

Эффективность проведения преимплантационного генетического тестирования в программах экстракорпорального оплодотворения: опыт сети клиник

© Н.В. ФИРСОВА¹, Н.П. НИГМАТОВА², К.А. САФРОНОВА³, А.А. ГАРЦМАН⁴, О.Р. КАНБЕКОВА⁵, М.А. БАЛЫБЕРДИНА⁶, И.В. ГОРДЕЕВА¹, В.Н. ШИГОЛЕВ⁷

¹ООО «Альянс Клиник», Ульяновск, Россия;

²ТОО «Геном-Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан;

³ООО «Геном-Волга», Волгоград, Россия;

⁴ООО «Геном-Балт», Калининград, Россия;

⁵ООО «Геном-Томск», Томск, Россия;

⁶ООО «Геном-Дон», Ростов-на-Дону, Россия;

⁷ООО «Геном», группа компаний МедМа, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день хорошей лабораторией центра экстракорпорального оплодотворения считается лаборатория, которая предлагает услуги преимплантационного генетического тестирования (ПГТ). Но только большие лаборатории могут позволить внедрение специального оборудования, программного обеспечения, обеспечить работу высококвалифицированных специалистов в области интерпретации биоинформационных данных. В статье представлен опыт работы сети клиник с программами ПГТ по транспортной схеме.

Цель исследования. Оценка роли и значения ПГТ в повышении эффективности различных программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток разных возрастных групп.

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование включены 550 эмбрионов. Разделение на возрастные группы проводилось на основе возраста женщин, т.е. возраста яйцеклеток: 1-я группа — 32 года и меньше ($n=166$), 2-я группа — 33—35 лет ($n=135$), 3-я группа — 36—40 лет ($n=143$), 4-я группа — 41 год и больше ($n=106$). Биопсию проводили на 5—6-е сутки путем забора клеток трофэктодермы. Для анализа отбирали только бластоцисты хорошего и отличного качества (Grade AA, AB, BA, B) методом NGS. Статистическая обработка данных проведена методом дисперсионного анализа (one-way ANOVA test). p -value $<0,05$ рассматривалось как статистически значимая разница.

Результаты. Частота эуплоидии у пациенток 1-й группы составила 56,6%, 2-й группы — 50,3%, 3-й группы — 48,2%, 4-й группы — 24,5%, но различия в частоте эуплоидии между возрастными группами не были статистически значимыми ($p=0,462$). Частота наступления клинической беременности и родов в 1-й группе составила 65,3 и 48%, во 2-й группе — 47,5 и 37,8%, в 3-й группе — 50,6 и 37,3%, в 4-й группе — 43,5 и 43,5% соответственно ($p=0,228$ и $0,731$ соответственно). Общий показатель частоты успешной биопсии составил 98,7%.

Выводы. Результаты демонстрируют уменьшение фракции эуплоидных эмбрионов с возрастом. Высокая эффективность использования преимплантационного генетического тестирования эмбрионов наблюдается у пациентов в возрасте 41 года и старше. Частота наступления беременности и родов различается в разных клиниках. По-видимому, клиническая эффективность вспомогательных репродуктивных технологий коррелирует не только с возрастом пациентов, но и с другими факторами. Трехлетний опыт работы с программами преимплантационного генетического тестирования и частота успешной биопсии (98,7%) демонстрируют, что транспортная схема — это целесообразная опция сотрудничества клиник экстракорпорального оплодотворения с генетической лабораторией.

Ключевые слова: ПГТ, преимплантационное генетическое тестирование, ПГТ-А, преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии, трофэктодерма, ЭКО, экстракорпоральное оплодотворение, бесплодие, биопсия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Фирсова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9907-8857>

Нигматова Н.П. — <https://orcid.org/0000-0003-0036-9513>; e-mail: npnigmatova.ast@genom-eko.kz

Сафронова К.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0871-2849>

Гарцман А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3522-6152>

Канбекова О.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-5765-4898>

Балыбердина М.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1261-6577>

Гордеева И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1114-5155>

ШигOLEV В.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-3640-9145>

Автор, ответственный за переписку: Нигматова Н.П. — e-mail: npnigmatova.ast@genom-eko.kz

