

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(2)-25

УДК: 618.177-089.888.11/611.013+575

ЧИ ВСІМ ПАРАМ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПОКАЗАНЕ ПРОВЕДЕННЯ PREIMPLANTATION GENETIC TESTING FOR ANEUPLOIDIES (PGT-A)?

Льовкіна О.Л., Дерій С.С., Кузьменко Ю.Р.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: olenalovkina@gmail.com

Статтю отримано 15 лютого 2019 р.; прийнято до друку 1 квітня 2019 р.

Анотація. Зростання частоти застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) диктує потребу у доімплантаційній діагностиці ембріонів для визначення, які з них є еуплоїдними та рекомендованими до ембріотрансферу (ЕТ), тому що основною причиною імплантаційних невдач при використанні екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) є ЕТ анеуплоїдних чи мозаїчних ембріонів. З цією метою була створена технологія PGT-A, з моменту появи якої та подальшої її розробки точаться дискусії, про доцільність використання PGT-A кожній парі, що звернулася до застосування ДРТ. Метою цього літературного огляду є опис сучасного статусу PGT-A та визначення перспективи її широкого впровадження в практиці репродуктивної медицини. Пошук літератури здійснювали у базах PubMed та Cochrane за останні 20 років. Аналіз літератури показав, що ЕКЗ разом з технологією PGT-A має суттєві переваги над традиційним ЕКЗ; технологія має ряд технічних та фінансових обмежень, що ускладнює масове впровадження технології в практику репродуктивної медицини, тому для використання ЕКЗ з PGT-A мають бути чіткі покази.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), еуплоїдні ембріони, анеуплоїдні ембріони, мозаїчні ембріони, екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ), PGT-A.

Основною причиною зниження рівнів імплантації ембріона, повторних викиднів та невиношування вагітності є вікове зниження фертильності [17, 10]. На цей факт вказує те, що рівні імплантації залишаються незмінними у всіх вікових групах при трансфері еуплоїдних ембріонів, отже анеуплоїдії є основною причиною вікового зниження фертильності [17, 18]. Саме тому PGT-A рекомендують всім пацієнтам, що проходять процедуру ЕКЗ. Використання даної технології під час ЕКЗ забезпечує достовірно вищу частоту імплантації, зниження ймовірності викиднів, швидше настання вагітності, в порівнянні із ЕКЗ без PGT-A та дає можливість ЕТ одного, найкращого ембріона, що знижує частоту виникнення багатоплідної вагітності і тим самим знижує ризики пов'язані із нею [7]. Але питання вартості процедури ЕКЗ з PGT-A залишається суттєвим фактором, що не дозволяє однозначно її рекомендувати всім парам. Також залишаються запитання, щодо точності платформ, які використовуються для цієї технології.

Метою цього літературного огляду є опис сучасного статусу PGT-A та визначення перспективи її широкого впровадження в практиці репродуктивної медицини.

PGT-A - це процедура, за допомогою якої преімплантаційний ембріон проходить біопсію бластомера на стадії розщеплення (3 день), або клітин трофектодерми (TE) на стадії бластоцисти (5-7 день). Надалі біоптовані зразки проходять дослідження за допомогою різних платформ секвенування (NGS (next-generation sequencing), FISH (fluorescence in situ hybridisation), aCGH (array comparative genomic hybridization), qPCR (quantitative PCR)) [43, 19].

Спочатку технологія PGT була створена для діагнос-

тики хромосомних аномалій, що пов'язані із порушеннями в Х та Y хромосомах. З подальшим розвитком технологій та впровадженням FISH [6] з'явилася змога діагностувати розповсюджені анеуплоїдії пов'язані як із статевими хромосомами так із 13, 18 та 21 аутосомами [16, 14].

Вікове зниження фертильності вчені пов'язували із старінням матки, однак дослідження M. V. Sauer et al. (1992) вказало на хибність даної гіпотези, виявивши те, що більший вплив на зниження фертильності має старіння овоцитів [30].

