дефект нервової трубки. Ультразвукові ознаки анеуплоїдій хромосом плода було включено до комплексу діагностичних маркерів синдрому Дауна ще до народження дитини⁴³.

Зазначимо, що важливим етапом неінвазивного тестування є дослідження крові матері задля виявлення резус-фактора плода, неінвазивного пренатального скринінгу трисомій хромосом 21, 18, 13 та статі плода. Підставою для проведення цього дослідження є наукові розробки, які засвідчили, що, крім материнської ДНК, плазма крові вагітних жінок містить ДНК плоду, що надходить із плаценти. Материнська ДНК налічує, приблизно, 10,0% ДНК із плаценти, так звана, фетальна ДНК, та 90,0% ДНК материнського походження⁴⁴. До того ж, суттєвим досягненням пренатальної діагностики було встановлення

⁴³ (Kagan K. O., Wright D., Maiz N., et al., 2008, Guanciali-Franchi P., Iezzi I., Soranno A. et al., 2012).

⁴⁴ (Wang E., Batey A., Struble C., Musci T., 2013).

присутності в крові вагітної жінки фетальних клітин, які доступні молекулярному цитогенетичному дослідженню та надають інформацію стосовно хромосомної патології плода⁴⁵.

Поряд із цим, задля неінвазивного тестування використовують зразки крові матері, з плазми яких виділяють її ДНК і ДНК плоду, які піддаються аналізу, починаючи з 9-10-го тижня вагітності. Слід зважати на таке: фетальні ДНК з'являється у кровотоці матері, починаючи з 5-7 тижня гестації з максимальним накопиченням в 13-16 тижні гестації. При досягненні 9-10 тижня вже можна проводити пренатальний скринінг вагітної жінки, який має значну діагностичну валідність⁴⁶.

Мета проведення цього дослідження – це скринінг найбільш розповсюджених хромосомних аномалій плоду, які призводять до виникнення вад розвитку, затримці психомоторного розвитку та соціальної дезадаптації дитини. Для цього використовуються нові технології, які дозволяють: виявити фетальні ДНК, які циркулюють в крові вагітної, розшифрувати мільярди копій фрагментів ДНК в одному зразку і розподілити їх за хромосомами. Тест можливий як при одноплідній вагітності, так і у випадку двійні та визначає відсутню або додаткову хромосому, яка призводить до вроджених вад, а також до порушень психомоторного розвитку різного ступеня⁴⁷.

Вказана методика неінвазивного дослідження дає змогу, з високою точністю, при цьому, і без ризиків та ускладнення перебігу вагітності виявити чи виключити у плода найчастіші хромосомні аномалії, а саме анеуплоїдії аутосом: синдром Дауна (трисомія 21), Патау (трисомія 13), Едвардса (трисомія 18)⁴⁸. При наявності певних показань, неінвазивне тестування спроможне також виявити анеуплоїдії статевих хромосом: синдром Тернера (наявність лише однієї X хромосоми у жінок); синдром Клайнфельтера (наявність додаткової X хромосоми у чоловіків); трисомії по X хромосомі у жінок і синдрому Якобса (додаткова

⁴⁵ (Krabchi K., Gadji M., Samassekou O., Grégoire M. C. et al., 2006, Benn P.A., Campbell W. A., Zelop C. M. et al., 2007).

⁴⁶ (Bianchi D. W., 1990., Choolani M., Mahyuddin A. P., Hahn S. 2012, Norton M. E., Jacobsson B., Swamy G. K. et al., 2015).

⁴⁷ (Gil M. M., Galeva S., Jani J., Konstantinidou L. et al., 2019).

⁴⁸ (Lau T., Cheung S., Lo P. et al., 2014, Porreco R. P., Garite T. J., Maurel K. et al., Skrzypek H., Hui L., 2017).

хромосома Y у чоловіків). Зазначимо, що синдром Тернера зустрічається з частотою 1 на 2000–2500 новонароджених жіночої статі, синдром Клайнфельтера – 1 на 500–1000 новонароджених чоловічої статі.

Дородовий скринінг, який проводиться у більшості розвинених країн, має за мету виявлення та оцінку ризику основних анеуплоїдій. За спеціальною програмою, на підставі даних ультразвукових сканувань плода, показників біохімічних маркерів, результатів ДНК-тестування – проводиться розрахунок індивідуального ризику хромосомних синдромів. За результатами цього аналізу у вагітної визначають низький, середній або високий ризик. У певних країнах, для проведення ДНК тестування, виділяють категорії ризику⁴⁹.

Зазначимо, що категорія I – визначається лікарем на підставі таких показників: вік жінки ≥ 40 , позитивні біохімічні тести, попередня вагітність із народженням дитини з хромосомною аномалією, при УЗД перевищення норми товщини комірцевої зони ≥ 3.5 мм. Категорія II – визначається генетиком або спеціалістом із пренатальної патології і включає наступні критерії: при УЗД виявлення фетальних аномалії, які надають підставу для можливої наявності у плода трисомії 21, 18, and 13, позитивні комбіновані тести з визначенням маркерів пренатального скринінгу у жінки. Показанням для проведення пренатального ДНК статевих хромосом скринінгу є: ризик статевих порушень (за даними анамнезу), УЗД ознаки статевих хромосомних анеуплоїдій, УЗД ознаки порушень статевої детермінації.

Зазвичай, для пренатальної діагностики в Україні, використовують такі програми, як «Астрайя» («Astraia») і «Пріска» («PRISKA»)⁵⁰.

За цими програмами можна визначити поєднаний ризик за сукупністю факторів, що дозволяє чітко встановити показання до інвазивної пренатальної діагностики. First trimester prenatal screening (Prenatal Risk Calculation) проводиться в термін із 10 тижнів – до 13 тижнів вагітності. Біохімічні маркери: рівні вільної β -ХГЧ, PAPP-A. Програма PRISCA I триместра

⁴⁹ (Wright D., Kagan K. O., Molina F. S. et al., 2008, Alldred S. K., Takwoingi Y., Guo B., 2017, Kagan K. O., Sonek J., Wagner P. et al., 2017).

⁵⁰ (Стасенко Т., 2017).

розраховує ризики: трисомії 21 (синдром Дауна), трисомії 18 (синдром Едвардса) і трисомії 13 (Патау). Second trimester prenatal screening (Prenatal Risk Calculation) проводиться в терміни 14 тижнів – 21 тиждень вагітності. Біохімічні маркери: рівні ХГЧ, АФП і естріола. Програма PRISCA II триместра розраховує ризики: трисомії 21 (синдром Дауна), трисомії 18; дефектів нервової трубки.

Разом із тим, у разі підвищеного ризику, при проведенні неінвазивного пренатального тестування, вагітним пропонуються спеціальні діагностичні тести, які включають інвазивні методики. Безумовно, значну інформативну цінність представляють інвазивні методи пренатальної діагностики – амніоцентез, кордоцентез, дослідження ворсинок хоріона та інші, які призначають за специфічними показаннями при високому ризику хромосомних аномалій плода з первинним фокусом на пошук синдрому Дауна⁵¹.

Показання для проведення інвазивного пренатального тестування: вік майбутньої матері більше 35 років, випадки вагітностей із хромосомною патологією плода або новонародженого в анамнезі; якщо при вагітності виявлені вади розвитку або УЗД маркери хромосомної патології плода; високий або середній ризик, встановлений за результатами комбінованого скринінгу⁵².

З метою проведення інвазивного пренатального тестування проводять наступні маніпуляції: амніоцентез (для отримання та дослідження клітин амніотичної рідини), кордоцентез (для отримання та дослідження лімфоцитів пуповидної крові), плацентоцентез (для отримання зразків плаценти), біопсія ворсин хоріону, біопсія тканин та органів плода (шкіра, печінка, м'язи та інші), предімплантаційна біопсія бластоцитів, отриманих за допомогою процедур допоміжних репродуктивних технологій. Інвазивна техніка наступна: ембріоскопія,

⁵¹ (American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG Practice Bulletin No. 88, 2007, Malone F.D., Canick J. A., Ball R. H., Nyberg D. A. et al., 2005).

⁵² (Hill M., Wright D., Daley R. et. al. 2014, LifeLabs. Panorama funded by MOHLTC [Internet]. Toronto (ON): LifeLabs; 2017. Available from: <http://www.lifelabsgenetics.com/wp-content/uploads/2015/10/6Panorama-ON-MOH-01Oct2015> Ont Health Technol Assess Ser. 2019; 19(4): 1–166. Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, and 13, Sex Chromosome Aneuploidies, and Microdeletions: A Health Technology Assessment Health Quality Ontario).

фетоскопія, візуалізація плода. Інвазивне пренатальне тестування може точно визначити, чи дійсно плід має трисомію 21 (синдром Дауна) чи інші хромосомні аномалії.

Амніоцентез – це інвазивний метод дородової діагностики. Амніоцентез проводиться на початку другого триместру вагітності (16-19 тижень вагітності) в умовах стаціонару. Під контролем ультразвукового апарату (щоб не травмувати плід) виконується пункція черевної стінки, навколоплідного міхура, в порожнину матки вводиться голка зі шприцом, через яку набирають 10-20 мл амніотичної рідини, яка містить клітини амніона, шкіри та легень, епітелію сечового тракту плода. Переваги цього дослідження – отримання хромосом високої якості, паралельне біохімічне, імунологічне, молекулярно-генетичне обстеження. Супернатант амніотичної рідини застосовують для аналізу гормонів, ензимів. Зазначимо, що, починаючи з 1966 року, здійснюється пренатальна діагностика метаболічних захворювань при дефектах ферментів на підставі аналізу характеристик культур клітин амніотичної рідини. Достовірність цитогенетичного дослідження культур клітин амніотичної рідини становить більш ніж 99,0%. Здатність виявляти клітини із хромосомними абераціями в амніотичній рідині дала можливість проводити пренатальну діагностику синдрому Дауна й інших хромосомних захворювань за допомогою амніоцентеза. У третьому триместрі вагітності дослідження рідини дозволяє давати оцінку ступені зрілості легень плода. Як ускладнення, може виникнути ризик втрати плода (0,5-1,0%), інфекція, гематома.

Плацентоцентез та кордоцентез – це методи дородової діагностики. Плацентоцентез проводять у другому триместрі вагітності, з 16 тижня вагітності, у зв'язку з дозріванням плаценти, до 20 тижня. Кордоцентез, найчастіше, виконують після 20 тижня вагітності. Техніка їх проведення універсальна: прокол голкою черевної стінки і під контролем ультразвуковому апарату отримання біоптату плаценти (при плацентоцентезі) або пуповинної крові плода (при кордоцентезі). Кордоцентез проводиться лише в групі високого ризику хромосомної патології плода. Діагностичні можливості кордоцентеза, дещо більші, ніж плацентоцентеза. Перевагою методу кордоцентеза є швидке отримання матеріалу дослідження – лімфоцитів та результатів

генетичного аналізу. Ця техніка є корисною для виявлення порушень фетального метаболізму та гемопоезу. Ці методи дозволяють також діагностувати синдром Дауна та інші хвороби, які виникають внаслідок зміни кількості хромосом, а також при проведенні додатково молекулярно-генетичного дослідження і інші генетичні хвороби. Поряд із цим, визнаємо, що ці маніпуляції зарекомендували себе як безпечні для вагітної та плода.

Одержання ворсинок хоріона – здійснюється на 8-10 тижні вагітності за допомогою канюлі через цервикальний канал або шляхом пункції через очеревину під контролем ультразвукового дослідження. Лікар обережно направляє канюлю до плідного яйця. Після досягнення канюлі хоріона шприцом, набирають хоріональну тканину трофобластичного походження, яка використовується для цитогенетичного, біохімічного аналізу і ДНК-тестування, задля визначення каріотипу. Біопсія хоріона сприяє пренатальній діагностиці синдрому Дауна і інших хромосомних хвороб плода.

У багатьох спеціалізованих генетичних центрах, амніоцентез є рутинною процедурою, у той час, як молекулярний аналіз ворсинок хоріона призначається для випадків із високим генетичним ризиком, задля діагностики гемоглобінопатій, визначення статі плода. Головною перевагою біопсії хоріона є швидке одержання результатів та виконання в ранні терміни вагітності. Саме в цей період відмічається висока результативність та безпечність. У разі виявлення патології, на цих стадіях, можливо вирішувати питання про подальший перебіг вагітності та елімінацію ураженого плода. Недолік біопсії хоріона – це високий ризик викидня (2,0-3,0 %), який, при цій процедурі, є вищим, ніж при амніоцентезі.

Методики для візуалізації ембріона та плода. Ембріоскопія проводиться в першому триместрі вагітності (до 12 тижня). Гнучкий ендоскоп у стерильних умовах вводиться в порожнину матки між амніоном та хоріоном під контролем УЗД із метою візуалізації ембріона та виявлення структурних мальформацій.

Фетоскопія проводиться, зазвичай, між 18 і 22 тижнями вагітності. Здійснюється маніпуляція за допомогою зонда на основі волоконної оптики, що вводиться в порожнину матки. Методика має певні обмеження, оскільки, область, доступна

огляду, невелика, але інформативна цінність цієї методики перевищує ультразвукове сканування. Крім цього, результатом цієї процедури, також як і ембріоскопії, може бути мимовільний викидень в 5,0-10,0 % випадках, навіть, якщо виконується кваліфікованим фахівцем

Дослідження тканин та органів плода за допомогою біопсії. Перкутанна біопсія шкіри є методом пренатальної діагностики для виключення у плода таких патологічних станів як: генетичні форми іхтіозу, альбінізм, бульозний епідермоліз, дистрофічний епідермоліз, гіпогідротична (ангідротична) ектодермальна дисплазія та інші. Перекутана біопсія шкіри здійснюється під контролем УЗД в термін 17-20 тижнів вагітності.

Біопсія органів плода – показана для виключення метаболічної патології: дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, дефіциту орнітінтранскарбамілази, дефіциту карбамілфосфатсинтази та інших патологічних порушень. Біопсія проводиться під контролем УЗД в термін 17-20 тижнів вагітності. Біопсія м'язів виконується в термін 18 тижнів вагітності задля гістохімічного дослідження м'язових волокон для виключення спадкового захворювання – такого, зокрема, як м'язової дистрофії Дюшена.

Досягненням пренатального тестування слід вважати створення методик для визначення статі плода, що стало реальним завдяки запровадженню технологій УЗД, амніоцентезу, одержання ворсинок хоріона ще у 1970 році. Внаслідок запровадження технологій допоміжних репродуктивних технологій, в 90-х роках, з'явилась можливість статевої ідентифікації ембріона на стадії, яка передувала його трансферу до порожнини матки⁵³. Пізніше, було вже розроблено методику сортування X та Y сперми за допомогою проточної цитометрії⁵⁴. Ці дослідження визначили напрямок концепції, яка отримала назву «статева селекція», а саме – можливість вибору статі майбутньої дитини за бажанням батьків як за медичними, так і не медичними показаннями.

Інформативний потенціал пренатальних технологій значний, оскільки, вони визначають широкий спектр патології, яка повинна бути доведена до вагітної для осмисленого вирішення

⁵³ (Tarin, J. J. and A. H. Handyside, 1993).

⁵⁴ (Johnson, L. A., G. R. Welch, 1999).

подальшого перебігу вагітності. Особливого значення мають хвороби людини, які обумовлені генетичним походженням. Наразі, з розвитком стратегії пренатальної діагностики, багато спадкових хвороб діагностується на ранніх термінах вагітності, що набуває великої цінності, бо перебіг генетичних хвороб дуже тяжкий, вони не підлягають лікуванню, дитина стає інвалідом або вмирає в різні терміни після народження, частіше в дитинстві.

Значної актуальності та соціального обґрунтування набуває пренатальна діагностика такої хромосомної патології, як хвороба Дауна, яка характеризується специфічними рисами обличчя, зазвичай, наявністю уражень внутрішніх органів та зниженням інтелекту. Такі хворі, в наш час, доживають навіть до 60 років та потребують соціального догляду⁵⁵. З урахуванням того, що причина захворювання залежить від процесів мейозу, практично, всі вагітні мають ризик народження дитини з синдромом Дауна – і цей ризик значно підвищується з віком жінки.

Американський коледж акушерства і гінекології, починаючи ще з 2007 року, рекомендує проводити пренатальний скринінг хвороби Дауна усім вагітним жінкам, незалежно від віку. Неінвазивне пренатальне ДНК тестування надає можливість виявляти хворобу Дауна, починаючи з 10 тижня вагітності, з високою (99,0%) чутливістю та специфічністю 99.5%⁵⁶.

Таким чином, можна признати, що наукові розробки в галузі медичної генетики, впровадження пренатальної діагностики є суттєвим досягненням у сфері практичної медицини⁵⁷. Основним і найбільш дієвим інструментом забезпечення народження здорових нащадків у роботі сучасного спеціаліста на етапі планування та перебігу вагітності є пренатальне медико-генетичне тестування, яке повинно бути повноцінно реалізовано спеціалістом⁵⁸. Отже, досягнення пренатального тестування та скринінг адекватно надають науково обґрунтовану відповідну інформацію для оптимальної підтримки вагітності і пологів, покращають репродуктивні процеси, загалом.

⁵⁵ (Foley KR, Taffe J., Bourke J., 2016.).

⁵⁶ (Wilson KL., Czerwinski JL., Hoskovec J., 2013).

⁵⁷ (Pop-Tudose M. E., Popescu-Spineni D., Armean P. et al., 2018).

⁵⁸ (Palomaki G. E., Kloza E. M., Lambert-Messerlian G. M., 2011, Spencer K., 2014).

2. 2. Методологічні засади преімплантаційної генетичної діагностики та скринінгу

Актуальним є визнати, що преімплантаційна генетична діагностика (ПГД) представляє собою технологію визначення генетичного статусу ембріона, а саме, дослідження генетичних структур статевих клітин чи клітин ембріона, виявлення генних та/або хромосомних аномалій на етапі до імплантації останнього у порожнину матки. Аргументом створення і поширення стратегії преімплантаційної генетичної діагностики, слід вважати той факт, що у певних випадках, вагітність не завершується народженням здорової дитини. Причина цього полягає в порушенні процесу імплантації або не виношування вагітності внаслідок патології ембріонів як при природній вагітності, так і при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій, що надало змогу мати дітей жінкам як дітородного віку, так і в старших вікових категоріях, в яких відмічається зростаючий попит на такі маніпуляції.

На підставі проведення пілотного дослідження було встановлено, що ймовірність імплантації та перебіг вагітності як результат застосуванні екстракорпорального запліднення залежить на 70,0% від ембріонального фактору⁵⁹.

Патологія ембріона виникає внаслідок двох таких процесів: змін на рівні хромосом (анеуплоїдії), які проявляються в якості втрати або наявності додаткової хромосоми чи її частини, та мутацій окремих генів. Найбільш частою причиною виникнення хромосомних аномалій є нерозходження хромосом у процесі дозрівання статевих клітин. Причому, у 85,0% випадків анеуплоїдії ембріонів пов'язані з порушеннями під час оогенезу (дозрівання яйцеклітин) і лише в 15,0% випадків – зі сперматогенезом.

Більш рідкісними причинами хромосомних аномалій ембріонів є успадкування батьківської хромосомної патології та порушення в процесі дроблення зиготи (заплідненої яйцеклітини). Також слід пам'ятати, що, приблизно, 50,0% усіх випадків, т. з. «мікрделеційних» синдромів (втрата субмікроскопічних кількостей генетичного матеріалу) виникають спонтанно, а не успадковуються від батьків. Характерним є те,

⁵⁹ (Yang Z. J. Liu, G. S. Collins S. et al., 2012).

що у вагітних після 40 років випадки анеуплоїдних ембріонів може перевищувати 60,0%.

Слід вказати і на те, що більшість ембріонів із хромосомними аномаліями – нежиттєздатні і мимовільно абортуються. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 15,0% вагітностей завершується спонтанними абортами, до 40,0% – у жінок старшого віку. Частота хромосомних аномалій, серед викиднів 2-7 тижневого віку, значна і налічує 40,0-66,0%. Отже, при наявності у ембріонів структурних та кількісних змін хромосом відбувається їх елімінація. Разом із тим, хромосомні аномалії, які зберіглися при народженні дитини, призводять до часткової або повної безплідності. Тому, у популяції не накопичуються такі хворі, а з'являються внаслідок хромосомних та геномних змін в процесі гаметогенезу у здорових людей.

Хромосомні аномалії викликають порушення загального генетичного балансу, тому, патологічні ефекти хромосомних і геномних мутацій виявляються на всіх стадіях онтогенезу і, можливо, навіть, на стадії гамет, впливаючи на формування наступних. У цих випадках, мова йде про різкі порушення ранніх морфогенетичних процесів, оскільки, порушення геномного балансу призводить до дискоординації активації та інактивації генів у відповідній стадії розвитку або відповідному місці бластоцисти, що обумовлює загибель запліднених яйцеклітин на стадії зиготи-бластоцисти, ще до імплантації. Встановлено, що хромосомні аномалії спостерігаються, здебільше, на стадії бластоцити та ембріона⁶⁰.

Тож, прогрес в галузі молекулярної генетики і убезпечив можливість задля поглибленого вивчення спадкової патології та пресимптоматичного визначення генетичних захворювань, ще на доімплантаційній стадії⁶¹. Такий підхід спрямовано не тільки на виявлення статусу ембріона, але й членів родини, може призводити до вирішення проблем соціальної адаптації. Поряд із цим, в історичному аспекті передумовою запровадження преімплантаційної діагностики слід вважати появу в науковій літературі повідомлення стосовно визначення статі ембріонів кролика на стадії бластоцисти⁶².

⁶⁰ (Papadopoulos G., 1989)

⁶¹ (Kuliev A., Verlinsky Y., 2005)

⁶² (Edwards R. G., 1967, Chen S. U., Ho H. N. Chen H. F. et al., 1997)

Реалізація цього напрямку науково-прикладного доробку в клінічну практику відбулася в 1990 році, коли у подружжя народилася дитина, у якої було визначено стать завдяки біопсії ембріона на стадії перед імплантацією, селективно обрано ембріон жіночої статі, а показаннями для цієї процедури була Х-зчеплена патологія в анамнезі. Таким чином, було попереджено народження дитини чоловічої статі, ураженою Х-зчепленим рецесивним порушенням⁶³. І, наприклад, починаючи з 1993 року, преімплантаційна діагностика набуває поширення, її активне запровадження засноване на гіпотезі, що селекція анеуплоїдних ооцитів і ембріонів приведе до поліпшення результатів допоміжних репродуктивних технологій⁶⁴.

Разом із тим, зазначимо: на підставі мета-аналізу та системного аналізу преімплантаційного генетичного скринінгу були отримані результати, які демонстрували, що перша генерація преімплантаційних діагностичних процедур була мало ефективна і незначно підвищувала ефективність настання вагітності після допоміжних репродуктивних технологій та не зменшувала ризик викиднів⁶⁵. Більш того, признаємо наступне: преімплантаційний генетичний скринінг достовірно знижував частоту живих дітей після застосування допоміжних репродуктивних технологій у жінок старших вікових груп, у порівнянні з показниками в групі жінок, яким не проводили тестування під час вагітності⁶⁶.

Хоча, ці роботи не позбавлені низки методичних та статистичних недоліків. Також, такі непередбачені результати, пояснюють додатково наступними причинами: пошкодженням преімплантаційного ембріона внаслідок біопсії; обмежене та не повне дослідження хромосом за рахунок методик, які були застосовані раніше; мозаїцизм триденного ембріона внаслідок помилки в період постзиготного розщеплення⁶⁷. Тож, саме ці обставини та відсутність ефективних методів доімплантаційної діагностики не дозволяло активно запроваджувати цю стратегію в клінічну практику.

⁶³ (Handyside A. H., 1990)

⁶⁴ (Munné S., Lee A., Rosenwaks Z., et al., 1993)

⁶⁵ (Mastenbroek S., Twisk M., Van der Veen F. et al., 2011)

⁶⁶ (Mastenbroek S., Twisk M., Van der Veen F. et al., 2011).

⁶⁷ (Geraedts J. P., 2010).

Але, з часом, удосконалення технологій біопсії ембріона в комбінації з розробкою підходів до високочутливого аналізу генетичного матеріалу на преімплантаційному етапі, створило надійний фундамент задля широкого залучення пренатального скринінгу як досконалого інструмента поліпшення репродуктивних показників⁶⁸. Розвиток передових технологій дозволяє аналізувати всі 23 пари хромосом (22 пари аутосом та статеві хромосоми), метод, відомий як аналіз «24 хромосоми».

Преімплантаційні генетичні дослідження, умовно, раніше розділяли на: преімплантаційну генетичну діагностику; преімплантаційний генетичний скринінг⁶⁹. Сучасна номенклатура поділяє дослідження на преімплантаційне генетичне тестування анеуплоїдій (ПГТ-А), структурних хромосомних аномалій у пар-носіїв збалансованих хромосомних перебудов (ПГТ-SR) та моногенних дефектів (ПГТ-М). Однак, розвиток діагностичних технологій нівелював методологічну різницю між ПГТ-А та ПГТ-SR.

Фактично, на сьогодні – це єдиний метод дослідження. Зазначимо, що ПГТ-SR чи ПГТ-М проводять у подружніх пар, що є носіями встановленого генного чи хромосомного дефекту. Преімплантаційна генетична діагностика – це технологія, яка попереджає в родинях трансмісію моногенного дефекту нащадкам і дозволяє парам із сімейним анамнезом моногенних розладів, пов'язаних із X захворюванням і відомих хромосомних аномалій попереджати перенос ембріонів з цими специфічними генетичними порушеннями⁷⁰.

Засвідчимо і про те, що наразі, не існує єдиної формули для усіх мутацій, оскільки, різні генні локуси потребують індивідуалізації, але дизайн дослідження повинен відтворювати інформацію необхідну для преімплантаційного генетичного діагнозу.

Методологія ПГТ-М була визнана медичною спільнотою ефективним засобом задля профілактики моногенних спадкових порушень із високою захворюваністю та смертністю⁷¹. Мета ПГТ-А – це виявлення хромосомно нормальних ембріонів *in vitro*, що,

⁶⁸ (Simpson J. L, 2012).

⁶⁹ (Д. О. Микитенко, Л. Я. Пилип, 2014, Микитенко Д. О., 2017).

⁷⁰ (Chen H., Chen S. U., Ma G., 2018).

⁷¹ (Brezina P. R., Brezina D. S., Kearns W. G., 2012).

потенційно, збільшує долю успішних циклів із плановим переносом одного ембріона і призводить до мінімуму ускладнення та не виношування вагітності при двійні. Це, фактично, метод скринінгу, який проводиться для пари, у якої відсутній підвищений ризик народження дитини, пов'язаний із певними спадковими захворюваннями. Визнаємо, що ПГТ-А проводять за показаннями, коли подружня пара не має встановлених порушень генетичного апарату, однак, імовірність отримання ембріона з генетичним дефектом є підвищеною.

До того ж, слід признати, що ПГТ-А виявляє ембріони з анеуплоїдією, з загрозою порушень імплантації, наявністю факторів, які негативно впливають на народження живих дітей, особливо у жінок старших вікових груп⁷². Метою є покращання показників народження не просто живих дітей, а, здорових дітей, завдяки виключення ембріонів із анеуплоїдією до переносу в матку⁷³.

На сьогодні, загальноприйнятими до застосування є три підходи до проведення аналізу генетичного матеріалу на преімплантаційному етапі: аналіз полярних тілець яйцеклітини, бластомера ембріону та клітин трофектодермальної оболонки (табл. 2.2).

З цього, зазначимо, що дослідження полярних тілець (I та II) яйцеклітини, отриманих за допомогою біопсії, дозволяє здобути не прямі свідчення про генетичний апарат ооцита та редукційних клітинних утворень, які виникають при дозріванні яйцеклітин. Вони не відіграють жодної ролі в заплідненні та можуть бути вилучені без пошкодження яйцеклітини. Їх тестування дає непряму інформацію про хромосомний набір яйцеклітини, але, не є гарантією її нормальності і, вже тим більше, не є характеристикою майбутнього ембріона⁷⁴. Метод, на сьогодні, практично, не використовується.

Дослідження бластомера здійснюють на клітинах ембріона на 3-5 добу його розвитку (6-8 клітинна стадія). У цей час, клітини ембріона недиференційовані.

⁷² (Maia S. B., Moura H., Kane S. C. et al., 2015).

⁷³ (Human Fertilisation Embryology Authority. Guide to Infertility and Directory of Clinics 2005/06. London: HFEA/Dr Foster).

⁷⁴ (Geraedts J., Montag M., Magli MC. et al., 2011).

Таблиця 2.2 – Порівняльна характеристика об'єктів дослідження при ПГД*

Об'єкт дослідження	Опис	Переваги	Обмеження
Полярні тільца (перше та друге)	Редукційні клітинні утворення першого та другого мейотичного поділу ооцита.	<ul style="list-style-type: none"> - Полярні тільца не відіграють ролі у заплідненні та можуть бути вилучені із мінімальним пошкодженням ооцита. - Можливість здійснення дослідження до етапу запліднення. - Проведення дослідження на матеріалі неембріонального походження, що є релігійно прийнятно / законно у деяких країнах. 	<ul style="list-style-type: none"> - Дослідження дає побічне уявлення про генетичний апарат ооцита і не є гарантією відсутності генетичної патології ембріону. - Аналіз не враховує чоловічий фактор запліднення та, отже, не є характерною майбутнього ембріону - Не виключаються мітотичні хромосомні аномалії. - Дослідження є більш праце- містким та високовартісним.
Бластомери	Клітини ембріону на 3-тю добу розвитку (6-8 клітинна стадія). Клітини є недиференційованими та можуть бути вилучені у кількості 1-2 із мінімальним впливом на життєздатність ембріону.	Дослідження бластомерів дає безпосереднє уявлення про стан генетичного апарату аналізованої клітини. Дозволяє виявляти анеуплоїдії батьківського походження та мітотичні.	<ul style="list-style-type: none"> - Біопсія бластомера знижує життєздатність ембріону на 34%. - Дослідження не виключає мозаїцизму ембріону. - Не виключена можливість подальшої самокорекції ембріонів з анеуплоїдіями.

Об'єкт дослідження	Опис	Переваги	Обмеження
Клітини трофобластичної оболонки	Клітини ембріонального походження, що складають зовнішню оболонку на стадії бластоцисти (5-7 доба)	<ul style="list-style-type: none"> - Відсутність негативного впливу біопсії на життєздатність ембріону. - Більша кількість отриманих клітин сприяє більшій точності результату та зниженню ймовірності такого явища як «випадіння алелю». - Тестування дає безпосереднє уявлення про стан генетичного апарату ембріону, враховується можливість мозаїцизму. - Більша частина ембріонів з хромосомними аномаліями не розвиваються до стадії бластоцисти (природній добір), що обумовлює економічну ефективність дослідження трофобластичної оболонки. - Наявність часу для модифікації ендометрію (за необхідності) 	<ul style="list-style-type: none"> - Дослідження трофобластичної оболонки вимагає лабораторії весті бластоцистну культуру. - біопсія не може проводитись одномоментно (5, 6, 7 доба), а дослідження в таких випадках вимагає кріоконсервування ембріонів; - Дослідження не виключає ймовірності розходження каріотипу трофобластичної оболонки та внутрішньоклітинної маси.

Преімплантаційна біопсія бластоцитів, отриманих в процесі застосування допоміжних репродуктивних методик, дозволяє виявляти спадкову патологію ще до імплантації ембріона в матку і, тим самим, попередити народження хворої дитини⁷⁵.

Клітини трофектодерми мають ембріональне походження та формують зовнішню оболонку ембріона. Біопсію трофектодермальної оболонки проводять на стадії бластоцисти (5–6 та доба розвитку). Тестування клітин трофектодерми є характеристикою ембріона, однак, обмежена можливістю трофектодермального мозаїцизму, що є прообразом майбутнього фетоплацентарного мозаїцизму. Дослідження вимагає заморожування ембріона на час проведення аналізу (від кількох днів до кількох тижнів) та використання, в подальшому, в кріоциклах допоміжних репродуктивних технологій. Найбільшу кількість ДНК високої якості, для дослідження на преімплантаційному етапі, можливо отримати лише з клітин трофектодерми⁷⁶.

В останні роки перевага надається новій генерації досліджень, так звана преімплантаційна діагностика 2.0, що характеризується біопсією полярних тілець або клітин трофектодерми замість біопсії триденного ембріона з аналізом анеуплоїдії всіх 23 пар хромосом на відміну від обмеженої кількості хромосом або методики FISH. Порівняльна характеристика об'єктів дослідження, а також національного регулювання репродуктивних технологій окремих країн світу та можливість покриття преімплантаційних досліджень через національні системи обов'язкового медичного страхування представлені – у табл. 2.3 та на рис. 2.1.

Вважаємо за доцільне признати, що показаннями для проведення ПГТ ембріонів є наступні: звичне не виношування вагітності; множинні невдалі спроби допоміжних репродуктивних технологій; безпліддя невизначеного ґенезу; вік матері, понад, 35 років; виражений чоловічий фактор безпліддя (підвищений рівень анеуплоїдії сперматозоїдів); наявність в анамнезі вагітності чи народження дитини з хромосомною аномалією; підтверджене носійство структурних хромосомних

⁷⁵ (Wu R. C., Kuo P. L., 1994, Chen S. U., Ho H. N., Chen H. F. et al., 1997, Minasi MG., Fiorentino F., Ruberti A. et al., 2017).

⁷⁶ (Д. О. Микитенко, Л. Я. Пилип, 2014, Микитенко Д. О., 2017).

перебудов; підтверджене носійство мутацій генів, що зумовлюють спадкову генну патологію; HLA-селекція ембріонів⁷⁷.

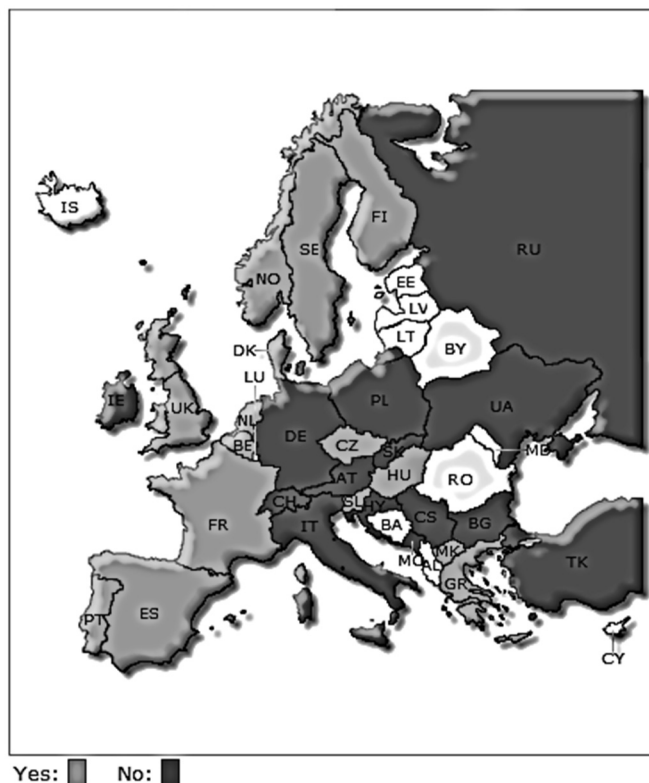


Рисунок 2.1 – Картограма компенсації витрат на проведення ПГД в країнах Європи через систему обов'язкового медичного страхування⁷⁸

Важливим досягненням преімплантаційних генетичних технологій, у першу чергу, слід вважати стратегію виявлення моногенної патології у ембріона⁷⁹. Тож, за допомогою преімплантаційної генетичної діагностики можна виявляти у ембріона такі аутомно-домінантні захворювання: міотонічна дистрофія I типу, нейрофіброматоз і хвороба Шарко-Марі-Тута; аутомно-рецесивні розлади, такі як бета-таласемія /серповидноклітинні аномалії (з або без типування HLA), муковісцидоз, спінальна м'язова атрофія; Х-зчепленні рецесивні захворювання, включаючи м'язову дистрофію Дюшена-Бекера, гемофілію А та В⁸⁰.

⁷⁷ (Микитенко Д. О., Пилип Л. Я., 2014, Микитенко Д. О., 2017).

⁷⁸ (ESHRE. Europe map reimbursement [Internet]. 2007; <http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Specialty-Groups/Data-collectionConsortia/Europe-map-reimbursement/page.aspx/739>).

⁷⁹ (Goldman K. N., Nazem T., Berkeley A. et al., 2016).

⁸⁰ (Maia S. B., Moura H., Kane S. C. et al., 2015).

Таблиця 2.3 - Порівняльна характеристика національного регулювання репродуктивних технологій із технологіями окремих країн світу*

Країна світу	Пренатальна діагностика	Преімплантаційні дослідження	Компенсація витрат на ПГД
Бельгія	Дозволена	Дозволені, без специфічних обмежень	Так
Велика Британія	Дозволена, законодавчо не врегульована	Дозволені лише при визначених станах та за умови отримання дозволу Комітету з запліднення та ембріології. Вимагають ліцензування. Є предметом контролю відповідних служб	Так
Німеччина	Дозволена, законодавчо не врегульована	Заборонені, за виключенням дослідження полярних тілець	Ні
Греція	Дозволена	Дозволені, законодавчо врегульована	Так
Ірландія	Дозволена, законодавчо не врегульована	Заборонені	Ні
Іспанія	Дозволена, законодавчо не врегульована	Дозволені лише при визначених станах за умови високо ризику генетичної патології	Так
Італія	Дозволена, законодавчо не врегульована	Заборонені, за виключенням дослідження полярних тілець	Ні
Нідерланди	Дозволена, законодавчо врегульована	Дозволені, законодавчо врегульовані	Так

Країна світу	Пренатальна діагностика	Преімплантаційні дослідження	Компенсація витрат на ПГД
Російська федерація	Дозволена, законодавчо не врегульована	Законодавчо не врегульовані	Ні
Словацьчина	Дозволена, не врегульована (існують лише рекомендації)	Дозволені, законодавчо не врегульовані	Ні
Україна	Дозволена, законодавчо не врегульована	Законодавчо не врегульовані	Ні
Франція	Дозволена, законодавчо врегульована	Дозволені лише при визначених станах, врегульовані, потребують ліцензування	Так
Чехія	Дозволена, законодавчо не врегульована	Дозволені лише при визначених станах за умови високо ризику генетичної патології	Так
Швейцарія	Дозволена, законодавчо врегульована. Можливе визначення характеристик плоду, які безпосередньо не впливають на його стан. Визначення статі заборонене	Заборонені, за виключенням дослідження полярних тілець	Ні

* - Джерело⁸¹ Систематизовано у табличному вигляді авторами монографії

⁸¹ (Микитенко Д. О., 2017).