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Фирсова Н.В., Нигматова Н.П., Сафронова К.А., Гарцман А.А., Канбекова О.Р., Балыбердина М.А., Гордеева И.В., ШигOLEV В.Н. Эффективность проведения преимплантационного генетического тестирования в программах экстракорпорального оплодотворения: опыт сети клиник. *Проблемы репродукции*. 2021;27(6):115–124. <https://doi.org/10.17116/repro202127061115>

Efficacy of PGT in IVF cycles: experience of clinics group

© N.V. FIRSOVA¹, N.P. NIGMATOVA², K.A. SAFRONOVA³, A.A. GARTSMAN⁴, O.R. KANBEKOVA⁵, M.A. BALYBERDINA⁶, I.V. GORDEEVA¹, V.N. SHCHIGOLEV⁷

¹«Alyans Clinic» reproduction center, Ulyanovsk, Russia;

²«Genom-Astana» human reproduction center, Nur-Sultan, Kazakhstan;

³«Genom-Volga» reproduction center, Volgograd, Russia;

⁴«Genom-Balt» reproduction center, Kaliningrad, Russia;

⁵«Genom-Tomsk» human reproduction unit, Tomsk, Russia;

⁶«Genom-Don» human reproduction center, Rostov-On-Don, Russia;

⁷«Genom», MedMa company group, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. The good IVF laboratory is the one offering preimplantation genetic testing (PGT) service. However, large-scale IVF centers can afford the expense of equipment and software, the strong skills and knowledge of professionals including analysis and interpretation of bioinformatics data. Here, we report the experience of Genom clinics group with PGT cycles on transport scheme.

Aim of study. To assess the efficacy of PGT in IVF cycles in different age groups.

Material and methods. In retrospective cohort study 550 embryos were included. Four groups were created based on maternal age: 1st group ≤32 years old ($n=166$), 2nd group 33—35 years ($n=135$), 3rd group 36—40 years ($n=143$) and 4th group ≥41 years ($n=106$). Only good quality blastocysts were subjected for biopsy (Grade AA, AB, BA, BB). Genetic testing was conducted by NGS platform. Statistical analysis included one-way ANOVA test. P-value <0.05 was considered statistically significant.

Results. Euploidy rate in the 1st group was 56.6%, in the 2nd group — 50.3%, in the 3rd group — 48.2% and in the 4th group — 24.5%; although, euploidy rates among age group do not differ statistically (P-value = 0.462). Clinical pregnancy rate and livebirth in the 1st group 65.3% and 48%, in the 2nd group — 47.5% and 37.8%, in the 3rd group — 50.6% and 37.3% and in the 4th group — 43.5% and 43.5% respectively. These results do not differ statistically between age groups, P-value = 0.228 and 0.731 respectively. Successful biopsy rate was 98.7%.

Conclusions. The results demonstrate decrease in the number of euploid embryos with increase in maternal age. The highest efficacy of PGT is observed in the 4th group (≥41 years). The clinical pregnancy rate and livebirth fluctuate among clinics, perhaps, due to other factors as well. Three-year experience with PGT cycles on transport scheme demonstrates that collaboration between IVF and genetic laboratories is a feasible option.

Keywords: PGT, PGT-A, TE (trophectoderm), IVF, infertility, biopsy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Firsova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9907-8857>

Nigmatova N.P. — <https://orcid.org/0000-0003-0036-9513>; e-mail: npnigmatova.ast@genom-eko.kz

Safronova K.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0871-2849>

Gartsmann A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3522-6152>

Kanbekova O.R. — <https://orcid.org/0000-0001-5765-4898>

Balyberdina M.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1261-6577>

Gordeeva I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1114-5155>

Shchigolev V.N. — <https://orcid.org/0000-0002-3640-9145>

Corresponding author: Nigmatova N.P. — e-mail: npnigmatova.ast@genom-eko.kz

TO CITE THIS ARTICLE:

Firsova NV, Nigmatova NP, Safronova KA, Gartsmann AA, Kanbekova OR, Balyberdina MA, Gordeeva IV, Shchigolev VN. Efficacy of PGT in IVF cycles: experience of Genom clinics group. Problems and solutions. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2021;27(6):115–124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro202127061115>