Наступні дослідження показали, що більше половини спонтанних абортів було спричинено анеуплоїдіями по 13, 15, 21, X та Y хромосомах, які були знайдені при біопсіях абортусів [17, 29]. Це сприяло появі рекомендацій про застосування PGT-A у жінок, що проходять процедуру ЕКЗ чи мають звичні викидні [11].

Ранні рандомізовані дослідження не вказали на суттєвої різниці між ЕКЗ з PGT-A і традиційним ЕКЗ, а більше того певні дослідження вказували на зниження ефекту лікування [22].

Ситуація пояснюється технічними обмеженнями FISH платформи та певними біологічними особливостями ембріонів на стадії діагностики цією платформою [3, 4, 32].

Подальша зміна підходу до технології PGT-A, а саме зміна терміну взяття біоптату із стадії бластомера (3 дня) до стадії бластоцисти (4-6 день) [1, 35], підвищила точність, а з тим і цінність дослідження.

Вдосконаленню PGT-A сприяло досягнення значних результатів в технології кріоконсервування ембріонів, що дало змогу розширити часові рамки дослідження,

чим самим підвищивши його достовірність [2, 27, 40].

Трансфер заморожених ембріонів має ряд переваг над трансфером "свіжих" ембріонів - це покращена сприйнятливості ендометрію [33], зменшення частоти позаматкової вагітності [32], покращення акушерських і пренатальних наслідків [20].

Отож сучасна схема проведення ЕКЗ з PGT-A наступна: зустріч із лікарем репродуктологом, призначення лікування, візит для стимуляції овоцитів, забір овоцитів, культивування ембріонів до 4-6 дня, проведення забору 5-10 клітин для дослідження, потім експерт проводить PGT-A, через 24 години отримує результат і проводить трансфер "свіжого" ембріона, однак більшість клінік використовують вітрифікацію ембріонів (через неможливість ембріонів виживати в лабораторних умовах більше 7-8 днів). Далі після детального проведення дослідження, жінка повертається в клініку для ЕТ і через 2 тижні виконується тест на вагітність.

На сьогодні PGT-A використовує ряд новітніх платформ для проведення дослідження, найпоширеніші з них - це NGS (з низькою і високою роздільною здатністю), aCGH, qPCR та SNPs (single nucleotide polymorphisms).

Усі ці платформи спрямовані на пошук анеуплоїдії з можливістю пошуку більш дрібних геномних, хромосомних та генних патологій. Відрізняються вони одна від одної широтою геномного охоплення при дослідженні, змогою визначати незбалансовані транслокації, часткові анеуплоїдії, поліплоїдії та мозаїцизми. Кожна платформа має свої переваги та недоліки які потрібно враховувати при для правильної інтерпретації результатів тестування [4, 35, 37, 39, 44, 45].

NGS - дає можливість визначити анеуплоїдії, незбалансовані транслокації, часткові анеуплоїдії, триплоїдії, мозаїчні ембріони (з 20% і більше аномальних клітин) [5, 8, 45]. Частота помилки 1-2%.

aCGH - можливо визначити анеуплоїдії, незбалансовані транслокації, часткові анеуплоїдії та мозаїчні ембріони (за умови наявності 40-60% аномальних клітин). Неможливо визначити поліплоїдії, що трапляються в 1-3% випадків [15, 21, 34, 42]. Частота помилки 1-2%.

SNPs - можливо визначити анеуплоїдії, незбалансовані транслокації, часткові анеуплоїдії, триплоїдії, уніпатермальні дисомії, але пошук мозаїцизмів обмежений. Діагностика анеуплоїдій при близькосторідних шлюбів неможлива [5, 42]. Частота помилки 2-4%.

qPCR - є експрес-методом визначення анеуплоїдій. Не визначає незбалансовані транслокації, часткові анеуплоїдії, триплоїдії та мозаїчні ембріони [21, 38, 42]. Частота помилки 1%.

Незважаючи на всі позитивні сторони, можливості новітніх платформ та їх низький рівень помилкових результатів в наслідок діагностики знижується кількість ембріонів, які рекомендовано до ЕТ при ЕКЗ [8].