Прикладом такого запровадження у практику досягнень преімплантаційних діагностичних технологій може слугувати статева ідентифікація та ампліфікація генів бета-глобіна з бластомерів, отриманих за допомогою біопсії⁸². Ці дослідження явилися запорукою вивчення генетичної природи гематологічної патології, а саме, гемофілії А, яка є Х-зчепленим рецесивним захворюванням із геморагічним синдромом, призведе до інвалідизації в ранньому віці з негативними соціальними наслідками.

Етіологічним фактором вважається різні варіанти мутацій гена фактору VIII (F8), розташованого на Xq28. Починаючи з першого секвенування гена F8, у 1984 році, та пізніше, було описано і представлено більше ніж 200 генних мутацій, які викликають гемофілію, в базі каталогу мутацій людини⁸³. Пошук цих мутацій продовжується, наразі, в наукових дослідженнях повідомляється про широкий спектр молекулярного дефекту та мутацій у пацієнтів із різними формами гемофілії⁸⁴. Приймаючи до уваги значну смертність у хворих із тяжкою гемофілією, безумовно, важливим є преімплантаційне тестування цього захворювання, що надає можливість припинення вагітності.

Важливим є, поряд із цим, і гендерна селекція ембріона за допомогою методики FISH та пересадка тільки ембріона жіночої статі у випадку Х-зчеплених рецесивних хвороб. Така стратегія уже сприйнята в певних клініках, але, слід пам'ятати, що гендерна селекція ембріонів дозволена не у всіх країнах⁸⁵. Розроблена методика предімплантаційної діагностики бета-талассемії на підставі полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі та методики FISH in situ⁸⁶.

Преімплантаційне генетичне тестування посідає також важливе місце в профілактиці нейродегенеративних захворювань генетичного походження, а саме – хвороби Гентінгтона, яка має аутосомно-домінанте успадкування з відстроченим проявом клінічної симптоматики. Хвороба Гентінгтона була першим генетичним захворюванням, стосовно якого було проведено

⁸² (Wu R. C., Kuo P. L., 1994).

⁸³ (Human Gene Mutation Database <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>; Factor VIII Variant Database <http://www.factorviii-db.org/>).

⁸⁴ (Guillet B., Lambert T., d'Oiron R. et al., 2006, Bogdanova N., Markoff A., Pollmann H. et al., 2005).

⁸⁵ (Fernández R.M., Pecica A., Sánchez B. et al., 2015).

⁸⁶ (Hung C..C., Chen S..U., Lin S..Y. et al., 2010).

вивчення поліморфізму ДНК, що знайшло подальше наукове застосування⁸⁷. Пресимптоматичне та пренатальне тестування в родинях із хворобою Гентингтона запроваджено вже протягом 30 років із включенням генетичного консультування. Преімплантаційне тестування полягає в дослідженні клітин 4-8 клітинного ембріона з визначенням маркерів цієї патології. Отримана інформація, у подальшому, може бути використана для вибору здорового ембріона для імплантації в матку жінки. Окрім того, можлива й пренатальна діагностика для плода⁸⁸.

Результати клінічних спостережень за хворими свідчать про таке:

ефективного лікування цієї хвороби не існує, загалом, симптоматичний підхід, інформаційний потенціал клінічних предикторів захворювання дорослої людини є дуже низьким, що спонукає до пошуку новітніх методологічних підходів преімплантаційного генетичного тестування, яке стає вирішальним задля народження здорової дитини у носіїв патологічного гена.

Слід вказати, що у науковій праці, яка була надрукована у 2019 році, наведені результати запровадження методик пошуку мутацій при нейродегенеративних захворюваннях за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР ARMS-qPCR) та/або аналіз зв'язків ДНК. Згідно даних цього дослідження, із 50 ембріонів 49.2% (29/59) були не уражені і 50.8% (30/59) - уражені. Так, зокрема, було проведено 12 циклів пересадки ембріонів, три з яких – закінчились вагітністю та пологами⁸⁹.

Зазначимо, що сучасні можливості молекулярної діагностики обумовили використання високочутливих методів ПГД, в основі яких покладене явище гібридизації нуклеїнових кислот. Їх можна розділити наступним чином: а) за глибиною дослідження на методи обмеженого хромосомного скринінгу (FISH, ПЛР-методи) та повно-геномного скринінгу (чіп-діагностика, секвенування «нового» покоління); б) за принципом діагностики на методи, засновані на явищі ампліфікації (ПЛР-методи), флуоресцентній гібридизації *in situ* та чіп-діагностика. Особливості їхнього призначення для діагностики генетичної патології ембріонів можна розглянути за табл. 2.4.

⁸⁷ (Yapıjakis C., 2016).

⁸⁸ (Kuliev A., Verlinsky Y., 2005).

⁸⁹ (Liao CH., Chang MY., Ma GC. et al., 2019).

Таблиця 2.4 - Особливості застосування методів ПГД *

Група методів	Приклади	Показання
<i>Методи обмеженого хромосомного скринінгу</i>		
Засновані на явищі ампліфікації (ПЛР-діагностика)	<ul style="list-style-type: none"> - класична ПЛР; - ПЛР в режимі реального часу; - секвенування; - фрагментний аналіз (QF-ПЛР); - мінісеквенування / мас-спектрометрія. 	<ul style="list-style-type: none"> - діагностика моногенної патології; - селекція ембріону за HLA-генотипом; - селекція ембріону за резус-чинником; - обмежений хромосомний скринінг.
FISH-методи	- FISH-аналіз	<ul style="list-style-type: none"> - обмежений хромосомний скринінг; - збалансовані хромосомні перебудови у батьків; - деякі випадки незбалансованих хромосомних перебудов; - селекція ембріона за статтю.
<i>Методи повногеномного скринінгу</i>		
Чіп-діагностика	<ul style="list-style-type: none"> - чіп-порівняльна геномна гібридизація (чіп-ПГГ); - SNP-реї; - каріомапінг; 	<ul style="list-style-type: none"> - скринінг всього геному; - діагностика моногенної патології; - хромосомні перебудови у батьків; - чисельні невідлі спроби ДРТ (понад два переноси чи перенос більше трьох ембріонів сумарно без ефекту); - звичне невиношування вагітності при нормальному каріотипі плода.
Секвенування «нового» покоління	- Секвенування «нового» покоління	<ul style="list-style-type: none"> - скринінг всього геному; - хромосомні перебудови у батьків; - багаторазові невідлі спроби ДРТ; - звичне невиношування вагітності при нормальному каріотипі плода; - діагностика моногенної патології (окремі випадки).

*Джерело*⁹⁰ Систематизовано у табличному вигляді авторами монографії

⁹⁰ (Микитенко Д. О., Пилип Л. Я., 2014, Микитенко Д. О., 2017)

Отже, засвідчимо про таке: кожен із наведених методів заснований на детекції унікальних послідовностей ДНК, однак, низка методичних особливостей обумовлює специфічність застосування кожного з них.

Преімплантаційні генетичні дослідження із застосуванням методу ПЛР. Методи ПЛР мають, наразі, широкі діагностичні можливості, однак, їхньою головною особливістю є детекція унікальних послідовностей ДНК, з чим і пов'язані обмеження їх використання: тобто, переважно, з метою діагностики носійства генної патології. Серед цих діагностичних можливостей варто виокремити наступні:

- пряма діагностика генних мутацій;
- непряма діагностика успадкування генних хвороб;
- НЛА- та резус-селекція ембріонів;
- скринінг анеуплоїдій (обмежений, низькорівневий).

Зрозуміло, що робота з обмеженою кількістю генетичного матеріалу обумовлює необхідність врахування два таких основних моменти. А, саме: можливість дослідження невеликої кількості цільових послідовностей із однієї клітини та висока ймовірність діагностичної помилки через явище «випадіння алелю» (~25,0% для однієї клітини). З метою виключення останнього під час діагностики конкретної мутації, проводиться дослідження зчеплених із нею маркерів, що, за свою суттю, є поліморфізмами одиничних нуклеотидів (SNP) чи короткими тандемними повторами (STR).

Підвищенню інформативності діагностики та різкому зниженню ймовірності «випадіння алелю» сприяє також робота з клітинами трофктодермальної оболонки, оскільки, під час біопсії вдається отримати фрагмент, що складається, як правило, з понад 5-ти клітин. Використання кожного окремого зчепленого маркеру знижує ймовірність помилки на 25,0% від попередньої ймовірності. З метою вибору зчеплених маркерів слід фокусувати увагу саме на високополіморфних маркерах, які розташовані на відстані не більш, ніж 1-5 сМ (не більш ніж 5,0% ймовірності рекомбінації), оптимально – до 2,5 сМ. По можливості, слід уникати динуклеотидних STR-повторів – в силу більшої ймовірності діагностичної помилки через функціональні особливості ДНК-полімерази під час синтезу неуклеотидного

ланцюга з тандемними повторами або обмежену роздільну здатність QF-ПЛР.

З наведеного вище стає зрозумілою доцільність оцінювання діагностичної інформативності для кожного окремого випадку та наявності значної бібліотеки праймерів. У таких умовах, задля дослідження декількох локусів, одночасно вдаються до стратегії «гніздової» ПЛР із метою попередньої ампліфікації цільових регіонів, або повногеномної ампліфікації.

На відміну від алгоритму, що використовується для таргетної діагностики мутації, скринінг анеуплоїдій та HLA-селекція ембріонів проводяться з використанням декількох STR-локусів на досліджувану хромосому. Однак, зрозуміло, що, в таких випадках, діагностика збалансованих хромосомних перебудов та мікроделецій – є неможливою.

Візуалізація результатів реакції може відбуватися шляхом гель-електрофорезу, флуоресцентної детекції за кінцевою точкою чи в режимі «реального часу» (наведено на рис. 2.2), секвенування, мінісеквенування, капілярного електрофорезу.

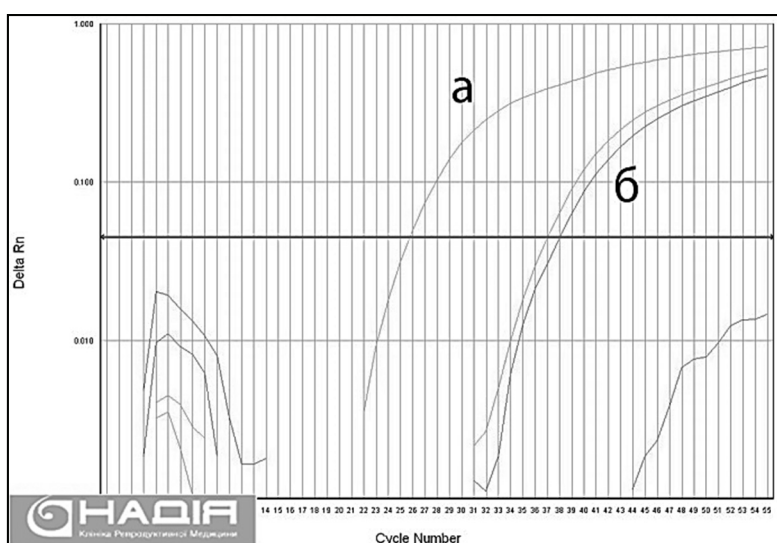


Рис. 2.2. Фрагмент власної преімплантаційної генетичної діагностики методом Real-Time PCR із приводу полікістозу нирок:

- а) ембріон, що не є носієм генетичного дефекту;
- б) ембріон-носії домінантної мутації с.9564_9566delCAA (р.N3188Kfs) гена *PKD1* у гетерозиготному стані.

Таким чином, з огляду на приведене вище, можна формалізувати наступні недоліки використання ПЛР у преімплантаційних дослідженнях. А, саме:

- аналіз обмеженої кількості локусів;
- висока ймовірність контамінації;
- можливість неефективної ампліфікації;
- явище переважної ампліфікації та «випадіння алелю»;
- неможливість детекції мікроделецій, збалансованих хромосомних перебудов, поліплоїдії;
- необхідність попередньої оцінки інформативності подружньої пари;
- необхідність наявності широкої бібліотеки праймерів.

Слід вказати, що новим поступом у розвитку преімплантаційного ПЛР-дослідження стала модифікація, яка забезпечує можливість проведення повногеномного скринінгу, в основі якого лежить явище кількісної ПЛР. Працюючи з трофктодермою, вдалося нівелювати таке явище як «випадіння алелю» та забезпечити точність діагностики на рівні 98,6%. Однак, перебіг реакції потребує проведення кількісної ПЛР в режимі «реального часу» за 96 локусами в 4-х повторях – а, це вимагає постановки одного 384-лункового планшету на ембріон і значно обмежує пропускну здатність лабораторії, не вирішуючи проблему виключення мікроделеційних синдромів, загалом.

Відповідно до звітів, репрезентованих PGD Consortium за 1997–2008 роки, асоційованими членами асоціації було проведено 4763 циклів із використанням ПЛР-діагностики, що складає, близько, 18,0% усіх преімплантаційних досліджень. З них 4578 – власне, преімплантаційна діагностика. І, лише 182 – селекція ембріонів за статтю та 3 – обмежений преімплантаційний хромосомний скринінг.

Певним чином підсумовуючи, зазначимо таке: світові тенденції використання ПЛР у преімплантаційній діагностиці характеризуються поступовим зростанням частки досліджень, проведених даним методом, які станом на 2008 рік склали 25,3% преімплантаційних. Однак, наразі, метод, за виключенням діагностики моногенної патології, витісняється методами повногеномного скринінгу.

FISH-метод. Даний підхід знайшов широке застосування для проведення преімплантаційного генетичного скринінгу за основними хромосомами, а також – задля діагностики у носіїв збалансованих структурних хромосомних перебудов. Зокрема, станом на кінець 2008 року, членами PGD Consortium було

проведено 21829 ДРТ циклів із застосуванням методу FISH для діагностики хромосомних аномалій, що становило близько 82,0% випадків преімплантаційних досліджень. Результати рандомізованих досліджень доводять і засвідчують клінічну ефективність проведення ПГД методом FISH у групах пацієнтів із не виношуванням, тяжким чоловічим фактором безплідності та серед жінок, віком понад 35 років. В їхніх результатах відмічалось, зокрема, про підвищення частоти настання вагітності й зниження ризику самовільних викиднів після програм ДРТ із проведенням ПГД.

Однак, наразі, існує низка досліджень, у яких клінічну ефективність методу FISH у ПГД виявлено не було. Незважаючи на певні методичні обмеження даних робіт (наприклад, некоректний підбір груп контролю, згубний вплив біопсії двох бластомерів на життєздатність ембріонів, високу частку ембріонів без діагностики), відсутність зростання частоти імплантації після ПГД можна пояснити і діагностичними обмеженнями методу FISH, які унеможливають проведення повногеномного скринінгу. Застосування п'яти кольорів видимого спектру для мічення гібридаційних зондів обмежує кількість локусів хромосом, копійність яких можна визначати одночасно, до п'яти. Аналіз додаткових локусів (а, наявність або відсутність певного локусу екстраполюється на наявність або відсутність цілої хромосоми) вимагає проведення додаткових раундів гібридації, з кожним із яких зростає ймовірність помилки. Тому, за ідеальних умов, теоретично можливо провести, щонайбільше, 3 раунди гібридації з дослідженням до 15 хромосом.

Поряд із цим, признаємо, що для проведення ПГД методом FISH застосовують суміш зондів на певні локуси тих хромосом, анеуплоїдію яких, найчастіше, реєструють у ембріонах на 3-ю добу розвитку (хромосоми 15, 16, 21, 22) та тих хромосом, немозаїчні анеуплоїдії яких, найчастіше, сумісні із живо народженням (хромосоми 13, 18, 21, X, Y). Обмежена кількість хромосом призводить до обмеженої діагностичної цінності методу FISH. Так, за даними Munne та фахівців-генетиків, дослідження 5 хромосом дозволяє виявляти 28,0 – 31,0% анеуплоїдій преімплантаційних ембріонів, 9 хромосом (13, 15, 16, 17, 18, 21, 22, X, Y) - 70,0 – 72,0% анеуплоїдій, 12 хромосом (+8, 14, 20) –

79,0 – 80,0% анеуплоїдій. Сучасні дослідження, які проведені методом ПГГ, показали і засвідчили: дослідження 12 хромосом дозволяє виявляти лише 68,0% хромосомних аномалій преімплантаційних ембріонів, і лише за умови, що FISH діагностику проводять із максимальним дотриманням протоколів.

Однак, на жаль, слід признати таке: методу FISH бракує точності та відтворюваності для роботи на одній клітині.

По-перше, для правильного проведення FISH-діагностики необхідною є оптимальна підготовка матеріалу – правильна фіксація ядра зі збереженням доступності хроматину для гібридизації та мінімізацією ризику накладання сигналів, що вимагає високого рівня технічних навиків спеціалістів.

По-друге, жодні проби – ані комерційні, ані приготовані у лабораторії не дозволяють досягнути, на жаль, гібридизаційної ефективності на рівні 100,0%, що свідчить про ризик отримання артефактних моносомій через відсутність гібридизації. Порушення гібридизації можуть також спостерігати при неправильному приготуванні матеріалу: наприклад, при порушенні денатурації гібридизаційного сайту.

По-третє, аналіз результатів гібридизації залишається, досить, суб'єктивним і, відповідно, вимагає певних навиків. Зокрема, іноді можна спостерігати накладання сигналів, розташування їх у різних площинах, свічення сміття – що нагадує сигнали, або розщеплення сигналу на два домени із ускладненням інтерпретації результатів. У таких випадках проводять додатковий раунд гібридизації із зондами до локусів тих самих хромосом, але інших районів (наведено на рис. 2.3). Використання саме такого підходу дозволяє суттєво підвищити точність діагностики.

Не зайвим є вказати і на таке, що за даними PGD Consortium, із 12620 програм ПГД, проведених із використанням методу FISH, зареєстровано 12 випадків помилкових діагнозів (0,1%), причиною яких можуть бути як мозаїцизм преімплантаційних ембріонів, так і технічні обмеження методу FISH. Тому, після проведення ПГД у випадку настання вагітності, пацієнтам рекомендують проведення інвазивної пренатальної діагностики задля верифікації нормального каріотипу плода.

Таким чином, визнаємо, що проведення ПГД методом FISH, зі строгим і чітким дотриманням рекомендацій PGD Consortium із контролю якості, дозволяє досліджувати анеуплоїдії окремих хромосом у преімплантаційних ембріонах, однак, не дає повного уявлення про їх каріотип.

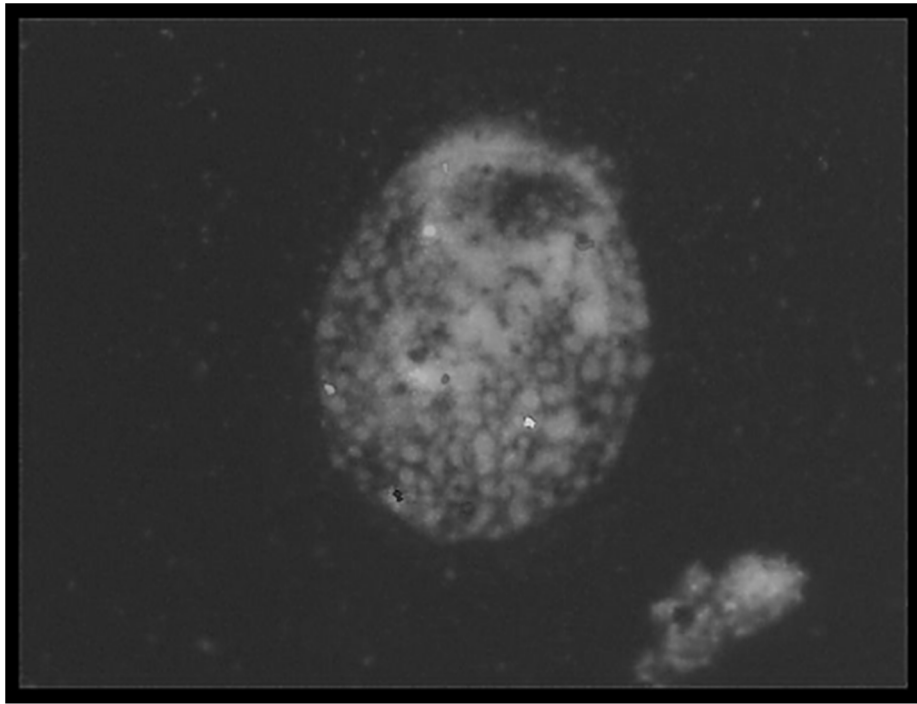


Рисунок 2.3 – Результати гібридизації мультикольорової суміші зондів PGT MultiVysion (Vysis) до інтерфазного ядра бластомера (False Colors) (лабораторія цитогенетики клініки «Надія»):
два блакитні сигнали, що відповідають двом копіям району 18 p11.1-q11.1;
два зелені сигнали, що відповідають двом копіям району 21q22.13-q22.2;
два червоні сигнали, що відповідають двом копіям району 13q14;
один синій сигнал, що відповідає одній копії району Xp11.1-q11.1;
один помаранчевий сигнал, який відповідає одній копії району Yp11.1-q11.1.

Порівняльна геномна гібридизація. Новою сходинкою у напрямі розвитку преімплантаційної діагностики стала імплементація у практику чіп-діагностики, зокрема, порівняльної геномної гібридизації (ПГГ).

Вказаний метод дозволяє проводити одномоментний скринінг усього геному на предмет анеуплоїдій, а також надавати

кількісну характеристику окремих ділянок хромосом (наведено на рис. 2.4).

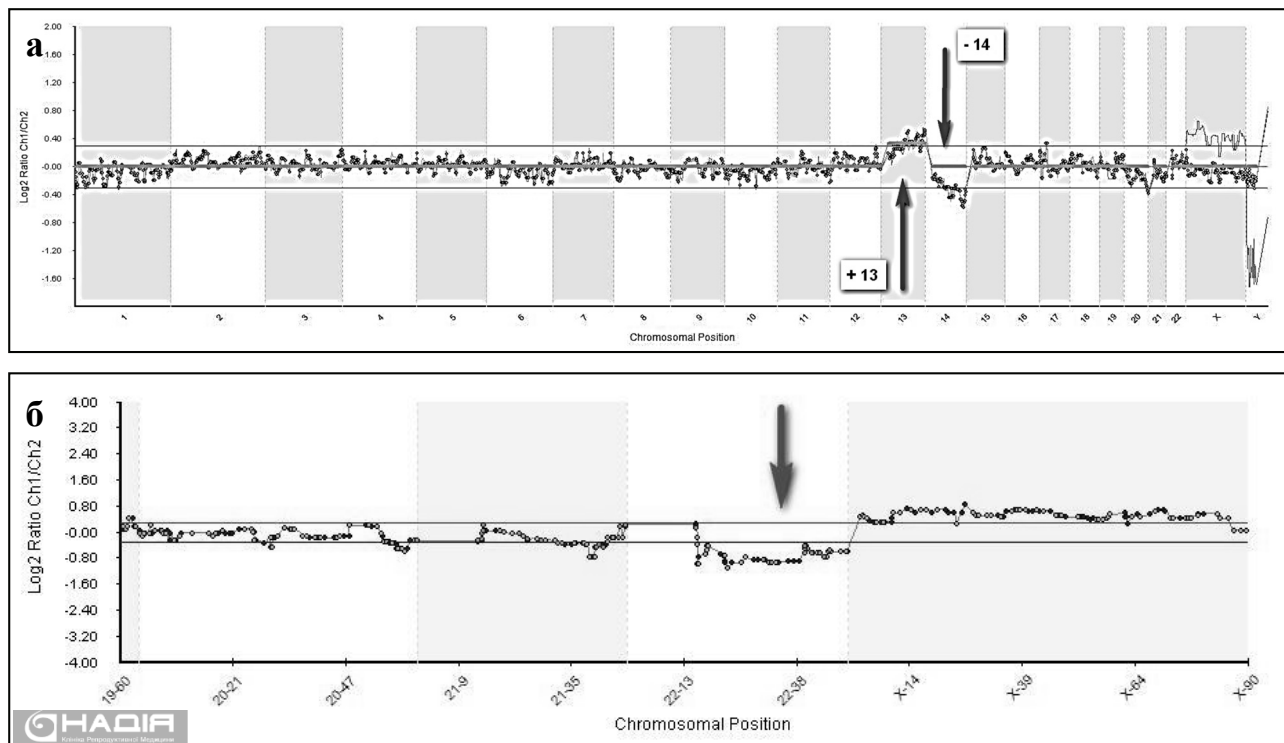


Рисунок 2.4 – Результати проведення власної ПГД методом чіп-порівняльної геномної гібридизації.

а) діаграма ПГД-ПГГ у подружньої пари, де жінка – носій транслокації 46, XX,t (6;13)(q27;q12)). Клітини трофектодерми ембріону (5 доба). Анеуплоїдний ембріон із трисомією хромосоми 13 та моносомією хромосоми 14 (46, XX, +13, -14), не залученої до діагностованої хромосомної перебудови матері.

б) ПГД у подружньої пари, де чоловік – носій транслокації 45,XY,der(5)t(5;15)(q35;q11),-15; ембріон жіночої статі – зі збалансованим варіантом сегрегації батьківської транслокації та частковою моносомією за довгим плечем хромосоми 22 (arr CGH 22q11.1-q.13.33 x 1), що включає у себе комплекс симптомів САТСН 22 (Синдром Ді-Джорджи, Шпринтцена (вело-кардіо-фаціальний)), і не залученої до діагностованої хромосомної перебудови батька.

І, саме зазначене й сприяло розширенню діагностичних можливостей, підвищенню точності висновків та швидкому впровадженню методу у клінічну практику ДРТ-клінік. На сьогодні, слід визнати, що чіп-ПГГ – є найуживанішим методом у великих ПГД-лабораторіях. Окремі дані щодо результативності

методу вже представлені у міжнародній науковій літературі. Серед переваг методу доцільно виділити наступні, а, саме:

- висока роздільна здатність (від 1 млн п.о.);

- одномоментний скринінг усіх хромосом на предмет незбалансованих перебудов, включаючи мікрodelеційні та дуплікаційні аномалії;

- об'єктивізація результатів процесу аналізу.

Серед обмежень доцільно відокремити:

- чутливість до якості вихідного матеріалу;

- неможливість детекції збалансованих хромосомних перебудов;

- обмежена можливість детекції мозаїцизму та поліплоїдії.

Признаємо: процес дослідження є стадійним і включає в себе біопсію зразка, повногеномну ампліфікацію, мічення, гібридизацію на мікро-чіпах і сканування з наступною обробкою та інтерпретацією результатів. Дослідженням перекривається, близько, 25,0% усього геному, що забезпечує більш точну діагностику та достатню чутливість для виявлення мікрodelеційних - дуплікаційних генетичних аномалій.

З цього, зазначимо про те, що основними критеріями задля ідентифікації незбалансованих хромосомних аномалій є відхилення сегменту від ізолінії профайлу на величину $3xSD$ або $\pm 0,3 \log_2\text{-ratio}$. Хоча, слід зважати і на те, що фактична величина зміщення сегменту може відрізнятися від теоретичної і задається саме зміщенням сегменту X-хромосоми при використанні перехресних за статтю референтних ДНК-контролів.

Преімплантаційні генетичні дослідження можуть проводитися на будь-якому ембріональному матеріалі (полярних тільцях, бластомерах чи клітинах трофктодерми). Однак, різний матеріал, у цьому випадку, матиме свої особливості інтерпретації результатів. Так, зокрема, у випадку преембріональних досліджень – передбачається проведення аналізу одночасно першого та другого полярних тілець через можливість компенсації порушень I поділу мейозу аномаліями II поділу.

Додатково, при аналізі полярних тілець є можливість, за величиною зміщення сегменту, диференціювати незбалансовані хроматидні та хромосомні аномалії. При дослідженні бластомерів необхідно пам'ятати: ембріон на 3 день свого розвитку може бути мозаїчним, що не можна виключити, аналізуючи один бластомер.

Однак, при інтерпретації слід пам'ятати і те, що мозаїцизм неможливий в одному, окремо узятому, бластомері. Таким чином, незначні відхилення сегментів діаграми за окремими хромосомами можуть бути розцінені як артефакти з причини неефективної повногеномної ампліфікації чи деградації ДНК самого зразку.

Інтерпретація результатів аналізу клітин трофктодерми є, дещо, складнішою процедурою, оскільки, зразок біоптату містить 3-15 клітин. Тому, можуть зустрічатись випадки мозаїцизму, що характеризуватимуться меншим зсувом сегменту діаграми за відповідною хромосомою (фрагментом хромосоми) від ізолінії, при співставленні з відхиленням сегменту за статевими хромосомами. У випадку ж чистого профайлу є діагностична можливість фіксувати мозаїцизм $\geq 50,0\%$. Попри наявність публікацій відносно можливості детекції низькорівневого мозаїцизму методом чіп-ПГГ, робота з ембріональним матеріалом має ряд описаних вище особливостей, що призводять до зниження чутливості методу. Метод не є чутливим для мозаїцизму нижче 25,0%, а в межах 25,0-50,0% - виникають складнощі з диференціюванням, власне, мозаїцизму та «хвиль», зумовлених деградацією ДНК чи порушеннями в процесі повногеномної ампліфікації.

Поліплоїдія може бути запідозрена лише у випадку ембріонів чоловічої статі при депресії сегменту X-хромосоми, у порівнянні з контрольним зразком. Однак, оскільки, лише 1,8% поліплоїдних ембріонів не несуть інших хромосомних аномалій, то 98,2% їх кількості будуть вибраковано шляхом чіп-ПГГ із причини анеуплоїдії.

Преімплантаційні дослідження із застосуванням SNP-чіпів. Метод являє собою різновид високо-роздільного чіп-аналізу, що заснований на диференціюванні алельних варіантів поліморфізмів одиничних нуклеотидів і забезпечує проведення повногеномного скринінгу на предмет анеуплоїдій, однобатьківських дисомій та мікрделеційних, -дуплікаційних хромосомних аномалій. Максимально інформативним метод є, за умови, наявності зразків ДНК обох батьків, що слугують внутрішніми контролями порівняння. Метод є надзвичайно чутливим – до якості вихідного матеріалу, забезпечує надзвичайно високу деталізацію результатів діагностики. Хоча,

це, доволі часто, обумовлює труднощі з інтерпретацією, зокрема, у випадку необхідності диференціювання аномалій внаслідок порушень повногеномної ампліфікації та мікрodelеційних/-дуплікаційних аномалій, особливо при їх виникненні *de novo* у регіонах із остаточно невстановленою клінічною значимістю.

Секвенування «нового» покоління. Секвенування «нового» покоління зарекомендувало себе як найпотужніший метод повногеномного скринінгу. Однак, через молодість методу та його надзвичайну вартість він, наразі, поступається за поширеністю порівняльній геномній гібридизації.

Перевагами методу є: повний хромосомний скринінг та можливість діагностики окремих випадків моногенної патології в ембріонах. Однак, як і іншим методам, йому притаманні й певні обмеження, що пов'язані з таким:

- обмеженою можливістю детекції збалансованих хромосомних перебудов, мікрodelецій, поліплоїдії, мозаїцизму;
- високою чутливістю до якості вихідного матеріалу;
- неоднорідністю ампліфікації фрагментів при використанні технологій ампліфікації всього геному;
- зниженням щільності покриття через підвищений CG-контент ДНК та наявність тандемних повторів;
- надто високою деталізацією, що призводить до неможливості інтерпретації окремих порушень.

Сутність діагностики полягає, зокрема у проведенні повногеномної ампліфікації зразку, секвенуванням із низьким перекриттям геному та розподілі «рідів» за окремими хромосомами. Оскільки, відносна кількість зчитувань є, відносною, стабільним показником для кожної індивідуальної хромосоми, зсув показника свідчатиме про анеуплоїдію.

Секвенування «нового» покоління є надзвичайно затратним методом дослідження, тож, економічно вигідним він є при одночасному аналізі ~ 100 ембріонів. З одного боку, такий великий діагностичний потік є неможливим у більшості лабораторій, що обумовлений термінами проведення аналізу за використання потужностей ДРТ-клінік, з якими вони співпрацюють. З іншого, збільшення кількості досліджуваних ембріонів за один запуск роботи приладу, пов'язаний зі зниженням роздільної здатності аналізу. У таких випадках кількість зчитувань із ембріону становить, близько, 150 тис., що

є меншим за однократне перекриття геному (1,25-5,0%). Це різко обмежує можливості діагностики генної патології, мікрodelеційних порушень та встановлення збалансованих хромосомних аномалій. Точна діагностика моногенної патології передбачає, принаймні, 20-кратне перекриття регіону інтересу. А, це означає, що секвенування «нового» покоління є потужним і перспективним методом преімплантаційної діагностики анеуплоїдій, однак, у відношенні моногенної патології даний підхід ще є недосконалим.

Каріоманінг. Даний вид досліджень є успішною адаптацією принципів чіп-діагностики до проведення саме ПГД. Основою метода є дослідження великої кількості поліморфізмів одиничних нуклеотидів (від 300 тис) в розрізі всього геному на основі кількісного чіп-аналізу, що дозволяє проводити діагностику анеуплоїдій, мікрodelецій і непрямую діагностику успадкування мутацій моногенних захворювань. Відправною точкою дослідження стає визначення батьківської карти SNP, визначення інформативних маркерів та аналіз генотипу ембріона з урахуванням явища рекомбінації хромосом.

Перевагами метода є універсальність (не вимагає попереднього встановлення інформативності подружньої пари), надзвичайна точність та чутливість, що притаманно усім видам кількісних чіп-аналізів.

А, серед недоліків варто виокремити наступні: високу чутливість до якості вихідного матеріалу, неможливість детекції збалансованих хромосомних аномалій, обмежену здатність до діагностики низькорівневого мозаїцизму та необхідність достеменного підтвердження діагнозу і його генетичної форми у випадку непрямой діагностики ембріона на предмет моногенної патології.

Переваги та недоліки кожного з наведених вище методів – зведено дослідниками до табл. 2.5.

Слід звернути увагу і на той факт, що, наразі, пренатальна діагностика знайшла гідне місце у визначенні захворювань, які відносяться до «уроджених помилок метаболізму»⁹¹.

⁹¹ (José Simon Camelo Jr., 2017).

Таблиця 2.5 - Порівняльна характеристика методів ПГД ембріонів

Метод	Переваги	Технічні обмеження
Методи, засновані на явищі ампліфікації (ПЛР-діагностика).	- детекція унікальних послідовностей ДНК.	- можливість «випадіння алелю»; - обмеження діагностики певним регіоном; - обмеженість детекції анеуплоїдій, поліплоїдій; - використання технологій ампліфікації всього геному вносить додаткові помилки.
FISH-методи	- детекція унікальних послідовностей ДНК.	- обмежена кількість флуорохромів; - неможливість детекції внутрішньохромосомних дефектів в межах одного кольорового бенду чи в немічених ділянках; - накладання сигналів; - розщеплення сигналів; - низька ефективність гібридизації. - порушення процесу фіксації клітин; - необхідність використання індивідуальних зондів (у носії хромосомних перестройок).
Геномна гібридизація	- детекція унікальних послідовностей ДНК (кількісна); - скринінг усього геному.	- роздільна здатність від 0,7 млн. пар основ; - неможливість детекції збалансованих хромосомних перестройок; - обмежена здатність детекції поліплоїдії, мозаїцизму; - висока чутливість до якості вихідного матеріалу; - неоднорідність ампліфікації фрагментів при використанні технологій ампліфікації всього геному; - зниження величини встановлених відхилень (= достовірності порушень).
SNP-ереї	- детекція унікальних послідовностей ДНК (кількісна); - скринінг усього геному.	- роздільна здатність від 0,5 т. пар основ; - обмежена здатність детекції мозаїцизму; - висока чутливість до якості вихідного матеріалу; - неоднорідність ампліфікації фрагментів при використанні технологій ампліфікації всього геному;

Метод	Переваги	Технічні обмеження
Секвенування «нового» покоління	<ul style="list-style-type: none"> - детекція унікальних послідовностей ДНК (кількісна); - скринінг усього геному; - можливість використання для діагностики точкових мутацій. 	<ul style="list-style-type: none"> - зниження величини встановлених відхилень (= достовірності порушень); - надто висока деталізація призводить до неможливості інтерпретації окремих порушень. - обмежена можливість детекції збалансованих хромосомних перебудов; - обмежена здатність детекції поліплоїдії, мозаїцизму; - висока чутливість до якості вихідного матеріалу; - неоднорідність ампліфікації фрагментів при використанні технологій ампліфікації всього геному; - зниження щільності покриття через підвищений CG-контент ДНК та наявність тандемних повторів; - надто висока деталізація призводить до неможливості інтерпретації окремих порушень.
Каріомапінг	<ul style="list-style-type: none"> - детекція унікальних послідовностей ДНК (кількісна); - скринінг усього геному; - непряма діагностика моногенної патології 	<ul style="list-style-type: none"> - обмежена можливість детекції збалансованих хромосомних перебудов; - обмежена здатність детекції поліплоїдії, мозаїцизму; - висока чутливість до якості вихідного матеріалу; - неоднорідність ампліфікації фрагментів при використанні технологій ампліфікації всього геному; - необхідність достеменного підтвердження діагнозу та його генетичної форми.