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным данным, количество хромосомных аномалий (анеуплоидии) ооцитов увеличивается пропорционально возрасту женщины и достигает 82% у пациенток старше 42 лет [1]. Доказано также, что с возрастом мужчин увеличивается уровень анеуплоидии хромосом в сперматозоидах [2]. Установлено, что приблизительно 30—50% случаев ранних потерь в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также около 30% случаев спонтанных аборт в течение I триместра беременности и 6% случаев мертворождений обусловлены наличием хромосомных аномалий в клетках эмбриона [3—

5]. Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) на анеуплоидии (ПГТ-А), ранее известное как преимплантационный генетический скрининг (ПГС), используется для предотвращения потерь беременности на эмбриональной стадии [6].

Хорошей лабораторией эмбриологии считается такая, которая проводит ПГТ. Существуют различные платформы для скрининга хромосомных aberrаций. Метод флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) (первый случай описан в 1993 г. [7]) как метод диагностики устарел. Исследования 5—9-й пар хромосом не исключают ошибки в хромосомной или хроматидной сегрегации у других пар хромосом, кото-

рые могут привести к генетическим отклонениям [8]. В современных условиях развития науки становятся доступными для практического здравоохранения высокоэффективные методы диагностики генетической патологии, такие как сравнительная геномная гибридизация (array CGH) и секвенирование нового поколения (NGS). Оба метода позволяют провести скрининг 23 пар хромосом эмбриона, однако вероятность выявления мозаицизма выше при использовании метода NGS [9–11]. Более того, отмечено, что преимплантационный генетический скрининг с использованием NGS значительно повышает шансы на успешную беременность и снижает риск ее потери [11, 12].

На сегодняшний день только клиники ЭКО большого масштаба могут позволить себе внедрение ПГТ на своей базе, включая стоимость оборудования, программного обеспечения, специалистов в области анализа и интерпретации биоинформационных данных [13]. Для всех остальных клиник сотрудничество с генетической лабораторией по транспортной схеме является альтернативным вариантом.

На современном уровне развития ВРТ существует неоднозначное отношение к ПГТ, которое заключается, с одной стороны, в рекомендации ввести ПГТ в рутинную практику, а с другой — в мнении о том, что ПГТ не повышает частоту наступления беременности [14].

Таким образом, это наталкивает на необходимость исследования эффективности ПГТ в разных возрастных группах пациентов. В данном исследовании мы проанализируем частоту выявления эуплоидных эмбрионов у женщин разных возрастных групп, оценим частоту наступления клинической беременности (ЧНКБ), частоту рождения ребенка (показатель Роды, %) и частоту отмены переноса по причине отсутствия эуплоидных эмбрионов в программах ЭКО с ПГТ у пациенток разных возрастных групп в шести клиниках нашей сети. В исследовании мы используем ПГТ терминологию согласно международному словарю по бесплодию и фертильности от ICMART и ASRM [6].

Цель исследования — оценка роли и значения ПГТ в повышении эффективности различных программ ВРТ у пациенток разных возрастных групп.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Исследование включало данные шести клиник сети «Геном»: «Альянс Клиник», «Геном-Волга», «Геном-Астана», «Геном-Балт», «Геном-Дон», «Геном-Томск». Объем данных варьируется между клиниками в зависимости от даты внедрения ПГТ. Период охвата данных с июня 2016 г. по март 2020 г. включительно.

Проведен многоцентровой ретроспективный нерандомизированный неконтролируемый анализ результатов генетического тестирования 550 эмбрионов

и эффективности 131 переноса эуплоидных эмбрионов у пациенток разных возрастных групп. Исследование одобрено этическим комитетом Национального Акционерного Общества, Медицинский Университет Астаны: выписка из протокола заседания №10 от 5 ноября 2020 г.

