

Если «пробирка» не идет на фермы...

Виктор МАДИСОН

Любовь МАДИСОН, кандидаты биологических наук

Лаборатория репродуктивных технологий ООО «Чебомилк»

Техника производства и пересадки эмбрионов от высокопродуктивных коров и телок *in vitro* (вне организма) пришла на фермы всерьез и надолго, добралась до российских стад как следующий этап развития «традиционной» техники трансплантации эмбрионов (ТЭ) *in vivo* (в организме). Такую технику еще называют «множественная овуляция и ТЭ» (МОТЭ). Она исправно служит для пополнения стада российских коров-рекордисток уже 40 лет. Что способствовало приходу новой технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) *in vitro* на зарубежные фермы и почему перспективы «пробирочно-го» размножения коров в России пока туманные?

Бразильский феномен

Восемь лет назад по российским агрохолдингам, где разводят скот мясных пород, пронесся «цунами» производства и пересадки эмбрионов бразильской компании In Vitro Brasil, немало удививший животноводов размахом и результативностью и получивший название «бразильский феномен» («ЖР», 2018, № 11).

Феномен состоял в том, что даже при скромной приживаемости эмбрионов при ЭКО коров (около 40%) бразильские эмбриологи смогли применить технику эмбриотрансфера в стадах компании «Мираторг» (Брянская область) в промышленном масштабе. От племенных коров и телок — доноров эмбрионов за четыре года было трансплантиро-

вано 134 тыс. зародышей, что привело к рождению более 50 тыс. телят. Для понимания важности этой работы: чтобы купить такое количество племенного молодняка за рубежом заказчиком понадобилось бы потратить 100–150 млн долл. Цифра фантастическая даже для такой небедной компании.

Если после вычета всех накладных расходов на работу иностранных специалистов осталась половина этой суммы в 7 млрд руб., сэкономленных на отказе от импорта скота, можно говорить о громадном потенциале ЭКО-размножения, который российские заказчики эмбриотрансфера пока не реализуют (таблица).

Бразильцы не единственные, кто использует технологии ЭКО на производ-

стве. Эта техника последние два десятка лет набирает популярность у скотоводов всего мира, но раз за разом терпит фиаско на российских фермах. Более того, после отъезда бразильских специалистов из России среди владельцев племенного скота царит «пробирочная» растерянность из-за первых неудач при самостоятельном применении метода *in vitro* на фермах. Есть необходимость разобраться в причинах этих неудач.

Результативность пересадок эмбрионов по технологии ЭКО, особенно после замораживания и оттаивания, близка к 30%, но и с этим бразильцы научились бороться. Попробуем разобраться, какая гора проблем при использовании российской ТЭ *in vitro* мешает повторить бразильский феномен на российских фермах.

Для начала обратимся к истории вопроса: как развивающаяся (по нашим оценкам) Бразилия стала мировым лидером в биотехнологии размножения высокопродуктивного скота?

Первый ребенок после ЭКО родился в Великобритании в 1978 г., а к концу 1980-х годов была предложена методика извлечения ооцитов у коров и телок под контролем ультразвукового исследования, их ЭКО и пересадки реципиентам — малопродуктивным «суррогатным матерям».

Первое сообщение о рождении «пробирочных» телят из ооцитов боенского происхождения поступило из Японии через десять лет, в 1988 г. С тех пор был достигнут значительный прогресс в культивировании ранних зародышей. С учетом особенностей их метаболизма были подобраны подходящие культуральные среды для получения более высоких показателей качества эмбриосбора и последующей стельности реципиентов. В сочетании с применением прибора, называе-

Производство ЭКО-эмбрионов крупного рогатого скота в мире, шт.

Регион	Год	
	2020	2021
Южная Америка	500397	690865
Северная Америка	578995	764650
Европа:	47470	42410
в том числе Беларусь	0	481
в том числе Россия	0	5
Океания	14345	17681
Африка	4977	5421
Всего в мире:		
шт.	1156422	1521018
по отношению к показателю предыдущего года	+12,1	+31,5

мого аспиратором для сбора яйцеклеток (методика Ovum Pick Up — OPU), эти инструменты стали доступными для производства эмбрионов *in vitro* и в начале тысячелетия пришли в крупные центры репродуктивной биотехнологии.

По подсчетам автора, со времени появления на фермах технологии *in vitro* эмбриологи разных стран за 20 лет трансплантировали примерно 6 млн эмбрионов крупного рогатого скота, в результате чего родились около 2 млн телят. Для сравнения: к настоящему времени в мире родились уже более 8 млн детей после ЭКО. На фоне ежегодного производства и пересадки 1,5 млн «пробирочных» эмбрионов в зарубежных странах наши нули за предыдущие два года (см. таблицу) выглядят просто неприлично.