Це пов'язано із виникненням хибно-позитивних ре-

зультатів на наявність мозаїцизмів та анеуплоїдій через особливості технологій, які використовують повногеномний аналіз ДНК (NGS високої роздільної здатності, qPCR, aCGH) можуть вводити артефакти, які інтерпретуються як мозаїцизми, а також з тим, що біопсія 5-10 клітин ембріона часто не може відображати ступеня мозаїчності всього досліджуваного об'єкта [29, 36].

Проблема мозаїцизму також полягає в тому, що не існує уніфікованої шкали, що чітко регламентує який відсоток знайдених аномальних клітин вважати мозаїчним ембріоном, а який еуплоїдним чи анеуплоїдним. Тому різні лабораторії можуть надавати різні результати дослідження, які можуть бути об'єктивно не вірними [24].

Продовжуючи тему мозаїцизму, існує думка деяких авторів про те, що можливий ЕТ мозаїчного ембріона, за умови відсутності (об'єктивної чи суб'єктивної) euploidних ембріонів, якщо жінка поінформована про наслідки, ризики та отримана інформована згода [26]. Ця думка не безпідставна, тому що є певна кількість вагітностей за яких було проведено імплантацію мозаїчного ембріона, що розвинувся в нормальну вагітність та народження здорових дітей [13]. Причини даного факту з'ясовано в новітніх дослідженнях та визначено, що для настання нормальної вагітності за трансферу мозаїчного ембріона має значення тип мозаїцизму, його кількісна оцінка та вік матері від якої отримані дані ембріони [38].

Щодо ефективності використання ЕКЗ із PGT-A в порівнянні із традиційною методикою ЕКЗ, то вона доведена численними оригінальними, рандомізованими дослідженнями та мета-аналізами [23, 31, 41, 28].

Переваги які має ЕКЗ з PGT-A це - ЕТ одного ембріона, що знижує ризики пов'язані із багатоплідними вагітностями, які часто виникають при традиційному ЕКЗ [7]; підвищення частоти настання клінічної вагітності у пацієнток ЕКЗ [7, 41]; зниження рівня невиношування вагітності [31]; нижче співвідношення викиднів до клінічної вагітності ніж у жінок яким застосовувалося традиційне ЕКЗ [23]; ЕКЗ з PGT-A знижує кількість необхідних для переносу ембріонів для настання вагітності та скорочує час настання вагітності з моменту ЕТ [28]; використання кріоконсервації та трансферу вітрифікованих ембріонів підвищує ефективність лікування жінок при застосуванні ДРТ [2].

Важливо зазначити, що всі вище наведені позитивні сторони технології достовірно ефективні в жінок старшої вікової групи (35-38 і > років), що доведено багатьма дослідженнями [23], в групі жінок молодого віку (<30 років), дослідження не показало значного покращення результатів лікування або ж різниця із традиційним ЕКЗ була відсутня [23].

До недоліків ЕКЗ з PGT-A можна віднести вартість проведення процедури [25, 12], можливі хибно-позитивних результатів дослідження та подовження часу лікування (від забору овоцитів до процедури ЕТ).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати проведеного огляду чітко вказують на те, що використання ЕКЗ разом з технологією PGT-A має суттєві переваги над традиційним ЕКЗ.

2. Поряд з тим технологія має ряд технічних та фінансових обмежень, що ускладнює масове впровадження технології в практику репродуктивної медицини.

3. Тому на даному етапі для використання ЕКЗ з PGT-A мають бути чіткі покази, такі як: вік жінки старше 35-38 років, повторні імплантаційні невдачі, звичні викидні, генетична патологія батьків, потреба в трансфері одно-

го ембріона, високий ступінь анеупloidії сперматозоїдів чоловіка.

4. Важливою тезою використання ЕКЗ з PGT-A є наступна: PGT-A достовірно підвищує ймовірність імплантації ембріона з настанням клінічної вагітності та знижує частоту викиднів, але не впливає на рівень успішного завершення вагітності.