За основу показаний к проведению ПГТ взяты возраст супругов, неоднократные неудачные попытки ЭКО, наличие хромосомных отклонений у новорожденного ребенка, носительство хромосомных aberrаций у одного из супругов или в профилактических целях по желанию пациентов. Все медико-генетические заключения после ПГТ разделены на четыре группы в зависимости от возраста женщин (возраста ооцитов): 32 года и менее ($n=166$), 33–35 лет ($n=135$), 36–40 лет ($n=143$), 41 год и более ($n=106$). Перед включением в протокол ЭКО+ПГТ все женщины обследованы согласно приказу Минздрава России от 30 августа 2012 г. №107 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), противопоказаниях и показаниях к их применению», в «Геном-Астана» — согласно приказу Минздрава Республики Казахстан от 30 октября 2009 г. №627 «Об утверждении Правил проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий».

Метод оплодотворения и культивирование эмбрионов

Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит (ИКСИ) как метод оплодотворения являлся основным в программах с ПГТ. В программах ПГТ с использованием классического ЭКО как метода оплодотворения техника биопсии была направлена на исключение попадания остатков сперматозоидов с оболочки эмбриона. Таких случаев от общего количества ПГТ циклов было около 3%. Культивирование зигот проводилось до 5–6-х суток развития. На 3-и сутки применяли вспомогательный лазерный хэтчинг для рассечения zona pellucida. Оценка blastocист проводилась согласно шкале Гарднера [15]. На биопсию эмбриолог отбирал рабочие blastocисты, в первую очередь классов AA, AB, BA, BB.

Биопсия клеток трофэктодермы, тьюбинг и преимплантационное генетическое тестирование

Биопсия клеток трофэктодермы проводилась на 5-е или 6-е сутки культивирования (в зависимости от скорости хэтчинга клеток трофэктодермы). Вопросы о времени проведения биопсии и использовании лазера в каждой клинике решались эмбриологами с учетом накопленного опыта. В среднем при проведении биопсии отбирали не менее 4 и не более 8 клеток. Тьюбинг проводился после биопсии blastocист с соблюдением стерильности биообразцов. Для каждой пациентки прилагался отрицательный контроль из последней капли промы-

Таблица 1. Распределение количества циклов преимплантационного генетического тестирования

Table 1. Distribution of PGT cycles amongst the clinics

| Клиники | ≤32 лет | 33–35 лет | 36–40 лет | ≥41 года | Итого |
|---------------------------|---------|-----------|-----------|----------|-------|
| «Альянс Клиник», <i>n</i> | 25 | 19 | 23 | 12 | 79 |
| «Геном-Волга», <i>n</i> | 12 | 20 | 13 | 16 | 61 |
| «Геном-Астана», <i>n</i> | 21 | 9 | 22 | 19 | 71 |
| «Геном-Балт», <i>n</i> | 1 | 1 | 2 | 1 | 5 |
| «Геном-Дон», <i>n</i> | 1 | — | — | — | 1 |
| «Геном-Томск», <i>n</i> | 2 | 3 | 3 | 3 | 11 |
| Итого, <i>n</i> | 62 | 52 | 63 | 51 | 228 |

вочного буфера. Все расходные материалы для «тьюбинга», хранения биоптатов в штативе при -20°C и ниже для отправки в генетическую лабораторию предоставляли генетические лаборатории ООО «Медикал Геномикс» (Россия) и ООО «Эн Джи Си Ресерч Лаб» (Россия); осуществлялось сотрудничество по транспортной схеме.

ПГТ проводилось методом секвенирования последнего поколения (NGS). В данной исследовательской работе преобладающим видом исследования было ПГТ-А. Программы ПГТ с носительством структурной хромосомной перестройки составляли <1%. Результаты генетических исследований клиниками получены в виде медико-генетических заключений по каждому эмбриону: рекомендован к переносу, не рекомендован или рекомендована консультация клинического генетика в случае мозаицизма.

Витрификация и размораживание бластоцист

Витрификация эмбрионов проводилась через 1–3 ч после биопсии в зависимости от скорости восстановления эмбриона. В 5 клиниках использована открытая система витрификации, метод Cryotop; в 1 клинике — закрытая система замораживания — метод Rapid-i с минимальными модификациями стандартных протоколов витрификации и размораживания производителей («Kitazato Biopharma Co.», Япония и «Vitrolife», Швеция). На один носитель предназначался один эмбрион в целях идентификационной безопасности. Хранение осуществлялось в жидком азоте при -196°C . Согласно данным медико-генетических заключений, не рекомендованные к переносу эмбрионы уничтожались после проведения стандартной процедуры оформления эмбриона.