Ты говоришь мне про ЭКО

Если в медицине ЭКО позволяет преодолевать женское (иногда и мужское) бесплодие, то в животноводстве оно в разы ускоряет генетическое совершенствование стада. Мало на конкурсах красоты и продуктивности отобрать лучших животных (чем занимаются селекционеры), важно еще их быстро размножить: вопреки законам природы (один теленок от коровы в год) получить 30–50 телят нужного пола от коровы-рекордистки (рис. 1).

Еще ТЭ позволяет отказаться от покупки живого племенного скота, дорогой и небезопасной с ветеринарной точки зрения, а вместо этого перевозить «племенные стада» в специальных крио-

термосах в виде замороженных эмбрионов («ЖР», 2009, № 9–10).

Кроме того, биотехнология воспроизводства животных два десятка лет назад предложила владельцам скота серьезный инструментальный воздействия на племенной потенциал стада. Ученые называют этот инструментальный вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ), к которым, помимо ТЭ *in vitro*, относятся использование разделенной по полу спермопродукции, инъекцию сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ), карiotипирование зародыша (прогноз пола и продуктивности), трансгенез (включая ксенотрансплантацию).

Вот почему применение приемов ТЭ «в пробирке» важно всячески приветствовать не только с целью получения мяса и молока, но и как первую ступень для применения ВРТ в биотехнологии и медицине, обеспечения больших «запасными» органами свиней на замену поврежденных.

В начале тысячелетия ЭКО-эмбриотрансфер был у практиков в роли Золушки: помогал владельцам продлевать срок эксплуатации коров с производственной «инвалидностью» и заработанными пороками воспроизводительной системы, выбракованных по старости, из-за заболеваний вымени и по другим хозяйственным причинам. Позволял накапливать и сохранять зародышевую плазму животных исчезающих и редких пород.

Еще 20–30 лет назад в возможность использования «пробирочной» ТЭ на фермах не верилось, она считалась чуть ли не космической технологией.

Первое появление в России «пробирки» промышленного масштаба было похоже на бразильский карнавал. Работа бразильских биотехнологов в стадах компании «Мираторг» позволила стране в 2017 г. занять второе (!) место в Европе по производству эмбрионов методом OPU («ЖР», тематический выпуск по молочному и мясному скотоводству, 2018).

«Бред» от IETS: как мир проспал бразильскую «загогулину»

В чем мировая заслуга именно бразильских пионеров эмбриологии? Они изрядно поработали с «пробирочной Золушкой», чтобы превратить ее в королеву племенного бизнеса в то время, когда на нее никто не обращал внимания. Обкатали технику *in vitro*, довели ее до ума и вывели страну в биотехнологические лидеры планеты по разведению племенного скота методом ЭКО.

Пять лет назад автор назвал это чудо нетрадиционного размножения, которое явили свету латиноамериканские ученые, «бразильским феноменом». Подобное могло бы состояться в новой России и носить название «российский феномен», но не сложилось: у нас всегда были вопросы к нарушениям традиций, особенно в воспроизводстве...

Именно они, бразильские «умники и умницы», предсказали и осуществили в начале века ЭКО-рывок в ТЭ. Весь мир, включая США, еще десять лет (до 2010 г.) пребывал в раздумьях: надо или не надо внедрять новую технологию. Результаты этого взлета — бразильская биотехнологическая «загогулина» — хорошо видны на рисунке 2.

Вернемся в начало нынешнего века и присмотримся к бразильской «загогулине» освоения ТЭ *in vitro*, держа в уме простой вопрос: почему не мы? Почему не у нас, почему не наша «загогулина» удивила мир?

В цифрах качественный сбор «пробирочных» эмбрионов в Бразилии за десять лет вырос до 264 тыс. За Бразилией пытались тянуться Азия (Китай и Южная Корея), где в 2005 г. произвели 47% всех ЭКО-эмбрионов, полученных в мире, но пересадка эмбрионов *in vitro* в Азии быстро сошла на нет.