Враховуючи все вище зазначене, на даному етапі перспективи широкого впровадження ЕКЗ з PGT-A є неоднозначними. Однак знання про дану технологію та пошук вирішення наявних обмежень є важливим для лікарів репродуктивної медицини.

Список посилань - References

- Adler, A., Lee, H. L., McCulloh, D. H., Ampeloquio, E., Clarke-Williams, M., Wertz, B. H., & Grifo, J. (2014). Blastocyst culture selects for euploid embryos: comparison of blastomere and trophectoderm biopsies. *Reproductive biomedicine online*, 28 (4), 485-91. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.11.018.
- Anick, De Vos, Van Landuyt, L., Santos-Ribeiro, S., Camus, M., Van de Velde, H., Tournaye, H., & Verheyen, G. (2016). Cumulative live birth rates after fresh and vitrified cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in the first treatment cycle. *Human Reproduction*, 31, (11), 2442-2449. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew219>.
- Bielanska, M., Tan, S.L., & Ao, A. (2002). Chromosomal mosaicism throughout human preimplantation development in vitro: incidence, type, and relevance to embryo outcome. *Human reproduction*, 17 (2), 413-9. DOI: 10.1093/humrep/17.2.413.
- Brezina, P. R., Anchan, R., & Kearns, W. G. (2016). Preimplantation genetic testing for aneuploidy: what technology should you use and what are the differences? *Journal of assisted reproduction and genetics*, 33 (7), 823-32. doi: 10.1007/s10815-016-0740-2.
- Cinnioglu C., Kayali R., Darvin T., Akinwale A., Jakubowska M., & Harton, G. (2019). Aneuploidy Screening using Next Generation Sequencing. *Methods Mol. Biol.*, 1885, 1-8. doi: 10.1007/978-1-4939-8889-1_6.
- Delhanty J.D., Griffin D.K., Handyside A.H., Harper J., Atkinson G.H., Pieters M.H., & Winston, R. M. (1993). Detection of aneuploidy and chromosomal mosaicism in human embryos during preimplantation sex determination by fluorescent in situ hybridisation, (FISH). *Human molecular genetics*, 2 (8), 1183-5. DOI: 10.1093/hmg/2.8.1183.
- Forman, E. J., Hong, K. H., Ferry, K. M., Tao, X., Taylor, D., Levy, B., ... Scott, R.T. Jr. (2013). In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertility and sterility*, 100 (1), 100-7.e1.
- Friedenthal, J., Maxwell, S. M., Besser, A. G., McCaffrey, C., Munne, S., Grifo, J. A. (2017). Clinical error rates of Next-Generation Sequencing (NGS) compared to array comparative genomic hybridization (aCGH) with single thawed euploid embryo transfer (STEET). *Fertility and sterility*, 108 (3S), e297. [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(17\)31400-0/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(17)31400-0/pdf).
- Friedenthal, J., Maxwell, S. M., Munne, S., Kramer, Y., McCulloh, D. H., McCaffrey, C., & Grifo, J. A. (2018). Next generation sequencing for preimplantation genetic screening improves pregnancy outcomes compared with array comparative genomic hybridization in single thawed euploid embryo transfer cycles. *Fertility and sterility*, 109 (4), 627-632. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.12.017.
- Garcia D., Brazal S., Rodriguez A., Prat, A., & Vassena, R. (2018). Knowledge of age-related fertility decline in women: A systematic review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 230, 109-118. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.09.030.
- Gianaroli L., Magli M.C., Ferraretti A.P., Fiorentino A., Garrisi J., Munne S. (1997). Preimplantation genetic diagnosis increases the implantation rate in human in vitro fertilization by avoiding the transfer of chromosomally abnormal embryos. *Fertility and sterility*, 68 (6), 1128-31.
- Goldman, R. H., Racowsky, C., Farland, L. V., Fox J. H., Munn?, S., Ribustello, L., & Ginsburg, E. S. (2018). The cost of a euploid embryo indentified from preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a counseling tool. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35 (9), 1641. doi: 10.1007/s10815-018-1275-5.
- Greco, E., Minasi, M. G., & Fiorentino, F. (2015) Healthy Babies after Intrauterine Transfer of Mosaic Aneuploid Blastocysts. *New England Journal of Medicine*, 373 (21), 2089-2090. doi: 10.1056/NEJMc1500421.
- Grifo, J. A., Tang, Y. X., Cohen, J., Gilbert, F., Sanyal, M. K., & Rosenwaks, Z. (1992). Pregnancy after embryo biopsy and coamplification of DNA from X and Y chromosomes. *JAMA*, 268 (6), 727-9. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1640572>.
- Gutierrez-Mateo, C., Colls, P., Sanchez-Garcia, J., Escudero, T., Prates, R., Ketterson, K., ... Munne, S. (2011) Validation of microarray comparative genomic hybridization for comprehensive chromosome analysis of embryos. *Fertility and sterility*, 95 (3), 953-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.010.
- Handyside, A. H., Kontogianni, E. H., Hardy, K., & Winston, R. M. (1990). Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature*, 344 (6268), 768-70. DOI: 10.1038/344768a0.
- Harton, G. L., Munne, S., Surrey, M., Grifo, J., Kaplan, B., McCulloh, D. H., ... Wells, D. (2013). Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization. *Fertility and sterility*, 100 (6), 1695-703. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.2002.
- Hodes-Wertz, B., Grifo, J., Ghadir, S., Kaplan, B., Laskin, C.A., Glassner, M., & Munne, S. (2012). Idiopathic recurrent miscarriage is caused mostly by aneuploid embryos. *Fertility and sterility*, 98 (3), 675-80. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.025.
- Homer, H. A. (2019). Preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): The biology, the technology and the clinical outcomes. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 59, 317-324. doi:10.1111/ajo.12960.
- Maheshwari, A., Pandey, S., Shetty, A., Hamilton, M., & Bhattacharya, S. (2012). Obstetric and perinatal outcomes in

- singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, 98 (2), 368-77. e1-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.019.
21. Mamas, T., Gordon, A., Brown, A., Harper, J., & Sengupta, S. (2012). Detection of aneuploidy by array comparative genomic hybridization using cell lines to mimic a mosaic trophectoderm biopsy. *Fertility and sterility*, 97 (4), 943-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.048.
22. Mastenbroek, S., Twisk, M., van der Veen, F., & Repping, S. (2011). Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Human Reproduction Update*, 17 (4), 454-66. doi: 10.1093/humupd/dmr003.
23. Maxwell, S. M., McCulloh, D. H., Lee, H., Berkeley, A. S., & Grifo, J. (2017). Preimplantation genetic screening (PGS) with next generation sequencing (NGS) achieves ongoing pregnancy with fewer transfers and total miscarriages compared to non-PGS cycles. *Fertility and sterility*, 108 (3S), e20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.082>.
24. Munne S., Blazek J., Large M., Martinez-Ortiz P.A., Nisson H., Liu E., ... Fragouli, E. (2017). Detailed investigation into the cytogenetic constitution and pregnancy outcome of replacing mosaic blastocysts detected with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertility and sterility*, 108 (1), 62-71. e8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.002.
25. Morin, S. J., Franasiak, J. M., Goodman, L. R., Juneau C. R., ... Scott, Jr. R. T. (2018). Preimplantation genetic testing for aneuploidy is cost-effective, shortens treatment time, and reduces the risk of failed embryo transfer and clinical miscarriage. *Fertility and Sterility*, 110 (5), 896-904. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.021>.
26. PGDIS Newsletter. (2016). Preimplantation Genetic Diagnosis International Society. PGDIS position statement on chromosome mosaicism and preimplantation aneuploidy testing at the blastocyst stage. Retrieved from http://www.pgdis.org/docs/newsletter_071816.html.
27. Rienzi, L., Gracia, C., Maggiulli, R., LaBarbera, A. R., Kaser, D. J., Ubaldi, F. M., ... Racowsky, C. (2017). Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Human Reproduction Update*, 23 (2), 139-55. doi: 10.1093/humupd/dmw038.
28. Rubio, C., Bellver, J., Rodrigo, L., Castillon, G., Guillen, A., Vidal, C. ... Simon, C. (2017). In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertility and Sterility*, 107 (5), 1122-1129. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.011.
29. Santos, M. A., Teklenburg, G., Macklon, N. S., Van Opstal, D., Schuring-Blom, G. H., Krijtenburg, P. J., ... Baart, E. B. (2010). The fate of the mosaic embryo: chromosomal constitution and development of Day 4, 5 and 8 human embryos. *Human reproduction*, 25 (8), 1916-26. doi: 10.1093/humrep/deq139.
30. Sauer, M. V., Paulson, R. J., & Lobo, R. A. (1992). Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *JAMA*, 268 (10), 1275-9. DOI: 10.1001/jama.268.10.1275.
31. Scott, R. T., Jr., Upham, K. M., Forman, E. J., Hong, K. H., Scott, K. L., Taylor, D., ... Treff, N. R. (2013). Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. *Fertility and sterility*, 100 (3), 697-703. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.035.
32. Shapiro, B. S., Daneshmand, S. T., De Leon, L., Garner, F. C., Aguirre, M., & Hudson, C. (2012). Frozen-thawed embryo transfer is associated with a significantly reduced incidence of ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*, 98 (6), 1490-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1136.