Перенос эмбрионов

Перенос зуплоидных эмбрионов проводился в следующем (или позже) месячном цикле. Подготовка эндометрия реципиенток проводилась в рамках криопротокола с переносом размороженного эмбриона. С 3-го дня менструального цикла пациентке назначали препараты, содержащие эстрогены, и за 5 дней до переноса — препараты с прогестероном.

Клинический итог

Отчет по клиническому итогу проводили в следующем формате: частота имплантации — количество имплантированных эмбрионов по данным ультразвукового исследования делили на количество перенесенных эмбрионов; клиническая беременность — наличие хотя бы одного плодного яйца в полости матки по данным ультразвукового исследования на 5–6-й неделе после переноса эмбрионов; рождение детей — число рожденных детей.

Статистическая обработка данных

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных проведен с использованием программы Microsoft Excel; рассчитаны среднее значение и стандартное отклонение. Для вычисления статистической разницы между возрастными группами использован дисперсионный анализ (One way ANOVA test) [16]. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимая разница.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее количество циклов ПГТ в клиниках составило 228 (табл. 1). Наблюдается относительно равномерное распределение циклов ПГТ согласно возрастной категории (см. табл. 1).

В 228 циклах ПГТ, включая данные шести клиник, проведен генетический анализ 550 эмбрионов. Среднее количество эмбрионов на генетическое исследование составило $2,4 \pm 1,37$. Среднее количество зуплоидных эмбрионов составило $1,68 \pm 0,89$ (всего 257). В одной клинике наблюдается наибольший средний показатель исследованных и зуплоидных эмбрионов — $2,93 \pm 1,44$ (всего 198) и $1,92 \pm 1,02$ (всего 113) соответственно. Подробные данные о количестве исследованных и зуплоидных эмбрионов в каждой возрастной группе и в каждой клинике представлены в табл. 2.

Дисперсионный анализ (one way ANOVA test) не выявил статистически значимой разницы между сравниваемыми возрастными группами ни в отношении исследованных эмбрионов на цикл ПГТ ($p = 0,07$), ни в количестве зуплоидных эмбрионов

Таблица 2. Распределение количества тестируемых и эуплоидных эмбрионов в зависимости от возраста ооцитов и клиники

Table 2. Distribution of embryos amongst clinics to be analyzed and euploid according to the age

| Клиника | Возраст, годы | | | | Итого |
|-----------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | ≤32 | 33–35 | 36–40 | ≥41 | |
| | Количество тестируемых эмбрионов | | | | |
| «Альянс Клиник» | 1,88±1,01 (47) | 2,05±0,91 (39) | 1,74±0,86 (40) | 1,67±0,98 (20) | 1,86±0,95 (146) |
| «Геном-Волга» | 3,08±1,38 (37) | 2,7±1,08 (54) | 2,38±1,12 (31) | 1,81±0,54 (29) | 2,58±1,18 (151) |
| «Геном-Астана» | 3,43±1,33 (72) | 3,22±1,09 (29) | 2,64±1,56 (58) | 2,05±1,27 (39) | 2,93±1,44 (198) |
| «Геном-Балт» | (2) | (2) | (3) | (2) | (9) |
| «Геном-Дон» | (1) | — | — | — | (1) |
| «Геном-Томск» | 3,5±2,12 (7) | 3,67±3,79 (11) | 3,67±1,53 (11) | 5,33±3,06 (16) | 4,0±2,38 (45) |
| Итого | 2,68±1,4 (166) | 2,6±1,32 (135) | 2,27±1,3 (143) | 2,08±1,4 (106) | 2,4±1,37 (550) |
| | Количество эуплоидных эмбрионов | | | | |
| «Альянс Клиник» | 1,41±0,62 (24) | 1,18±0,4 (13) | 1,3±0,67 (13) | 1±0 (2) | 1,3±0,56 (52) |
| «Геном-Волга» | 2,1±1,37 (21) | 1,88±0,78 (32) | 1,64±0,5 (18) | 1±0 (3) | 1,8±0,9 (74) |
| «Геном-Астана» | 2,14±0,96 (45) | 2,22±0,83 (20) | 1,83±1,25 (33) | 1,36±0,67 (15) | 1,92±1,02 (113) |
| «Геном-Балт» | (2) | (1) | (2) | (1) | (6) |
| «Геном-Дон» | (0) | — | — | — | (0) |
| «Геном-Томск» | (2) | (2) | (3) | (5) | 1,33±0,5 (12) |
| Итого | 1,84±0,99 (94) | 1,7±0,79 (68) | 1,64±0,93 (69) | 1,3±0,57 (26) | 1,68±0,89 (257) |