Другие страны до 2010 г. продолжали «барахтаться» на уровне производства 5–25 тыс. эмбрионов в год. Биотехнологи США в 2005 г. смогли аспирировать лишь 35 тыс. эмбрионов-ЭКО — в 8 раз мень-



Рис. 1. От коровы в год 21 теленок: 1 собственный и 20 от реципиентов, фото профессора Л. Голы (Чехия)

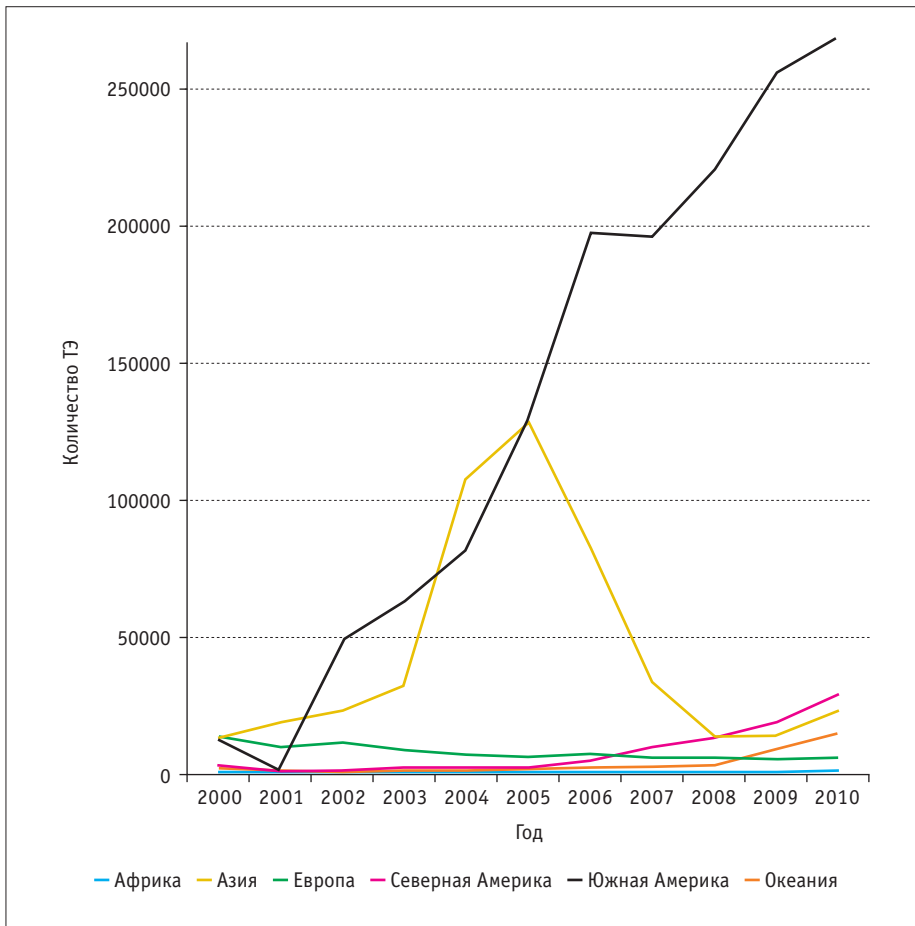


Рис. 2. Бразильский рынок в применении ТЭ *in vitro* 2000–2010 гг.

ше, чем бразильские. Старушка Европа к 2010 г. осилила рубеж в 7 тыс. эмбрионов, что ниже уровня Бразилии в 38 раз.

В 2011 г. председатель всемирной организации по ТЭ (IETS) Брэд Страуд так пояснял ситуацию с явлением миру бразильского чуда ЭКО-ТЭ: «Диаграмма иллюстрирует, что большая часть продукции *in vitro* производится в Южной Америке, в основном в Бразилии. Хорошо видно, что активность производства зародышей *in vitro* на других континентах стабильно держится в пределах 30 тыс. в год... В Северной Америке отмечено лишь небольшое повышение в 2010 г. Время покажет, последует ли остальной мир за Бразилией в производстве и переносе эмбрионов *in vitro*» (www.iets.org, 2011).

«Брэд» председателя IETS оказался пророческим, а Брэд — пророком. Переломным для этого спора оказался 2005 г., когда число жизнеспособных эмбрионов, полученных в результате ЭКО, превысило количество зародышей, зачатых в организме (*in vivo*). Мировое сообщество эмбриологов вышло на этот технологический «крест» (см. рис. 2) лишь спустя 11 лет, в 2016 г. Время показало: тот, кто

в начале века не последовал за Бразилией (включая РФ), оказался в проигрыше.