Джерело * Узагальнено та систематизовано у таблиці автором даного дослідження, що презентовано науковій спільноті у попередній розробці^{92 93}

⁹² (Микитенко Д. О. Реорганізація національної медико-генетичної служби в умовах соціально-економічних трансформацій: Монографія / Д. О. Микитенко. – Київ, Видавець: МНТУ ім. академіка Ю. Бугая, Вид-во ІПШ Вишемирський, 2017. – 304 с.).

⁹³ (Микитенко Д. О., Пилип Л. Я., 2014, Микитенко Д. О., 2017).

Поряд із цим, признаємо і те, що такі хвороби як фенілкетонурія, галактоземія, мукополісахарідоз, гомоцистінурія та інші діагностуються в ранньому дитячому віці на підставі симптомів, які вже є загрозливими та незворотними. Продовжується, і наразі, аналіз таких захворювань, які відносять до когорти орфанної патології. Так, зокрема, у науковій праці Almási T., Guey L.T., Lukacs C. E. і співавторів (2019 р.) репрезентовано інформацію про метилмалонову ацидемію, яка відноситься до генетично гетерогенної групи спадкових метаболічних порушень, що, біохімічно, характеризується накопиченням метилмалонової кислоти, обумовленою дефіцитом метилмалон-СоА мутази⁹⁴.

Мета-аналіз епідеміології метилмалонової ацидемії засвідчив, що частота її дорівнює 0.79, 1.12, 1.22 та 6.04 на 100,000 новонароджених в Азії. Європі, Північній та Південній Америці, Північній Африці. Пресимптоматична прижиттєва діагностика цієї патології складна, разом із тим, своєчасне призначення дієти, замісної терапії, коригуючої терапії і, навіть, трансплантація печінки – покращає та продовжує життя цих людей. Пренатальний скринінг є дієвим засобом виявлення метаболічних генетичних захворювань, ще до народження дитини.

Поряд із цим, до спектру преімплантаційної діагностики не відносять скринінг мультифакторних захворювань, тобто множинних генетичних та епігенетичних факторів, які не мають успадкування за законами Менделя. Теоретично, визначення полігенного та мультифакторного статусу ембріона представляє вирішення проблем для пацієнтів, у яких проводиться процедура екстракорпорального запліднення, що могло би дозволити знизити фактори ризику⁹⁵. Однак, в силу недоведеного клінічного ефекту, відсутності гарантії результату (народження здорової дитини), а також – низьких ризиків захворювання, така діагностика в клінічній практиці не використовується.

Розроблено лише теорію преімплантаційного тестування, водночас, валідного для моногенного (аутосомно-домінантного та рецесивного) і полігенного успадкування⁹⁶. Вказана методологія

⁹⁴ (Almási T, Guey LT, Lukacs C. et al., 2019).

⁹⁵ (Torkamani A., Wineinger NE., Topol EJ., 2018).

⁹⁶ (Treff N., Zimmerman R., Li J. et al., 2018).

може включати визначення як не повністю пенетрантні стани, наприклад, схильність до раку за допомогою дослідження генів BRCA1 та BRCA2, так і мультифакторні/ полігенні стани – кардіоміопатії, гіпертензія, цукровий діабет, гіпотиреоїдизм. Вважається, що з подальшим розвитком медичної генетики та інтеграції її розробок із клінічними дослідженнями, практично, кожна патологічна та субпатологічна ознака може потребувати ранньої інтервенції в пренатальній або пренатальній стадії. Тим самим, такий підхід забезпечує покращання прогнозу стосовно життя та його якості майбутніх поколінь.

Вважаємо за доцільне зазначити про те, що в умовах допоміжних репродуктивних технологій, отримання ембріона за допомогою методики екстракорпорального запліднення відзначається прогрес в технологіях преімплантаційного скринінгу, які змінюються та покращуються з наданням переваг в досягненнях молекулярної генетики. Паралельно, удосконалюються протоколи щодо систем культур та кріо-консервації, які задіяні в процесах допоміжних репродуктивних технологій, що дозволяє отримувати більш надійні результати генетичного тестування з додатковими можливостями, здатними одночасно досліджувати репродуктивні показники ембріона, генний та хромосомний статус. У майбутньому, з метою детального аналізу репродуктивної компетентності ембріона та його здатності до імплантації і запровадження нормальної вагітності пропонуються залучати додаткові епігенетичні параметри та транскрипційний профіль, що буде інтегруватися вже з існуючими доробками преімплантаційних технологій⁹⁷.

Таким чином, визнаємо: преімплантаційна генетична діагностика, на сьогодні, зарекомендувала себе як високо інформаційний та достовірний спосіб виявлення генетичної патології ембріона, тим самим, розглядається в якості ефективного засобу первинної профілактики народження дітей із генетично зумовленою патологією. Преімплантаційні технології стали невід'ємною частиною генетичного тестування в умовах запровадження допоміжних репродуктивних методик, оскільки, знижують ризик невдалих проб імплантації ембріонів незважаючи на їх морфологічно високу якість, виявляють

⁹⁷ (Poli M., Girardi L., Fabiani M. et al., 2019).

анеуплоїдію на самих ранніх стадіях ембріогенезу. Подальше перенесення ембріонів без хромосомних аномалій дозволяє: запобігти народженню дитини з хромосомними захворюваннями; знизити рівень повторних викиднів, репродуктивних втрат під час вагітності; підвищити ефективність циклів допоміжних репродуктивних технологій⁹⁸.

Не викликає сумніву наступне положення: перенесення не уражених ембріонів при моногенній патології в анамнезі, а також ембріонів із відсутністю анеуплоїдії, створює умови для покращання імплантації та зниження шансів мимовільних абортів в пізньому гестаційному періоді⁹⁹. Отже, преімплантаційне генетичне тестування представляє собою стандарт ведення ДРТ-вагітності, маючи на мету – попередження успадкування генетичної хвороби від генерації до генерації та збереження здорового людського генофонду, загалом.

Перелік використаних джерел до Розділу II

1. Микитенко Д. О., Пилип Л. Я. Огляд сучасних методів передімплантаційних генетичних досліджень ембріонів. *Здоров'я жінчини* №9 (95)/2014. С. 42-51.
2. Наказ МОЗ України № 641/84 від 31.12.2003 р. «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні».
3. Наказ МОЗ України за № 684 від 20.10.2015 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при синдромі Дауна».
4. Микитенко Д. О. Реорганізація національної медико-генетичної служби в умовах соціально-економічних трансформацій: Монографія / Д. О. Микитенко. – Київ, Видавець: МНТУ ім. академіка Ю. Бугая, Вид-во ПП Вишемирський, 2017. – 304 с.
5. Вдосконалення системи заходів профілактики хромосомної патології на основі непрямой оцінки генетичного тягаря у пацієнтів з безплідністю [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.02.03 / Микитенко Дмитро Олександрович; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. – Київ, 2017. – 44, [1] с. : рис., табл.
6. Реорганізація національної медико-генетичної служби в умовах соціально-економічних трансформацій: монографія / Микитенко Д. О.; Міжнародний наук.-технічний ун-т ім. акад. Юрія Бугая. – Київ: Вид-во Вишемирський В. С., 2017. - 303 с.:

⁹⁸ (Geraedts J., 2016).

⁹⁹ (Forman EJ., Hong K. H., Franasiak J. M., 2014).

рис., табл. - Бібліогр.: с. 262-303. – 300 прим. - ISBN 978-617-7273-58-4.

7. Стасенко Т. Генетика репродукції: сучасні можливості та перспективи розвитку в Україні. Редакція журналу «Український медичний часопис» - 4 (120) – VII/VIII 2017.
8. Alldred S. K., Takwoingi Y., Guo B.. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3 CD01259913.
9. Almási T., Guey L. T., Lukacs C.. et al. Systematic literature review and meta-analysis on the epidemiology of methylmalonic acidemia (MMA) with a focus on MMA caused by methylmalonyl-CoA mutase (mut) deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Apr 25; 14(1):84. doi: 10.1186/s13023-019-1063-z.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG Practice Bulletin No. 88, 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2007;110 (6):1459–1467. 16. 17.
11. Benn P. A., Campbell W. A., Zelop C. M. et al. Stepwise sequential screening for fetal aneuploidy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197 (3):312. e1-5.
12. Bianchi D. W. Fetal cells in the maternal circulation: feasibility for prenatal diagnosis. *Br J Haematol.* 1999;105 (3): 574–583.
13. Bin Yu., Bei-Yi Lu., Bin Zhang et al. Overall evaluation of the clinical value of prenatal screening for fetal-free DNA in maternal blood *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(27): e7114.
14. Bogdanova N., Markoff A. Pollmann H. et al. Spectrum of molecular defects and mutation detection rate in patients with severe hemophilia A. *Hum Mutat.* 2005;26:249–54. doi: 10.1002/humu.20208.
15. Brezina P. R., Brezina D. S., Kearns W. G. Preimplantation genetic testing. *BMJ,* 345 (2012), p. e5908.
16. Chen S. U., Ho H. N. Chen H. F, et al. .A simplified technique for embryo biopsy: use of the same micropipette for zona drilling and blastomere aspiration *J Assist Reprod Genet,* 14 1997, p. 157-161.
17. Chen H., Chen S. U., Ma G. et al. Preimplantation genetic diagnosis and screening: Current status and future challenges *Journal of the Formosan Medical Association* Volume 117, Issue 2, February 2018, Pages 94-100.
18. Choolani M., Mahyuddin A. P., Hahn S. The promise of fetal cells in maternal blood. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26 (5) 655–667.

19. Cuckle H. S., Wald N. J., Thompson S. G. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987;94(5):387–402.
20. Demko Z. P., Simon A. L., McCoy R. C. et al. Effect of maternal age on aneuploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening. *Fertil Steril* 2016; 105; 1307-1313.
21. Edwards R. G. Sexing of live rabbit blastocysts / R. G. Edwards, R. L. Gardner // *Nature.* – 1967. – Vol. 214. – P. 567–577.
22. Egan J. F., Benn P., Borgida A. F., Rodis J. F., Campbell W. A., Vintzileos A. M. Efficacy of screening for fetal Down syndrome in the United States from 1974 to 1997. *Obstet Gynecol.* 2000;96(December (6)).979–985.
23. ESHRE. Europe map reimbursement [Internet]. 2007; <http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Specialty-Groups/Data-collectionConsortia/Europe-map-reimbursement/page.aspx/739>.
24. Fernández R. M, Pecica A., Sánchez B. et al. Experience of preimplantation genetic diagnosis for hemophilia at the University Hospital Virgen Del Rocio in Spain: Technical and clinical overview. *Biomed Res Int.* 2015;2015:406096.
25. Foley K. R., Taffe J., Bourke J. et al. Young people with intellectual disability transitioning to adulthood: do behaviour trajectories differ in those with and without Down syndrome? *PLoS One.* 2016; 11(7):e0157667. doi: 10.1371/journal.pone.0157667.
26. Forman E. J., Hong K. H., Franasiak J. M. Obstetrical and neonatal outcomes from the BEST Trial: single embryo transfer with aneuploidy screening improves outcomes after in vitro fertilization without compromising delivery rates. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210:157.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.10.016.
27. Geraedts J. Does additional hybridization also improve preimplantation genetic screening results. *Expert Rev Mol Diagn* 2010;10:981–985.
28. Geraedts J., Montag M., Magli M. C. et al. Polar body array CGH for prediction of the status of the corresponding oocyte. Part I: Clinical results. 2011;26:3173–3180.
29. Geraedts J., Preimplantation genetic screening 2.0: the theory *Mol Hum Reprod.* 2016 Aug; 22(8): 839–844.
30. Gil M. M, Galeva S., Jani J., Konstantinidou L. et al. Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis.

- Ultrasound Obstet Gynecol. 2019; 53(6):734-742. doi: 10.1002/uog.20284.
31. Gleicher N., Kushnir V. A., Barad D. H. Preimplantation genetic screening (PGS) still in search of a clinical application: a systematic review *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:22.
 32. Goldman K. N., Nazem T., Berkeley A. et al. Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) for Monogenic Disorders: the Value of Concurrent Aneuploidy Screening. *Genet Couns.* 2016; 25(6):1327-1337.
 33. Grégoire M. C. et al. Quantification of fetal nucleated cells in maternal blood of pregnant women with a male trisomy 21 fetus using molecular cytogenetic techniques. *Prenat Diagn.* 2006; 26 (1)):28–34.
 34. Guanciali-Franchi P., Iezzi I., Soranno A. et al. Optimal cut-offs for Down syndrome contingent screening in a population of 10,156 pregnant women. *Prenat Diagn.* 2012;32 (12)):1147–1150.
 35. Guillet B., Lambert T., d'Oiron R. et al. Detection of 95 novel mutations in coagulation factor VIII gene F8 responsible for hemophilia A: results from a single institution. *Hum Mutat.* 2006;27:676–85. doi: 10.1002/humu.20345.
 36. Handyside A. H. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification / A. H. Handyside, E. H. Kontogianni, K.
 37. Hill M., Wright D., Daley R. et. al. Evaluation of non-invasive prenatal testing (NIPT) for aneuploidy in an NHS setting: a reliable accurate prenatal non-invasive diagnosis (RAPID) protocol *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14: 229.
 38. Human Fertilisation Embryology Authority. Guide to Infertility and Directory of Clinics 2005/06. London: HFEA/Dr Foster; 2005.
 39. Human Gene Mutation Database <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) (Factor VIII Variant Database (<http://www.factorviii-db.org/>)).
 40. Human Gene Mutation Database <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) (Factor VIII Variant Database (<http://www.factorviii-db.org/>)).
 41. Hung C. C., Chen S. U., Lin S. Y. et al. Preimplantation genetic diagnosis of beta-thalassemia using real-time polymerase chain reaction with fluorescence resonance energy transfer hybridization probes *Ann Biochem*, 400 (2010), p. 69-77
 42. Johnson L. A., Welch G. R. Sex Preselection: High-Speed Flow Cytometric Sorting of X and Y Sperm for Maximum Efficiency. *Theriogenology.* 1999; 52:1323-1341.

43. José Simon Camelo Jr. From expanded neonatal screening to the post-genomic era *Rev. paul. pediatr.* vol.35 no.3 Sro Paulo July/Sept. 2017.
44. Kagan K. O., Wright D., Maiz N. et al. Screening for trisomy 18 by maternal age, fetal nuchal translucency, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32 (4):488–49211.
45. Kagan K. O., Sonek J., Wagner P. Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for chromosomal abnormalities. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296 (4):645–651.
46. Krabchi K., Gadji M., Samassekou O., Grégoire M.C. et al. Quantification of fetal nucleated cells in maternal blood of pregnant women with a male trisomy 21 fetus using molecular cytogenetic techniques. *Prenat Diagn.* 2006; 26 (1):28–34.
47. Kuliev A., Verlinsky Y. Preimplantation diagnosis: A realistic option for assisted reproduction and genetic practice *Curr. Opin. Obstet. Gynecol. Journal.*— 2005; Vol. 17, no. 2: 179—183.
48. Lau T, Cheung S, Lo P. et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities by low-coverage whole-genome sequencing of maternal plasma DNA: review of 1982 consecutive cases in a single center. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; m43(3):254–264. doi: 10.1002/uog.13277.
49. Liao C. H. Chang M. Y., Ma G. C. et al. Preimplantation Genetic Diagnosis of Neurodegenerative Diseases: Review of Methodologies and Report of Our Experience as a Regional Reference Laboratory. *Diagnostics (Basel).* 2019 Apr 23;9(2). pii: E44. doi: 10.3390/diagnostics9020044.
50. Life Labs. Panorama funded by MOHLTC [Internet]. Toronto (ON): LifeLabs; 2017. [cited 2017 Jun 2]. Available from: <http://www.lifelabsgenetics.com/wp-content/uploads/2015/10/Panorama-ON-MOH-01Oct2015> Ont Health Technol Assess Ser. 2019; 19(4): 1–166. Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, and 13, Sex Chromosome Aneuploidies, and Microdeletions: A Health Technology Assessment Health Quality Ontario.
51. Maia S. B., Moura H., Kane S. C. et al. Pre-implantation genetic screening and diagnosis: what doctors should know. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* vol.37 no.2 Rio de Janeiro Feb. 2015 <http://dx.doi.org/10.1590/SO100-720320140004963>.
52. Mastenbroek S., Twisk M., Van der Veen F., Repping S. Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-

- analysis of RCTs. *Hum Reprod Update*. 2011 Jul-Aug;17(4):454-66. doi: 10.1093/humupd/dmr003.
53. Malone F. D., Canick J. A., Ball R. H. et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. *N Engl J Med*. 2005;353 (19):2001–2011.
54. Minasi MG., Fiorentino F., Ruberti A. et al. Genetic diseases and aneuploidies can be detected with a single blastocyst biopsy: a successful clinical approach. *Hum Reprod*. 2017 ;32(8):1770-1777. doi: 10.1093/humrep/dex215.
55. Munné S. Lee A., Rosenwaks Z. et al. Diagnosis of major chromosome aneuploidies in human preimplantation embryos. *Hum Reprod*. 1993; 8(12):2185-91.
56. Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, and 13, Sex Chromosome Aneuploidies, and Microdeletions: A Health Technology Assessment. Health Quality Ontario. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2019; 19(4): 1–166.
57. Norton M. E., Jacobsson B., Swamy G. K. et al. 2015 Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1589-97.
58. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Down syndrome. Baltimore: Johns Hopkins University. Number: 190685: Updated 23 November 2016. Available from <http://omim.org/entry/190685>.
59. Palomaki G. E., Kloza E. M., Lambert-Messerlian G. M. et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med*. 2011;13:913–920.
60. Papadopoulos G., Randall J., Templeton A. A. The frequency of chromosome anomalies in human unfertilized oocytes and uncleaved zygotes after insemination in vitro. *Hum Reprod*. 1989 Jul;4(5):568-73.
61. Poli M., Girardi L, Fabiani M. et al. Past, Present, and Future Strategies for Enhanced Assessment of Embryo's Genome and Reproductive Competence in Women of Advanced Reproductive Age *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 154.
62. Pop-Tudose M. E., Popescu-Spineni D., Armean P. et al. Attitude, knowledge and informed choice towards prenatal screening for Down Syndrome: a cross-sectional study *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 18: 439.
63. Porreco R. P., Garite T. J., Maurel K. et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively

- parallel genomic sequencing of DNA. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 . 211(4):365.e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.042.
64. Simpson J. L. Preimplantation genetic diagnosis to improve pregnancy outcomes in subfertility / J. L. Simpson // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* – 2012. – Vol. 26. – P. 805–815.
65. Skrzypek H, Hui L. Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and single gene disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;42:26–38.
66. Spencer K. Screening for Down syndrome *Scandinavian Journal of clinical and Laboratory investigation* 2014. V. 74. Issue sup 244. P. 41-47.
67. Tarin J. J., Handyside H. H. Embryo biopsy strategies for preimplantation diagnosis. *Fertil. Steril.* 1993; 59: 943.
68. Torkamani A., Wineinger N. E., Topol E. J. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet.* 2018. 1 10.1038/s41576-018-0018-x.
69. Treff N., Zimmerman R., Li J. et al. Validation of simultaneous preimplantation genetic testing (PGT) for aneuploidy, monogenic, and polygenic disorders. *Fertil Steril.* (2018) 110:e103–4. 10.1016/j.fertnstert.2018.07.313.
70. Wald N., Cuckle H., Royston P. Antenatal screening for Down syndrome. *Lancet.* 1988; 2(December (8624)):1362.
71. Wang E., Batey A., Struble C. et al. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn.* 2013;33(7):662–6.
72. Wilson K. L., Czerwinski J. L., Hoskovec J. M. et al. NSGC practice guideline: prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy. *J Genet Couns.* 2013;22:4–15. doi: 10.1007/s10897-012-9545-3.
73. Wright D., Kagan K. O., Molina F. S. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; (4):376–38312.
74. Wu R. C., Kuo P. L. Amplification of beta-globin gene from single blastomeres *J Formos Med Assoc,* 93 (1994), p. 200-204.
75. Yapijakis C. Huntington Disease: Genetics, Prevention, and Therapy Approaches *GeNeDis* 2016; 55-65 Part of the *Advances in Experimental Medicine and Biology* book series (AEMB, volume 987).
76. Yang Z. J., Liu, G. S., Collins S. et al. Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Molecular Cytogenetics.* – 2012. – Vol. 5. – P. 24.

РОЗДІЛ III

БІОЕТИКА В СИСТЕМІ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ

3. 1. Імплементация етичних та правових принципів у медичну генетику

Нагальним є визнати про те, що формування медичної генетики, як дисципліни, уявляє собою необхідний та логічний наслідок науково-технічного прогресу, що обумовлено потребою суспільства в наявності нових технологій, які з теоретичної та практичної точки зору мають служити людству з метою запобігання спадкових хвороб і збереження здоров'я населення.

У галузі медичної генетики, як і в медицині, взагалі, вирішення багатьох проблем, при запровадженні новітніх технологій, неможливо та дуже складно в межах традиційної медицини. Необхідні для використання і новий концепт, і нові підходи з метою етичного розуміння та законодавчого урегулювання медичних втручань, які включають в себе увесь спектр засобів практичної медицини і науково-дослідної роботи. Але, ці принципи сформувалися впродовж становлення медичної практики, є універсальними для всіх спеціальностей практичної охорони здоров'я, широко впроваджуються в сучасні діагностичні та лікувальні технології.

Слід звернути увагу і на те, що в історичному аспекті питання етики завжди були актуальні для медичних фахівців, що надихало на створення моделей моральної медицини, серед яких, найбільш видатними, є модель Гіппократа (“не нашкодь”) – лікар здобуває соціальну довіру пацієнта. Клятва лікаря, автором якої є Гіппократ, в різних країнах залишається незмінною вже протягом 17 століть. Модель Парацельса (“твори добро”) – пропонує емоційний та духовний контакт лікаря з пацієнтом. Деонтологічна модель (принцип “дотримання боргу”) – виконання правил морального порядку, набору положень, які встановлює медична спільнота і соціум.

Разом із тим, необхідно признати, що традиційні цінності моралі, милосердя, благодійності та інші, отримали на сучасному

етапі розвитку національної соціально-економічної системи, нове і більш змістовне бачення та розуміння. Вказане і призвело до створення і формування нової моделі – “поважання прав та гідності людини”. Зазначені домінанти знайшли своє відображення ще за часів розбудови такої галузі науки як біоетика, коли засновник цього вчення Ван Ренсселер Поттер, у 1971 році у науковому виданні “Біоетика: міст у майбутнє” визначив цю дисципліну в якості “поєднання системи біологічного знання з пізнанням системи людських цінностей”. Дослідник запропонував розглядати біоетику як своєрідний вид знання, завданням якого є – указати, як саме треба використовувати дані науки задля досягнення соціальних благ. З його іменем пов’язують погляд на біоетику як на науку про виживання (science of survival). Визначення, яке належить В. Т. Райху, спочатку звучало таким чином: *“систематичне дослідження людської поведінки в рамках наук про життя й здоров’я, проведене у світлі моральних цінностей і принципів”*¹⁰⁰. Проте, у 1995 році змістовність цього вислову змінюється вже у новому виданні енциклопедії як *“систематичне дослідження моральних параметрів – включаючи моральну оцінку, рішення, поведінки, орієнтири й т. п. – досягнень біологічних і медичних наук із залученням різноманітних етичних методологій у між-науковому формулюванні”*.

Слід признати, що, зокрема, у 1989 році Beauchamp T., Childress J. представили модель моральної медицини, що була оприлюднена у 1994 році, у виданні “Principles of Biomedical Ethics, 5th edition, New York/Oxford” і об’єднувала вже наступні принципи: автономія (respect for autonomy), не нашкідь (nonmaleficence), благодійність (beneficence), конфіденційність (confidentiality), справедливість (justice). Додатково, до вказаних положень, було запропоновано використовувати і наступні принципи як то: правдивість (veracity), приватність (privacy), вірність (fidelity)¹⁰¹.

Автономія розглядається у цій площині як самовизначення, свобода та незалежність індивідуальних дій, мета яких спрямована, виключно, на особистість, право пацієнта приймати рішення стосовно ведення хвороби без втручання зовні з боку

¹⁰⁰ (Reich W. T. Encyclopedia of Bioethics, 1978).

¹⁰¹ (Beauchamp T., Childress J., 1994).

медичного працівника, формулювати і відтворювати плани життя на свій розсуд. Благодійність визначає – робити добро, продовжувати і сприяти покращанню життя. Правдивість – це вимога пацієнта щодо отримання від лікаря правдивої інформації.

Принцип справедливості ґрунтується на твердженні Аристотеля, яке дійшло до нас із літературних джерел: "Кожен повинен отримати те, що йому належить". Принцип справедливості має відношення до людей, які належать до різних соціальних груп і передбачає неупередженість щодо розподілу ресурсів, які призначені для обстеження та лікування хворих. Важливість цього принципу значна, оскільки, відображає право будь-якої людини на отримання належної медичної допомоги, незалежно від таких характеристик, як соціальний клас, вік, стать, раса, національність, релігійна приналежність тощо.

Одним із ключових положень медичної практики є принцип конфіденційності¹⁰². Поняття конфіденційності походить від латинського слова «confidentia», що перекладається як довіра, те, що не підлягає оголошенню. Особливого сенсу набуває це положення в медицині, про що свідчать історичні документи, які зберіглися і до нашого часу, де відзначено одностайність лікарів щодо збереження інформації про хворого. Стосовно необхідності збереження лікарської таємниці, Гіппократ визнавав наступне: «Чисто і непорочно буду я проводити своє життя і своє мистецтво; до якого б будинку я не увійшов, я увійду туди для користі хворого, будучи далеким від усього того, що має намір несправедливого і згубного; що б я не побачив або не почув відносно життя людського з того, що не слід коли-небудь розголошувати, я умовчу про те, вважаючи подібні речі таємницею».

І, протягом століть гуманні принципи Гіппократа, засновника «Клятви лікаря», удосконалювались та втілювались в міжнародні документи, які гарантують на світовому рівні дотримання лікарської таємниці. Етичне уявлення про моральність лікарської діяльності та правовий захист сфери приватного життя людини викладено в «Загальній декларації про права людини та декларації про права пацієнта»,

¹⁰² (Ковальова О. М., Сафаргаліна-Корнілова Н. А., Герасімчук Н. М., 2015, 56-70).

«Міжнародному кодексі медичної етики (1949 р.), Constitution of the World Health Organization (WHO, 1946 р.)», «Universal Declaration of Human Rights (UN, 1948 р.) (Article, 27)», «Європейській конвенції із захисту прав людини», «Лісабонській декларації ВМА» (1995 р.) та інших доктринальних документах. Так, зокрема, у «Женевській декларації ВМА» (1948 р.) це положення звучить наступним чином: *«Я поважатиму довірені мені секрети, навіть, після смерті мого пацієнта»*.

Так, Міжнародний кодекс медичної етики, у Розділі «Обов'язки лікаря щодо хворого» містить наступне положення: «Лікар повинен зберігати абсолютну секретність в усьому, що стосується пацієнтів, які йому довіряють». Лісабонська декларація Всесвітньої медичної асоціації про права пацієнтів, прийнята на 34 сесії Всесвітньої медичної асамблеї¹⁰³. Поряд із цим, визнаємо і про таке: у декларації про розвиток прав пацієнтів у Європі (Європейська нарада по правах пацієнтів, Амстердам, 28-30 березня 1994 року, ВООЗ Європейське регіональне бюро) – є такий Розділ як «Конфіденційність та недоторканість приватного життя», де підкреслюється про те, що дані про стан здоров'я пацієнта стосовно діагнозу, прогнозу та лікування, а також інші дані приватного характеру мають зберігатися конфіденційно.

Етичні питання стосовно діяльності медичних працівників законодавчо регулюються і в правових документах України. А, саме: Конституція України, Конвенція про захист прав людини і основоположних свобод, Цивільний кодекс України, Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я». В них надається належна увага в відносинах лікар-пацієнт при наданні медичної допомоги, що визначає діяльність професійно підготовлених медичних працівників, яка спрямована на профілактику, діагностику, лікування та реабілітацію у зв'язку з хворобами, травмами, отруєннями і патологічними станами, а також у зв'язку з вагітністю та пологами¹⁰⁴.

Зокрема, в «Етичному кодексі лікаря України» наголошується на такому: лікар завжди повинен говорити

¹⁰³ (Лісабон, Португалія, вересень/жовтень 1981 року, із внесенням доповнень і виправлень на 47 сесії Генеральної асамблеї Балі, Індонезія, вересень 1995 року).

¹⁰⁴ (Ст. 3, Основи законодавства України про охорону здоров'я).

пацієнту правду (стаття 16), при виконанні своєї діяльності лікар повинен забезпечити конфіденційність і зберігати лікарську таємницю (ст. 17). Згідно Закону України Про захист персональних даних від 01.06.2010 року (ст. 7) вказано: «Об'єкт лікарської таємниці становить така інформація: а) відомості про стан здоров'я пацієнта; б) відомості про хворобу; в) відомості, одержані при медичному обстеженні; г) відомості про діагноз; д) відомості про огляд та його результати; ж) відомості про методи лікування; з) відомості про інтимну та сімейні сторони життя пацієнта».

Відомим є факт про те, щоб поставити правильний діагноз і призначити оптимальне лікування, лікар повинен отримати відповідну інформацію від хворого. Для цього потрібно отримувати, зазвичай, інтимну інформацію, яка може принести шкоду хворому, якщо про неї дізнається сторонній. Тож, інформацію, яка отримана у процесі надання медичної допомоги можна поділити на дві групи: I-ша – це медична інформація та II-га – це інформація немедичного характеру. Тобто та, що стосується особистого і сімейного життя. Кожну з цих груп можна розглядати як щодо пацієнтів (діагноз, прогноз, шкідливі звички, сімейне та особисте життя тощо), так і щодо членів сім'ї хворого (спадкові хвороби, стан здоров'я родичів, їх особисте та сімейне життя та інше)¹⁰⁵.

Поряд із цим, слід признати таке: лікар не має права розголошувати, без дозволу пацієнта або його представника, дані, отриманими в ході обстеження і лікування, а також – сам факт звернення по медичну допомогу. Принцип конфіденційності походить від клятви, яку давав лікар, що закріплено в Кодексі професійної етики. Конфіденційність забезпечує фундамент взаємовідносин лікар-пацієнт. Обов'язок лікаря дотримуватися конфіденційності необхідний для того, щоб поважати автономію пацієнта. Цей принцип забезпечує для пацієнта впевненість у тому, що інформація, яку отримав лікар, не буде нікому надалі передана, що знайшло правове підтвердження у Цивільному кодексі України від 16.01.2003 року (ст. 285, ч. 4; ст. 286): *«фізична особа має право на таємницю про стан свого здоров'я,*

¹⁰⁵ (Закон "України Про захист персональних даних" від 01.06.2010 року, ст. 7).

факт звернення за медичною допомогою, діагноз, а також – про відомості, одержані при її медичному обстеженні».

Тож, при використанні інформації, яка становить лікарську таємницю, у навчальному процесі, науково-дослідній роботі, у тому числі, й у випадку її публікації в спеціальній літературі, повинна бути забезпечена анонімність пацієнта (Етичний кодекс лікаря України, ст. 40). Право на таємницю, що відображено та викладено у змісті ст. 286 Цивільного кодексу України.

Тож, перелік приведених вище моральних принципів, їх розробка, обґрунтування і опрацювання, постійне удосконалення та доповнення свідчить про те, що першочерговим завданням лікарів є захист прав пацієнта при проведенні медичних втручань. Тобто, застосування методів діагностики, профілактики або лікування, пов'язаних із впливом на організм людини¹⁰⁶.

Етичні аспекти захисту прав громадян знайшли відображення також і у міжнародних документах: Лісабонська декларація Всесвітньої медичної асоціації про права пацієнтів, прийнята на 34 сесії Всесвітньої медичної асамблеї¹⁰⁷; Декларація про розвиток прав пацієнтів в Європі¹⁰⁸. Згідно положень, викладених у цих документах, всі пацієнти мають наступні права при наданні медичної допомоги, зокрема, на: якісну медичну допомогу, медико-соціальну освіту, гідність та поважання особистості, самовизначення, збереження фізичної психічної цілісності та недоторканості, свободу вибору, інформацію, а також – на конфіденційність.

Каталог прав пацієнта у національному законодавстві засвідчує наступні права пацієнта, зокрема, на: профілактичні заходи; доступність; інформацію; право на згоду; свободу вибору; приватність і конфіденційність; якісну медичну допомогу; безпеку; попередження можливості страждань і болю; індивідуальний підхід до лікування; повагу гідності при наданні медичної допомоги; компенсацію. Тож, захист прав пацієнта України знайшло відображення у наступних документах як: право на життя (ст. 27 Конституції України, ст. 281 Цивільний

¹⁰⁶ (Ковальова О. М., Лісовий В. М., Амбросова Т. М. та інші, 2016, 23-31).

¹⁰⁷ (Лісабон, Португалія, вересень/ жовтень 1981 року, з внесенням поправок на 47 сесії Генеральної асамблеї Балі, Індонезія, вересень, 1995 року)

¹⁰⁸ (Європейська нарада по правам пацієнтів, Амстердам, 28 – 30 березня 1994 року ВООЗ Європейське регіональне бюро).

кодекс України), право на особисту недоторканність (ст. 289 Цивільний кодекс України), право на охорону здоров'я та медичну допомогу (ст. 49 Конституції України, ст. 283, 284 Цивільного кодексу України, ст. 6, 8 Основи законодавства України про охорону здоров'я), право на вибір лікаря і закладу охорони здоров'я (ст. 38 Основи законодавства України про охорону здоров'я), право на інформацію про стан здоров'я (ст. 285 ЦК, ст. 39 Основи законодавства України про охорону здоров'я), право на інформацію про медичне втручання (ст. 39 Основи законодавства України про охорону здоров'я), право на вибір методів медичного втручання (ст. 284 Цивільного кодексу України), право на інформацію про умови надання медичних послуг (ст. 15 ЗУ “Про захист прав споживачів”), право на належну якість медичної допомоги / медичних послуг (ст. 6 Основ і ст. 6 Закон України “Про захист прав споживачів”), право на відмову від медичного втручання (ст. 284 ЦК, ст. 43 Основи законодавства України про охорону здоров'я), право на відшкодування шкоди (ст. 6 Основи законодавства України про охорону здоров'я) тощо.

Усвідомлення індивідуальних прав та свобод пацієнта призвело до поглиблення змістовності понять біомедичної етики та формування принципу осмисленого підходу до реалізації прав пацієнта, побудованого на його участі при прийнятті рішення відносно обстеження, лікування і т. п., у виборі методів медичного втручання, отримання медичної інформації тощо. У біомедичних процедурах існує два механізми етичного регулювання. А, саме: процедура отримання інформованої згоди та етична експертиза¹⁰⁹.

Доктрина інформованої згоди, яка є базовою в сучасній медицині та біоетиці. У відповідності до цієї домінанти, будь-яке медичне втручання як обов'язкову умову має включати спеціальну процедуру отримання добровільної згоди пацієнта або досліджуваного. Цю згоду дають на основі адекватного інформування пацієнта (об'єкта дослідження) про мету, тривалість, наслідки, ризик для життя внаслідок медичного втручання, можливі альтернативи, їх порівняльну ефективність, права пацієнта тощо¹¹⁰.

¹⁰⁹ (Ковальова О. М., Лісовий В. М., Амбросова Т. М. та інші, 2016; 67-71).

¹¹⁰ (Ковальова О. М., Лісовий В. М., Амбросова Т. М. та інші, 2016; 59-63).

Становлення методології згоди на втручання лікаря бере початок із кінця XVIII століття, коли в суді Великобританії розглядалася справа стосовно проведеною лікарем ортопедичної операції з приводу неправильно зрощеного перелому стегнової кістки, в ході якої було застосовано експериментальну методику з використанням механічного пристосування. Внаслідок операції було отримано негативний результат і хворий звернувся до суду з позовом. Під час судового розгляду суддя дійшов висновку про те, що в медичній практиці необхідною умовою на медичне втручання – є згода пацієнта, якої не було зроблено в випадку з пацієнтом, який постраждав внаслідок операції.

Привертає увагу вислів, який було зроблено суддею Верховного суду США Бенджаміном Кардозо на початку минулого століття: «...кожна людина, будучи повнолітньою і в здоровому глузді, має право визначити, що буде зроблено з її власним тілом, і хірург, який проводить операцію, без згоди свого пацієнта, здійснює вчинок, за який він несе відповідальність»^{111,112}.

Подальший розвиток доктрини згоди на медичне втручання, пов'язано з відповіддю світової спільноти на експерименти нацистських медиків, які проводились на полонених у концентраційних таборах. Спочатку, цей термін мав назву «добровільна згода», що було закріплено в Нюрнберзькому кодексі. А, у подальшому, завдяки активізації правозахисних рухів, було розширено зміст цього положення, і доповнено поняттям інформованість, що означає необхідність надання пацієнтові медичними працівниками повної інформації щодо майбутнього медичного втручання. На запровадження такого напрямку вплинули приклади з медичної практики. Наприклад, у 1957 році в США було зафіксоване ускладнення у вигляді парезу нижніх кінцівок у хворого, якому була проведена люмбальна аортографія. Хворий подав позов до суду і, під час судового розгляду, було з'ясовано, що хворий не отримав попередньо інформацію про можливі ускладнення під час такої маніпуляції і, тому дав згоду на аорто-графію. Якщо б хворий, перед медичним втручанням, мав повну інформацію про можливі

¹¹¹ (Драган В. В. Оформление информированного согласия на примере ортопедической операции Schloendorff v. Society of New York Hospital, 1914).

¹¹² (Драган В. В., Меднис Д. Ю., 2011).