33. Shapiro, B. S., Daneshmand, S. T., Garner, F. C., Aguirre, M., Hudson, C., & Thomas, S. (2011). Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders. *Fertility and sterility*, 96 (2), 344-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.050.
34. Theisen, A. (2008). Microarray-based Comparative Genomic Hybridization (aCGH). *Nature Education*, 1 (1), 45. Retrieved from <https://www.nature.com/scitable/topicpage/microarray-based-comparative-genomic-hybridization-acgh-45432>.
35. Treff, N. R., Su, J., Tao, X., Levy, B., & Scott, R. T. Jr. (2010). Accurate single cell 24 chromosome aneuploidy screening using whole genome amplification and single nucleotide polymorphism microarrays. *Fertility and sterility*, 94 (6), 2017-21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.01.052.
36. Treff, N. R., & Franasiak, J. M. (2017). Detection of segmental aneuploidy and mosaicism in the human preimplantation embryo: technical considerations and limitations. *Fertility and sterility*, 107 (1), 27-31. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.039.
37. Treff, N. R., Tao, X., Ferry, K. M., Su, J., Taylor, D., & Scott, R. T., Jr. (2012). Development and validation of an accurate quantitative real-time polymerase chain reaction-based assay for human blastocyst comprehensive chromosomal aneuploidy screening. *Fertility and sterility*, 97 (4), 819-24. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.115.
38. Victor, A. R., Tyndall, J. C., Brake, A. J., Lepkowsky, L. T., Murphy, A. E., Griffin, D. K. ... Viotti, M. (2019). One hundred mosaic embryos transferred prospectively in a single clinic: exploring when and why they result in healthy pregnancies. *Fertility and Sterility*, 111 (2), 280-293. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.019.
39. Wells, D., Kaur, K., Grifo, J., Glassner, M., Taylor, J. C., Fragouli, E., & Munne, S. (2014). Clinical utilisation of a rapid lowpass whole genome sequencing technique for the diagnosis of aneuploidy in human embryos prior to implantation. *Journal of medical genetics*, 51 (8), 553-62. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102497.
40. Wong, K. M., van Wely, M., Mol, F., Repping, S., & Mastenbroek, S. (2017). Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3, Cd011184. doi: 10.1002/14651858.CD011184.pub2.
41. Yang, Z., Liu, J., Collins, G. S., Salem, S. A., Liu, X., Lyle, S. S., & Salem, R. D. (2012). 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*, 5 (1), 24. doi: 10.1186/1755-8166-5-24.
42. Yeboah, E. M. S., Escudero, T., Wagner Coughlin, C., Surrey, M., Ghadir, S., ... Garzo, G. (2015). Chromosome abnormalities found in >60,000 blastocysts tested via array CGH. *Fertility and Sterility*, 104, e275. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.864>.
43. Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., Dyer, S., Racowsky, C., de Mouzon, J., Sokol, R. ... van der Poel, S. (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care. *Fertility and sterility*, 108 (3), 393-406. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.005.
44. Zimmerman, R. S., Jallas, C., Tao, X., Fedick, A. M., Kim, J. G., Pepe, R. J., ... Treff, N. R. (2016). Development and validation of concurrent preimplantation genetic diagnosis for single gene disorders and comprehensive chromosomal aneuploidy screening without whole genome amplification. *Fertility and sterility*, 105 (2), 286-94. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.003.