Американцы спохватились лишь в 2016 г. (десять лет спустя!). Тогда в США резко увеличилось применение ЭКО-ТЭ вслед за Бразилией. Об этом бразильском феномене писали пять лет назад («Химия и жизнь», 2018, № 7): «Каким образом латиноамериканская страна... совершила прорыв в ЭКО, стала мировым лидером в биотехнологии воспроизводства племенного скота? Бразильские биотехнологи вовремя уловили тренд перехода сельскохозяйственной эмбриологии к нетрадиционной ТЭ: производству и оплодотворению зародышей в пробирке. Они сумели обойти природные блоки суперовуляции (в среднем пять качественных зародышей на извлечение из одной коровы) и решили не ждать милости от воздействия фолликулостимулирующих гормонов, а аспирировать ооциты непосредственно из яичников (как в человеческой эмбриологии ЭКО). То есть брать не качеством эмбриосбора, на которое полагается традиционная ТЭ, а числом».

В последние несколько лет темпы прироста производства эмбрионов крупного

рогатого скота по технологии ЭКО в мире продолжали расти в среднем на 12% в год (в 2021 г. — на 31,5%). Эта тенденция показывает, что значительная часть держателей племенного скота выбирает технику производства эмбрионов без использования процедур МОТЭ.

А что в России? После отъезда бразильских биотехнологов российская «пробирка» приказала долго жить. Спросим «по-нашему, по-бразильски»: *por qué* (отчего?).

Техника *in vitro* на ферме: разом в князи

И все-таки есть ли перспективы у применения «бразильской пробирки» на российских фермах? Или эти нетрадиционные приемы разведения не для нашего животноводства (см. таблицу)?

Производство эмбрионов крупного рогатого скота с помощью ЭКО и использование связанных с ним ВРТ в последние годы способствовали значительному прогрессу в странах Южной и Северной Америки, в частности, благодаря лучшему пониманию потенциала этих инструментов конечными пользователями. Оттого и тянутся к «пробирке» держатели больших стад, молочные и мясные «короли».

Сегодня основная задача при применении новых технологий в животноводстве — произвести максимум потомства от животных с лучшими генетическими качествами и распространять зародышевую плазму эмбрионов по всему миру. Одна лаборатория ЭКО способна закрыть потребности в генетическом материале высшего класса целой области, то есть обеспечить племенным приплодом всех заказчиков в регионе. На средних и крупных фермах (более 1 тыс. голов) «пробирочное» воспроизводство поможет владельцам скота разом «выйти в князи» племенного разведения. За счет чего?

Простая с виду, но все объясняющая формула генетического прогресса, предложенная Т. Aithison в 1982 г. и дополненная элементами ВРТ, способна творить чудеса в интересах «королей» молочного и мясного бизнеса (рис. 3). Она может работать максимально эффективно, если будут задействованы все инструменты ВРТ: геномная селекция (ГС), ТЭ, применение сексированной спермопродукции (СС) и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ИКСИ).

ГС — инструмент быстрого и точного (на 80%) отбора лучших животных в стаде. Наследственная изменчивость прямо-

$$\text{Генетический прогресс} = \frac{\text{Точность} \times \text{Наследственная изменчивость} \times \text{Интенсивность отбора}}{\text{Интервал между поколениями}}$$

ГС
ГИ
ТЭ
СС
↓
↓
↓
+
↑
↑
↑
ТЭ

Рис. 3. Формула быстрого генетического прогресса в стаде с элементами ВРТ

му управлению не поддается, такую возможность дает только реконструкция генома (генетическая инженерия — ГИ), она может пригодиться для создания лекарственных биореакторов и запасных органов человека для ксенотрансплантации). Применение СС при искусственном осеменении в купе с ТЭ резко повышает интенсивность отбора лучших животных, а ИКСИ делает расход спермопродукции ничтожным. Раннее извлечение ооцитов у телок предпубертатного возраста (с 6–8 месяцев), а также у стельных животных (до трех месяцев беременности) не вредит организму и приводит к сокращению интервала между поколениями.

Внедрение на российских фермах традиционного и «пробирочного» эмбриотрансфера вместе с использованием сексированной спермопродукции (чаще с женскими гаметатами Х) может за несколько поколений (3–6 лет) превратить отечественное «рогатое наследие» в животных зарубежного уровня селекции и продуктивности без импорта скота. Можно взять как пример племзавод «Чебомилк», который сегодня выходит на десятитонный надой молока от коровы и никогда не завозил зарубежных нетелей. Там применяют методы ТЭ как *in vivo*, так и *in vitro* («Агроинновации», 2022, № 4).