негативні наслідки, він би відмовився проводити цю маніпуляцію. На підставі розгляду справи, хворий виграв судовий процес. Таким чином, судова практика США модернізувала традиційне право про необхідність попередньої згоди пацієнта на медичне втручання, створивши правову доктрину інформованої згоди (англ. - informed consent).

Соїл вказати, що у декларації про політику у сфері забезпечення прав пацієнта в Європі¹¹³, є Розділ III, названий «Інформована згода», де підкреслено про те, що "інформована усвідомлена згода пацієнта є попередньою умовою будь-якого медичного втручання". У цій декларації підкреслено, що інформовану згоду слід розглядати як концепцію сучасної медичної етики, яка передбачає отримання згоди пацієнта на лікарську та сестринську допомогу за умови повної поінформованості про суть, показання, побічні ефекти втручання медиків. Поряд із цим, потрібна згода пацієнта на збереження та використання будь-яких його біологічних матеріалів.

Поряд із цим, Конвенція про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології і медицини 1996 року, у ст. 5 передбачає таке: "медичне втручання може здійснюватися лише після того, як особа, що піддається цьому втручання, дасть на це добровільну інформовану згоду".

Співзвучною, із попередніми доктринами і базовими документами, є Європейська хартія прав пацієнтів від 15 листопада 2002 року, у якій передбачено право на отримання будь-якої інформації про свій стан здоров'я, про медичні послуги і способи отримання цих послуг, а також про все, що доступно завдяки науково-технічному прогресові та дозволить пацієнту активно брати участь у прийнятті рішень щодо свого здоров'я; ця інформація є обов'язковою попередньою умовою проведення будь-якої процедури і лікування, включаючи участь у наукових дослідженнях.

Слід враховувати, що в Україні початок впровадження доктрини інформованої згоди слід вважати прийняття Верховною Радою України Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» 19.11.1992 року, який у ст. 43 встановив і підтвердив про те, що згода інформованого пацієнта необхідна

¹¹³ (Європейська нарада по правах пацієнтів, Амстердам, 28-30 березня 1994 року, ВООЗ, Європейське регіональне бюро).

для застосування методів діагностики, профілактики та лікування. Тобто, закріпив обов'язок медичного працівника, при провадженні своєї діяльності, отримати, попередньо, інформовану згоду пацієнта при наданні йому медичної допомоги на усіх її етапах¹¹⁴.

Поряд із цим, слід зазначити, що питання інформованої згоди є основою усієї системи юридичного забезпечення медичної діяльності, тому що медичне втручання відповідно до ст. 42 «Основ законодавства України про охорону здоров'я» допускається лише у тому разі, коли воно не може завдати шкоди здоров'ю пацієнта. У будь-якому випадку, медичне втручання діагностичної, лікувальної, профілактичної спрямованості передбачає юридичне підтвердження згоди пацієнта. На сьогоднішній день, більшість нормативно-правових актів у сфері охорони здоров'я, що стосуються як загальних, так і спеціальних питань медицини, містять положення про інформовану згоду, яка з одного боку є фактором реалізації прав пацієнта, з другого боку, запобігає виникненню конфліктів, які в деяких випадках необхідно вирішувати в судовому порядку. Цілком логічним є те, що, наразі, проблема інформованої згоди знайшла відображення і в правових та юридичних міжнародних національних документах. Зазначені положення активно втілюється також і у діяльність закладів практичної охорони здоров'я.

Відповідно до змістовності ч. 1 ст. 43 «Основ законодавства України про охорону здоров'я громадян» - інформована добровільна згода є необхідною попередньою умовою задля медичного втручання. Це положення знайшло своє відображення у ст. 284 Цивільного кодексу України, де передбачено, що надання медичної допомоги фізичній особі, яка досягла 14 років, проводиться за її згодою (ч. 3), а повнолітня дієвоздатна фізична особа має право відмовитись від лікування (ч. 4), якщо вона повністю усвідомлює свої дії та контролює їх. Таким чином, у Цивільному кодексі України також закріплено право людини на відмову від медичного втручання. Поряд із цим, є доповнення, відповідно до яких в ургентних випадках, які представляють реальну загрозу життю хворого, медичне втручання можливе і

¹¹⁴ (Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 року за № 2801-XII [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua>).

без згоди пацієнта або, якщо це дитина, без згоди батьків (прийомних батьків), або опікунів.

Згідно положень ст.29 Конституції України та ст. 289 Цивільного Кодексу України – інформована згода може бути відкликана у будь який час, за винятком випадків, коли сам лікар почав медичне втручання і його припинення або закінчення пов'язане з загрозою життю певного хворого.

У цьому зв'язку слід вказати і на таке: важливою умовою інформованої згоди є добровільне, компетентне прийняття пацієнтом запропонованого методу обстеження, а також лікування, що ґрунтується на одержанні ним зрозумілої, об'єктивної інформації стосовно майбутнього обстеження та лікування. Для того, щоб інформація була зрозумілою, вона повинна бути представлена рідною для пацієнта мовою і, відповідно, включати повні відомості стосовно діагнозу, форму медичного втручання (обстеження або лікування), мету та особливості лікування, тривалість, очікувані результати, альтернативні варіанти, а саме головне – можливі потенційні ризики й ускладнення, побічні ефекти, що можуть виникнути при конкретному виді медичного втручання¹¹⁵.

З огляду на вищевказане, логічним є подати дефініційне визначення та змістовне пояснення інформованої згоди, надане, зокрема, С. Г. Стеценко, В. Ю. Стеценко, І. Я. Сенютою: а, саме – під інформованою згодою на медичне втручання варто розуміти добровільне, компетентне прийняття пацієнтом запропонованого варіанта лікування, що ґрунтується на одержанні ним повної, об'єктивної і всебічної інформації з приводу майбутнього лікування, його можливих ускладнень й альтернативних методів лікування¹¹⁶.

Слід зважати і на те, що заключним етапом інформованої згоди – є письмово оформлений документ, який підписує пацієнт особисто, незалежно від виду та методу медичного втручання. Якщо пацієнта визнано не дієвдатним, то документ підписує його законний представник. В якості прикладу загальної форми первинної облікової документації, яка заповнюється пацієнтом, використовується нормативно правовий документ № 003-6/о «Інформована добровільна згода пацієнта на проведення

¹¹⁵ (Гревцова Р. Ю., 2007).

¹¹⁶ (Стеценко С. Г., Стеценко В. Ю., І. Сенюта І. Я., 2008).

діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення», виданий згідно Наказу МОЗ України за № 110 від 14.02.2012 року. Цей документ передбачив письмову форму оформлення взаємовідносин між медичним працівником і пацієнтом, який звертається до лікувального закладу для проведення йому діагностики та лікування, у разі необхідності оперативного втручання та знеболення¹¹⁷. Крім того, інформована згода обумовлює та визнає участь пацієнта в процесі лікування, а також виконує додаткові функції, а саме захист пацієнта, тому що свідчить про повагу прав і законних інтересів¹¹⁸.

У цьому зв'язку слід пам'ятати і про те, що будь-який вид обстеження або лікування, проведене без попередньо підписаної інформованої згоди, розцінюється як не законне, протиправне, якщо медичне втручання заподіяло шкоду, виникло ускладнення, то подальший розгляд справи переходить до адміністрації і навіть до судових інстанцій. Тож, саме для лікаря наявність документально оформленої (письмово) інформованої згоди на проведення медичного втручання пацієнту надає переваги з юридичної точки зору. А, саме, документ, який підписаний пацієнтом, виступає в якості правової основи взаємин «лікар-пацієнт». При цьому, відповідальність за процес надання медичної допомоги несе не лише лікар, але й проінформований письмово документально пацієнт, який повинен виконувати всі приписи лікаря, що позитивно впливає на результати лікування. До того ж, заклад охорони здоров'я та сам медичний працівник матимуть захист від безпідставних скарг із боку пацієнтів у разі виникнення конфлікту, а лікарю надається захищеність, при цьому, і послаблюються претензії хворого.

Таким чином, інформована згода повинна бути правомірною, що визначають такий перелік критеріїв та принципів її реалізації на практиці, що детально приведено авторами у табл. 3.1.

Вважаємо за доцільне вказати і про таке: Міжнародна система громадського та державного контролю забезпечення прав, достоїнств, автономії суб'єктів під час медичного втручання реалізується саме за допомогою незалежних громадських

¹¹⁷ (Наказ МОЗ України від 14.02.2012 р. за № 110 (Електронний ресурс) – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0661-12>).

¹¹⁸ (Сізінцова Ю. Ю., 2013).

організацій – так названих – *етичних комітетів*, які й повинні бути створені та діяти в медичних закладах та забезпечувати об’єктивну етичну експертизу.

Таблиця 3.1 Критерії та принципи організації інформованої згоди *

Кри- терії	Сутність і зміст	Принци- пи орга- нізації ¹¹⁹	Сутність	Змістов- ність
<i>добровільність</i>	прийняття пацієн- том рішення під час відсутності будь яких зовніш- ніх факторів, що свідчили б про не добровільність та- кої згоди <i>інформо- ваність</i> – тобто, надання лікарем перед медичним втручанням пацієн- тові інформації про суть майбут- нього втручання;	<i>принцип свободи</i>	при наданні медичної допомоги повинно до- тримуватися принципу свободи вибору пацієн- та і обов’язкової доб- ровільної інформо- ваної згоди як на окреме медичне втру- чання, так і на комп- лекс медичних заходів дієздатної особи або його законного пред- ставника ні в якому випадку не під приму- сом чи шляхом обма- ну;	інформова- ну згоду потрібно отримати від пацієн- та на будь- який вид медичного втручання. починаючи від самого простого до надсклад- ної опера- ції;
<i>компетентність</i>	ухвалення рішен- ня в умовах дійсно наявних і зрозумі- лих для пацієнта знань про майбут- нє медичне втру- чання ¹²⁰ ;	<i>своєчасність</i>	згода повинна бути своєчасною, тобто має бути отриманою до діагностичних проце- дур, лікувальних захо- дів - фармакотерапії, оперативних втручань, інвазивних маніпуля- цій тощо;	згоду дає пацієнт на проведення методу діа- гностики або ліку- вання згід- но стандар- там;
		<i>об’єктив- ність</i>	якщо хворий має і повинен отри- мати інформацію про можливість застосування експериментальних методів медичного втручання, то слід його повідомити про можливі наслідки застосування такого методу.	

Джерело * Сформовано та систематизовано у табличному вигляді авторами

¹¹⁹ (Билиця А. Я., 2010).

¹²⁰ (Стеценко С. Г., Стеценко В. Ю., І. Сенюта І. Я., 2008).

Поряд із цим, слід пам'ятати, що в останні роки продовжують активно розвиватися та запроваджуватися новітні технології в медицині, які використовуються у експериментальних методах лікування. Так, зокрема: застосування стовбурових клітин, трансплантологія, генна терапія та інші. Стрімко розвивається також і фармакологічна індустрія, оскільки, ми є свідками появи великої кількості нових лікарських засобів, які проходять випробування на різних рівнях управління охороною здоров'я, починаючи від дослідів на експериментальних тваринах та на завершальному етапі – тобто, на людях у багатоцентрових дослідженнях.

Таким чином, окрім принципу інформованої згоди, при медичних утручаннях при обстеженні та лікуванні пацієнтів слід враховувати і принцип інформованої згоди при проведенні клінічних досліджень, який, і автори у цьому переконані, має вважати суттєвим етапом сучасних розробок і технологій лікування у науковій практиці¹²¹.

Не зайвим вказати і на такий факт, що етичні принципи проведення наукових досліджень на людях були втілені у Нюрберзький кодекс ще після Другої світової війни. Гельсінська декларація 1964 року – є першим міжнародним документом, де вказується, що необхідною і нагальною умовою реалізації клінічних випробувань – є добровільна згода досліджуваних: «з урахуванням психічних особливостей хворого лікарю слід заручитися згодою хворого на випробування, а якщо це фізично або юридично неможливо, то згодою законних опікунів хворого»¹²². До цього ж, слід засвідчити і про те, що ще у 1966 році Beecher H. K., уперше, розробив і обґрунтував етичні принципи щодо залучення дітей до наукових досліджень¹²³.

Важливість інформування досліджуваних підкреслюється також і у «Токійській декларації» (1975 року). Так, зокрема, у пп. 9 наголошується таке: «При проведенні будь-якого випробування кожний досліджуваний повинен бути належним

¹²¹ (Лісовий В. М., М'ясоєдов В. В., Ковальова О. М., 2012; 41-48, Vasquez R. J., Ochsner J., 2017).

¹²² World Medical Association. Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects Revised October 19, 2013. www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects. Accessed August 17, 2017.

¹²³ (Beecher H. K., 1966).

чином проінформований про цілі, методи, очікувані вигоди, можливий ризик дослідження, а також про різного роду незручності, які можуть бути викликані експериментом». А, у 1997 році в Ов'єдо експертами Ради Європи видано і оприлюднено «Конвенцію про захист прав і гідності людини та біомедицину в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини і біомедицини»¹²⁴.

У цьому зв'язку признаємо: Держави – члени Ради Європи, інші держави та Європейська спільнота, які підписали цю Конвенцію, приймаючи до уваги прискорений розвиток біології та медицини, закликали забезпечувати захист інтересів здорових або хворих споживачів медико-біологічних послуг. Основна мета цього міжнародного нормативного акту – це захист гідності та індивідуальної цілісності людини, гарантування кожному, без винятку, дотримання недоторканості особи і інших прав та основних свобод у зв'язку з розвитком біомедицини. Зокрема, у ст. 2 Конвенції «Пріоритет людини» декларуються і визначаються наступні ключові положення: інтереси та благо окремої людини повинні домінувати над інтересами суспільства та науки. А, наприклад, у ст. 4 – підкреслюється, що будь-яке медичне втручання з дослідницькими цілями повинно здійснюватися відповідно до професійних вимог та стандартів. Поряд із цим, у ст. 5 «Загальне правило» подається і репрезентується наступне: медичне втручання здійснюється після того, як відповідна особа дає на це свою добровільну письмову згоду. Ця особа отримує попередньо відповідну інформацію про мету та характер втручання, а також про його наслідки та ризики. Людина, яка залучається до медичного втручання, має право в будь який момент відкликати свою згоду.

Конституція України, як доктринальний правовий акт, що має вищу юридичну силу, зокрема, у ст. 28 визначає, що "жодна особа без її вільної згоди не може бути піддана медичним, науковим чи іншим дослідкам" та у ст. 29 гарантує право на особисту недоторканність. Тож, задля забезпечення медичного та етичного контролю дотримання прав в Україні, гідності, автономії суб'єктів клінічного дослідження за участі людини

¹²⁴ «Конвенція про захист прав і гідності людини та біомедицину в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини і біомедицини» (Ов'єдо, 1997 рік).

розроблені особливі нормативно-правові та моральні норми – табл. 3.2.

Таблиця 3.2 Специфічні нормативно-правові та моральні норми в Україні з дотримання прав суб'єктів клінічного дослідження *

Н. з.п.	Сутність і зміст нормативно-правових та моральних норм України ¹²⁵
I	дотримання принципу справедливості (неупереджений відбір досліджуваних, виключення соціальної, расової, етнічної, гендерної дискримінації);
II	ретельне обґрунтування експерименту;
III	надання повної інформації щодо можливих ризиків;
IV	оцінка співвідношення ризик/користь при проведенні дослідження;
V	інформована та добровільна згода людини на дослідження;
VI	оцінка імовірної фізичної та психологічної шкоди;
VII	оцінка вторгнення в особисте життя досліджуваного (порушення конфіденційності, нанесення психологічної травми та створення соціальних проблем досліджуваному);
VIII	наявність підпису досліджуваного на всіх екземплярах інформованої згоди;
IX	визначення офіційних свідчень – чи є в історії хвороби особи запис про факт отримання інформованої згоди до моменту включення в дослідження.

Джерело * систематизовано у табличному вигляді авторами

Не зайвим є вказати на таке: у нормативно-правових документах України, стосовно медичного втручання у впровадженні практичної діяльності та вимогах до процедури проведення клінічних досліджень, детальна і належна увага приділяється поданню медичної інформації хворим та, так називаним, досліджуваним. Тож, слід враховувати і те, що з метою осмисленого розуміння інформації, яка надається пацієнту або досліджуваному, необхідно дотримуватися і певних вимог. До їх складу включено, зокрема, наступні¹²⁶: інформація повинна бути представлена в доступній формі, без запозичення незрозумілих спеціальних медичних термінів; не застосовувати термінів, які можуть вводити в оману або викликати занепокоєння; інформація повинна бути відповідальною, без можливої різноманітної інтерпретації; досліджуваний повинен

¹²⁵ Конституція України, ст. 28 та ст. 29.

¹²⁶ (Flory J., Emanuel E., 2004).

мати достатньо часу для представлення лікарю або досліднику запитань та отримання на них відповідей.

Однак, зауважимо: відношення самих клініцистів до концепції інформованої згоди та інформованої відмови не однакове в різних країнах. Оскільки, в їхніх межах існують відмінності в економічному рівні, культурних традиціях і моралі, юридичній системі тощо. Деякі спеціалісти розглядають процес отримання інформованої згоди, як дуже відповідальний етап медичного втручання, інші ж – відносяться до цього формально.

Але, повне і об'єктивне розуміння сутності інформованої згоди та її компонентів залежить, більшою мірою, від типу системи охорони здоров'я або принципам ведення науково-дослідницької роботи. І, це є більш типовим для країн із високим рівнем і якістю надання медичної допомоги та дотриманням захисту прав пацієнтів. Але, в окремих країнах, лікарі не повністю розуміють важливість інформування пацієнтів, легальної фіксації згоди або відмови від запропонованого медичного втручання, а задокументована відмова хворого від обстеження або лікування розцінюється лише, як свого роду «індульгенція» від можливих ускладнень медичного втручання¹²⁷.

Разом із тим, необхідно нагадати і про те, що для нашої країни це достатньо новий вид медичних взаємовідносин «лікар-пацієнт», оскільки, раніш, переважали більш патерналістичні взаємини. Тобто, коли хворий цілковито довіряв лікарю і покладався на його професіоналізм. Відтак, за сучасних уявлень, інформована згода спрямована на подолання нав'язування пацієнтові волі та представлень лікаря щодо методів лікування та захист пацієнта від експериментальних і випробувальних намірів спеціаліста. Поряд із цим, інформована згода обумовлює й уможливорює активну участь самого хворого у процесі лікування або проведенні наукового дослідження, підкреслює існування принципу автономії хворого, право на прийняття рішень, які співпадають із його поглядами на життя і людські цінності.

¹²⁷ (Hrevtsova R. Y., 2013).

У сучасних умовах функціонування національної та світової соціально-економічної системи доктрина забезпечення інформованої згоди, при медичному втручанні, є стандартною практикою і є особливо важливою в ситуації, коли запропонована терапія є частиною наукового дослідження. З етичної точки зору, отримана інформована згода демонструє, у першу чергу, повагу до автономії особистості, а також залучена щодо дотримання таких принципів як – не нашкодь (*nonmaleficence*) та благодійність (*beneficence*).

Певним чином підсумовуючи вище викладене, признаємо: виняткове значення мають етичні принципи в сучасну епоху розвиненості генетичних та біологічних технологій, а також нарощення загроз медико-біологічній безпеці держави. Вказане характеризується значними досягненнями у різних галузях медицини, серед яких невинно зростає масштабність і динамічність розвитку саме медичної генетики – з впровадженням новітніх методик обстеження, високих технологій, втручанням в геном людини тощо. Як взагалі, для медицини, а, зокрема, для медичної генетики, актуальним є проблема захисту саме прав пацієнтів. Отже, генетика, на сьогодні, – це одна з галузей медицини, яка дуже щільно пов'язана з біоетикою як наукою, загалом. Вказане пояснюється, зокрема, і тим, що така галузь науки як медична генетика вивчає безпосередній вплив на здоров'я популяції головного елемента людського буття – генів. Медична генетика та її розробки спрямовані на встановлення діагнозу, патогенезу генетичних захворювань та корекції симптомів, як реалізації спадкової патології. Відтак, ключові завдання медичної генетики впливають із загальної мети функціонування медицини – лікувати хворих, попереджати хвороби, боротися за соціально активне трудове довголіття.

3. 2. Деонтологічна концепція медико-генетичного консультування

Нагальним є вказати на те, що допомога хворим можлива і доцільна для впровадження лише за умови ранньої активної діагностики спадкових хвороб, ще до формування клінічної картини захворювання. В умовах спеціалізованої допомоги, при

наявності сучасних новітніх методів молекулярного дослідження можливо встановити діагноз моногенного захворювання. Але, ситуація є трохи складнішою для хвороб із мультифакторним успадкуванням, до яких, зокрема, відноситься кардіальна патологія. Генетичні методи дослідження стають необхідною складовою клінічної практики кардіолога та потребують проведення генетичного тестування. Оскільки, за допомогою визначення молекулярної етіології хвороби значно підвищується діагностичний діапазон і розширюється сімейний менеджмент, тому генетична кардіологія в наш час розглядається як дисципліна, що стрімко прогресує¹²⁸.

У галузі медичної генетики надзвичайно велике значення має створення актуальної концепції – *генетичного консультування*, що бере свій початок із США з другої половини ХХ-го століття, основна мета якого полягала у наданні пацієнтам інформації стосовно репродуктивних ризиків, пов'язаних із спадковими хворобами. Генетичне консультування вперше було запропоновано J. Pearson та S. Reed у 1950 році в якості форми «генетичного навчання», добровільного, не директивного клінічного підходу до осіб, які повинні самостійно зробити індивідуальний вибір щодо відношення до хвороби¹²⁹. У наш час генетичне консультування визначається як процес, який допомагає пацієнтам та їх родичам зрозуміти суть хвороби і адаптуватися до медичних, психологічних та соціальних проблем, як компонентів спадкової патології.

Нині, у багатьох країнах, у тому числі і в Україні, створено та функціонують медико-генетичні консультації, в яких працюють висококваліфіковані фахівці в галузі медичної генетики, які надають спеціалізований вид медичної допомоги населенню, спрямований на профілактику спадкових хвороб, що відтворюється при медико-генетичному консультуванні. На сьогодні, основні аспекти надання медико-генетичної допомоги населенню регламентуються Наказом МОЗ України за № 641/84 від 31.12.2003 року «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні».

У зв'язку з необхідністю повного і своєчасного виявлення осіб (сімей), що потребують медико-генетичної допомоги та

¹²⁸ (Cirino A. L., Harris S., Lakdawala K., 2017).

¹²⁹ (Nance M. A., 2017).

актуальністю первинної профілактики вродженої та спадкової патології, медико-генетична служба здійснює свою роботу у тісному контакті з акушерсько-гінекологічною, неонатологічною, педіатричною, терапевтичною та іншими службами¹³⁰.

Коло проблем, з якими звертаються пацієнти за порадою, дуже широке і торкається діагнозу, причин, прогнозу захворювання, можливості лікування. Загалом, тільки 30,0-50,0 % пацієнтів мають класичні генетичні захворювання, обумовлені моногенними хворобами або хромосомними порушеннями. У багатьох випадках, консультантам доводиться мати справу з різними уродженими дефектами, розумовою та фізичною затримкою розвитку, дизморфізмом і подібними патологіями, які можуть бути викликані не лише генетичними, але й іншими факторами.

Медико-генетична допомога населенню включає наступні заходи, зокрема, щодо: своєчасного виявлення осіб із вродженою та спадковою патологією, у тому числі, пренатально; проведення верифікації генетичного діагнозу з використанням сучасних методів діагностики; лікування спадкової патології; медико-генетичне консультування осіб/сімей із розрахунком генетичного ризику виникнення вродженої та спадкової патології; профілактики вродженої та спадкової патології; пропаганди знань із питань медичної генетики серед лікарів різного фаху та населення¹³¹.

Засвідчимо, що генетичне консультування, зокрема, проводиться у контексті реалізації таких чотирьох сценаріїв. А, саме: прекоцепційне, преімплантаційне, пренатальне та постнатальне, яке подібне до прекоцепційного¹³².

Перший вид консультування – прекоцепційне консультування, він потрібен подружнім парам або членам родини у випадку наявності у них генетичних порушень, вони планують дитину природнім шляхом і бажають отримати від лікаря-генетика консультацію стосовно ризику успадкування майбутньою дитиною певного спадкового захворювання.

¹³⁰ (Міністерство охорони здоров'я України. Академія наук: Наказ за N 641/84 від 31.12.2003 року).

¹³¹ (Міністерство охорони здоров'я України. Академія наук Наказ за N 641/84 від 31.12.2003 року).

¹³² (Bernal R. M., L. Bejarano R. J. B., 2018).

Другий сценарій генетичного консультування полягає у плануванні народження дитини внаслідок допоміжних репродуктивних технологій. Така консультація базується на результатах обстеження та скринінгу ембріона, доступу до генетичної інформації та отримала назву – преімплантаційне генетичне консультування.

Третій сценарій передбачає генетичне консультування впродовж вагітності, до народження дитини, тому, класифікується як пренатальне консультування.

Четвертий сценарій консультування характеризується визначенням ризику народження у партнерів дитини з генетичним захворюванням за умови наявності в родині попередньої дитини (дітей) з генетичними порушеннями.

А, безпосередньо, процес генетичного консультування включає наступні етапи, які викладено й описано дослідниками у табл. 3.3.

Таблиця 3.3 Етапи впровадження медико-генетичного консультування

Етап	Змістовність процедур і консультацій
I	встановлення можливості «виникнення» або «не виникнення» спадкової хвороби, базуючись на аналізі медичного та сімейного анамнезу;
II	проведення додаткових обстежень для уточнення діагнозу;
III	підвищення генетичної обізнаності пацієнтів стосовно конкретної нозологічної форми спадкової хвороби;
IV	консультація пацієнтів з метою допомоги в здійсненні інформованого вибору та адаптації до ризиків.

Джерело * Систематизовано у табличному вигляді авторами монографії

Слід вказати, що успішне впровадження медико-генетичного консультування у клінічну практику потребує, у першу чергу, високопрофесійного генетичного тестування та скринінгу, зокрема:

- 1) доказу спадкового компонента хвороби,
- 2) вибору належного генетичного тесту,
- 3) розуміння складності інтерпретації отриманих комплексних результатів,
- 4) визначення рекурентного ризику для родичів хворого,
- 5) ефективного спілкування з хворою людиною, а саме головне, з членами його родини.

Отже, на підставі встановлення фенотипу, ідентифікації механізму хвороби, перенесення діагностичних акцентів не тільки на хворого, але й на родину, генетичне тестування та, як наслідок, генетично підтверджений діагноз відкриває перспективи для більш коректної та індивідуалізованої стратегії ведення пробанда. Тож, і задля виконання всіх цих завдань необхідним є наявність генетичних центрів із високими діагностичними та консультативними можливостями з висококваліфікованими спеціалістами та мультидисциплінарною командою.

При проведенні медико-генетичного консультування дуже важливим етапом є використанням сучасних новітніх технологій для *визначення рекурентного ризику* для наступних поколінь, що впливає на регулювання репродуктивних процесів в конкретній родині. Ця процедура базується на вивченні родоводу родини, з урахуванням типу успадкування на підставі законів генетики лікар розраховує ступінь теоретичної вірогідності народження хворої дитини. Рекурентний ризик при захворюваннях, що успадковуються відповідно до законів Менделя, чітко визначається. В клінічній генетиці мають місце хвороби з високою пенетрантністю і, майже, 50,0% нащадків можуть успадкувати цю патологію. Фенілкетонурія, галактоземія і більшість спадкових метаболічних хвороб передаються за рецесивним типом, тобто, носіями мутантного гена є обоє батьків. При домінантному типу успадкування, носієм мутантного гена є один із батьків. У всіх цих випадках, навіть при рівній «провині обох батьків і величині ризику», мати хвору дитину у 25,0% випадків, може виникнути погроза розпаду родини.

Актуальний клінічний ризик, наприклад при аутомонодомінантній спадковості, залежить від пенетрантності та початку проявів симптомів. Для пацієнтів практичне значення має більше клінічний перебіг, ніж формальний генетичний ризик, загалом. Для хвороб із низькою пенетрантністю – актуальний рекурентний ризик нижчий, ніж формальний ризик генетичної трансмісії. На прикладі гемофілії можливо встановити, що ризик для сибсів пробанда визначається статусом матері, як носія гена F9. Так, жінка, носій патогенного гена, має 50,0% шанс передачі патогенного варіанта гена F9 при кожній вагітності. Особи

чоловічої статті, які успадкували патогенний варіант, є хворими, а дочки, які успадкували патогенний варіант, є носіями хвороби. Необхідно також визначати активність фактору згортання IX. Таким чином, у разі проведення генетичного тестування з визначенням патогенного варіанта гена F9, можливо визначати рекурентний ризик¹³³.

Правильність розрахунку величини ризику це, більшою мірою, і морально-етична проблема, що накладає на лікаря велику професійну й моральну відповідальність за виконання цього етапу консультування. Наше населення добре обізнано, що спадкові захворювання виникають внаслідок репродуктивних процесів та передаються наступним поколінням.

Як правило, моногенні захворювання мають спадкове походження, завдання лікаря-генетика – це встановлення правильного діагнозу і рекурентного ризику. Інформацію про генетичний ризик слід повідомляти пацієнтові у термінах, які є зрозумілими для нього. Відомості про вірогідність того, що 3,0-4,0% дітей фенотипично нормальних батьків можуть мати уроджені вади, генетичні захворювання, все це доцільно детально довести до батьків. Поряд із цим, потрібно ретельно пояснити тягар генетичного захворювання, прогнозувати перебіг захворювання, як швидко розвивається декомпенсація захворювання, тому що, на жаль, більшість генетичних захворювань асоціюються з порушеннями поведінки, розумових здібностей та завершується розумовою відсталістю. Досить не втішно виглядає тактика лікування, оскільки, для більшості з цих захворювань, не існує переконливих засобів позбутися негативних наслідків патології. Тож, виникає наступна проблема:

Як бути з невиліковними захворюваннями, які можуть діагностуватися генетичними методами?

Фатальне закінчення захворювання у ранньому дитячому віці – це менш емоційне навантаження на родину, ніж догляд впродовж всього життя за інвалідом із хронічним перебігом. Зазвичай, встановлення діагнозу спадкової патології звучить як вирок. Людина має право знати про те, що її очікує, але вона має таке ж право – відмовитися від цього знання, оскільки, у

¹³³ (Konkle B. K., Huston H., Fletcher S. N., 2017).

сучасних умовах не існує надійних методів лікування, але, є лише спостереження за цими хворими. Тож, лікар може лише запропонувати заходи соціальної адаптації.

У цьому контексті, особливо важкі проблеми морально-етичного порядку доводиться вирішувати генетикові саме на заключному етапі консультування стосовно репродуктивних порад і вони повинні бути доведені до родини, що консультується¹³⁴. Після визначення рекурентного ризику сімейна пара, яка консультується, хоче визначитися, чи доцільно їй мати в майбутньому дітей. Більшість професіоналів, які залучені до генетичного консультування, впевнені, що при правильному доведенні інформації з поясненням медичних та соціальних наслідків, які стають зрозумілими для членів родини, є запорукою виваженого рішення з боку консультуючих.

Відтак, з урахуванням специфіки спадкової патології на лікаря-генетика покладається велика як професіональна, так і моральна відповідальність.

Зазначимо, що у ст. 12 «Конвенції про захист прав і гідності людини та біомедицину в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини і біомедицини»¹³⁵ наголошується про таке:

прогностичні тести на наявність генетичного захворювання або схильності до того чи іншого захворювання можуть проводитися лише з медичною метою або задля цілей медичної науки, за умови відповідної консультації спеціаліста-генетика.

Після проведення генетичного обстеження наступним етапом медико-генетичного консультування є *необхідність донести генетичну інформацію до людей, які консультуються*.

У цій ситуації виникає вже, певною мірою, моральний конфлікт, адже, лікар-генетик повинен повідомити пацієнтові про можливість важкого захворювання та встановити відношення людини до цієї інформації – знати або не знати відомості про стан свого здоров'я, діагноз хвороби і можливі наслідки. Кожна людина має свої психологічні особливості та не завжди може впоратися з отриманням загрозливої інформації, формується тяжка психологічна травма, ускладнюються емоційні стосунки в сім'ї.

¹³⁴ (Kovalyova O. Medical Ethics, 2001; 68-83).

¹³⁵ (Ов'єдо, 1997 р.)

Все це вимагає від лікаря високого рівня комунікативних здібностей, здатності до обережного психологічного поводження з огляду на ступінь освіченості пацієнта, його соціальний статус, бажання та готовності сприймати інформацію. Тому, існує таке переконання, що деяким хворим лікар повинен донести повну інформацію, за умови, що він вже був колись інформований про можливі наслідки. Інші генетики дотримуються думки, що подання інформації для пацієнта, спочатку, не повно розкриває суттєву проблему, а, у подальшому, доповнюються та розширюються відомості стосовно діагнозу.

Складна ситуація виникає при виявленні генетичного захворювання, що може виявитися тяжким тягарем для пацієнта і його родини, а, у деяких випадках, стати основою їхньої соціальної дискримінації. Лікаря-генетику необхідно давати відповіді на чисельні запитання членів родини. Якщо під час спілкування лікаря з членами родини виникають дискусійні питання, то доцільно провести повторні спілкування. Взаємовідносини професіонала та пацієнта мають різні варіанти, що потребує наукового і об'єктивно-варіативного підходу. Таким чином, консультативна місія лікаря є надзвичайно відповідальною, яка, відтак, потребує високого професіоналізму.

Разом із тим, на цьому етапі, ефективність консультування, багато у чому, визначається психологічним контактом лікаря із пацієнтами, що консультуються, ступенем довіри до лікаря з боку родини, умінням консультанта пояснити зміст прогнозу. Індивідуальність підходу лікаря, у цьому випадку, облік соціального походження, ступеня освіченості, психологічного настрою пацієнтів – є дуже важливою інформацією. Медичне консультування, багато у чому, втрачає медичний зміст, стає, власне кажучи, соціальною діяльністю. У цій площині, саме лікар консультації виступає більше як психолог, соціальний працівник, тут, повною мірою, проявляються його громадянські якості.

Правове положення про отримання інформації про стан здоров'я людини наведено у «Конвенції про захист прав і гідності людини та біомедицину в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини і

біомедицини»¹³⁶. Ст. 10 Конвенції «Приватне життя та право на інформацію» містить такі положення: кожна людина має право на поважання свого приватного життя, в тому числі, і того, що стосується відомостей про її здоров'я. Кожна людина має право ознайомитися з будь якою зібраною інформацією про своє здоров'я.

Зауважимо і те, що в останні роки у спеціальній літературі широко обговорюються проблеми, які присвячені етиці генетичного консультування. Так, у галузі медичної генетики є також проблеми, які досить специфічні саме для цієї галузі науки, і пояснення цього положення лежить у площині характеру етіології захворювань. Важливим є той факт, що для певних спадкових хвороб, а саме хвороби Гентінгтона, ще на стадії відсутності клінічних проявів існують методи пресимптомного генетичного тестування, які надають можливість особам визначити ризик-статус. Прикладом цього напрямку є генетичне тестування хвороби Гентінгтона, завдяки тому, що в наш час дослідники спроможні виявляти мутантний ген, який міститься на короткому плечі 4-ої хромосоми. Таким чином, є можливість прогнозувати появу клінічних ознак хвороби у конкретної особи в майбутньому.

У відповідності до наукового протоколу та рекомендацій, розроблених товариством із вивчення хвороби Гентінгтона в США, міжнародної асоціації та світової федерації неврології генетичне тестування пропонується в таких ситуаціях: анонімне тестування, тестування осіб з 25,0% ризиком захворювання та тестування осіб із рідкісними захворюваннями¹³⁷. Для підвищення ефективності генетичного тестування до протоколу включено також неврологічне і психологічне-психіатричне обстеження з урахуванням депресії та збудження, які є предикторами порушень психологічного статусу. Тож, для лікарів така методологія створює персоніфікований підхід до пацієнтів. У той же час, необхідно поважати і бажання людини не бути проінформованою стосовно генетичних даних.

Дилема «право знати або не знати» генетичну інформацію набуває актуальності в останні роки у зв'язку з появою нових технологій, які надають змогу знаходити пробандів за носійством

¹³⁶ (Ов'єдо, 1975 рік).

¹³⁷ (Quaid K. A., 2017).

аномального гена, вивчають геном або ехом людини. Цій тематиці посвячена оглядова стаття спеціаліста з центру медичної генетики університету Осло, Норвегія, в якій базуючись на принципах автономії, приватності, з поглядом на майбутнє – подаються аргументи за (pro) та проти (con) інформування осіб, що пройшли генетичне тестування¹³⁸. В публікації Robins Wahlin ТВ наведені приклади відмови майже 80,0% осіб від ознайомлення з результатами тестування на носійства гена Гентінгтона на популяційному рівні¹³⁹. Пояснення цього факту лежить, більшою мірою, у площині психологічних проблем, які виникають у осіб при прийнятті рішення стосовно проходження дослідження на носійство хвороби Гентінгтона. Тобто, депресія або збудження, емоційний дистрес, втрата надії, тенденції к суїциду, соціальна дисфункція. Один із головних аргументів права саме не знати генетичну інформацію – це утилітарний базис уникнення шкоди. З цього, людина наполягає бути не обізнаною з правдивою інформацією, щоб зберегти свій психологічний спокій. Для усунення цих розбіжностей і пропонується проводити спілкування з потенційними пацієнтами лише високо-кваліфікованим спеціалістам на підставі протоколів, з обов'язковим наданням адекватної інформації – для того, щоб той, хто консультується, зважено прийняв рішення стосовно своєї участі у дослідженні, тестуванні тощо.

Проте, з точки зору фахівців – то слід бути надзвичайно обережним при наданні пацієнту, певним рівнем, загрозованої генетичної інформації. І, цей підхід знаходить своє пояснення у стрімкому розвитку генетики, появі нових технологій, разом із тим, згідно рекомендаціям американського коледжу медичної генетики та геноміки потрібні подальші системні дослідження задля визначеності генетичних варіацій, тож, на лікаря-генетика покладається велика відповідальність в визначенні тих інформативних меж, які повинні бути доступні пацієнту, який консультується.