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, в круглых скобках приведены абсолютные величины.

Таблица 3. Общий показатель количества тестируемых и эуплоидных эмбрионов на цикл преимплантационного генетического тестирования

Table 3. The number of analyzed and euploid embryos per PGT cycle

| Общий показатель (все клиники) | Возраст, годы | | | | p-value |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|
| | ≤32 | 33–35 | 36–40 | ≥41 | |
| Количество тестируемых эмбрионов на цикл ПГТ | 2,68±1,4 (166) | 2,6±1,32 (135) | 2,27±1,3 (143) | 2,08±1,4 (106) | 0,07 |
| Количество эуплоидных эмбрионов на цикл ПГТ | 1,84±0,99 (94) | 1,7±0,79 (68) | 1,64±0,93 (69) | 1,3±0,57 (26) | 0,137 |
| Частота эуплоидии, % | 56,6 | 50,3 | 48,2 | 24,5 | 0,462 |

Примечание. Проведен дисперсионный анализ (One way ANOVA test) для выявления статистической значимости различий между группами. p<0,05 рассматривалось как статистически значимая разница, в круглых скобках приведены абсолютные величины.

на общее количество тестируемых эмбрионов (p=0,137) (табл. 3). Результаты демонстрируют уменьшение фракции эуплоидных эмбрионов с возрастом, но различия между группами статистически незначимы (см. табл. 3).

Клинические результаты по показателям ЧНКБ и Роды (%) варьируются между клиниками (табл. 4). Высокие клинические показатели представлены в клинике «Геном-Астана» в группе 36–40 лет (80 и 60% соответственно) и старшей возрастной группе 41 год и более (54 и 54% соответственно), в «Альянс Клиник» в группе пациенток 36–40 лет (42 и 42% соответственно) и в «Геном-Волга» у пациенток в возрасте 32 года и младше (89 и 67% соответственно) и 33–35 лет (62 и 47% соответственно). Следует отметить, что общие показатели ЧНКБ и Роды (%) в группе 41 год и старше не различаются, составляют 43,5%. Во всех других возрастных категориях частота рождения ребенка ниже частоты наступления клинической беременности (см. табл. 4), различия между группами ста-

статически незначимые. Расчет клинических показателей проводили на количество переносов эмбрионов. В случае использования донорских ооцитов учитывали возраст донора. Программы ПГТ с использованием донорских ооцитов и суррогатного материнства проводились только в двух клиниках. От общего количества циклов ПГТ по сети такие программы составили не более 2%, поэтому в рамках данной работы их не выделяли.

По количеству отмены переноса из-за отсутствия эуплоидного эмбриона после ПГТ лидирует одна клиника (табл. 5).

Таким образом, опыт нашей сети демонстрирует, что 286 (52%) из 550 исследованных эмбрионов выявлены анеуплоидными. Мозаичные эмбрионы пациенток, которым рекомендована консультация клинического генетика, вошли в группу анеуплоидных эмбрионов. Распределение встречаемости мозаичных эмбрионов в группах следующее: ≤32 лет — 38,4% (25 из 65), 33–35 лет — 28,3% (19 из 67), 36–40 лет — 13,5% (10 из 74),

Таблица 4. Показатели частоты наступления клинической беременности и рождения ребенка