Но пока плодами быстрого генетического прогресса в своих стадах умело пользуются молочные и мясные «короли» Северной и Южной Америки по одной простой причине: улучшение племенного потенциала животных ведет к повышению доходности их предприятий. Российское молочное скотоводство в прошлом столетии было изолировано от мирового бума племенного совершенствования стад и дошло «до ручки» (до надоев в 2650 кг в 1991 г.), а специализированного мясного скотоводства в стране Советов вообще не существовало. И автор об этом много и с горечью писал. («ЖР», 2005, № 6; 2008, № 4, 5, 6, 10, 11).

Чтобы достичь рентабельности производства и развиваться, племпредприятия России в последние 30 лет пытаются от-

щипывать и откусывать от зарубежного племенного прогресса кусочки «племен» в виде импорта живого поголовья, спермопродукции и эмбрионов высокопродуктивного скота с удоем 10–12 тыс. кг. Везут поголовье, семя и эмбрионы мясных пород. К примеру, количество импортированных и трансплантированных эмбрионов в России даже в «санкционный» 2022 г. составило 1166.

Импорт племенного материала из-за рубежа пока нам позволен, но надо браться за генетическое совершенствование своего российского стада всерьез. И самый эффективный инструмент в этой борьбе за отечественное «племя» — техника репродукции *in vivo* и *in vitro*.

Преимущества эмбрионов-ЭКО

Что дает техника ЭКО производству?

- возможность получить большее количество эмбрионов и стельных коров в единицу времени;
- увеличение круга потенциальных доноров и источников яйцеклеток: коровы, лактирующие до трех месяцев стельности, телки (в том числе предпубертатного возраста) с высоким геномным индексом и ооциты из боенского материала яичников;
- сокращение расхода дорогой сексированной спермопродукции для производства эмбрионов желаемого пола (до одного спермия на ооцит) за счет использования ИКСИ.

Метод аспирации ооцитов позволяет без применения гормонов собрать и вырастить *in vitro* два полноценных эмбриона за одну процедуру ОРУ, но благодаря возможности проводить ее дважды в неделю общий сбор от одного донора может составить до 100 зародышей в год. Высаженные свежими, они дадут жизнь 45–50 телятам-ТЭ. Для сравнения: традиционный нехирургический способ извлечения эмбрионов после суперовуляции (МОТЭ) позволяет проводить шесть сеансов и получать в среднем от одного донора 5 зародышей за сеанс, 30 зародышей в год, или 12–15 телят от одной коровы.

Масштабы использования ТЭ обоих видов в мире растут год от года. Из 1,9 млн эмбрионов, произведенных в 2021 г., на долю полученных с помощью техники *in vitro* пришлось 1,5 млн зародышей (75%), прибавка за год составила 31,5% (см. таблицу). В мировых лидерах «пробирочного» разведения — такие страны, как Бразилия, Колумбия, Мексика и США. На долю Северной и Южной Америки приходилось 88% всех ТЭ крупного рогатого скота. А вот Европа продолжает идти к ТЭ своим «традиционным» путем. Производство эмбрионов с использованием МОТЭ в Европе в 2022 г. составило 137 тыс., в три раза больше, чем «пробирочных» (36 тыс.). Ведение небольших фермерских хозяйств в европейских странах вполне увязывается с применением традиционных способов ТЭ, пусть не в гигантском масштабе, зато без хлопот с дорогой организацией и сложностью проведения процедур.

На самом деле появились данные по применению ТЭ в 2022 г. в Европе: произведено 137 тыс. эмбрионов по традиционной технологии и 36,1 тыс. при помощи «пробирки», но мировые показатели еще не опубликованы.

В РФ производить и трансплантировать эмбрионы через «пробирку» в промышленном масштабе пока не получается, да и простейший традиционный эмбриосбор составляет менее 5% от европейского объема (5,4 тыс. зародышей в 2022 г.). В отличие от ориентированной на мелкие фермы Европы, в России этой технологии размножения племенных животных есть где развернуться: молочных и мясных комплексов с поголовьем численностью в несколько тысяч в стране хватает. Примером для организации «пробирочного» размножения животных в России могла бы стать бразильская система ТЭ *in vitro*, которая предполагает создание научно-производственных объединений (НПО) при покрытии государством 33,3% затрат.

Суть НПО в финансовом обеспечении государством расходов, связанных с разработкой рискованных ВРТ (*in vitro*, ИКСИ, клонирование, ксенотрансплантация и др.), которые не потянут отдельному владельцу стада или племпредприятию. Такие технологии могут вывести страну в лидеры племенного и биотехнологического размножения животных.

ЖР

Чувашская Республика
Окончание в следующем номере