З огляду на особливість спадкової патології, як при обстеженні пробанда, так і при виборі подальшої тактики спостереження, лікар-генетик повинен вирішувати багато етичних та правових питань в системі біоетики у зв'язку з тим,

¹³⁸ (Hofmann B., 2016).

¹³⁹ (Robins Wahlin T. B., 2007).

що генетичні хвороби успадковуються, накопичуються у певних родинах. Тому, конкретна хвороба носить не лише індивідуальний, але й сімейний характер – відтак, до дослідження повинні бути залучені всі доступні члени родини. З метою допомоги конкретній особі або подружжю, генетик повинен отримати інформацію щодо соматичних та психічних захворювань усіх членів сім'ї. А, це потребує не тільки обстеження пробанда, але й його родичів.

Важливим є також ретельне вивчення і деталізація сімейного анамнезу, фенотипу родичів, для чого слід запрошувати їх на обстеження. А, у разі відсутності доступу, знайомство з «сімейним альбомом». Необхідними також є відомості про батьків, навіть, можливе їх споріднення, що, відомо, не є характерним для нашого регіону, наявність дітей, стан їх здоров'я, випадки мертвонародження, викидні тощо. Класичним методом встановлення генетичного характеру захворювання є генеалогічний із складанням родоводу. Разом із тим, у процесі отримання інформації виникає безліч етичних питань. Це пов'язано з тим, що у випадку встановлення, у конкретної особи, спадкового характеру хвороби в сім'ї виникає складна морально-психологічна ситуація.

Разом із тим, на відміну від фокусу на окремого хворого, генетичне тестування потребує консолідації всієї родини та етичну підготовку. Члени родини, в якій є людина, яка хвора на генетичне захворювання, інколи, відмовляються від спеціального обстеження, надають перевагу відсутності обізнаності, ніж очікування обов'язкової появи тяжкого захворювання в майбутньому. При спостереженні за 150 тис. осіб із хворобою Гентінгтона, на практиці, лише 200 дали згоду на проведення діагностичної процедури – секвенування ехома, а, інші відмовилися від обстеження на наявність захворювання, для якого, на жаль, відсутні методи лікування¹⁴⁰.

Так, зокрема, за результатами дослідження, яке проведене у США, серед хворих на хворобу Гентінгтона, показано вікові відмінності у мотивації членів сімей до проведення пресимптомного генетичного тестування¹⁴¹. Оскільки, більш молоді особи, частіше ніж старші, хотіли визначити, чи буде у

¹⁴⁰ (Shahmirzadi L., Chao E. C., Palmaer E. et al., 2014).

¹⁴¹ (Holman M. A., Quillin J. York T. P. et al., 2018).

них у майбутньому захворювання або ж – який можливо зробити вибір відповідно до освіти та кар'єри. Таким чином, особи, які входять до групи потенційного ризику розвитку генетичного захворювання, бажають визначити не лише ймовірність бути здоровим чи хворим, але й плани на своє подальше життя у майбутньому, тобто, можливість створювати сім'ю, мати нащадків, отримати професію та реалізацію себе у соціальному аспекті. І, зазначимо з цього, ця проблема є дуже актуальною, тому, рекомендується проводити генетичне дослідження в оптимальний період: перед створенням родини, при плануванні вагітності а, це практикується в деяких країнах. Проте, дошлюбне медико-генетичне консультування в нашій країні не набуло ще реального клінічного значення і тільки наявність в сім'ї хворого з генетичною патологією спонукає окремих людей звертатися до лікаря-генетика за консультативною порадою.

Доцільним вважаємо звернути увагу і на таке дискусійне питання, яке виникає стосовно інформації, одержаної лікарем при обстеженні пробанда. Цілком логічно виникає наступне питання:

кому має бути доступна ця інформація, тільки пробанду чи також родичам, а саме яким родичам?

А, з цього: чи повинна бути медична інформація доступна членам родини пацієнта, адже, ці дані можуть мати надзвичайне й важливе значення також для їхнього здоров'я та благополуччя рідних?

Слід зважати і те, що спадкова хвороба, як правило, є хворобою всієї родини і, тому, виникає дискусія, яким чином конфіденційність повинна бути задіяна по відношенню до інших членів¹⁴². Так, розглядається, зазвичай, чотири варіанти неспроможності передачі генетичної інформації при спілкуванні з членами родини: 1) коли пацієнт упереджено відмовляється від надання інформації родичам стосовно його хвороби 2) коли пацієнт просто, з тих чи інших міркувань, не сповіщає членів його родини щодо генетичної інформації, яка їм потрібна 3) коли пацієнт, вражений своїм діагнозом, але не вважає за необхідне ділитися цим фактом із іншими родичами 4) коли пацієнт не впевнений, що після надання інформації стосовно своєї хвороби,

¹⁴² (Parker M., Lucassen A., 2018).

він отримає підтримку або, навпаки, втратить контакт із членами родини.

Вважається, що пацієнт повинен сам вирішувати, кому він бажає донести інформацію про своє захворювання. Безумовно, одне з найбільш болючих питань у генетичній консультативній практиці – у якій формі консультант повинен допомогти, спонукати та переконати пацієнта надати свої персональні дані про генетичну хворобу членам родини і близьким людям¹⁴³?

Повідомлення пацієнтом медичної інформації стосовно свого генетичного захворювання родичам вважається аргументованим із декількох причин. Якщо особа має спадкову схильність до онкологічних захворювань або кардіальної патології тощо, не уражені родичі, але з високою вірогідністю захворіти, можуть запобігти ранньому початку клінічних проявів за допомогою профілактичних втручань, зменшенню факторів ризику, проведенню обстеження для пошуку «німих» симптомів.

До цього ж, родичі також повинні бути обізнані про наявність в родині нейродегенеративної патології з відстроченим початком клінічних проявів, зокрема, щодо хвороби Гентінгтона. При цій патології, навпаки, комунікація з членами родини будується на визначенні того, що при такій хворобі родичі пацієнта мають шанс захворіти. І, відтак, має місце ще й відсутність лікування, що виглядає як безглузда ситуація, яку неможливо змінити. Генетик-консультант може розмірковувати, що для надання генетичної інформації членам родини потрібно почекати, ще не слухна нагода, потрібно знайти зручний час.

У цій площині необхідно звернутися до наступного досвіду: згідно публікації дослідників Clarke A. J., Wallgren-Pettersson C., слід визнати про існування можливості для генетика-консультанта, що спілкування з родиною, надалі, таки може з'явитися, наприклад, коли всі збираються разом – це Різдво, весілля та інші спільні події і свята¹⁴⁴. Слід відзначити і те, що оцінці сімейних взаємовідносин при спілкуванні в родині із наявністю особи з високим ризиком генетичного захворювання приділяється недостатньо уваги. А, розкриття генетичної інформації – це дуже відповідальний крок, особливо, якщо це стосується майбутнього одруження чи інших подій.

¹⁴³ (Clarke A. J., Wallgren-Pettersson C., 2019).

¹⁴⁴ (Clarke A. J., Wallgren-Pettersson C., 2019).

Так, зокрема, Keenan F. K., Simpson S. A., Miedzybrodzka Z., провели тематичний аналіз динаміки сімейних відносин після проведення генетичного тестування на носійство гена хвороби Гентінгтона та відношення партнерів до генетичного тестування¹⁴⁵. Головна тема стосувалась саме поглядів подружжя на ризик цього захворювання та відносин в родині. Було виявлено чотири типи розкриття інформації про відповідне захворювання. А, саме:

- 1) сімейна таємниця;
- 2) насторожувати, але не розказувати;
- 3) знати і передбачити;
- 4) ігнорувати в родині.

Так, зокрема, аналіз того, яким чином один із подружжя реагує на повідомлення про ризик захворювання партнера, і відображає попередні та майбутні взаємовідносини і, відтак, і стратегію поєднання. Практичні й етичні рекомендації за результатами цього дослідження, спрямовані на необхідність урахування атмосфери в родині хворого задля встановлення форми і термінів донесення консультантом інформації про суть та перебіг хвороби, зокрема, Гентінгтона. Отже, було проведено дослідження, до якого залучено 18 пар, що пройшли обстеження і, саме, жінка виявилась носієм гену хвороби Гентінгтона без клінічних симптомів¹⁴⁶. Мета «сімейного експерименту» через 6 місяців після отримання позитивного результату полягала у тривалому, протягом 2,5 років, аналізу поведінки партнерів. Автори дослідження розглядали подання медичної інформації, як можливість більш глибокого розуміння психологічних наслідків для чоловіка та жінки щодо пізнання і сприйняття «сімейної таємниці».

З точки зору етики, сам експеримент балансував між потенційною шкодою та вигодою. Учасники експерименту висловили своє переконливе бажання – знати результати дослідження, але, при спостереженні за партнерами, надалі, були виявлені й руйнівні прояви. Тобто, агресія, повторні суцїїдальні випадки, фінансові ускладнення, потенційні розлучення тощо.

Автори даного дослідження наполягають саме на етичній та моральній відповідальності лікарів перед пропонуванням людям

¹⁴⁵ (Keenan F. K., Simpson S. A., Miedzybrodzka Z. et al., 2013).

¹⁴⁶ (Andersson P. L., Petersйн A., Graff C. et al., 2016).

пройти генетичне обстеження. У цілому, автори монографії підтримують такий підхід. Однак, це тяжке завдання, оскільки, після тестування, в сім'ї створюється атмосфера страху, занепокоєння тощо. І, відомо, що не всі сімейні пари здатні винести тягар наявності в сім'ї людини, хворої на генетичне захворювання. Тож, безвідмовно, це призведе до взаємних обвинувачень у прихованні «сімейної таємниці», конфліктів, навіть, розпаду сім'ї. Тож, з цього, автори статті поставили за мету – вивчити психосоціальні наслідки в родинях хворих на Х-зчеплені та аутосомно рецесивні хвороби: м'язовою дистрофією Дюшена/ Беккера і спінальною м'язовою атрофією¹⁴⁷. До дослідження було включено 112 родичів (батьків, братів і сестер), загалом, із 52 родин. Вивчали наступні фактичні аспекти, зокрема: обізнаність про спадковість та репродуктивний ризик; ризик стосовно майбутніх членів родини; відчуття провини і звинувачення; відчуття стигматизації. І, за результатами системного дослідження, детального його опису й було встановлено наступне:

члени родини з Х-зчепленими захворюваннями більше розумілися на спадковості та репродуктивному ризику; Х-зчеплені матері більш були занепокоєні ризиком для наступного покоління, відчували провину і звинувачували саме себе; Х-зчеплені батьки звинувачували, зазвичай, матерів хворих дітей; Х-зчеплені члени родини відчували стигматизацію. З цього, автори зробили висновок про необхідність при проведенні генетичного консультування в родинях із Х-зчепленими захворюваннями звертати увагу на такі психологічні компоненти, як провина та звинувачення.

Таким чином, у більш широкому сенсі, генетичне захворювання може бути підґрунтям і для психосоціальної дезадаптації та дискримінації не лише самого хворого, а також і для членів його родини. При отриманні позитивного результату підтвердження носійства специфічного гену, як особа, так і члени її родини, повинні отримувати психологічну підтримку.

Тому, слід орієнтувати їх на нове бачення майбутнього та сенсу життя, що і знайшло підтвердження у дослідженні Theed T., Eccles F. J. R., Simpson J. Автори дослідження провели

¹⁴⁷ (James C. A., Hadley D. W., Holzman N. A. et al., 2006).

опитування 9 учасників, у яких виявили позитивний тест на носійство гена Гентінгтона, та, відповідно, виявили у них ознаки психологічного дистресу, обумовленого саме біомедичними проблемами. Пацієнтам була запропонована психотерапія, як альтернатива до препаратів і це позитивно було прийнято хворими – тобто, з надією майбутнього реального бачення «світла в кінці тунелю»¹⁴⁸.

Безумовно, у медичній генетиці виняткове значення мають етико-деонтологічні проблеми, тобто: принципи поважання автономії пацієнта, недоторканності особистого життя та збереження лікарської таємниці як важливих елементів формування правової бази.

Дискусійним таки, у цій площині, залишається питання стосовно дотримання принципу *конфіденційності* при проведенні медико-генетичного тестування. Тож, відомо, що обов'язковою умовою подання лікарем результатів генетичного обстеження пацієнту є конфіденційність генетичної інформації. Це одне з основних положень медичної практики, взагалі, у тому числі і медичної генетики. Але, слід пам'ятати, що за сучасних положень, генетичну інформацію стосовно пробанда необхідно донести і до членів його родини в ситуації, коли це є значним ризиковим потенціалом задля збереження здоров'я усієї сім'ї¹⁴⁹. Таким чином, коли генетичне тестування проводиться у зв'язку з наявністю в сімейному анамнезі спадкової патології, і виявляється генетичний фактор, то результати є придатними для клінічного застосування з обов'язковою ідентифікації особи, у якій встановлено захворювання.

Завдання лікаря, у такому випадку, стосовно збереження конфіденційності зменшується, оскільки, можливими є реальні медичні наслідки не лише для пробанда, але й і для всієї родини.

Загалом, прийнято, що генетик-консультант повинен зберігати конфіденційність клієнта, але, це не є абсолютним постулатом. Обов'язок лікаря у забезпеченні медичного піклування про родичів хворого і, він, повинен домінувати, над обов'язком збереження лікарської таємниці. Пропонується дотримуватися принципи конфіденційності по відношенні до хворого, але, в деяких випадках, доцільно сповіщати і членів

¹⁴⁸ (Theed T., Eccles F. J. R., Simpson J., 2018).

¹⁴⁹ (Parker M., Lucassen A., 2018).

родини щодо наявності генетичного ризику. Ця дилема виглядає таким чином - слід дотримуватися конфіденційності генетичної інформації, за виключенням ситуацій, коли є високий ризик значної серйозної шкоди для членів родини. Тож, ця інформація здатна попередити несприятливі наслідки для інших осіб. Відтак, саме у цих випадках суспільні інтереси переважають над інтересами окремої особи¹⁵⁰.

Вважаємо за доцільне зазначити, що у 2002 році на міжнародній конференції «Проблеми генетики», яка пройшла в Лісабоні, піднімалися питання стосовно доступності інформації щодо генетичного тестування. І, чи повинна вона бути доступна членам сім'ї, оскільки, ці дані мають важливе значення для здоров'я та добробуту родичів. Ці аспекти розглядалися міжнародними експертами ВООЗ із огляду на загальні етичні принципи медичної генетики, за якими, генетична допомога повинна і має бути доступна, у рівній мірі, для кожного члена суспільства, незалежно від соціального статусу та можливості сплати. Але, у першу чергу, генетична допомога надається тим, хто більше усього її потребує. При цьому, усі види генетичної допомоги повинні бути добровільними. І, відповідно, пацієнту доцільно представити всю інформацію про стан його здоров'я.

Відтак, приходимо до наступного: обов'язковою умовою є – генетична інформація повинна бути захищена від роботодавців, страхових агентств, комерційних та державних установ. Ст. 11 «Конвенції про захист прав і гідності людини та біомедицину в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини і біомедицини»¹⁵¹ підтверджує про таке: будь яка форма дискримінації по відношенню до особи за ознакою її генетичної характеристики заборонена.

В Україні також дотримуються цих положень, зокрема, в Законі України від 01.06.2010 року «Про захист персональних даних», наголошується: «Забороняється обробка персональних даних... що стосується здоров'я чи статевого життя, біометричних чи генетичних даних» (ч. 1, ст. 7).

Таким чином, визнаємо наступне: медико-генетичне консультування складається з декількох етапів, а саме – встановлення точного діагнозу та підтвердження спадкового

¹⁵⁰ (Husted J., 2014).

¹⁵¹ (Ов'єдо, 1997).

компоненту хвороби, визначення ризику народження хворої дитини або можливості появи клінічних симптомів у хворих на спадкове захворювання з пізньою маніфестацією, прогноз перебігу захворювання, пояснення ймовірності наявності цих подій у членів родини та рекурентний ризик передачі аномального гена наступним поколінням, встановлення шляхів попередження, уникнення та поліпшення ситуації¹⁵².

На всі ці та багато інших проблемних запитань ті, хто консультуються, бажають отримати відповіді саме від лікаря-генетика, на якого покладають сподівання у вирішенні важливих життєвих проблем. Виходячи з цього, важливою складовою генетичного консультування є заключний етап, який розглядається нами в якості освітнього процесу. Тому, що лікар-генетик надає пацієнту або особі, з ризиком генетичного захворювання, чітке і зрозуміле пояснення природи конкретного генетичного порушення, про його передачу, альтернативи ведення, прогностичні наслідки. І, саме головне – допомагає, при цьому, у прийнятті правильного рішення стосовно планування родини та репродуктивного майбутнього (decision-making).

Отже, ключовим моментом провадження генетичного консультування – є спілкування з пацієнтами. Тож, потрібно не лише розмовляти з ними, а також вислуховувати їх. Це надзвичайно необхідно задля складання родоводу, який, у більшості випадків, містить медичний та сімейний анамнез і, відтак, є основою генетичного консультування. Адже, тільки достовірна інформація може бути корисною для генеалогічних даних. Проте, під час інтерв'ю треба звертати увагу на неправдиві відомості, у тому числі, на розбіжності в сімейних взаємовідносинах, з боку родичів батьків і матерів¹⁵³.

При цьому, генетичне консультування може будуватися на результатах пресимптоматичного тестування – визначенні мутації гена, що викликає певне захворювання, але, не має ще клінічної маніфестації¹⁵⁴. Автори монографії відзначають, що незважаючи на те, що існують рекомендації стосовно деяких специфічних хвороб, тактика пресимптоматичного консультування є ще не адаптованою до клінічної практики.

¹⁵² (Yang, M., Kim J-W., 2018).

¹⁵³ (Yang M., Kim J-W., 2018).

¹⁵⁴ (Skirton H., Holdsmith L., Jackson L., 2013).

I, тому, можна зробити наступні рекомендації. Так, зокрема, перевагу слід надавати спілкуванню лікаря та пацієнта віч на віч (face-to-face). Головні теми для дискусії: діагноз, сімейний анамнез та ризик для особи. Доцільно також: обговорювати суть тесту; документування згоди на проведення тестування та результати, які він покаже або не покаже; перспективи та побажання особи в період очікування результату; навіть шляхи передачі результатів - e-mail, телефон, лист або особисто; план для розкриття результатів членам родини; наявність групи підтримки, спостереження та/лікування; наслідки для нащадків; репродуктивний вибір; психологічна дискусія; дискусія на соціальні теми – вплив (або відсутній) результатів тестів на роботодавців, страхові компанії, приватне життя, конфіденційність, особисті та сімейні взаємини, включаючи подружжя та партнерів; пропонування спостереження та підтримки після тестування; запрошення до дискусії й отримання від консультуючого додаткових запитань. Однак, визначення та обґрунтування лікарем пріоритетів, під час спілкування з особою, яка проходить консультування, залежить від обставин та сімейної ситуації, загалом.

Вище наведені поради мають свою логічну аргументацію. Відомо, що при позитивних результатах тестування, у більшості пацієнтів, виникають психологічні розлади у вигляді депресії та звинувачення себе. Так, наприклад, при психіатричному обстеженні хворих на хворобу Гентінгтона визначено більшу схильність саме до суїциду, ніж у загальній популяції, у цілому¹⁵⁵.

Тому, завдання лікаря-генетика – допомогти пацієнту зрозуміти ситуацію, сприйняти саме захворювання як біологічний факт, представити це у медичних термінах, які доступні пацієнту та членам його родини. Ризик доцільно пояснити в належній формі, стосовно рівня інтелектуального розвитку і освіти тих, хто консультується. Лікар-генетик має вирішувати дуже складні завдання, пов'язані не лише з медичними проблемами, але й бути людиною з високими моральними якостями, вмінням співчувати, надати чуйну пораду, проявити тактовність та розсудливість. Разом із тим,

¹⁵⁵ (Wetzel H. H., Gehl C. R., Dellefave-Castillo L., Schiffman J. F., Shannon K. M., Paulsen J. S., Huntington Study Group, 2011).

лікар-генетик, має володіти знаннями задля надання правової допомоги хворому та його близьким.

Маючи справу з спадковою патологією, яка передається дітям від батьків та, потенційно, може успадкуватися й наступними поколіннями, лікар-генетик має не лише медичні, але й моральні обов'язки щодо певної сім'ї, що стосується здоров'я нинішнього, а, особливо, майбутнього її потомства.

Нагальним є вказати і на те, що крім фактору патологічної спадковості, лікар-генетик повинен виявити чинники зовнішнього середовища, які можуть негативно вплинути на геном статевих клітин. З цією метою проводиться опитування, зокрема, стосовно умов праці та наявність виробничих і побутових шкідливих чинників; стан здоров'я подружжя, вживання шлюбними партнерами різних медикаментів із тератогеним ефектом у період, що передує зачаттю, чи, безпосередньо, під час вагітності і, відповідно, про перенесені жінкою інфекційні хвороби впродовж вагітності.

З цього, базисним принципом генетичного консультування є поважання прав особистості, автономії, що передбачає спроможність дієвездатної особи самостійно робити вибір стосовно свого здоров'я та перспектив свого буття. Але, дотримання автономії має деякі обмеження, оскільки, не критичне ставлення та надмірна залежність від цього принципу, може призвести до несприятливих наслідків для пацієнта та членів родини, у зв'язку з тим, що автономія родини, у деяких випадках, більш важлива, ніж автономія особистості. При цьому, слід брати також до уваги і культурні норми та соціальні цінності певної країни¹⁵⁶.

Відтак, засвідчимо наступне: вирішення будь-якої природи проблем при проведенні генетичного консультування може трансформуватися за трьома деонтологічними підходами, прийнятими в системі сталого розвитку медичної біоетики та інтерпретованими авторами даної монографії – табл. 3.4.

Однак, абсолютно нейтральне консультування навряд чи є можливим, та й не бажано. А, у деяких випадках, загрозово за імовірними наслідками. Пацієнт та члени його родини, зазвичай, бажають отримати від лікаря саме «живу» пораду, на відміну від

¹⁵⁶ (Resta R. Complicated shadows: a critique of autonomy in genetic counseling. In: Leroy B., Veach P., Bartels D. M., 2010).

довідкових файлів комп'ютера, які надають лише інформаційні факти.

Таблиця 3.4 Базові деонтологічні підходи до генетичного консультування *

Вид кон- сульту- вання	Змістовність і особливість певного виду генетичного консультування	Об'єкт локалізації зусиль
Не директивне консультування	<p>Лікар лише надає генетичну інформацію, пацієнти отримують в доступній формі відомості в обсязі, достатньому для того, щоб сформувати своє особисте рішення по відношенню до спадкової хвороби. Концепція не директивного консультування – консультант намагається уникнути впливу на бачення пацієнтом конкретної ситуації. Не- директивність сприяє ухваленню зрілого рішення, тим більше, що кожна родина відрізняється в реакції на ризик, є унікальною у сприйнятті інформації, пацієнт приймає висновок без зовнішніх втручань на підставі особистого розуміння проблеми. Зазначимо, що ця форма консультування наближена до біомедичної моделі та базується на визнанні автономії пацієнта, як фундаментальної цінності. Слід пам'ятати, що пацієнти, зазвичай, звертається до лікаря з такими запитаннями: «як би ви зробили на моєму місці? Як ви поступили в моїй ситуації?»¹⁵⁷“</p> <p>Консультант не дає пряму відповідь, традиційний теоретичний підхід – уникнути надавати конкретну пораду, але, це може створювати у консультуючого атмосферу безнадійності та безпорадності. Консультанту слід допомогти пацієнту представити повне бачення ситуації, навести приклади на підставі раціональних і об'єктивних фактів. Використовуючи таку техніку спілкування, консультант залучає пацієнта до цього процесу та спонукає його зробити зважений вибір.</p>	Централь- ним фоку- сом гене- тичного консульту- вання є ін- формоване рішення, прийняте пацієнтом стосовно його пато- логії.

¹⁵⁷ (Yang, M., Kim J-W., 2018).

Вид кон- сульту- вання	Змістовність і особливість певного виду генетичного консультування	Об'єкт локалізації зусиль
Директивне консультування	<p>Директивне консультування передбачає наступне: інформувати пацієнта у вигляді категоричних специфічних положень із огляду на патерналістичні міркування самого лікаря-консультанта.</p> <p>Консультант, спілкуючись із пацієнтом, надає йому поради, зокрема, щодо того, який вибрати шлях задля вирішення тієї чи іншої медичної проблеми.</p>	<p>Зусилля консультанта спрямовано на максимальне покращання психологічного стану пацієнта.</p>
Проміжний тип консультування **158	<p>Передбачає такий формат передачі інформації про генетичні ризики та особливості певної патології, за якого пацієнт підсвідомо вибирає такий варіант рішення, до якого його підвів консультант. З погляду пацієнта – даний вибір є рішенням пацієнта. З погляду консультанта: досягається таке рішення пацієнта, яке вбачається найбільш коректним із погляду консультанта, чи в якому той зацікавлений.</p>	<p>Неусвідомлене рішення, прийняте пацієнтом</p>

*Джерело** Систематизовано у табличному вигляді та визначено авторами монографії

Тому, консультуючий, може зробити акцент на більше підбадьорюючих, або навпаки, на більше негативних загрозливих аспектах даного захворювання. З цього, *"чаша може бути наполовину повною або наполовину порожньою"*: можна більш рішуче підкреслювати або позитивні, або негативні аспекти ситуації. Так, в одних випадках, слід свідчити про 25,0% шансів мати хвору дитину, в інших – 75,0% можливостей мати здорову дитину. Однак, при певних спадкових захворюваннях, ризик становить аж 50,0 %, прогноз є таким загрозливим, що багато консультантів займають тверду позицію і рекомендують – утриматися від нащадків. Разом із тим, життєві обставини, освітній і культурний рівень, релігійні традиції подружніх пар можуть бути, зовсім, не однаковими. Потрібно обговорити різні варіанти при прийнятті питання щодо доцільності народження дитини. Репродуктивне рішення приймають, зазвичай, ті, хто безпосередньо відповідальний за народження та виховання дітей,

¹⁵⁸ Авторське визначення та інтерпретація змістовності типу консультування.

а саме батьки. Проте, коли вони не можуть дійти до згоди, то заключне рішення приймає мати.

У практиці медико-генетичних консультацій багатьох країн прийнято не давати директивних рад, а пацієнтові надається самостійність в ухваленні рішення, тим самим підкреслюється тренд у напрямку підтримки принципу автономії хворого. Не директивне консультування переважає у більшості країн, в яких домінує деонтологічний кодекс. В деяких країнах, таких як Китай, Чилі, Мексика – директивне консультування сприйняте та розвивається¹⁵⁹.

Таким чином, як в медицині, взагалі, так і в галузі медичної генетики, зокрема, лікар перебуває у складній ситуації стосовно взаємовідносин із пацієнтом. Це стосується спілкування, насамперед, як при первинному зверненні, а, потім, при одержанні інформованої згоди на медичне втручання, в процесі надання пацієнту результатів дослідження, пропонуванні методів лікування, прогнозування перебігу хвороби, вибору подальшої тактики медичного супроводу. Особливо актуальною ця проблема є при медико-генетичному консультуванні, коли йде мова не тільки про конкретну особу, а також членів його родини і, навіть, нащадків. Генетичне консультування – це процес, при якому особам та членам їх родин, у разі підтвердження діагнозу, з метою допомоги хворим надається інформація про природу генетичного захворювання, характер успадкування, клінічну імплементацію генетичних порушень, що створює умови для прийняття пацієнтом персонального рішення.

Критерієм ефективності провадження медико-генетичного консультування, на популяційному рівні, є зменшення частоти патологічних алелей, частоти спадкових хвороб, а також зниження смертності, насамперед, у дитячому віці. Позитивними наслідками медико-генетичного консультування, на рівні окремої особи – є зміна поведінки подружніх пар, що звертаються з репродуктивних питань.

Відтак, з метою досягнення якісних результатів, необхідно, на авторське переконання, на державному рівні вдосконалювати роботу медико-генетичних консультацій, відновляти та створювати нові нормативні документи, налагоджувати постійну

¹⁵⁹ (Biesecker B. B., 2001).

міждисциплінарну взаємодію між спеціалістами з репродуктології, з молекулярними генетиками, клінічними генетиками, акушерами-гінекологами, неонатологами і педіатрами тощо.

Слід звернути увагу на результати наукової праці Микитенка Д. О., Бадюк В. М. та Микитенко В. В., яка була присвячена розгляду деонтологічних питань медико-генетичного консультування у контексті соціально-економічної моделі розвитку України. У цьому доробку, на підставі проведення анонімного соціологічного опитування серед лікарів-генетиків, що включало ідентифікацію статево-вікових, професійних характеристик, а також питання з деонтологічної етики (у період з жовтня по грудень 2018 року) – мають місце об'єктивні висновки і рекомендації¹⁶⁰. Участь в опитуванні взяли 50 лікарів, які пройшли спеціалізацію за фахом «генетика медична» та обіймають посаду лікаря-генетика, у т. ч. за сумісництвом. У структурі відповідей, зокрема, щодо причин звернень пацієнтів із питань отримання медико-генетичної консультації, мали наступне:

1) пренатальне консультування (скринінг/вади розвитку) – $30,2 \pm 4,0SE\%$; - спадкова/вроджена патологія / вроджені вади розвитку / затримка розвитку – $30,2 \pm 4,0SE\%$;

2) планування вагітності, безпліддя – $29,5 \pm 4,0SE\%$;

3) преімплантаційна генетична діагностика ембріонів – $10,1 \pm 2,7SE\%$.

За результати цього дослідження, виявлено характерні та специфічні особливості проведення процесу медико-генетичного консультування, що є своєрідними для України з погляду соціально-економічних передумов сталого розвитку держави в ресурсних обмеженнях при нарощенні суспільно-політичних загроз і ризиків. Зокрема, лікарі генетики в Україні є прихильниками, здебільшого, недирективного стилю консультування –

недирективний (надання пацієнтам максимум інформації про генетичні ризики, особливості перебігу/ лікування певної патології, супроводу пацієнтів, що на неї страждають, для

¹⁶⁰ (Микитенко Д. О., Бадюк В. М., Микитенко В. В., 2019).

інформованого прийняття пацієнтами рішення щодо необхідності медичних процедур) – $85,7 \pm 5,0SE\%$;

проміжний (підведення думки пацієнтів під прийняття ними рішення, яке лікар вважає найбільш доцільним) – $12,2 \pm 4,7SE\%$;

директивний (призначення пацієнтам необхідних на погляд лікаря медичних процедур незалежно від ставлення до цього пацієнтів) – $2,0 \pm 2,0SE\%$ (статистично незначима).

Слід зазначити, що, відповідно, за результатами анонімного опитування, в Україні залишаються нерозробленими питання щодо доступності психологічного супроводу для хворих на генетично зумовлену патологію, необхідність чого визнали аж суттєвий відсоток – $87,5 \pm 2,3\%$ респондентів.

Ретельного розгляду потребують також і етичні проблеми, які виникають при запровадження такого методу, як *скринінг новонароджених*.

Стимулом для такого спрямування послужило зменшення дитячої захворюваності та смертності внаслідок звичайної педіатричної патології, разом із тим, поглибилися знання про, так звані, уроджені порушення метаболізму, які виникають внаслідок зниження або відсутності активності (недостатності) того чи іншого ферменту, що призводить до патохімічних реакцій в організмі.

Генетичні події, а саме мутації кодуючого гену викликають генетичний блок, заміну однієї амінокислоти на другу, в поліпептидному ланцюгу ферменту, зміну його біохімічних властивостей та появу клінічної маніфестації.

Уроджені порушення метаболізму – це генетично та фенотипічно гетерогенні більш ніж 1000 різних захворювань, які є, відносно, рідкими в популяції. Загальна частота складає по різним даним від 1:500 до 1:3000 новонароджених, кумулятивна частота – 1 на 800 новонароджених.

Відповідно до класифікація виділяють таких три групи уроджених порушень метаболізму: порушення проміжного обміну, порушення біосинтезу та розщеплення складних молекул, дефекти медіаторів і пов'язані з ними порушення¹⁶¹. Клінічні прояви цих захворювань з'являються, зазвичай, у середньому віці 3-4 років, вони дуже різноманітні, мінливі та

¹⁶¹ (Hoffman G. F., Zschocke J., 2017).

нагадують безліч інших захворювань, що потребують проведення складного й системного диференціального діагнозу.

При цьому, високий індекс клінічної підозри не є достатнім, остаточний діагноз неможливо встановити без визначення специфічного біохімічного дефекту. Разом із тим, раннє виявлення патології та призначення загальної і специфічної терапії може попередити виникнення ускладнень. Пошук лабораторних тестів задля виявлення уроджених метаболічних розладів було запропоновано вже достатньо давно. Перший такий рутинний тест було застосовано в 1960 році майже у всіх штатах США та деяких країнах Європи задля скринінгу новонароджених на фенілкетонурію. Так, зокрема, у 1962 році Р. Маккріді та Р. Гатрі організували збір бланків із фільтрувального паперу з сухими плямами крові від кожного новонародженого в штаті Массачусетс і, відповідно, тестували їх на фенілкетонурію¹⁶². Дослідники надали практичним лікарям можливість виявляти, за допомогою лабораторних тестів, такі вроджені патології як гіпотиреоз, гіперплазія наднирників, дефіцит біотинідази та інші. Для встановлення деяких генетичних аномалій – вроджена втрата слуху, вади серця та інші потрібним є додаткове інструментальне обстеження.

З цього, слід зазначити, що ще у 1968 році, Wilson J. і Jungner G., під орудою ВОЗ, розробили принципи та критерії доцільності скринінгових програм і оцінки їх клінічного потенціалу¹⁶³. Основні критерії є такими:

повинні бути специфічні латентні або ранні симптоми хвороби; виявлена в процесі дослідження патологія має важливе клінічне значення; необхідно мати відповідний тест для виявлення хвороби; цей тест можливо використовувати на популяційному рівні; для встановленої патології розроблені методи лікування; витрати на діагноз та лікування пацієнта повинні економічно балансувати відповідно до медичного забезпечення, у цілому.

Незважаючи на те, що пройшло вже більше ніж 50 років, ці критерії вважаються корисними, як складові скринінгових програм новонароджених, але, деякі критерії обговорюються, критикуються та модифікуються, у зв'язку з появою нових

¹⁶² (Мавропуло Т. К., 2014).

¹⁶³ (Wilson J., Jungner G., 1968).

технологій. В останнє десятиліття, у зв'язку з впровадженням методики тандемної мас-спектрометрії, розширений скринінг забезпечив значний прогрес у виявленні неонатальної патології та став обов'язковим етапом обстеження новонароджених у більшості країн. Така технологія забезпечує, одночасно, виявлення більш ніж 30 різних порушень із обміну речовин в одному зразку, чутливість і специфічність цього методу становить до 99,0% і 99,995%, відповідно, для більшості розладів амінокислот, органічних ацидемій і дефектів окиснення жирних кислот¹⁶⁴.

На даному етапі, скринінг новонароджених стає більш інформативним та розширює діагностичні горизонти, завдяки впровадженню таких новітніх технологій, як секвенування геному або ехому. Це дозволяє ідентифікувати генетичні причини педіатричних хвороб більш ефективно, ніж традиційні клінічні та лабораторні методи¹⁶⁵.

Відтак, за допомогою сучасних методик можна визначити в пресимптоматичній стадії такі рідкі патологічні стани, як фенілкетонурія, хвороба Помпе (глікогеноз II типу) та хвороба Краббе (галактозилцерамідний ліпідоз)¹⁶⁶. Признаємо, що саме Нью-Йорк у США був першим штатом, де було запроваджено скринінг новонароджених на виявлення хвороби Краббе. Специфічної терапії при цій хворобі не існує, нажаль, але з 2005 року, з метою уповільнення прогресування хвороби лікарями застосовується аlogenна трансплантація кісткового мозку або пуповинної крові на стадії, коли ще не має проявів симптомів цього захворювання¹⁶⁷.

Необхідно зазначити, що кожна країна, виходячи із своїх реалій, беручи до уваги частоту уродженої метаболічної патології в регіонах, впроваджує свої національні скринінг-панелі задля виявлення таких хвороб у неонатальний період. Саме таке раннє встановлення діагнозу є важливим із терапевтичних причин, оскільки, клінічний діагноз для більшості цих хвороб

¹⁶⁴ (Мавропуло Т. К., 2014).

¹⁶⁵ (Biesecker L. G., Green R. C., 2014).

¹⁶⁶ Хвороба Краббе – це аутосомна- рецесивна з групи лізосомальних хвороб, рідкісна нейро- дегенеративна патологія, що характеризується ураженням мієлінових оболонок нервових волокон, неврологічними порушеннями та несприятливим прогнозом.

¹⁶⁷ (Simon N. J., Richardson J., Ahmad. A., 2019).

встановлюється у 3-4 роки, коли відбулись в організмі вже незворотні зміни, які проявляються значними ускладненнями. Захворювання, обумовлені порушеннями біосинтезу та розщеплення складних молекул, клінічно проявляють себе, раніш, із вираженою симптоматикою, що забезпечує раннє встановлення діагнозу та призначення лікування – спеціальна дієта, трансплантація печінки, замісна терапія ко-факторами та інше¹⁶⁸.