45. Zimmerman, R. S, Tao, X., Marin, D., Werner, M. D., Hong, K. H., Lonczak, A., ... Treff, N. R. (2018). Preclinical validation of a targeted next generation sequencing-based comprehensive

chromosome screening methodology in human blastocysts. *Molecular human reproduction*, 24 (1), 37-45. doi: 10.1093/molehr/gax060.

ВСЕМ ЛИ ПАРАМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ВРТ) ПОКАЗАНО ПРОВЕДЕНИЕ PREIMPLANTATION GENETIC TESTING FOR ANEUPLOIDIES (PGT-A)?

Левкина Е.Л., Дерий С.С., Кузьменко Ю.Р.

Аннотация. Рост частоты применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) диктует необходимость в доимплантационной диагностике эмбрионов для определения, какие из них являются euploidными и рекомендованными к эмбриотрансферу (ЭТ), так как основной причиной имплантационных неудач при использовании экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) является ЭТ анеуплоидные или мозаичных эмбрионов. С этой целью была создана технология PGT-A, с момента появления которой и дальнейшей ее разработки ведутся дискуссии о целесообразности использования PGT-A каждой паре, которая обратилась к применению ВРТ. Целью этого литературного обзора является описание современного статуса PGT-A и определения перспективы ее широкого внедрения в практике репродуктивной медицины. Поиск литературы осуществляли в базах PubMed и Cochrane за последние 10 лет. Анализ литературы показал, что ЭКО вместе с технологией PGT-A имеет существенные преимущества перед традиционным ЭКО; технология имеет ряд технических и финансовых ограничений, что затрудняет массовое внедрение технологии в практику репродуктивной медицины, поэтому на данном этапе для использования ЭКО с PGT-A должны быть четкие показания.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), euploidные эмбрионы, анеуплоидные эмбрионы, мозаичные эмбрионы, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), PGT-A.

DOES EVERY FAMILY COUPLE THAT BEING TREATED WITH ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES NEED TO USE PREIMPLANTATION GENETIC TESTING FOR ANEUPLOIDY (PGT-A)?

Lyovkina O.L., Derii S.S., Kuzmenko Y.R.

Annotation. The increase in the frequency of using assisted reproductive technologies (ART) dictates the need for pre-implantation diagnosis of embryos to determine which of them are euploid and recommended for embryo transfer (ET), since the main cause of implantation failures when using in vitro fertilization (IVF) is ET aneuploid or mosaic ETs or mosaic imitations that use in vitro fertilization (IVF) is ET aneuploid or mosaic imitative failures when using in vitro fertilization (IVF) is ET aneuploid or mosaic imitations. For this purpose, the PGT-A technology was created, since the appearance of which and its further development there have been discussions about the feasibility of using PGT-A for each pair, which turned to the use of ART. The purpose of this literature review is to describe the current status of PGT-A and determine the prospects for its widespread adoption in the practice of reproductive medicine. A literature search was carried out in the PubMed and Cochrane databases for the last 10 years. An analysis of the literature has shown that IVF with PGT-A technology has significant advantages over traditional IVF; The technology has a number of technical and financial limitations, which makes it difficult to massively introduce technology into the practice of reproductive medicine, therefore at this stage there should be clear indications for using IVF with PGT-A.

Keywords: Assisted reproductive technologies (ART), euploid embryos, aneuploid embryos, mosaic embryos, in vitro fertilization (IVF), PGT-A.