Поряд із цим, засвідчимо, що лізосомні хвороби накопичення характеризуються симптомами в більш пізньому віці з специфічними проявами. Завдяки досягнень сучасних біотехнологій цим хворим проводиться вже замісна ензиматична терапія¹⁶⁹. Цілком аргументовано, що уродженні метаболічні хвороби мають бути виявлені якомога раніше, ще до появи незворотних змін. Саме цей факт і пояснює створення тренду розширеного скринінгу новонароджених, який має досить довгу історію та служить потужним інструментом виявлення цих хворих на пресимптоматичній стадії. Поряд із цим, він також допомагає прогнозувати статус родини та подальші репродуктивні перспективи, відносно уроджених «помилки» метаболізму. А, перший етап діагностування, має бути представлений саме класичними методиками визначення фенілкетонурії, уродженого гіпотиреозу, галактоземії, мукополісахаридозу, гомоцистинурії, дефіциту біотинідази тощо. Впровадження методики тандемної мас-спектрометрії надало можливість більш детально виявляти уроджену метаболічну патологію, але ці методики надають певну частоту хибних результатів та ідентифікують у дітей позитивні результати.

У зв'язку з цим, задля остаточного діагнозу, для деяких станів, потрібен молекулярний аналіз. Тому, для неонатального скринінгу було запроваджено технологію геномного скринінгу з більш широкими діагностичними діапазонами – можливість тестування, одночасно, багато захворювань. а не одну специфічну патологію, ідентифікувати варіанти геному, встановити чи він має або не має патологію¹⁷⁰. Це був значний прорив у

¹⁶⁸ (José Simon Camelo J., 2017; Wilcken B., 2010).

¹⁶⁹ (Matern D., Gavrilov D., Oglesbee D., Raymond K., Rinaldo P., Tortorelli S., 2015).

¹⁷⁰ (Simon N. J., Richardson J., Ahmad A., 2019).

неонатальному скринінгу, оскільки, ці методики надали можливість виявляти раніш невідомі уроджені метаболічні порушення, ідентифікувати інші генетичні варіації у однієї особи, а також і у членів родини.

Дослідження в області геному людини породжують серйозні етичні проблеми. Так, із 1985 року, коли почався проект геному людини, була відома локалізація, приблизно, 700 генів, відповідальних за групи крові, деякі ферменти, структурні білки та інші речовини. За допомогою ДНК маркерів, під час картування генів, вдалося виявити ген хореї Гентінгтона у 1983 році. Інше клінічне застосування генних карт для вивчення дефективних генів знайшов метод позиційного клонування, завдяки якому були верифіковані наступні захворювання: хронічний гранулематоз і м'язова дистрофія Дюшенна – у 1986 році; ретинобластома і муковісцидоз – у 1989 році.

На підставі вивчення хромосом, структури послідовності ДНК та генетичного картування, з'явилась можливість для відображення анатомії людського геному, що трансформувалося у міжнародний проект наукових досліджень із назвою Human Genome Project (HGP - Проект геному людини). Це проект являє собою кульмінацію наукових досліджень у медичній генетиці та був одним із найбільших дослідницьких проектів сучасної науки. Мета проекту – визначення нуклеотидних послідовностей ДНК, локалізація генів, що складають геном людини та ідентифікація їх фізіологічної ролі.

Вперше наукові пропозиції стосовно організації подібної програми були представлені ще у 1986 році. Разом із тим, технічно, ця ідея здавалася утопічною з фінансової точки зору, оскільки, для дослідження біля трьох мільярдів нуклеотидів, це сукупності усіх генів людини, були необхідні значні витрати. Крім того, існуючі технології 80-х дозволяли одній людині визначати не більш ніж 100 000 нуклеотидів у рік. Незважаючи на ці факти, у 1988 році, Конгрес США схвалив створення американського проекту досліджень у цій області, програму очолив нобелівський лауреат Джеймс Уотсон.

Проект «Геном людини», вартістю у 3 млрд. дол. США розпочався у 1990 році за підтримки Міністерства енергетики й Інституту охорони здоров'я США. Окрім США, до міжнародного консорціуму ввійшли учені з різних країн. Цей період

відзначився значними досягненнями у генетиці, зокрема. Завдяки технології, яку запропонував у 1983 році американський біохімік К. Мюлліс, з'явилася теоретична база для створення методу, що дав змогу ампліфікувати ДНК під час багаторазових послідовних подвоєнь вихідної молекули ДНК.

Метод було названо полімеразна ланцюгова реакція, яка дозволяє з мікроскопічних кількостей ДНК за кілька годин одержати обсяг ДНК, достатній для генетичного аналізу¹⁷¹. Також було створено апарати, здатні секвенувати до 35 млн. послідовностей нуклеотидів у рік. Суть програми «Геном людини» полягала у наступному: спочатку проводилось картування геному (визначення положення гена в хромосомі), локалізація деяких генів, а після цього, секвенування (визначення точної послідовності нуклеотидів у молекулі ДНК)¹⁷². Міжнародний консорціум геному людини представив перші результати програми «Human Genome Project» у лютому 2001 року в журналі «Nature», але це були не повні дані¹⁷³. Наступна публікація, стосовно результатів дослідження, була у квітні 2003 року і охоплювала від 50,000 до 140,000 генів.

Тож, Програма «Human Genome Project» є джерелом детальної інформації про структуру, організацію та функцію повного набору людських генів. Ця інформація представляє собою спадкову «інструкцію» для розвитку та існування людської істоти. Таким чином, програма «Human Genome Project», успішно розроблена завдяки міжнародної кооперації, надала можливість визначити генетичну складову хромосом людського організму, відому як людський геном¹⁷⁴ та встановити повну генетичну карту людських генів, що є важливим кроком у розвитку медицини та інших аспектів охорони здоров'я¹⁷⁵.

¹⁷¹ Перша публікація щодо даної реалізації алгоритму методики була надрукована в журналі «Science» у листопаді 1985 році. Через 8 років після цієї дати, К. Мюлліс за винахід полімеразної ланцюгової реакції отримав Нобелівську премію.

¹⁷² До 1990 року число ідентифікованих генів досягло 5000, з них – картовано 1825, секвеновано – 460.

¹⁷³ (International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome, 2001).

¹⁷⁴ (Venter J. C., 2001).

¹⁷⁵ Вдалося локалізувати гени, зв'язані з найтяжкими спадковими хворобами, такими, як хорія Гентінгтона, хвороба Альцгеймера, м'язова дистрофія Дюшена і інші.

Досягнення останніх років свідчать про безмежні пріоритетні перспективи молекулярної генетики задля оцінки здоров'я людини, пошуку аномалій і, відповідно, удосконаленню терапевтичних підходів.

Разом із тим, в процесі вивчення геному людини, виникає безліч етичних та правових колізій, які, в більшості випадків, викликають занепокоєння. На це звернули увагу не тільки дослідники, фахівці у сфері клінічної генетики, але й широка світова спільнота. А, саме: хто та з якою метою повинен проводити генетичне тестування людей, кому буде доступна ця інформація, як повинна зберігатися отримана інформація, яким чином можливо використовувати отримані відомості про «генетичний паспорт», чи це не є підставою для дискримінації конкретної особи?

Дискусійні питання та спроби правового їх вирішення стосовно проблем генетики в системі біоетики знайшли відображення у міжнародних документах вже з початку запровадження геномних досліджень¹⁷⁶. Важливою подією для консолідації вчених, представників дослідницьких центрів, індустрії, регуляторів, спеціалістів із інформаційних технологій, видавництв та інших, що задіяні у сфері геномних досліджень та їх імплементації, явилось створення глобального альянсу у сфері геноміки і охорони здоров'я¹⁷⁷. Його завдання полягає, зокрема, у формуванні практично орієнтованого підґрунтя задля відповідального відношення до геномних досліджень, а також їх результатів, які мають суттєве відношення до здоров'я людини. Експерти підготували та видали документ під назвою «Концепція відповідального обміну геномними даними і даними, пов'язаними зі здоров'ям людини»¹⁷⁸. Він містить фундаментальні принципи та ключові елементи щодо забезпечення прав пацієнта, процесуальної справедливості, особливо, в умовах впровадження прогресивних технологій, не

¹⁷⁶ Bermuda Principles on Human Genome Sequencing (1996), Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights (UNESCO, 1997), Statement on Human Genomic Databases (HUGO, Ethics Committee, 2002), Declaration of Ethical Considerations regarding Health Databases (WMA, 2002), European Society of Human Genetics: Data Storage and DNA Banking for Biomedical Research (ESHG, 2003), Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO, 2005) та інші.

¹⁷⁷ (Global Alliance for Genomics and Health GA4GH).

¹⁷⁸ ("Framework for Responsible Sharing of Genomic and Health-Related Data").

допущення дискримінації, втручань в приватне життя. Офіційна версія даного документа представлена англійською мовою.¹⁷⁹

Тож, задля обґрунтування доцільності створення цього документу покладено аргументацію, засновану на тому, що фундаментальні дослідження у галузі генетики є рушійною силою наукового прогресу та їх практичного застосування в медичній практиці. Концепція базується на положеннях «Декларації прав людини, 1948 року (ст. 27), що гарантує право кожної людини «приймати участь в науковому прогресі та користуватися його благами», разом з тим, «захист моральних та матеріальних інтересів, які є результатом наукових досліджень». Мета цієї Концепції – це надання сукупності принципів та норм для відповідального обміну геномними даними, які мають відношення до здоров'я людини, з включенням медичної інформації та інших відомостей, що мають прогностичну цінність задля вирішення пріоритетних завдань у сфері охорони здоров'я¹⁸⁰.

В основу Концепції покладено положення міжнародних конвенцій, кодексів, національних законодавств, підзаконних актів, що регламентують права людини. Права людини розглядаються як найбільш значимі, взаємно доповнені та пов'язані, тому що їх головна характеристика – поважання людської гідності. Важливим є те, що «Концепція відповідального обміну геномними даними і даними, пов'язаними зі здоров'ям людини», гармонізує для всіх груп та дослідницьких центрів фундаментальні принципи проведення досліджень та нагляду за системами наукових даних на всіх етапах геномних розробок, із огляду на те, що цей науковий напрямок є предметом значної уваги багатьох вчених¹⁸¹. Доктринальний документ, а, саме, «Концепція відповідального обміну геномними даними і даними, пов'язаними зі здоров'ям

¹⁷⁹ (Framework for Responsible Sharing of Genomic and Health-Related Data, 2014).

¹⁸⁰ (Knoppers B. M., 2014).

¹⁸¹ Зазначимо, що у цьому документі наголошується пріоритетним правом людини – можливість користуватися результатами наукового прогресу, а також обов'язки відповідальних за наукові дослідження надавати доступ до геномних даних, спроможність їх обміну. Концепція признає права дослідників, як внесли вклад в наукові дослідження по цій тематиці. Так, зокрема, у Концепції також відтворено звернення до державних органів, спонсорів, представників індустрії, видавництва для створення міжнародного середовища з метою відповідального обміну даними.

людини» має велике значення, оскільки, підкреслює все зростаючий обсяг обов'язків у цій сфері, визначає політичні та правові межі, які засновані на моральних принципах біоетики, таким чином забезпечує надійну та справедливу основу керування обміном геномами даними. Положення Концепції спроможні формувати відповідальну поведінку вчених при проведенні фундаментальних та клінічних досліджень у медичній генетиці. За положеннями цієї Концепції, дослідники мають обов'язково дотримуватися нормативно-правових актів стосовно недоторканості приватного життя людини та захисту даних генетичного дослідження. А, задля гарантування конфіденційності, слід застосовувати засоби, які є відповідними, по характеру, патології та можливості використання інформації, яка може бути ідентифікована або ж закодована та анонімізована.

Не викликає сумніву і той факт, що ДНК-тестування може проводитися лише після отримання інформованої згоди від досліджуваного, тож, слід мати дозвіл на використання результатів дослідження; заборонена дискримінація на підставі генетичних характеристик людини, тести на генетичне захворювання або схильності до нього повинні служити тільки охороні здоров'я людства.

Робоча освітня група, мета якої – генетика у клінічній практиці, а саме, геномні дослідження, надрукувала в офіційному журналі американського коледжу медичних генетиків статтю, за якою обґрунтовано доцільність удосконалення концепції інформованої згоди для осіб, які підлягають дослідженню¹⁸². Автори констатують про те, що інтерпретація результатів геномного дослідження залишається складною, неможливо, щоб окрема лабораторія або дослідник робив остаточні висновки щодо генів в геномі, потрібна кооперація та сумісна співпраця вчених.

Також, у роботі наголошується на тому, що пацієнти не завжди розуміють генетичну інформацію, тому що рівень їх обізнаності відрізняється і вони потребують більш детального пояснення. З огляду на це, група «The Clinical Genome Resource (ClinGen)» розробила форму інформованої згоди, яка міститься

¹⁸² (Riggs E. R., Azzariti D. R., Niehaus A., 2018).

на одній сторінці, а також додатково презентувала на сайті організації online відео з інформацією щодо ключових положень дослідження, про переваги та ризики отриманих результатах геномного дослідження. Автори сподівалися, що з подання інформації у вигляді наукових джерел, значно розшириться уявлення і самих пацієнтів про сучасні досягнення генетики, покращиться рівень суспільства у сфері охорони здоров'я.

Впродовж усього періоду запровадження геномного скринінгу новонароджених для виявлення уроджених спадкових метаболічних захворювань, виникали етичні та психосоціальні дилеми, які потребували свого тлумачення та нагального вирішення. Досить суперечливим є питання стосовно вибору тестів для включення до панелі скринінгу.

Згідно критеріям, які були запропоновані Wilson J, Jungner G. ще у 1968 році, в якості обов'язкового тесту повинні бути ті, що виявляють спадкову уроджену метаболічну патологію, яка підлягає корекції. У цьому контексті привертає увагу наукова робота фахівців із Нідерландів, які проспективно вивчали думку батьків стосовно неонатального скринінгу, а саме, включення тестів для курабельних та некурабельних хвороб¹⁸³. У статті відзначається, що в Нідерландах із 2007 року національна скринінгова програма включає від 3 до 17 генетичних порушень, здебільше тих, що лікуються. Рішення, стосовно включення додатково інших тестів, базується, взагалі, на порадах експертів.

При цьому, думка батьків залишається не відомою. До дослідження було включено 1631 респондентів, 259 із них, були виключені. Респонденти показали позитивне відношення до включення в неонатальний національний скринінг тестів для виявлення захворювань із неефективним лікуванням або відсутністю лікування в дитячому віці. Батьки, які вже мали дітей, були більш налаштовані по відношенню до не курабельних хвороб, що пояснюється тим, що отримана в ході дослідження інформація допоможе їм зробити, у майбутньому, зважений репродуктивний вибір. Подружжя може пройти медико-генетичне обстеження з можливістю пренатальної діагностики при наступних вагітностях.

¹⁸³ (Plass A. M. K., Geertruida van E. L. C., Pieters T. et al., 2010).

Безумовно, вибір тестів для неонатальної панелі дуже відповідальне завдання і його повинні робити сертифіковані фахівці (клінічні генетики, молекулярні генетики, спеціалісти з медичного генетичного консультування та біоетики) із представниками суспільних органів охорони здоров'я¹⁸⁴. Деякі дослідники припускають, що існує різниця між неонатальним скринінгом та скринінгом новонароджених (newborn screening and the screening of newborns)¹⁸⁵. У першому варіанті, розглядають дослідження, що виявляють патологію дитячого віку, а, у другому – мають на увазі хвороби з клінічною маніфестацією у дорослих впродовж життя. З 2010 року лікарями пропонується секвенування геному не тільки як програма скринінгу, але й для встановлення діагнозу у хворої дитини, у якої неможливо визначити хвороб, маючи тільки результати стандартних загальноприйнятих досліджень.¹⁸⁶

У цій відповідності, Міжнародний глобальний альянс генетики та здоров'я, що представляє собою об'єднання більш ніж 400 працівників охорони здоров'я, вчених, представників інформаційних технологій, разом із товариством педіатрів та Робочою групою з етики, розробила рекомендації, які присвячені розгляду медичних, соціальних та етичних аспектів застосування геномного скринінгу новонароджених¹⁸⁷.

Залучення геномного секвенування надає величезні можливості виявлення, попередження та ефективного лікування педіатричних захворювань, окрім того за допомогою секвенування геному можливо отримати індивідуальну інформацію про кожну дитину. Популяційний скринінг із профілактики або лікування серйозних хвороб в педіатрії визнано найбільш успішним проектом суспільної системи охорони здоров'я¹⁸⁸. Майже, кожна дитина, у більшості розвинутих країн, підлягає генетичному скринінгу для виявлення хвороб із раннім початком захворювання, які призводять до інвалідності та навіть смерті. Перевагою цього

¹⁸⁴ (Solomon B. D., Hadley D. W., Pineda-Alvarez D. E. et al., 2012).

¹⁸⁵ (Botkin J. R., Rothwell E., 2016).

¹⁸⁶ (Lantos J. D., 2019).

¹⁸⁷ (Friedman J. M., Cornel M. C., Goldenberg A., Lister K. J., Sénécal K., Vears D. F. and The Global Alliance for Genomics and Health Regulatory and Ethics Working Group Paediatric Task Team, 2017).

¹⁸⁸ (Berry S. A., 2015).

методу є той факт, що зразки крові, які отримані при популяційному скринінгу новонароджених, зберігаються. Результати дослідження заносять до електронної картки дитини, реєструються і, при необхідності, використовуються у подальшому житті при спостереженні або лікуванні. Програма скринінгу новонароджених, що проводиться згідно протоколу, на популяційному рівні, безумовно, надає значні пріоритети щодо зниження захворюваності та смертності відносно тієї патології, яка досліджується, Разом із тим, зазначимо: вона також піднімає безліч серйозних медичних, етичних та соціальних питань.

По перше, перед імплементацією певної програми скринінгу доцільно надати клінічну необхідність та економічне обґрунтування. Ця система повинна включати більшість, а, оптимально, навіть, всі елементи: інформування родини про майбутнє тестування, отримання інформованої згоди, вилучення зразків та проведення дослідження, інтерпретація результатів, інформування батьків або опікунів про скрін- позитивні та скрін- негативні результати, наявність обмежень інтерпретації отриманих результатів, призначення та проведення додаткових діагностичних тестів, запровадження за показаннями профілактичного та лікувального менеджменту¹⁸⁹.

Одне з найбільш проблематичних питань, при плануванні скринінгу дитини є: чи отримувати у батьків дозвіл на проведення такого обстеження. Деякі програми зобов'язують дослідників мати інформовану згоду батьків, але, у певних випадках, відсутність такого дозволу виправдовують тим, що це проведено саме в інтересах самої дитини. Але, потрібно пам'ятати, що інформована згода вже увійшла в практичну медицину, як обов'язковий елемент, тому, відсутність інформованої згоди допускається лише у вигляді «opt out» як виняток, за релігійними або іншими уподобаннями.

Також, слід брати до уваги і те, що, на жаль, деякі батьки не повністю розуміють суть дослідження, що й впливає на остаточне рішення¹⁹⁰. Необхідно, щоб родина, безпосередньо, брала участь у програмі скринінгу. Тому, слід донести до батьків повну

¹⁸⁹ (Friedman J. M., Cornet M.C., Goldenberg A., Lister K. J., Sénécal K., Vears D. F. and The Global Alliance for Genomics and Health Regulatory and Ethics Working Group Paediatric Task Team., 2017).

¹⁹⁰ (Tarini B. A., Goldenberg A. J., 2012).

інформацію, прогностичну значимість отриманих результатів, це не лише доля дитини, але й репродуктивний вибір на майбутнє¹⁹¹.

Додаткові етичні та соціальні проблеми виникають при запровадженні і геномного секвенування у якості компоненту скринінгових програм, тому що технологія надає значно більше інформації про особу, у порівнянні з попередніми методиками. У зв'язку з цим, дуже важко і, навіть, неможливо виправдати скринінг, що проведено без дозволу батьків. Обов'язковою умовою є достатня, зрозуміла інформація, доведена лікарем до батьків. Слід звернути увагу і на те, що при інтерпретації результатів скринінгових програм можуть бути хибно-негативні або хибно-позитивні висновки. Різні показники залежать від вживання ліків, переливання крові, методики збору проб і дослідження. На кожен істинно позитивний результат скринінгу приходиться 12-60 хибно- позитивних результатів. Тож, доцільно інформувати батьків або опікунів про скрін- позитивні та скрін- негативні результати.

Так, зокрема, у 2019 році було надруковано результати дослідження авторів Kemper A. R., Knapp A. A., Green N. S. et al., які, на підставі системного аналізу опублікованих розробок, надрукованих у період із 1988 рік по 2009 рік, зробили спробу оцінити доцільність скринінгу, діагнозу та лікування хвороби Краббе, яка була включена додатково у панель скринінгу новонароджених Нью-Йорка¹⁹². Вивчення історій хвороб дало можливість припустити, що проведення алогенної трансплантації гемопоетичних клітин дітям вплине на розвиток ранніх клінічних проявів, покращає їх моторні функції та призведе до зниження дитячої смертності. Разом із тим, були отримані й лімітовані дані стосовно якості моторної функції після трансплантації. Із двох пацієнтів, кому була проведена трансплантація кісткового мозку, один із них, помер від ускладнень. але смертність була, у цілому, знижена у цій групі хворих.

Автори зробили висновок про те, що відносно хвороби Краббе існує недостатньо знань щодо точності скринінгу, стратегії постановки діагнозу, довготривалого прогнозу, впливу

¹⁹¹ (Dhondt J. L., 2010).

¹⁹² (Kemper A. R., Knapp A. A., Green N. S. et al., 2019).

позитивного тесту на родину, користі та ризику лікування. Ефективність та етичні питання стосовно тестування та лікування хвороби Крабба представлені також в публікації Ehmann P., Lantos J. D., які визначили, що результати тестів неоднозначні. Так, деякі діти, незважаючи на позитивний тест, залишались асимптоматичними¹⁹³. Було не зрозуміло, чи вони будуть асимптоматичними назавжди – і, тоді тест потрібно визнати, як хибно-позитивний. Чи все ж, у них з'являться симптоми хвороби.

На підставі цих положень, автори рекомендують визначати, у ранньому віці, хворобу Краббе за більш специфічним показником – психозином, який є похідним від гліколіпідів, перевищує норму в 10-100 разів внаслідок недостатності при цьому захворюванні фермента галактоцереброзидази або білка сапозина А, що й необхідно для розпізнавання ферментом субстрата.

Викликає інтерес також і наукова робота Simon N. J., Richardson J., Ahmad A. et al. (2019 рік), які досліджували корисність для життя та вплив на якість життєдіяльності батьків, проведеного у новонароджених тестування з метою визначення трьох генетичних хвороб: фенілкетонурія, хвороба Помпе та Краббе з різним перебігом (легким, помірним, важким) та різною маніфестацією початку клінічних проявів. До дослідження було включено респонденти з національної репрезентативної вибірки¹⁹⁴. Як відзначають дослідники, встановлення корисності раніш було проведено, здебільше, задля вирішення економічних питань, при цьому, мало уваги звертали на етичні проблеми. Було встановлено зниження якості життя батьків, що залежало від хвороби дитини, оскільки, чим більш тяжкий перебіг клінічних проявів був у дитини – тим нижчою була характеристика якості життя батьків та їхні перспективи.

Таким чином, підтвердимо і про те, що медико-генетичне тестування, в наш час, посідає важливе місце в системі охорони здоров'я, що забезпечено подальшим сталим розвитком і становленням новітніх концептуальних засад сучасної медичної біоетики.

¹⁹³ (Ehmann P., Lantos J. D., 2019).

¹⁹⁴ (Simon N. J., Richardson J., Ahmad A. et al., 2019).

Значні інформативні можливості, стосовно раннього діагнозу, надають сучасні методики скринінгу новонароджених, але, при імплементації їх досягнень слід враховувати деякі дискусійні фактори, які підлягають медичному, етичному і соціальному контролю. А, саме:

наявність інформованої згоди від батьків (опікунів) на дослідження дитини; співвідношення хибно-позитивних та хибно-негативних результатів;

формат надання інформації батькам стосовно виявлених при дослідженні змін – коли, в якому вигляді може себе проявити хвороба;

врахування психологічного статусу батьків при спілкуванні в разі виявлення у дитини симптомів хвороби – стрес, збудження, навпаки, депресія;

перспективи спостереження та можлива корекція симптомів хвороби.

Тож, масштабність поширення медико-генетичного тестування обумовлена постійним зростанням вимог, які передбачені визначальними умовами сталості сучасної системи медичної біоетики, а, відтак, може суттєво вплинути на динаміку більш масштабнішого простору¹⁹⁵ – тобто, на підвищення рівня демографічної, медико-біологічної та соціальної безпеки не лише певної території, а й держави, загалом – рис. 3.1.

Відтак, признаємо і засвідчимо про наступне:

медико-генетичне консультування, а в його межах генетичне тестування є конститутивно-ключовою детермінантою розвитку такої галузі національної науки як медична генетика, яка охоплює масштабний діапазон прикладних завдань різної природи, розв'язання яких уможливлено досягненнями сучасної науки, практики, техніки і технологій.

При цьому, слід зважати і на те, що медико-генетичне консультування є, відносно, новим напрямком медичної генетики, який постійно розвивається з визначенням і вирішенням не лише медичних проблем, але й психологічних аспектів та наслідків із досягненням оптимальних або ж

¹⁹⁵ Вказане деталізовано у попередній науковій праці авторів монографії: Незалежна Україна в координатах сталого розвитку: [монографія] / [Д. О. Микитенко, Ю. Б. Порохнявий, В. В. Микитенко, С. М. Шкарлет, П. Д. Рогов та ін.]. – 2-ге вид., переробл. і доповн. – Чернігів: ЧНТУ, 2019. – 770 с. – ISBN 978-617-7571-46-8.

найбільш раціональних результатів. Отож, імплементація етичних та правових принципів у медичну генетику – це потужний механізм і вагомий системо- організуючий регулятор, що забезпечує збереження здоров'я як певної людини, так і, загалом, кожної нації у контексті забезпечення переходу певного державного утворення до сталого розвитку, навіть, в умовах ресурсних обмежень при нарощенні суспільно-політичних загроз і ризиків різної природи¹⁹⁶.

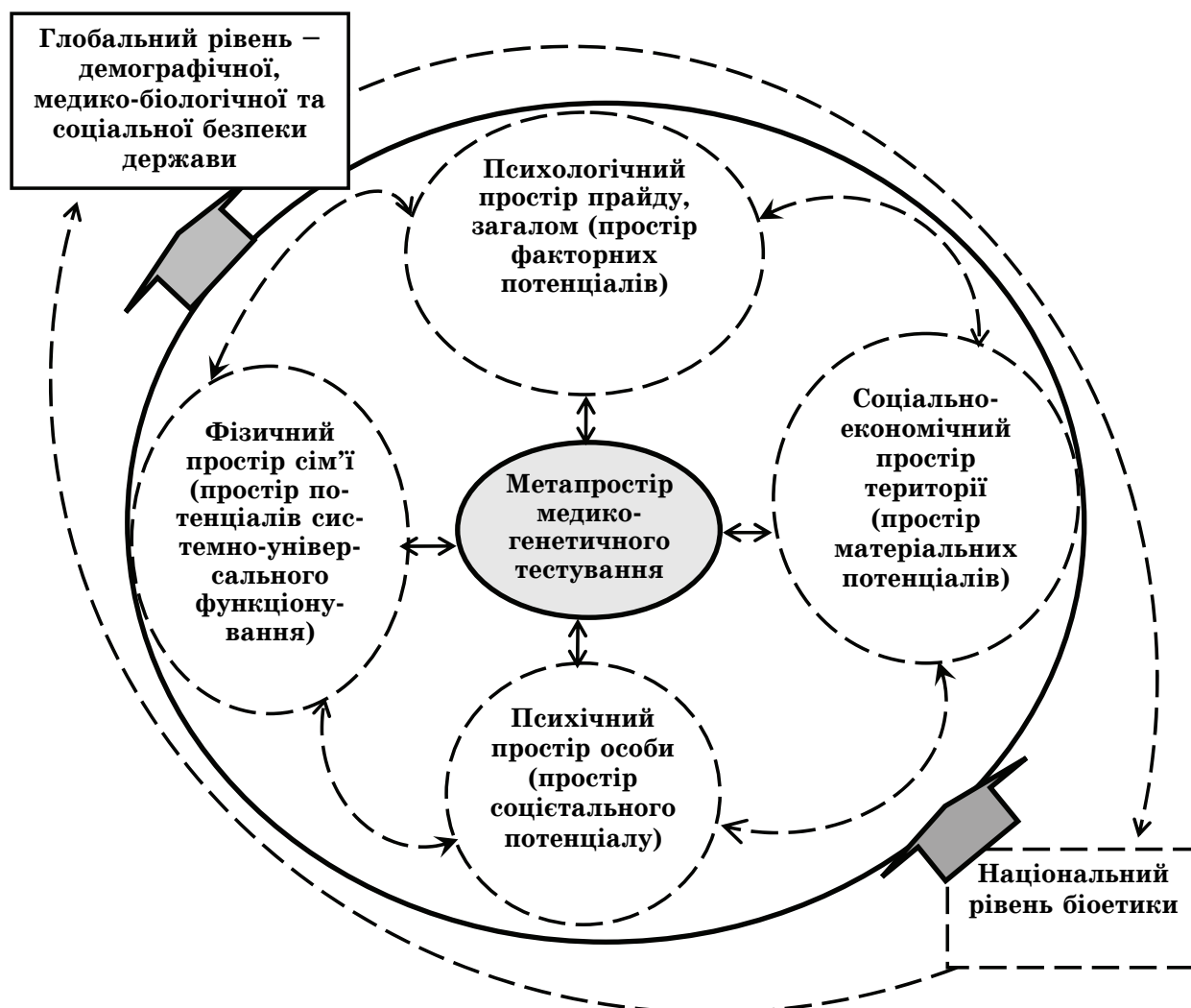


Рисунок 3.1 – Структура метапростору медико-генетичного тестування за чотирьох вимірним форматом взаємодії національного рівня біоетики з глобальними рівнями демографічної, медико-біологічної та соціальної безпеки держави (авторська формалізація)

¹⁹⁶ Які мають місце, зокрема, в Україні.

3. 3. Етичні аспекти пренатального генетичного тестування та консультування

За урахування вище приведених авторських викладок і обґрунтувань, слід визнати, що формування клінічної етики, як нової наукової дисципліни, обумовлено прогресом медицини, широким впровадженням у медичну практику новітніх технологій, розробленням та удосконаленням методів і засобів. Широкомасштабні дослідження спадкової патології у людей обумовило створення та подальший розвиток спеціальної галузі науки – медичної генетики. За останні століття ми спостерігаємо суттєві досягнення в генетиці: від класичних досліджень Менделя – до дослідження геному і появи терміну омікс (omics), що включає геноміку, епігеноміку, транскриптоміку, протеоміку та метаболоміку. Наукові розробки медичної генетики змінили медицину у багатьох площинах із широким залученням передових методологій, які мають значне прикладне значення у практичній діяльності лікарів.

Насамперед, з'явилася можливість встановити причини захворювань генетичного походження та типи успадкування, рекурентний ризик, роль хромосомних аберацій у формуванні специфічного фенотипу, уроджені дефекти метаболізму та можливість їх діагностики ще у новонароджених, значення порушень мітохондріального геному для виникнення певних хвороб тощо. Сучасні технології в генетиці значно розширили і діагностичні спроможності лікаря та дозволили виявляти генетичну патологію.

Але, у цьому ракурсі, слід пам'ятати та заважати і на те, що поява в родині хворої дитини, внаслідок генетичної патології, є важким навантаженням для батьків, у першу чергу, психологічним, оскільки, виникають ускладнення взаємовідносин між чоловіком та жінкою, «обвинувачення» один одного, пошук хворих родичів, страх перед народженням, у майбутньому, хворої дитини, втрата можливостей щодо реалізації своїх репродуктивних можливостей. Все це призведе до імовірних конфліктів в родині, а, інколи, і до її руйнування. Тому, логічно, що майбутні батьки бажають бути впевненими в народженні здорових нащадків, особливо це є актуальною

дилемою в ситуації, коли вже є проблеми чи відбувалися подібні випадки.

Цілком правомірно, що виникла нагальна потреба у виявленні спадкової патології на самих ранніх стадіях розвитку людини (ембріон, плід), саме це і стало потужним поштовхом у створенні стратегії специфічної комплексної програми – тобто, пресимптоматичного/ прекоцепційного тестування, що слід вважати не перевершеним досягненням останніх десятиліть у галузі медичної генетики. Пресимптоматична активна діагностика генетичних хвороб правомірна з етичної точки зору, але, у тому випадку, якщо проводиться медико-генетичне консультування батьків.

Компонентами генетичного консультування є: отримання інформації на підставі розпиту та обстеження пацієнта, встановлення діагнозу пацієнта, прогнозування здоров'я членів родини, оцінка ризику повторних випадків, визначення ризику народження хворих дітей із метою обрання хворим правильного рішення стосовно нащадків, надання пацієнту інформації стосовно діагнозу, доброзичливе консультування з всіх питань, комунікація з пацієнтом та членами його родини щодо шансів реабілітації, включно з медичними, економічними, соціальними питаннями, психологічна підтримка пацієнта та допомога при вирішенні репродуктивних проблем.

До цієї програми включено: обстеження чоловіка й жінки перед планованою вагітністю, виділення факторів ризику для гамето- і ембріогенеза, прекоцепційні заходи відповідно до гено- і фенотипу родини. Ця тактика не тільки визначає генетичний статус дитини, а також дає змогу виявити носія патологічного гена у батьків та інших родичів.

На підставі вихідних положень генетики в деяких штатах США у 30-х роках було прийнято закон, відповідно до якого, особи, плануючи шлюб, мають пройти медичне обстеження задля встановлення здатності мати здорових нащадків. Теж, у сімейному Кодексі України, 2007 рік, передбачено також надання відомостей про стан здоров'я перед одруженням.

У цьому зв'язку, зазначимо, що дієвою складовою пресимптоматичної діагностики генетичних хвороб є пренатальне тестування. В наш час дуже ефективним засобом зниження частоти генетичних захворювань є, відносно, новий засіб

пресимптоматичного тестування – преімплантаційний скринінг, поява якого обумовлена створенням новітнього напрямку а, саме, допоміжних репродуктивних технологій. Завдяки методології створення ембріона в «пробірці» в руки генетиків потрапляє об'єкт, який спроможний надати унікальну інформацію саме про стан здоров'я майбутньої людини.

Пренатальна діагностика є дієвим сучасним інструментом ведення вагітності та забезпечення народження здорової дитини. Ця методологія набуває значного поширення завдяки практичній значимості в сфері надання медичних послуг. Медико-генетичне консультування має на меті саме обрати найбільш оптимальний варіант народження, який би забезпечував мінімальну можливість або неможливість народити хвору дитину¹⁹⁷.

Показаннями для медико-генетичного тестування та консультування є: моногенні захворювання, діагностовані в родині чи у близьких родичів; наявність Х-зчеплених захворювань в родині; гемоглобінопатії в родині; міопатія Дюшена в родині; вроджені аномалії метаболізму; відхилення біохімічних маркерів; наявність двох спонтанних викиднів (абортів) на ранніх термінах вагітності; мертвородження; непліддя; наявність у родині дитини або плода з хворобою Дауна, іншими хромосомними аномаліями, з множинними вадами розвитку; батьки - представники етнічної групи з високим ризиком певних генетичних захворювань; вік матері старше 35 років або 32 роки і старше для вагітності двійнею; аномалія розвитку плоду, встановлена під час проведення ультразвукового дослідження; застосування ліків, що мають тератогенний вплив на ранніх термінах вагітності; перенесені вірусні захворювання (гепатит, краснуха, токсоплазмоз тощо); опромінення до зачаття.

Специфічною формою діяльності медико-генетичної консультації є її участь у проведенні *пренатальної діагностики для визначення анеуплоїдії*. Ця методологія стала поширеним явищем в країнах з належним рівнем медичної допомоги. Вагітним пропонуються традиційні скринінгові дослідження з метою оцінки ризику вагітності щодо деяких хромосомних аномалій. На сьогодні, є достатньо широкий вибір тестів для вагітних, серед яких, у першу чергу, застосовують не інвазивні

¹⁹⁷ (American College of Medical Genetics and Genomics Statement, 2017).

методи дослідження плода. В якості алгоритму визначення трисомії 21 та 18 у вагітних, якім більш ніж 36 років, проводять дослідження біохімічних маркерів: альфа-ФП; неконьюгованого естріола; вільного бета-ХГ, протеїну А, асоційованого з вагітністю, у першому триместрі вагітності, у комплексі з ультразвуковим обстеженням¹⁹⁸.

На підставі огляду узагальненої бази даних, яка присвячена проблематиці пренатальної діагностики, автори поставили за мету визначити точність та порівняльну характеристику методів виявлення синдрому Дауна в антенатальному періоді з застосуванням індивідуальних маркерів або їх комбінації¹⁹⁹. Характеристиками дослідження були наступні показники: чутливість, або частота виявлення патології, що характеризувалась як пропорція плодів із синдромом Дауна, яка була виявлена до пологів, та специфічність, як пропорція жінок із низьким (нормальним) результатом тесту, які народили здорових дітей. Автори цього дослідження провели пошук за багатьма інформаційно-методичними ресурсами²⁰⁰, проаналізували 56 досліджень, які були представлені у 68 публікаціях та включили 204759 вагітностей – у тому числі 2113 із синдромом Дауна. Надана оцінка і системний аналіз 78 комбінацій тестів, сформованих із 18 різних тестів із урахуванням віку вагітної. З цього, дослідники дійшли висновку про те, що найбільш інформативними виявилася комбінація вільного бета-ХГ та протеїну А, асоційованого з вагітністю з урахуванням віку вагітної, у порівнянні з використанням одного параметра.

З цього, для виявлення хромосомних аномалій, як фінальний тест, проводили дослідження каріотипу. Таким чином, «золотим стандартом» для діагностичного тестування у контексті генетичного скринінгу вже протягом півстоліття вважається проведення дослідження каріотипу, що, наразі, є вирішальним

¹⁹⁸ (Spencer K., 2014).

¹⁹⁹ (Alldred S. K., Takwoingi Y., Guo B. et al., 2015).

²⁰⁰ MEDLINE (1980 – 2011 pp.), Embase (1980 – 2011 pp.), BIOSIS via EDINA (1985 – 2011 pp.), CINAHL via OVID (1982 – 2011 pp.), The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (The Cochrane Library 2011), MEDION (25 August 2011), The Database of Systematic Reviews and Meta-Analyses in Laboratory Medicine (25 August, 2011), The National Research Register (Archived, 2007), Health Services Research Projects in Progress database (25 August 2011).

як референтний показник при неінвазивному обстеженні²⁰¹. Запровадження сучасних методів генетичної неінвазивної діагностики засновано на дослідженні ДНК клітин плода, які присутні в крові вагітних. Ця методика застосовується з 2011 року і є, в наш час, широко використаною у провідних клініках, починаючи з 10 тижня вагітності²⁰². Це достатньо точний тест задля визначення синдрому Дауна (трисомії 21) з високою чутливістю (90,0%) та специфічністю (99.5%), як при дослідженні жінок із груп ризику, так і в узагальненій популяції²⁰³. У порівнянні з неінвазивними методиками, такими як біохімічні показники крові вагітної та ультразвукові маркери синдрому Дауна, дослідження ДНК крові плода – є більш чутливим діагностичним параметром, що знижує показання для призначення інвазивних досліджень²⁰⁴.

У наш час, пренатальний скринінг включає застосування мікро- масивів (microarray), що, незважаючи на певний відсоток хибно-негативних і хибно-позитивних результатів, надає більш вагому об'єктивну інформацію, ніж дослідження каріотипу у комплексі з не інвазивними методами дослідження. Разом із тим, для отримання найбільш вірогідного результату, у разі виявлення підвищеного ризику, рекомендується додаткове інвазивне дослідження за допомогою амніоцентезу, досліджень ворсинок хоріона та інші²⁰⁵.

Таким чином, пренатальне тестування для скринінгу генетичних хвороб із застосуванням біохімічних та інструментальних методик, а, при необхідності з поглибленим вивченням за допомогою запровадження амніоцентезу та біопсії ворсинок хоріона в термін 14-20 тижнів вагітності, пропонується жінкам під час вагітності. Таким прикладом є діагностування у жінок, вік яких понад 35 років, синдрому Дауна. У такому випадку альтернативою може служити, відносно новий, діагностичний тест, заснований на дослідженні фетальної ДНК,

²⁰¹ (de Jong A., Dondorp W. J., Christine E. M. et al., 2010).

²⁰² (Minear M. A., Alessi S., Allyse M., 2015).

²⁰³ (Gil M. M., Quezada M. S., Revello R. et al., 2015).

²⁰⁴ (Warsof S. L., Larion S., Abuhamad A. Z., 2015; Tiller G. E., Kershberg H. B., Goff J. et al., 2015; Robson S. J., Hui L., 2015).

²⁰⁵ (American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 640: cell-free DNA screening for fetal aneuploidy, 2015).

отриманої з крові матері²⁰⁶. Секвенування геному ембріона надає можливість прискореного та інформативного діагнозу, таким чином, відбувається в генетиці переключення в сторону превентивної медицини, більш ніж лікувальної, оскільки, спадкові хвороби не виліковуються²⁰⁷.

Слід вказати і на те, що використання новітніх методів пренатальної діагностики викликає появу багатьох *етичних питань, фокус яких полягає в необхідності призначення дослідження ембріона або плода*, за певних обставин, це повинно бути наполегливо рекомендовано. Лікар-генетик, разом із необхідними лабораторно-діагностичними службами, повинен дати однозначну відповідь: чи має обстежуваний об'єкт дефект. Моральна відповідальність лікаря і його помічників, у цьому випадку, складається в необхідності точно поставити діагноз. Молекулярна генетика відкриває широкі перспективи для пренатальної і преморбідної діагностики, але, разом із тим, приводить до ряду психологічних і біоетичних проблем.

Однак, методи дородової діагностики, які дозволяють визначити генетичний дефект на ранніх стадіях внутрішньоутробного розвитку, мають подвійні наслідки. Взяття крові для пренатальної діагностики не відрізняється від рутинного забору крові. Але, деякі інвазивні методи можуть являти загрозу цілісності ембріона або плода, а також і для його жаття. Так, зокрема, встановлено, що існує ризик репродуктивних втрат, а саме - мимовільні аборти не ураженої дитини під час проведення амніоцентезу або отримання ворсинок хоріона²⁰⁸. У цілому, ризики інвазивних діагностичних процедур знижується в останні роки, вони досить низькі, але майбутнім батькам потрібно вирішувати, чи доцільно жінці проводити інвазивне пренатальне обстеження після отримання в результаті не інвазивного скринінгу категорії «високого ризику по трисомії», не всі жінки дають згоду на проведення інвазивних процедур.

У науковій роботі, надрукованій в журналі «Український медичний часопис», наведено виступ на конференції медичного

²⁰⁶ (Kazemi M., Salehi M., Kheirollahi H., 2016; American College of Medical Genetics and Genomics Statement, 2017).

²⁰⁷ (Poli M., Girardi L., Fabiani M. et al., 2019).

²⁰⁸ (Alldred S. K., Takwoingi Y., Guo B. et al., 2015).

директора центру «Мати та дитина» (м. Київ, Україна) Зеленської М., яка наголошує на такому: «питання інвазивної діагностики для пацієнтів – це складний крок і, навіть, великий стрес. Шлях до вагітності у практиці допоміжних репродуктивних технологій тернистий, тож, коли настає довгоочікувана вагітність, а, позаду залишилися цикли стимуляції, накопичено певну кількість ембріонів тощо, і постає питання щодо необхідності проведення амніоцентезу, прийняти таке рішення пацієнтам вкрай важко. Отже, трапляються випадки, коли пацієнти відмовляються від цієї процедури. На жаль, потім це має негативні наслідки. Окрім медичних знань і навичок, фахівцю необхідно вміти переконувати пацієнтів, коли це необхідно»²⁰⁹. Тож, приведемо нижче окремі етичні питання, які виникають на всіх етапах медико-генетичного консультування:

хто і з якою метою має право проводити генетичне тестування людей?

як повинна зберігатися й використатися отримана інформація?

Особливо це важливо при проведенні пренатальної діагностики, адже, специфіка етичних проблем медичної генетики полягає у тому, що предметом генетичної практики є турбота про ще не народжену дитину. Використання техніки для визначення ДНК у периферичній крові вагітної з метою пренатального генетичного діагнозу, розглядається як клінічна реальність сьогодення і рутинна методика аналізу стану плода за певними показаннями.

Немає сумнівів і у тому, що пренатальне тестування повинне проводитися лише після одержання інформованої згоди від обстежуваного. Необхідна його згода і на те, як будуть використатися отримані в результаті обстеження дані, неприпустима дискримінація, заснована на генетичних характеристиках людини тощо. Адже, широке впровадження пренатальної діагностики відкриває шлях до «профілактики» генетичних захворювань, оскільки, підвищуються кількість виявлених мальформацій.

²⁰⁹ (Стасенко Т., 2017).

Серед етичних питань преімплантаційної діагностики необхідно визначити і такі дискусійні напрями. Перше полягає, взагалі, у створенні ембріона за допомогою методик екстракопорального запліднення. А, друге – в дослідженні цього ембріона новітніми методиками з оцінкою генетичного статусу і, у подальшому, в залежності від результатів дослідження проведення селекції²¹⁰.

При розгляді та обговоренні цих питань виникають дебати. Так, деякі люди ставляться до ембріона як до живого об'єкта, який, у майбутньому, можуть знищити, що викликає супротив стосовно запровадження методів репродуктивної медицини та пренатального тестування. Інші вважають, що преімплантаційний ембріон занадто рудиментарний для того, щоб мати права, разом із тим, заслуговує повагу на цій стадії як нова особа. З огляду на такий погляд, проведення преімплантаційного скринінгу є етичним, тому що має корисні цілі, такі як профілактика захворювань генетичного походження. Етична оцінка цих методик може характеризуватися як позитивна, оскільки, своєчасно виявлена патологія у ембріона²¹¹.

Негативна оцінка преімплантаційного тестування базується на врахуванні деонтологічних аспектів, ризиках селекції ембріонів, а тим самим, і майбутніх дітей. Прихильники цієї точки зору наполягають на тому, що репродукція людини – це подарунок і, будь яка форма селекції ембріону призведе до маніпуляцій із людською істотою. У разі широкого запровадження пренатального скринінгу та виявлення патології існує зв'язок між результатом пренатального діагнозу і необхідністю аборт²¹².

²¹⁰ (Robertson J. A., 2003).

²¹¹ (González-Melado F. J., Di Pietro M. L., 2011).

²¹² Якщо звернутися до історії, то слід зауважити, що аборт, із точки зору релігії та суспільства, був морально не виправданим. В середині ХХ-го століття змінюється погляд на аборт, з'являється термін «аборт за медичними показаннями». Серед причин, що змінили суспільну думку, важливе значення мали: реформування медицини взагалі, розвиток медичної етики, імплементація принципу автономії пацієнта. Слід вказати, що важливими факторами виправдання аборт²¹² було регламентація показань для проведення селективного аборт²¹², які виникають із медичних причин, обумовлених екстрагенітальними причинами, а саме соматична патологія жінки, що може призвести до погіршення стану або навіть смерті внаслідок вагітності або пологів.

Особливо місце у переліку показань до селективного аборту набувають медичні причини, які обумовлені показаннями, отриманими при генетичному скринінгу. У цьому контексті значну перевагу мають методи пренатальної діагностики, оскільки, вони надають жінці інформацію стосовно стану плода у різні терміни вагітності. Важливим фактором легалізації абортів стала методологія преімплантаційної діагностики та отримані результати, що відображають генетичну характеристику ембріона. З огляду на моральний та правовий статус ембріона, це суттєва дилема, яка бере початок ще з давніх часів із залученням біологічних, теологічних, філософських, юридичних аспектів. Природничо-наукова або фізіологічна позиція відрізняється від релігійної (метафізичної) – саме з погляду на початок людського життя²¹³.

Підкреслюється значення дебатів із пріоритетом моральних складових, «початком життя» над метафізичними і або теологічними поглядами. Різні фізіологічні підходи мають єдину складову, а саме початок функціонування тієї чи іншої системи організму – серцево-судинної, дихальної, мозкової діяльності та інших. Доповнення знань ембріології змінили погляди на стадії розвитку людського організму в біологічному розумінні. З точки зору генетики, життя людини як біологічного індивідуума починається з моменту злиття ядер чоловічої та жіночої статевих клітин, утворення єдиного ядра, набуття повного набору генів майбутнього організму. Разом із тим, відсутня одностайність етичних поглядів на початок людського життя у моральних взаєминах, і це критичне ставлення було перенесено на проведення абортів, взагалі²¹⁴.

Слід признати, що існують також етичні колізії при розгляді морального статусу ембріона чи раннього плода. У більшості цивілізованих країн, домінує твердження, що моральний потенціал ембріона/ плода прогресивно збільшується по мірі розвитку плода, так званий, градуалістичний погляд.

У зв'язку з цим, сучасна методика преімплантаційної діагностики – дослідження фетальних клітин, отриманих із крові вагітної (cff DNA/RNA) є реальним шляхом примирення теоретиків - біоетиків із генетиками, оскільки, дослідження

²¹³ (Ковальова О. М., Лісовий В. М., Амбросова Т. М. та інші, 2016; 99 – 101).

²¹⁴ (Gillon R., 2001).

проводиться з 7-го тижня гестації (5 тижень розвитку). А, початок мозкової діяльності – починається саме з 6 тижня (40 діб), 8 –го тижня гестації²¹⁵. За цим твердженням, селективний аборт має суттєве виправдання, тому що деякі релігії розглядають «40діб» - як вселення душі. Градуалістичний погляд, таким чином, опосередковано, надає переваги саме генетичному дослідженню на ранніх термінах вагітності, що, у разі патології ембріона і необхідності селективного аборт, сприймається особами менш травматично, маємо на увазі, з психологічної та емоційної точок зору.

Запровадження сучасних допоміжних репродуктивних технологій та «створення» людської істоти, починаючи від ембріона до подальшого розвитку плода, можливості дослідження її генетичного статусу, відіграли велику роль для морального виправдання, так званого, селективного аборт. Отже, при проведенні генетичного скринінгу, виявлення невиліковного або тяжко виліковного генетичного захворювання, нерідко стає приводом до обґрунтування та доцільності переривання ще ненародженого життя, виникає ситуація, коли жінці пропонують селективний аборт. У такому випадку, в родині, найчастіше, створюється складна морально-психологічна атмосфера.

У зв'язку з впровадженням сучасних скринінгових технологій, автори публікації de Jong A., Maya I., van Lith J. M. привертають увагу саме до етичних питань, які обумовлені тим, що стосовно результатів дослідження консультант окреслює медичні перспективи народження хворої дитини, робить акцент на тяжких наслідках виявленої патології у плода, навіть, інвалідності та рекомендує селективний аборт із метою елімінації ураженого плода, що створює не однозначну емоційну ситуацію в родині²¹⁶. Вказане ускладнює психологічну обстановку в родині та вимагає від лікаря тонкого морального поведіння в згладжуванні важкої обстановки.

Так, зокрема, з точки зору не директивного консультування, жінка повинна зробити зважений вибір стосовного селективного аборт. Безумовно, фізично і психологічно, це менш драматично,

²¹⁵ (de Jong A., Dondorp W. J., de Die-Smulders C. et al., 2010).

²¹⁶ (de Jong A., Maya I., van Lith J. M., 2015).

саме на ранніх термінах вагітності²¹⁷. Складні питання слід вирішувати і при веденні багатоплідної вагітності. Адже, якщо діагностовано патологію у одного плода, а інший — здоровий, постає важкий вибір: дати життя обом дітям чи перервати вагітність, адже, відомо, що фетоцид може (у більшості випадках) призвести до загибелі і другого плода²¹⁸.

Одним із проблемних питань, яке піднімається у науковій літературі стосовно широкого запровадження скринінгових методів виявлення трисомії, є визначення впливу нової методології на зміни кількості вагітних, які звертаються до лікарів-генетиків, ефективність встановлення діагнозу хвороби Дауна в дородовому періоді, показання до штучного закінчення вагітності згідно результатів пренатального обстеження, динаміка показників народження дітей з цією патологією. Так, зокрема, Hill M., Barrett A., Mahesh Choolani M. et al. у 2017 році представили аналіз публікацій, які висвітлювали 40 спостережень застосування не інвазивного пренатального тестування в клініках США, Азії, Європи. Є свідчення, у цілому, що кількість подружніх пар, які проходять пренатальне тестування, зростає.

Проте, не зовсім зрозумілим є те, чи дійсно жінки, у майбутньому, згодні на переривання вагітності після одержання результатів обстеження, навіть, при виявленні у плода синдрому Дауна. Показники кількості дітей, які народились з синдромом Дауна, значно відрізняються у різних країнах і, навіть, в межах території однієї країни, у залежності від відношення до пренатального тестування та ставлення до інвалідності. На рішення переривання вагітності впливають, зазвичай, релігійні, соціальні та культурні традиції. Встановлено, що частота переривання вагітності, після запровадження пренатального тестування, у різних країнах не змінилась або знизилась, у порівнянні з періодом до введення методик дослідження анеуплоїдії. Автори публікації пропонують проводити моніторинг популяції задля отримання більш достовірних даних.

При цьому, є ряд і інших проблемних питань, зокрема:

Як використати принцип «не нашкодъ» у випадку застосування сучасних методів пренатальної діагностики, що

²¹⁷ (Clarke A. J., Wallegren-Pettersson C., 2019).

²¹⁸ (Стасенко Т., 2017).

дозволяють встановити прогноз народження дитини із хворобою Дауна?

Як і кому, у цьому випадку, ми повинні «не нашкодити»? Матері: допомогти позбутися від хворої дитини до появи на світ і нанести їй, тим самим, серйозну психічну й фізичну травму? Дитині: зберегти життя й приректи його на існування як інваліда?

Тож, тактика ведення вагітності, у випадку виявлення плода з вродженими вадами розвитку, є актуальною проблемою пренатальної діагностики. На правильність обраного рішення повинні впливати: термін вагітності, локальний, системний або синдромальний характер вади, можливість неонатальної корекції, ступінь важкості виявлених змін.

За матір'ю, як за єдиним опікуном ненародженої дитини, залишається таки право приймати відповідне рішення. А, завдання спеціалістів медико-генетичних консультацій полягає у допомозі людям із обтяженим генетичним анамнезом або з виявленою патологією при пренатальному тестуванні. Проте, генетичне консультування є, відносно, новим напрямом і практика його є не зовсім стандартизованою. Більшість спеціалістів, задіяних у процес медико-генетичної консультації, згодні з тим, що консультант повинен досягти розуміння консультуючим отриманої медичної інформації та соціальних наслідків хвороби у такій мірі, щоб зробити зважений вибір.

Саме це – є першим запитанням до консультуючого
по-перше – чи ви зрозуміли дані про результати обстеження?

по-друге – чи ви довіряєте мені?

Врешті-решт, чи здатен консультуючий аналізувати системно інформацію, балансує між ризиком та користю, між ризиком і ймовірністю, необхідними для прийняття автономного вибору. Яка за якістю і кількістю повинна бути необхідна інформація у разі пренатального тестування?

Необхідно донести до вагітної жінки не лише характер медичного втручання, а також компетентно викласти результати дослідження з інтегральною оцінкою показань задля переривання вагітності. Доцільно обговорювати різні альтернативні варіанти стосовно репродукції. Це забезпечить можливість вагітній та її родині зробити грамотний автономний

репродуктивний вибір, отримати, у разі необхідності, доступ до медичного та соціального забезпечення, бути обізнаними з новими лікувальними технологіями, які нададуть їм змогу вирішення проблем стосовно здоров'я та репродуктивних перспектив у майбутньому для конкретної пари.

Обмежена інформація або її відсутність змушує коло заходів, що принесуть бажаний репродуктивний ефект жінці, а це – зневага своїми професійними обов'язками. Лікар-генетик повинен пам'ятати, що його роль не зводиться до байдужої видачі інформації. Виносячи вердикт, лікар повинен не лише надавати інформацію про стан внутрішньоутробного плода, але й, у випадку наявності генетичних вад, допомогти родині зробити репродуктивний вибір, що, у глобальному сенсі, змінює популяційну ситуацію.

Признаємо, що у 1966 році було зроблено важливі кроки у напрямку елімінації генетичних хвороб завдяки впровадженню методології визначення хромосомної конституції плода ще на етапі надходження в порожнину матки. У подальшому, ці технології удосконалювалися, що дало змогу знизити частоту появи тяжких генетичних захворювань. Програма пренатального скринінгу дозволила, зокрема, у Сардинії, знизити поширеність бета-таласемії з 1 на 250 новонароджених до 1 на 1200 новонароджених. Таким чином, ця програма запобігла появі 90,0% випадків такої патології. Встановлено аналогічну тенденцію і до зниження частоти хвороби Тая-Сакса, м'язової дистрофії при застосуванні дородового скринінгу. Пренатальне тестування засвідчило і підтвердило ефективну діагностичну спроможність визначення мукополісахарідозу у жінок в дородовий період, що призвело до переривання вагітності при виявленні двох патогенних варіантів генів у плода. Таким чином, пренатальне тестування суттєво знижує ризик народження уражених мукополісахарідозом дітей²¹⁹.

Разом із тим, необхідно звернути увагу на те, що існує консолідація людей, які розглядають досягнення допоміжних репродуктивних технологій, пренатального тестування з критичних позицій із міркувань негативної евгеніки²²⁰. Слід

²¹⁹ (Kessels S. J. M., Carter D., Ellery B. et al., 2020).

²²⁰ Термін «евгеніка» походить від грецьких слів εὖ (добре) і γένος (рід), має широке коло розуміння та інтерпретації. Етимологічно евгеніка означає «добре

зазначити, що сучасні методики пренатального скринінгу включають в себе елементи евгеніки, що знайшло підтвердження вибором генетичної патології, яка підлягає виявленню. Зокрема, у США не має встановленого легального регламенту, що диктує вимоги або обмеження стосовно пренатального тестування або клінічної практики, яким чином медичні професіонали пропонують, пояснюють генетичні порушення²²¹. В протилежність такій позиції, в Кореї закони з біоетики і закони стосовно здоров'я матері та дитини рекомендують проводити пренатальні тести та преімплантаційні дослідження лише для певної групи захворювань, наприклад, для м'язової дистрофії Дюшена, а для хвороби Вільсона не дозволяється, що знаходить пояснення в площині евгеніки²²².

Однак, автори вважають, що генетичне тестування в еру секвенування, має розглядатися відповідно до різноманітності популяції, оскільки, нам, взагалі, не відомо, який геном існував раніше та забезпечував виживання у певному середовищі. Так, Sparrow R. ідентифікує в якості несправедливого компромісу, підтримку лише окремої особи для блага генетичного різноманіття²²³. А, у цілому, суспільство має прийти до згоди і вирішувати, як підтримувати та захищати людей із генетичними хворобами.

Зазначимо і таке, у праці вчених із Колумбії, де розглядалися дискусійні питання генетичного консультування²²⁴. Для

народжений». Термін запропонував в 1883 році англійський антрополог і психолог Ф. Гальтон, що стало підґрунтям створення вчення про евгеніку як пряму генетику, спрямованого на поліпшення фізичних та інтелектуальних якостей людини та виключенню шкідливих за допомогою впливу на репродуктивні процеси. В подальшому відбулася дискредитація положень евгеніки, у зв'язку з запровадженням нацистами ідей очищення націй і знищенням, на цьому підґрунті, великої кількості людей. Цю тенденцію може прослідити в висловах деяких вчених, які вимагають, щоб в суспільстві необхідно надавати перевагу дітям з нормальним генотипом, покращувати генофонд з залученням новітніх методик генної інженерії, редагування геному, корекції генних аномалій за допомогою генної терапії та інше, а особи з інвалідністю повинні виключатися із повсякденного життя на підставі виявлення патологій за допомогою пренатальної діагностики та скринінгу.

²²¹ (Pergament D., Ilijic K., 2014).

²²² (Yang, M., Kim J-W., 2018).

²²³ (Sparrow R., 2015).

²²⁴ (Bernal R. M. L., Vejarano, R. J., 2018). Стаття надрукована у 2018 році та носить риторичну назву – «Чи є генетичне консультування формою евгеніки?»).

отримання відповіді на проблемне питання, автори провели аналіз наукових праць, в яких розглядалися проблеми біоетики, медичної генетики, генетичного консультування і евгеніки, відповідно, до термінологічних визначень MeSHDeCS. До концептуально-аналітичного розгляду включено 470 статей, із них – 59 визначено як такі, що відповідають критеріям і розміщені з 1990 по 2017 роки в базах Pubmed, Ebsco, Sciencedirect/Scielo, Social Science Journal, Wiley Online library. На підставі розгляду етичних питань преімплантційного, преімплантційного, пренатального, постнатального консультування, які розміщені у публікаціях, автори дослідження дійшли висновку про те, що, в наш час, евгеніка може розглядатись із різних позицій. Генетичне консультування включає евгеніку, як компонент медичної практики, більш того, інтереси суспільства, по відношенню до політики медицини, можуть впливати на автономію індивідуумів. Імплементацію генетичної селекції осіб у напрямку покращання здоров'я популяції окремі вчені розглядають як позитивну евгеніку. Більшість дослідників вважає, що не можна давати подружнім парам ради щодо народження дітей, навіть, якщо результатом прийнятого ними рішення може стати збільшення генетичного вантажу популяції. Їхнє рішення не повинне залежати від можливих шкідливих наслідків для генофонду популяції.

Відповідно до рекомендацій та пропозицій Ради Європейського комітету міністрів (Council of Europe Committee of Ministers recommendation) визнано об'єктивним наступні твердження: пренатальний генетичний скринінг, пренатальний генетичний діагноз та, пов'язане з цим, генетичне консультування має бути не директивним. Разом із тим, консультант не зобов'язаний переказувати рішення проблеми на консультуючого. Тому, може інформувати та давати поради, з огляду на доречні факти та вибір. При цьому, слід заохочувати подружжя до участі безпосередньо у консультативному процесі.

Поряд із цим, зазначено, що пренатальний генетичний скринінг та пренатальний діагноз мають місце лише при вільній та добровільній інформованій згоді особи, яка цього потребує. Інформація, отримана під час консультування та, попередньо, проведеного пренатального генетичного скринінгу і пренатального діагнозу, має бути адаптована до обставин

пацієнта і достатня для досягнення розуміння і прийняття повністю інформованої згоди. Відтак, інформація повинна включати мету тестування, результати обстеження, зокрема отримані ризики. Має бути забезпечено захист прав пацієнтів: свобода вибору у всіх галузях, що стосуються генетики. І, відтак, саме жінка є фінальним учасником процесу репродуктивної інформованої згоди (autonomy – автономія). Поряд із цим, нагальними є наступні рекомендації Ради: необхідна добровільна згода пацієнта (autonomy – автономія); шанування інтелекту людини, незалежно від його знань (autonomy – автономія); використання такого стилю мови, яка не ображає гідність людини (autonomy – автономія); спільна кооперація між пацієнтом і партнерськими організаціями, якщо такі організації існують (autonomy – автономія); попередження дискримінації пацієнта роботодавцями, страховими компаніями, заснованої на генетичній інформації (non-maleficence – не надання шкоди); утримання від проведення генетичних тестів не за медичним показанням (non-maleficence – не надання шкоди); навчання основам генетики державних, медичних та інших професіоналів (beneficence- отримання добра); коректний розподіл ресурсів серед тих, хто більше всього цього потребує (justice – справедливість); будь яка приватна інформація стосовно пренатального генетичного скринінгу та пренатального діагнозу підлягає суворій конфіденційності.

Особливу увагу привертають генетичні захворювання з початком клінічної маніфестації в дорослому віці, до яких відносять нейродегенеративну патологію. Після відкриття мутації специфічного гену, що відповідає за хворобу Гентінгтона, Світовою асоціацією неврологів та Міжнародною асоціацією вивчення хвороби Гентінгтона у 1994 році було видано рекомендації щодо запровадження тестів задля профілактики не лише хвороби Гентінгтона, але й інших нейродегенеративних захворювань із відстроченим початком, наприклад, таких як спіно-церебральна атаксія та деменція²²⁵. Поява таких

²²⁵ (International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. 1994; International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease, 1994; International Huntington

рекомендацій створила ґрунтовну основу задля належної клінічної практики попередження хвороб із генетичною схильністю, наприклад, онкологічна патологія та інші, які характеризуються виникненням саме у старших вікових групах.

Такі рекомендації для хвороби Гентінгтона були продовжені в наступних наукових виданнях, в яких розглядаються етичні питання щодо формування репродуктивного вибору пацієнтами, які при проведенні пренатального тестування були віднесені до групи високого ризику стосовно хвороби Гентінгтона²²⁶. Тож, преімплантаційна діагностика та генетичне консультування стосовно хвороби Гентінгтона піднімає безліч моральних питань із боку потенційних батьків, професіоналів та суспільства, що потребує, відповідно, подальшого вирішення в контексті селекції ембріона²²⁷.

Потребують, також чіткої відповіді та розв'язання і такі проблеми:

чи виправдана процедура переривання вагітності у випадку наявності ембріона, який має мутацію, що призведе до хвороби з клінічними проявами у пізньому віці. Адже, існує критичний погляд деяких фахівців стосовно генетичних хвороб із відстроченим початком захворювання та не етичність ставлення запитання щодо репродуктивного вибору перед батьками²²⁸.

Тож, перед дослідниками, у такому випадку, постають дискусійні запитання, зокрема, щодо наступного: у чому полягає відповідальність консультанта; які проблеми виникають як у пацієнта, так і у лікаря; яким чином консультант повинен співставити пренатальне тестування з пресимптоматичним тестуванням; які поради доцільно надавати практичним лікарям при співпраці з населенням та особами з ризиком хвороби Гентінгтона.

З цього, автори дослідження проаналізували інтерв'ю 50 консультантів, які спеціалізувалися на визначенні ризику хвороби Гентінгтона²²⁹. Учасники дослідження ідентифікували

Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease, 1994).

²²⁶ (MacLeod et al., 2012).

²²⁷ (Chen H. F., Chen S. U., Ma G. C. et al., 2018).

²²⁸ (Hines K. A., Veach P. M., LeRoy B. S., 2010).

²²⁹ (de Die-Smulders C. E., de Wert G. M., Liebaers I. et al., 2013).

своє первинне завдання, як інформаційний супровід пацієнтів, менше уваги приділяли психологічній підтримці та формуванні репродуктивного рішення. Найбільш актуальним етичним питанням було – доцільність участі у пренатальному тестуванні, яке створювало основу для пресимтоматичної діагностики цього захворювання. За результатами аналізу інтерв'ю, думки консультантів розділилися стосовно того, наскільки директивною має бути порада лікаря щодо продовження вагітності, у разі отримання результатів, що підтверджують високий ризик хвороби Гентінгтона у майбутньої дитини. Більш того, пізніше, з'явилося ще ствердження про те, що репродуктологи, які приймають участь у процесах екстракорпорального запліднення, несуть відповідальність за здоров'я майбутніх дітей і не повинні допустити перенос ембріонів із виявленою патологією в матку жінки. Особам, які є носіями або мають високий ризик хвороби Гентінгтона, пропонуються стратегії запобігання цієї патології у нащадків, при цьому, головна роль належить саме методології пренатального та преімплантаційного скринінгу.

До того ж, складна етична ситуація складається і у випадку, коли сімейна пара без анамнезу носійства хвороби, отримала результат преімплантаційного скринінгу, який свідчить про наявність мутантного алеля у дослідженого ембріона. Якщо пара робить вибір на користь – не бути інформованою з результатом дослідження, а, наполягає на пересадженні ураженого ембріона, то створюється, відповідно, складна ситуація: команда спеціалістів знаходиться в умовах стресу. І, з цього – не є реалістичним дотримуватися повної конфіденційності²³⁰. Тож, не директивне консультування слід запроваджувати перед включенням жінки до програми екстракорпорального запліднення.

Слід мати на увазі і те, що одним із засобів попередження трансмісії хвороби Гентінгтона є донатія гамет або ембріонів. Проте, ця процедура застосовується не часто по відношенню до такої патології, оскільки, батьки, зазвичай, бажають мати біологічно власних дітей²³¹. Отже, репродуктивний вибір – це комплексний психологічний процес, що складається з

²³⁰ (Asscher E., Koops Y., 2010).

²³¹ (Sauer M. V. Principles of Oocytes and Embryo Donation, 2013; Sauer M. V. Oocyte donation for assisted reproduction, 2019, Up to Date).

когнітивних, емоційних, моральних та певних несвідомих елементів, особливо для пари з ризиком хвороби Гентінгтона, для якої безмежна мрія мати дитину, переконливо переважає перед необхідністю попередити народження дитини з хворобою Гентінгтона²³². Сучасні рекомендації підкреслюють важливість рекомендацій консультанта-генетика, коли пара партнерів може розглянути свої міркування, почуття та моральні цінності ще на етапі преімплантаційної стадії, при наявності часу для прийняття зваженого рішення стосовно подальшого перебігу вагітності при високому ризику хвороби Гентінгтона.

У рекомендаціях підкреслюється про необхідність для кожної країни у вільному доступі до проведення пренатального тестування стосовно хвороби Гентінгтона, високого стандарту консультування з наданням інформації, необхідної для прийняття добровільної інформованої згоди, яка має бути підписана всіма особами, які проходили тестування та професіоналами, відповідальними за проведення цього дослідження. Кожен бажаючий пройти тестування повинен мати таку можливість, незалежно від його/ її фінансового стану. Відповідно до результатів проведення тестування з приводу хвороби Гентінгтона, не повинно бути заподіяно ніяких дискримінаційних дій. Тож, для досягнення вказаного, національні державні організації охорони здоров'я слід об'єднувати з суспільними та приватними медичними закладами.

Відомо, що преімплантаційна діагностика знайшла надійне застосування у клінічній практиці, разом зі тим, преімплантаційний генетичний скринінг знаходиться в колі дебатів, що потребують більш детального розуміння розвитку ембріона, розширення спектра добре спланованих перспективних досліджень, спрямованих на аналіз наслідків біопсії ембріона, обмеження і порівняння різних методик генотипування, вибору популяцій жінок для включення – жінки старших вікових категорій чи жінки різного віку з репродуктивними втратами. Вказане потребує об'єднання зусиль репродуктологів, ембріологів, які проводять біопсію, та, відповідно, генетиків, які виконують генетичні дослідження. В окремих країнах Європи, наприклад, в Німеччині, легальне регулювання

²³² (MacLeod et al., 2013).

преімплантійного тестування є досить суворим, біопсія полярних тілець – вважається найбільш сприятливою, оскільки, при цьому, не порушується інтегральні показники ембріона, незважаючи на те, що за допомогою такого підходу можна визначити лише материнський баланс транслокації, замість батьківської транслокації²³³.

Відтак, підсумовуючи, визнаємо наступне:

пренатальна діагностика може вважатися морально виправданою, якщо вона націлена на виявлення патології на можливо ранніх стадіях розвитку людини, а також на підготовку батьків до особливого піклування про хвору дитину. Разом із тим, слід зауважити і на тому, що генетичне консультування не переслідує цілей, пов'язаних із евгенікою, воно має чітко медичну об'єктивну спрямованість оскільки, правом на життя, любов і турботу володіє кожна людина, незалежно від наявності у неї тих або інших захворювань. З урахуванням вищенаведених фактів, цілком логічним є переконання про те, що саме у галузі медичної генетики було створено та опрацьовано стратегію комплексної програми, яка складається з новітніх етапів медико-генетичного скринінгу, а саме – пренатальної діагностики, динамічного моніторингу статусу дитини ще до її народження. А, це відкриває науково обґрунтований перспективний шлях до прекоцепціональної профілактики і, тим самим, до елімінації генетичних захворювань, загалом.

3. 4. Психологічні та соціальні питання пренатальної гендерної селекції

Засвідчимо, у контексті поставленого науково-прикладного завдання, про таке: в останні роки суттєву увагу медичної спільноти привертають етичні питання пренатальної гендерної селекції, які відносяться до практики застосування медичних технологій для вибору статі нащадків (зокрема, ВОЗ 2019 Health professions Gender and Genetic). Сам термін включає перелік декількох методик: селекція ембріонів для переносу в матку та імплантації; виділення сперми; селективне переривання

²³³ (Montag M., van der Ven K. B., Rosing H., 2009).

вагітності²³⁴. Існують певні причини для провадження гендерної детермінації та селекції – наведено у табл. 3.5.

Таблиця 3.5 Тріада ключових причин гендерної детермінації та селекції *

Н.зп	Пояснення та обґрунтування причини
1	медичні причини - запобігання народження дитини, у якій є ризик Х-зчепленого генетичного захворювання. Ідентифіковано понад 200 рецесивних Х-зчеплених хромосомних захворювань, які вражають тільки гомозиготних чоловіків. У багатьох з них, пренатальний діагноз можливо встановити на підставі біохімічного, цито-генетичного або молекулярного дослідження клітин, отриманих у ембріона. Якщо виявлена патологія і стать ембріона визначена як чоловіча, жінці пропонується аборт. За умови визначення не ураженого ембріона, він підлягає переносу в матку жінки;
2	гендерний баланс дітей у родині, коли батьки роблять вибір на користь дитині певної статі у випадку наявності вже дитини (дітей) іншої статі;
3	надання переваг для дітей конкретної статі, наприклад, чоловічої, що обумовлено гендерними культурними, економічними, соціальними та іншої природи уподобаннями.

Джерело * Систематизовано у табличному вигляді авторами даного дослідження

Існують технології гендерної селекції різного рівня, які засновані на створенні, ще у 70-тих роках пренатальних діагностичних методик, таких як: ультразвукове дослідження, біопсія хоріона плода, каріотипування фетальних клітин, отриманих при амніоцентезі, що зробили реальністю визначення статі плода в постімплантаційний період, до пологів. Ці методики детермінації статі плода є найбільш популярними у наш час і, як правило, створюють підставу для селективного аборт.

Пізніше, з розвитком методології екстракорпорального запліднення, вже з'явилася можливість визначати стать ембріона ще до переносу в матку. Методики преімплантаційного діагнозу стали основою детермінації статі ембріона на стадії після фертилізації, але, ще до переносу в матку. Практика детермінації

²³⁴ (Handyside A. H., Kontogianni E. H., Hardy K., Winston R. M., 1990).

статі плода за допомогою преімплантаційної діагностики, первинно, використовувалась особами, які бажали запобігти народження дітей із Х-зчепленим успадкуванням. Наприклад, 50,0% хлопчиків, народжених від матері, яка є носієм гемофілії, будуть мати цю патологію. Для того, щоб не передати нащадкам цю патологію, окремі жінки з ризиком гемофілії, при проведенні процедури екстракорпорального запліднення, не дають згоду на перенесення до матки ембріона чоловічої статі.

Найбільш ефективним методом визначення статі вважається сперм-сортувальна процедура, що проводиться ще до зачаття (the microsort method)²³⁵. Принцип цього неінвазивного методу полягає у тому, що велика Х- хромосома містить на 2.8% більше ДНК, ніж тендітна Y- хромосома. Процедура проводиться наступним чином:

сперму отримують від потенційного батька, її обробляють флуоресцентним забарвленням та пропускають через світовий детектор, який сортує сперму, в залежності від інтенсивності світла, і, відповідно, відокремлює зразки, що містять Х-сперму – від Y-сперми. У подальшому, необхідну сперму можна використовувати і для штучного запліднення в матку жінки (artificial insemination) або ж – використати за допомогою екстракорпорального запліднення (in vitro fertilization). Застосовується, у наш час, для вказаних цілей також і проточна цитометрія.

Більш признаним, наразі, є метод вибору статі дитини, що полягає у застосування методик преімплантаційного діагнозу, які доступні, у наш час, клінікам, які спеціалізуються в галузі допоміжних репродуктивних технологій. Так, зокрема, при маніпуляції in vitro fertilization з участю яйцеклітин і сперми батьків, в лабораторних умовах штучно утворюються ембріони, а через три дні вилучаються клітини з кожного ембріона, в яких досліджуються хромосоми²³⁶.

Надалі, відокремлюються ембріони з Y хромосомою від тих, що не мають Y хромосоми. І, вже, у матку жінки здійснюється трансфер лише ембріона бажаної статі. Незважаючи на те, що ця

²³⁵ (Jones R. E., Lopez K. H., 2014).

²³⁶ (Jones R. E., Lopez K. H., 2014).

методика надає 100,0% гарантію, однак, вона більш інвазивна, дорога і має протиріччя, у порівнянні з сперм-сортувальною технікою.

З цього, виникає питання: чому батьки бажають мати дітей певної статі?

По-перше, головною причиною є запобігання хвороб, які мають гендерне сполучення, частіше, це спостерігається у хлопчиків. По-друге, батьки бажають мати баланс дітей у родині, або надають перевагу дітям конкретної статі. Можливість селекції статі дітей надає змогу контролювати розмір родини, наприклад, при наявності трьох синів, за допомогою техніки селекції статі, батьки можуть народити дочку, як останню дитину, замість повторних вагітностей, які завершуються, зазвичай, народженням синів. Окремі батьки висловлюють думку, що селекція статі є першим поступом для «створення дитини» з характерними рисами – тобто, високий індекс інтелектуальності, музикальні здібності, спортивні досягнення та інше²³⁷. Але, слід брати до уваги, що висока вартість цих технологій обмежує їхнє застосування у практичній медицині. У зв'язку з тим, що селекція за статтю передбачає надання переваги одній статі перед іншою, це викликає безліч етичних, правових та соціальних питань, які, наразі, виступають на перший план.

Дискусію викликають етичні питання стосовно типу та терміну проведення селекції за статтю, на якій стадії це відбувається – у спермі, ембріоні і, навіть, плоді. Незважаючи на те, що визначення статі, ще до зачаття, не призведе до пошкодження ембріона або плода, ці процедури також піднімають і обумовлюють важливі етичні питання, які пов'язані з гендерною дискримінацією за рахунок надання переваг нащадкам певної статі в якості першої дитини або цілеспрямованого вибору статі нащадку взагалі.

Звернемо увагу на повідомлення із США, де дозволено проводити гендерну селекцію сперми для медичних цілей, а також – для балансу дітей у родині. Так, серед сімейних пар, які скористались послугами такого сервісу, 90,0% пар

²³⁷ (Jones R. E., Lopez K. H., 2014).

сповістили про свої наміри балансу в родині і 89,0% з них, в якості першої дитини в сім'ї – забажали дівчинку²³⁸.

Особливо актуальним у цій площині є моральний та легальний погляд на гендерний вибір із не медичних причин, принципіві наслідки якого призводять до порушення природного співвідношення і, як результат, до гендерного дисбалансу. Так, у певних країнах (це, зокрема, Індія та Китай) особи чоловічої статі мають суттєві переваги перед жінками у соціальних та економічних застосавах, тому, й були спроби щодо застосування досягнень медицини для селективного вибору нащадків. Разом із тим, підхід штучного недоречного контролю над характеристиками дітей призведе до створення психологічних порушень у нащадків, вибраних за допомогою технологій, що здійснюють селекцію статі.

У зв'язку з цим, влада Індії, вже у 1994 році, видала акт під орудою медичного суспільства «Diagnostic Techniques (Regulation and Prevention of Misuse)», в якому були введені певні обмеження для застосування пренатального діагнозу для окремих уроджених станів і, відтак, було заборонено використовувати цю методологію для детермінації статі плода.

Поряд із цим, зазначимо, що у Німеччині було проведено дослідження репрезентативної вибірки популяції, представленою 1094 чоловіками та жінками 18-45 років, у яких, шляхом опитування, визначали їх гендерні уподобання відносно дітей та імовірну їх згоду або відмову від проведення селекції сперми за допомогою проточної цитометрії з подальшою внутрішньоматковою інсемінацією²³⁹. Так, зокрема, 58,0% респондентів відповіли, що їх не турбує стать їхніх дітей, 30,0% – бажали мати рівну кількість синів та дочок, 4,0% – надали перевагу синам, 3,0% – дочкам, 1,0% – лише синам, 1,0% – лише дочкам. У той же час, 75,6% респондентів заявили, що не мають гендерних переваг, 14,2% – захотіли мати першою дитиною хлопчика, 10,1% – дівчинку. А, 6,0% респондентів – позитивно оцінили здатність селекції пола до зачаття, 92,0% – взагалі, не сприйняли ці можливості.

²³⁸ (Jones R. E., Lopez K. H., 2014).

²³⁹ (Dahl E., Beutel M., Brosig B., Hinsch K. D., 2003).

Відтак, навіть, при гіпотетичному розгляді медичної доступності селекції пола, 90,0% опитаних – не бажали використовувати цю технологію. З цього, автори роблять висновок про те, що новітні технології селекції пола мало ймовірно призведуть у Німеччині до певного імбалансу статі.

У науковій праці з Пакистану надано спробу оцінити відношення жінок із сільської місцевості до абортів, спричиненого гендерними уподобаннями, відповідно до історичних традицій²⁴⁰. Учасниками дослідження були жінки, які повинні були знецінювати свій плід жіночої статі внаслідок примусових дій. На підставі етнографічних спостережень із застосуванням інтерв'ю, групових співбесід 85 випадків і було встановлено відношення жінок до знецінення дочок по відношенню до синів внаслідок селективного аборту. Ці дані засвідчили зменшення автономної парадигми у феміністичному напрямку в результаті втрати жінками індивідуальної ідентичності в сімейній сфері. І, на додаток, соціокультурна легімітизація, внаслідок існування патріархального режиму, спонукає жінок робити вибір між автономією та репродуктивним вибором. Результати цього дослідження демонструють гендерну обумовлену дискримінацію жінок, що проявляється в порушенні спроможності жінок робити свій власний вибір щодо репродуктивної поведінки. У статті також порушується важливе питання стосовно того, яким чином зробити легальним селективний гендерний аборт із урахуванням законних дій із боку батьків, а також матерів із порозумінням медичних положень, закону, традицій країн, нових біотехнологічних розробок. Це дослідження також може спонукати до розробки нової системи контролю щодо існування фактів репродуктивного насильства з етнічних причин по відношенню до вразливої частини популяції.

Поряд із цим, у дослідженні вчених подається критичний аналіз дискурсу публічних дебатів стосовно селекції статі. Зокрема, в Австралії – там, за період з 2008 по 2014 роки, що співпадає з виданням у 2007 році – надано рекомендацій із етики національної ради здоров'я та медичних досліджень, відповідно,

²⁴⁰ (Sattar T., Ahmad S., Zakar R. et al., 2019).

до використання допоміжних репродуктивних технологій у клінічній практиці і наукових розробках²⁴¹. Підкреслюється значна дискусія в публічних виданнях стосовно етики преімплантаційного генетичного діагнозу та гендерної селекції, легітимності репродуктивного вибору, спектру наукового контролю, регуляції владою допоміжних репродуктивних технологій, значення індивідуальної свободи та запобігання статевої дискримінації.

Проте, соціальний дородовий вибір пола дитини заборонено у більшості країн, оскільки, це призведе до дискримінації людини залежно від гендерних характеристик. Масштабні моральні дебати виникають при розгляді новітніх технологій щодо застосуванням мікрорідинних чіпів із метою не медичної гендерної селекції²⁴². Звертається увага на необхідність нових технологій, які змінюють медичну практику, а також, одночасно, на подальше поглиблення етичних розглядів сприйняття і оцінки концепції дизайну, корисності та менеджменту методик сортування сперми з фокусом на змістовність визначення у цьому контексті поняття «користь-шкода».

При цьому, зазначимо, що у постанові «Селекція статі та преімплантаційний генетичний діагноз», яка видана під егідою етичного комітету Американського товариства з репродуктивної медицини, підкреслюється таке: преімплантаційний генетичний діагноз для вибору статі не потрібно широко застосовувати, оскільки, такий підхід призведе до ризику непередбаченого гендерного упередження, соціальної шкоди, а також до неправомірного перерозподілу фінансових ресурсів, таких необхідних для першочергових медичних потреб. Тож, застосування цих методик правомірним є лише в межах приватних установ²⁴³.

Отже, на лікаря-генетика та репродуктолога накладається велика відповідальність, як консультантів, при вирішенні питання щодо трансферу ембріона до матки жінки²⁴⁴. У цілому, цей процес повинно розглядати як моральну проблему, пов'язану

²⁴¹ (Whittaker A., 2015).

²⁴² (Kudina O., 2019).

²⁴³ (Savulescu J., Dahl E., 2000, Dahl E., 2015).

²⁴⁴ (Ehrich K., Williams C., Bobbie Farsides B. et al., 2007).

з соціальними викликами; системний контроль такого явища, як вибір статі плода з огляду на підтримку автономного вибору пари/ жінки, бажанням бути «нормальними батьками», проявляти турботу про майбутнє дитини, ніж задовольняти свої власні уподобання. При цьому, можливою є підтримка рішення батьків, за умови, якщо селекція статі заподіяна з метою попередження народження хворої дитини.

Разом із тим, слід зважати і на те, що спеціалісти, які приймають участь у веденні репродуктивного процесу, при наявності декількох ембріонів, також вирішують етичні питання, якому ембріону надати перевагу з метою імплантації, для того щоб розвивався «здоровий плод». У такому клінічному сценарію приймається до уваги якість та генетичний статус ембріона, як застава успішної вагітності, що повинно домінувати над етнічними уподобаннями вибору статі. Завдання консультанта полягає в умінні донести до пари/ жінки інформацію про ризики, пов'язані з певною статтю, можливою інвалідністю майбутньої народженої дитини, з застосуванням зрозумілих та переконливих термінів. У співбесіді, до того ж, необхідним є: баланс між клінічною інформацією та побажаннями батьків, детальне пояснення щодо необхідності дотримуватися медичних показань після проведення преімплантаційної діагностики і, у тому числі, стосовно загроз по відношенні до ембріона конкретної статі. Такий підхід є запорукою збереження індивідуального репродуктивного вибору на підставі зваженого порозуміння.

Суттєве значення для вирішення цих дискусійних питань має генетичне консультування, при якому, в умовах спільної комунікації лікаря з пацієнтом, а також і членами його родини, слід вирішити найбільш болючі питання репродуктивної практики, здоров'я пробанда і його дітей, з наданням права автономного зваженого вибору та урахуванням правових положень.

З огляду на впровадження генетичного тестування, відбувається критичне осмислення цих, відносно нових, у клінічному сенсі, напрямків, що, закономірно, викликають дебати: за («pros») чи проти («cons») застосування таких методик медико-генетичного діагнозу.

Аргументи щодо обґрунтованості "за" застосування цих методик полягають у наступному: генетичні тести здатні встановити діагноз, ідентифікувати людей із високим ризиком спадкового захворювання, дозволяють родинам запобігти успадкуванню тяжких захворювань, передбачають перебіг вагітності та її завершення, можливі ускладнення, готують жінку/ пару до народження хворої дитини в разі виявлення патології, допомагають визначитися з подовженням або припиненням вагітності.

Аргументи "проти" такі: генетичні тести створюють неналежний психологічний дистрес, дискримінацію з боку роботодавців та страхових компаній, в окремих випадках порушується конфіденційність і приватне життя.

Позначимо наступне: при проведенні анонімного соціологічного опитування лікарів-генетиків України у 2018 році було встановлено: лише $6,0 \pm 3,4\%$ лікарів-генетиків етично допускали соціальну селекцію плода за статтю та $76,0 \pm 6,0\%$ – взагалі, не допускали. Це дозволяє зробити висновок про те, що гендерна дискримінація не є характерною для респондентів, серед яких проводилося таке дослідження. Тож, у прийнятті такого рішення завжди слід балансувати на межі етики деонтології та репродуктивної свободи²⁴⁵.

Попри широкі етичні дебати стосовно соціальної селекції статі, окремі сім'ї можуть мати і мають вагомі для цього підстави, які обумовлені релігійними, культурними чи іншими факторами. Але, у міжнародному нормативному документі, зокрема, у «Конвенція про захист прав і гідності людини та біомедицину у зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини і біомедицини» (1997 р.) – категорично наголошується про заборону вибору статі. При цьому, визнає, що: *«не допускається застосування допоміжних репродуктивних технологій із метою вибору певної статі майбутньої дитини, за виключенням випадків, коли це виконується задля попередження успадкування майбутньою дитиною хвороби, пов'язаною із статтю»*.

²⁴⁵ (Микитенко Д. О., Бадюк В. М., Микитенко В. В., 2018).

Таким чином, вважаємо за доцільне зазначити: автори дотримуються переконання про те, що медична генетика має більш масштабний потенціал щодо реалізації перспективних напрямків цілеорієнтованого розвитку і поширення. Останні саме і мають найбільш суттєве значення для клінічної практики. При проведенні досліджень у медичній генетиці, різного ступеня складності, необхідною умовою є, у першу чергу, дотримання етичних та правових норм, заснованих на принципах конфіденційності, процесуальної справедливості, відсутності дискримінації за медичними показаннями.

Перелік використаних джерел до Розділу III

1. Билиця А. Я. Актуальні проблеми виправданого ризику в медицині. Університетські наукові записки. Часопис Івано-Франківськ. ун-ту права імені Короля Данила Галицького. 2010; №2: 70–80.
2. Гревцова Р. Ю. Інформована згода на медичне втручання: юридичні аспекти отримання і оформлення. Управління закладом охорони здоров'я. 2007; № 3: 12-17.
3. Драган В. В., Меднис Д. Ю. //Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2011; Т.1. № 2: 89–97.
4. Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 № 2801-ХІІ (Електронний ресурс) Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua>.
5. Ковалева О. Н., Лесовой В. Н., Амбросова Т. Н. и др. Биоэтические аспекты клинической практики и научных исследований. Харьков: Торнадо; 2006; 39-46.
6. Ковальова О. М., Лісовий В. М., Амбросова Т. М. та інші. Основи біоетики та біобезпеки: підручник К.: ВСВ «Медицина»; 2016; 23-31.
7. Ковальова О. М., Лісовий В. М., Амбросова Т. М. та інші. Основи біоетики та біобезпеки: підручник. – К.: ВСВ «Медицина»; 2016; 67-71.
8. Ковальова О. М., Лісовий В. М., Амбросова Т. М. та інші. Основи біоетики та біобезпеки: підручник – К.: ВСВ «Медицина»; 2016; 99 - 101.
9. Ковальова О. М., Сафаргаліна-Корнілова Н. А., Герасімчук Н. М.: підручник – Деонтологія в медицині. – К.: ВСВ «Медицина»; 2015; 56- 70.

10. Конвенції про захист прав і гідності людини та біомедицину в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини і біомедицини (Ов'єдо, 1997 р.).
11. Лісовий В. М., М'ясоєдов В. В., Ковальова О. М. Біоетичні принципи випробувань лікарських засобів. Харків: ХНМУ 2012; 39-47
12. Мавропуло Т. К. Уроджені порушення метаболізму у новонароджених – необхідність скринінгу // Семейная медицина. 2014; № 6 (56): 147 – 150.
13. Микитенко Д. О., Бадюк В. М., Микитенко В. В. Деонтологічні питання медико-генетичного консультування у контексті соціально-економічної моделі розвитку України// Економіка і право охорони здоров'я. – 2019; № 1 (9): С. 17 – 27.
14. Міністерство охорони здоров'я України. Академія наук Наказ N 641/84 від 31.12.2003 р.
15. Наказ МОЗ України від 14.02.2012 р. № 110 (Електронний ресурс). – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0661-12>).
16. Незалежна Україна в координатах сталого розвитку: [монографія] / [Д. О. Микитенко, Ю. Б. Порохнявий, В. В. Микитенко, С. М. Шкарлет, В. Ю. Худолей, І. М. Крейдич та інші]. – 2-ге вид., переробл. і доповн. – Чернігів: ЧНТУ, 2019. – 770 с. – ISBN 978-617-7571-46-8.
17. Сізінцова Ю. Ю. Інформована згода на медичне втручання: юридичний захист пацієнтів і медичних працівників. Informed consent to medical intervention: legal protection for patients and health professionals Науковий вісник Ужгородського національного університету. 2013; Серія ПРАВО. Випуск 23. Частина I. Том 1: с 266-269.
18. Стеценко С. Г., Стеценко В. Ю., Сенюта І. Я. Медичне право України; Підручник. Всеукраїнська асоціація видавців «Правова єдність»; 2008: 507 с.
19. American College of Medical Genetics and Genomics Statement. 2017.
20. Стасенко Т. Генетика репродукції: сучасні можливості та перспективи розвитку в Україні Український медичний часопис. 2017;
21. Стеценко С. Г. Медичне право України: підручник / С. Г. Стеценко.

22. American College of Medical Genetics and Genomics Statement. 2017. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 640: cell-free DNA screening for fetal aneuploidy *Obstet Gynecol.* 2015;126:e31-e37.
23. Andersson P. L., Peters n A., Graff C. et al. Ethical aspects of a predictive test for Huntington's Disease: A long term perspective. *Nurs Ethics.* 2016; 23(5):565-575.
24. Alldred S. K., Takwoingi Y. Guo B. et al. First trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (11):CD011975.
25. Asscher E., Koops Y. The right not to know and preimplantation genetic diagnosis for Huntington's disease *J Med Ethics.* 2010;. 36: 30-33.
26. Beauchamp T. L., Childress JF. Principles of biomedical ethics. 4th ed. New York: Oxford University Press;1994.
27. Beecher H. K. Ethics and clinical research *N Engl J Med.* 1966;. 16; 27424: 1354 - 1360.
28. Bernal R. M. L., Bejarano R. J. B. Is Genetic Counseling a Form of Eugenics? *Rev. Cienc. Salud.* 2018; Mol.16 (1): 10-26.
29. Berry SA. Newborn screening *Clin Perinatol.* 2015; 42:441-453.
30. Biesecker B. B. Goals of genetic counseling *Clin. Genet.* 2001; 60: 323 - 330.
31. Biesecker L. G. Green R. C. Diagnostic clinical genome and exome sequencing *N Engl J Med.* 2014;370: 2418-2425.
32. Botkin J. R., Rothwell E. Whole genome sequencing and newborn screening *Curr Genet Med Rep.* 2016; 4(1):1-6.
33. Chen R., Mias G.I., Li-Pook-Than J. et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes *Cell.* 2012; 148(6):1293-307.
34. Chen H. F., Chen S. U., Ma G. C. et al. Preimplantation genetic diagnosis and screening: Current status and future challenges *Journal of the Formosan Medical Association* 2018; V. 117, Issue 2: 94-100.
35. Cirino A. L., Harris S., Lakdawala N. K, et al. Role of Genetic Testing in Inherited Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol.* 2017; 1;2 (10):1153-1160.
36. Clarke A. J., Wallegren-Pettersson C. 2019. Prenatal diagnosis, prenatal screening and disability. Ethics in genetic counseling *Journal of Communiti Genetic.* 2019; V.10, Issue 1: p. 3-33.

37. Council of Europe Committee of Ministers recommendation. On prenatal genetic screening, prenatal genetic diagnosis and associated genetic counselling 21 June 1990.
38. Dahl E. Sex Selection and Preimplantation Genetic Diagnosis In Helga Kuhse., Udo Schüklenk (eds.), *Bioethics: An Anthology*. Blackwell. 2015: 141-143.
39. Dahl E., Beutel M., Brosig B., Hinsch K. D. Preconception sex selection for non-medical reasons: a representative survey from Germany *Hum Reprod*. 2003; 18(10): 2231-2234.
40. de die-Smulders C. E., de Wert G. M., Liebaers I. et al. Reproductive options for prospective parents in families with Huntington's disease: clinical, psychological and ethical reflections. 2013; 19(3): 304-315).
41. de Jong A., Dondorp W. J., Christine E. M. et al. Non-invasive prenatal testing: ethical issues explored *Eur J Hum Genet*. 2010; 18(3): 272–277.
42. de Jong A., Maya I., van Lith J. M. Prenatal screening: current practice, new developments, ethical challenges. *Bioethics*. 2015; 29(1): 1-8.
43. Dhondt J-L. Expanded newborn screening: social and ethical issues. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33: 211–217.
44. Ehmann P., Lantos J. D. Ethical issues with testing and treatment for Krabbe disease *Dev Med Child Neurol*. 2019; 61(12):1358-1361.
45. Ehrich K., Williams C., Bobbie Farsides B. et al. Choosing embryos: ethical complexity and relational autonomy in staff accounts of PGD *Sociol Health Illn*. 2007; 29(7): 1091–1106.
46. Flory J., Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review *JAMA*. 2004; 292 13: 1593- 1601.
47. Framework for Responsible Sharing of Genomic and Health-Related Data, 2014.
48. Friedman J. M., Cornel M. C., Goldenberg A., Lister K. J., Sénécal K., Vears D., and the Global Alliance for Genomics and Health Regulatory and Ethics Working Group Paediatric Task Team *BMC Med Genomics*. 2017; 10: 9.
49. Gil M. M., Quezada M. S., Revello R. et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: Updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45: 249-266.
50. Gillon R. Is there a 'new ethics of abortion'. *J Med Ethics*. 2001; 27: ii5–ii9.

51. González-Melado F. J., Di Pietro ML. Noninvasive prenatal genetic diagnosis: a bioethical reflection on the use of noninvasive prenatal diagnosis from the analysis of nucleic acids present in maternal peripheral blood. *Cuad Bioet.* 2011; 22(74): 49-75.
52. 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): 768-70.
53. Hill M., Barrett A., Mahesh Choolani M. et al. Has noninvasive prenatal testing impacted termination of pregnancy and live birth rates of infants with Down syndrome? *Prenatal Diagnosis.* 2017; 37: 1281–1290.
54. Hines K. A., Veach P. M., LeRoy B. S. Genetic counselors' perceived responsibilities regarding reproductive issues for patients at risk for Huntington disease. *J Genet Couns.* 2010;19(2): 131-147.
55. Hoffman G. F., Zschocke J. *Inherited Meabolic Diseases. A Clinical Approach* 2017; 571 p.
56. Hofmann B. Incidental findings of uncertain significance: To know or not to know - that is not the question *BMC Med Ethics.* 2016; 17: 13.
57. Holman M. A., Quillin J., York T.P. et al. The Changing Age of Individuals Seeking Presymptomatic Genetic Testing for Huntington Disease. *J Genet Couns.* 2018; 27(5): 1157-1166.
58. Hrevtsova R. Y. *Informed Consent and Informed Refusal A Developing Country Perspective.* R.G. Beran (ed.), *Legal and Forensic Medicine*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013; 927 p.
59. Husted J. *Autonomy and a right not to know.* In: Chadwick R, Levitt M, Shickle D, editors. *The right to know and the right not to know.* 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014: 24–37.
60. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *J Med Genet* 1994; 31: 555– 559.
61. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology* 1994; 44 (8): 1533– 1536.
62. James C. A., Hadley D. W., Holzman N. A., et al. How does the mode of inheritance of a genetic condition influence families? A

- study of guilt, blame, stigma, and understanding of inheritance and reproductive risk in families with X-linked and autosomal recessive diseases. *Genet. Med* 2006.; 8 (4): 2349.
63. Jones R. E., Lopez K. H. *Gamete Transport and Fertilization Human Reproductive Biology (Fourth Edition)* 2014: 159-173.
 64. José Simon Camelo, Jr. From expanded neonatal screening to the post-genomic era *Revista Paulista de Pediatria* 2017 Jul-Sep; 35(3): 240–241.
 65. Kazemi M., Salehi M., Kheirollahi M. Down syndrome: Current status, challenges and future perspectives. *Int J Mol Cell Med.* 2016; 5(3): 125–33.
 66. Keenan F. K., Simpson S. A., Miedzybrodzka Z. et al. How do partners find out about the risk of Huntington's disease in couple relationships? *J Genet Couns.* 2013; 22(3):336-344.
 67. Kemper A. R., Knapp A. A., Green N. S. et al. , Weighing the evidence for newborn screening for early-infantile Krabbe disease. *Genet Med.* 2010; 12(9): 539-43.
 68. Kessels S. J. M., Carter D., Ellery B.. et al. Prenatal genetic testing for cystic fibrosis: a systematic review of clinical effectiveness and an ethics review. *Genet Med.* 2020 Feb;22(2):258-267.
 69. Knoppers B. M. Framework for responsible sharing of genomic and health-related data *Hugo J.* 2014; 8(1): 3.
 70. Konkle B. K., Huston H., Fletcher S. N. *GeneReviews Advanced.* 2017
 71. Kovalyova O. *Medical Ethics, Kharkov.* 200;. 79-83
 72. Kudina O . Accounting for the Moral Significance of Technology: Revisiting the Case of Non-Medical Sex Selection. *J Bioeth Inq.* 2019;16(1): 75-85.
 73. Lantos J.D. Ethical and Psychosocial Issues in Whole Genome Sequencing (WGS) for Newborns *Pediatrics* 2019; 143 (Supplement 1):1-5.
 74. MacLeod R., Tibben A., Frontali M. et al. Recommendations for the Predictive Genetic Test in Huntington's Disease, *Clinical Genetics An International Journal of Genetics, Molecular and Personalized Medicine* 2013; V. 83, Issue: 221-231
 75. Matern D, Gavrilov D, Oglesbee D., et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Semin Perinatol.* 2015;39:206–216.
 76. Minear M. A., Alessi S., Allyse M. Noninvasive prenatal genetic testing: Current and emerging ethical, legal, and social issues. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2015;16: 369-398.

77. Montag M., van der Ven K., B. Rosing H. Polar body biopsy: a viable alternative to preimplantation genetic diagnosis and screening *Reproductive BioMedicine* 2009; V. 18, Supplement 1: 6-12.
78. Nance MA. Genetic counseling and testing for Huntington's disease: A historical review *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2017;174(1):75-92.
79. Parker M., Lucassen A. Using a genetic test result in the care of family members: how does the duty of confidentiality apply? *European Journal of Human Genetics* 2018; V. 26: 955–959.
80. Pergament D, Ilijic K. The legal past, present and future of prenatal genetic testing: professional liability and other legal challenges affecting patient access to services. *J Clin Med.* 2014; 3:1437–1465.
81. Plass A. M. K., G. van El C., Pieters T. et al. Neonatal Screening for Treatable and Untreatable Disorders: Prospective Parents' Opinions *Pediatrics* 2010; 125 (1): e99-e106.
82. Poli M., Girardi L, Fabiani M. et al. Past, Present, and Future Strategies for Enhanced Assessment of Embryo's Genome and Reproductive Competence in Women of Advanced Reproductive Age *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 154.
83. Quaid K. A. Genetic testing for Huntington disease. *Handb Clin Neurol.* 2017; 144:113-126.
84. Reich W. T. *Encyclopedia of Bioethics*, 1978.
85. Resta R. Complicated shadows: a critique of autonomy in genetic counseling. In: Leroy B., Veach P., Bartels D.M. editors. *Genetic counseling practice: advanced concepts and skills.* New Jersey: Wiley-Blackwell; 2010: 22.
86. Riggs E. R., Azzariti D. R., Niehaus A. Development of a consent resource for genomic data sharing in the clinical setting. *Clinical Genome Resource Education Working Group/ Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics.* 2018, 21(1): 81 – 88.
87. Robertson J. A. Extending preimplantation genetic diagnosis: the ethical debate: Ethical issues in new uses of preimplantation genetic diagnosis *Human Reproduction.* 2003; V. 18, Issue 3: 465–471.
88. Robins Wahlin T. B.. To know or not to know: a review of behaviour and suicidal ideation in preclinical Huntington's disease. *Patient Educ Couns.* 2007; 65(3): 279 – 87.

89. Robson S. J., Hui L. National decline in invasive prenatal diagnostic procedures in association with uptake of combined first trimester and cell-free DNA aneuploidy screening. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2015;55: 507-510.
90. Sattar T., Ahmad S. Zakar R et al. Watering the Plant in Another's Courtyard: An Ethnographic Exploration of Daughters' Devaluation Through Sex-Selected Abortions Among the Rural Married Females in South Punjab, Pakistan. *J Interpers Violence.* 2018 Aug 3;886260518791598. doi: 10.1177/0886260518791598.
91. Sauer M. V. Principles of Oocytes and Embryo Donation 2013. Springer-Verlag London – P. 413.
92. Sauer M. V. Oocyte donation for assisted reproduction 2019; Up to Date.
93. Savulescu J., Dahl E. Sex selection and preimplantation diagnosis: a response to the Ethics Committee of the American Society of Reproductive Medicine. *Hum Reprod.* 2000;15(9): 1879 – 80.
94. Shahmirzadi L, Chao EC, Palmaer E, et al.. Patient decisions for disclosure of secondary findings among the first 200 individuals undergoing clinical diagnostic exome sequencing. *Genet Med.* 2014;16: 395–399.
95. Simon N. J., Richardson J., Ahmad A. et al. Health utilities and parental quality of life effects for three rare conditions tested in newborns. *Journal of Patient-Reported Outcomes.* 2019 Jan 22;3(1):4.
96. Skirton H., Goldsmith H., Jackson L., et al. Quality in genetic counselling for presymptomatic testing — clinical guidelines for practice across the range of genetic conditions *Eur J Hum Genet.* 2013 Mar; 21(3): 256–260.
97. Solomon B. D., Hadley.D. W., Pineda-Alvarez D. E. et al; NISC Comparative Sequencing Program Incidental medical information in whole-exome sequencing. *Pediatrics.* 2012; 129(6).
98. Sparrow R. Imposing genetic diversity. *Am J Bioeth.* 2015;15: 2–7.
99. Spencer K. Screening for Down syndrome. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2014;244:41-47.
100. Tarini B. A., Goldenberg A. J. Ethical issues with newborn screening in the genomics era. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2012; 13: 381–393.
101. Theed T., Eccles F. J. R., Simpson J.. Understandings of psychological difficulties in people with the Huntington's disease

- gene and their expectations of psychological therapy. *Psychol Psychother.* 2018 Jun; 91(2): 216 – 231.
102. Tiller G. E., Kershberg H. B., Goff J. et al. Women's views and the impact of noninvasive prenatal testing on procedures in a managed care setting. *Prenat Diagn.* 2015; 35: 428-433.
103. Warsof S. L., Larion S., Abuhamad A. Z. Overview of the impact of noninvasive prenatal testing on diagnostic procedures. *Prenat Diagn.* 2015; 35: 972 – 979.
104. Wetzel H. H., Gehl C. R., Dellefave-Castillo L., Schiffman J. F., Shannon K. M. Huntington Study Group. Suicidal ideation in Huntington disease: the role of comorbidity. *Psychiatry Res.* 2011 Aug 15; 188(3): 372-6.
105. Whittaker A.. Media debates and 'ethical publicity' on social sex selection through preimplantation genetic diagnosis (PGD) technology in Australia. *Cult Health Sex.* 2015;17(8):962-76.
106. Wilcken B., Expanded newborn screening: reducing harm, assessing benefit. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33 (suppl 2):S205–S210.
107. Wilson J, Jungner G. Geneva: World Health Organization; 1968.
108. World Medical Association. Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects Revised October 19, 2013. www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects. Accessed August 17, 2017.
109. Vasquez R. J., Ochsner J. Bioethics In Practice: Understanding Understood Consent Winter; 2017; 17(4): 317–318.
110. Venter, J. C., et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304–1351.
111. Yang, M., Kim J-W. Principles of Genetic Counseling in the Era of Next-Generation Sequencing. *Ann Lab Med.* 2018 Jul; 38(4): 291–295.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

альфа-ФП	альфа фетопротеїн
бета-ХГ	бета-субодиниця хоріонічного гонадотропіну
ВВР	вроджені вади розвитку
ДНК	дезоксірібонуклеїнова кислота
ДРТ	допоміжні репродуктивні технології
ПГГ	порівняльна геномна гібридизація
ПГД	преімплантаційна генетична діагностика
ПГТ	преімплантаційне генетичне тестування
ПГТ-А	преімплантаційне генетичне тестування анеуплоїдій
ПГТ-М	структурних хромосомних аномалій у парносіїв моногенних дефектів
ПГТ-SR	структурних хромосомних аномалій у парносіїв збалансованих хромосомних перебудов
РНК	рібонуклеїнова кислота
УЗД	ультразвукове дослідження
FISH	fluorescence in situ hybridization, флюоресцентна гібридизація in situ
PAPP-A	pregnancy associated plasma protein-A протеїн-А, асоційований з вагітністю

ПІСЛЯМОВА

Соціально-економічний статус держави, добробут її громадян в значній мірі залежить від наукового та технологічного рівня медицини. Серед науково-практичних напрямків в останні роки пріоритетне значення набуває така галузь, як генетики людини.

Наразі, ми є свідками стрімкого розвитку у всьому світі генетики, яка збагатилась глибинним доменом знань, що включає геноміку, епігеноміку, транскриптоміку, протеоміку і метаболоміку, що трансформувалось в вирішення актуальних практичних проблем.

З цього, постало, все сильніше й актуальніше, запитання щодо готовності системи медичної генетики України у нових умовах соціальних та біоетичних викликів і ризиків сталому розвитку, насамперед, у площинах щодо врахування моральних та правових принципів запровадження базових принципів техноглобалізму при розширенні міжнародного обміну науковими досягненнями і переходу на сучасний інноваційний уклад щодо забезпечення життєдіяльності та охорони здоров'я.

Визнавши важливість і пріоритетність еволюції сучасної медичної сфери України, авторами проведено міждисциплінарне науково-прикладне дослідження та усвідомлено не лише консолідуючу й регулюючу роль державного управління сучасною системою охорони здоров'я, а й, особливо, нагальність визначення та формулювання об'єктивних медичних і етичних аспектів провадження генетичного тестування та консультування.

Тож, з цією метою, дослідниками виконано комплексне узагальнення результатів фахово-наукових розробок у площині: системного аналізу видатних досягнень у біології та медичній генетиці; розкриття сучасних методів, які використовуються у медичній генетиці; формалізації елементів існуючої системи класифікації спадкових хвороб. Поряд із цим, здійснено аналітичне опрацювання інформаційних матеріалів та дослідно-прикладних результатів, основних параметрів розвитку і застосування провідної методології у практиці пренатального та преімплантаційного генетичного тестування. Це дозволило сформулювати, обґрунтувати та репрезентувати низку інваріантних, найбільш плідних, методологічних засад впровадження пренатального генетичного тестування та преімплантаційної генетичної діагностики і скринінгу.

Маємо звернути увагу і на те, що нині етичний фактор впливу на процеси національного відтворення усе більше інтегрується з діяльністю, яка має місце в усіх сферах пренатального генетичного консультування у контексті забезпечення високого рівня якості нашого життя населення. Його і розглядаємо, власне, як важливий антикризовий компонент демографічної регенерації в країні. Наголошуємо і на тому, що не менш важливим аспектом у покращенні демографічної ситуації в Україні, у цілому, та суттєвого зниження рівня дестабілізаційного стресу на теренах нашої держави, зокрема – є ініціювання процесів трансформації менталітету медиків і суспільної свідомості, загалом, за урахування психологічних та соціальних факторів саме у питаннях реалізації пренатальної гендерної селекції.

Доцільним є підкреслити, що медична генетика характеризується багатовекторною спрямованістю з залученням мультидисциплінарної команди фахівців – генетиків, репродуктологів, акушерів, неонатологів, педіатрів, терапевтів, невропатологів, психіатрів, дерматологів, офтальмологів та інших. При виконанні своїх професійних обов'язків вони повинні вирішувати безліч етичних питань. деякі з яких, не мають однозначної відповіді та не вирішені і до нашого часу. Тому, надзвичайне велике значення має підвищення рівня генетичних знань, які постійно оновлюються, удосконалюються, доповнюються, у поєднанні з покращанням біоетичної культури спільноти на всіх рівнях, починаючи від широких верств населення, базового рівня студентів закладів вищої медичної освіти, узагальнених положень – для сімейних лікарів, специфічних концептуальних правил – відповідно до конкретної спеціальності.

Імплементация етичних та правових стратегій у медичну генетику за наслідками активізації провадження технологій генетичного тестування з урахуванням принципів моральності, визначених чіткими вимогами сучасної біоетики, є реальним продуктивним надбанням у сфері охорони здоров'я населення. А, вказане, спроможне забезпечити появу новітньої природи ресурсів, резервів і можливостей медичної генетики у контексті створення й генерування неординарних системних умов задля виникнення новочасної ситуації у сталому розвитку українського суспільства та нації.

НАУКОВЕ ВИДАННЯ

КОВАЛЬОВА О. М., МИКИТЕНКО Д. О.

**МЕДИЧНІ ТА ЕТИЧНІ АСПЕКТИ
ГЕНЕТИЧНОГО ТЕСТУВАННЯ
І КОНСУЛЬТУВАННЯ**

МОНОГРАФІЯ

ISBN 978-617-7783-84-7

Науковий редактор: д.е.н., проф. Микитенко В. В.
Комп'ютерна верстка та технічне оформлення: Вишемирська С. В.
Видавництво: Книжкове видавництво ФОП Вишемирський В.С.
Міжнародний науково-технічний університет
імені академіка Юрія Бугая,
Харківський національний медичний університет

Подано до друку 01.06.2020. Підписано до друку 05.06.2020.
Ум. друк. арк. 15,63, обл.-вид. арк. 16,81. Наклад 300 екз.
Формат 60X84/16. Папір офсетний.
Замовлення 1482.

Книжкове видавництво ФОП Вишемирський В.С.
Свідоцтво про внесення до державного реєстру
суб'єктів видавничої справи: серія ХС № 48 від 14.04.2005 р.,
видано Управлінням у справах преси та інформації
73000, Україна, м. Херсон, вул. Соборна, 2.
Тел. (050) 133-10-13, (050) 514-67-88
e-mail: printvvs@gmail.com.