Table 4. CPR and LBR per transfer in PGT cycles

| Показатель | Возраст, годы | | | | p-value |
|--------------------------|---------------|-------|-------|------|---------|
| | ≤32 | 33–35 | 36–40 | ≥41 | |
| | ЧНКБ, % | | | | |
| «Альянс Клиник» | 44 | 43 | 42 | — | — |
| «Геном-Волга» | 89 | 62 | 30 | 33 | — |
| «Геном-Астана» | 63,0 | 37,5 | 80,0 | 54,0 | — |
| | Роды, % | | | | |
| «Альянс Клиник» | 19 | 29 | 42 | — | — |
| «Геном-Волга» | 67 | 47 | 10 | 33 | — |
| «Геном-Астана» | 58 | 37,50 | 60 | 54 | — |
| Общий показатель ЧНКБ, % | 65,3 | 47,5 | 50,6 | 43,5 | 0,228 |
| Общий показатель Роды, % | 48 | 37,8 | 37,3 | 43,5 | 0,731 |

Примечание. ЧНКБ — частота наступления клинической беременности. Проведен дисперсионный анализ (One way ANOVA test) для выявления статистической разницы. p-value <0,05 рассматривалось как статистически значимая разница.

Таблица 5. Отмена переноса в связи с отсутствием зуплоидного эмбриона

Table 5. Embryo transfer cancelling with regard to the absence of euploid embryo in the clinics

| Отмена переноса | Возраст, годы | | | | Итого |
|--------------------|---------------|-------|-------|-----|-------|
| | ≤32 | 33–35 | 36–40 | ≥41 | |
| «Альянс Клиник», n | 10 | 7 | 12 | 10 | 39 |
| «Геном-Волга», n | 2 | 4 | 2 | 13 | 21 |
| «Геном-Астана», n | 0 | 0 | 4 | 7 | 11 |

≥41 года — 15,1% (12 из 79). Зуплоидными оказались 257 (46,7%) эмбрионов. В 7 (1,3%) случаях отсутствовал сигнал амплификации ДНК, таким образом, общая частота успешной биопсии составила 98,7%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из самых важных факторов, влияющих на эффективность программ ЭКО, является возраст женщины. Наши данные о повышении развития анеуплоидии с возрастом женщины согласуются с данными литературы [17, 18]. Безусловно, существует много факторов, влияющих на ЧНКБ и успешное рождение ребенка [19, 20]. В настоящей работе мы проанализировали опыт использования ПГТ в одной сети клиник. Эффективность проведения ПГТ для лечения бесплодия различается как между клиниками, так и в зависимости от возраста пациенток. Как видно из табл. 1, 2, число пациентов, проводимых ПГТ и общее количество исследованных эмбрионов во всех клиниках различается. Кроме того, различается и количество исследованных эмбрионов в расчете на 1 цикл ПГТ (см. табл. 3). Этот показатель снижается с $2,68 \pm 1,4$ у пациенток 32 года и младше до $2,08 \pm 1,4$ у пациенток 41 года и старше. Вероятнее всего, это связано со снижением количества эмбрионов, достигающих до стадии бластоцисты с хорошими морфологическими характеристиками, у старшей возрастной группы. Иссле-

дование более чем 1 эмбриона у пациентки повышает шансы на обнаружение зуплоидного эмбриона и, следовательно, шансы на наступление беременности, поэтому одной из стратегий клиник сети «Геном» является максимальное увеличение количества исследуемых эмбрионов.

По собственным данным клиник одной сети, доля зуплоидных эмбрионов из общего количества исследованных эмбрионов составляет 46,7%. Количество зуплоидных и анеуплоидных эмбрионов различается между клиниками сети (см. табл. 2). Возможно, это связано с разным числом пациенток в соответствующих возрастных группах. Например, в одной клинике наблюдается самое большое количество исследованных эмбрионов, полученных из ооцитов пациенток 32 лет и младше (данные некоторых клиник не учитываем из-за малой выборки пациенток). Следует отметить, что даже внутри одной клиники отмечены колебания количества зуплоидных эмбрионов в зависимости от накопления данных о ПГТ. Поэтому эти результаты носят переменный характер. Представленные данные в настоящей работе следует оценивать как выявленные к конкретному времени. Разница в количестве зуплоидных эмбрионов и общем количестве исследованных эмбрионов на цикл ПГТ в сравниваемых возрастных группах статистически незначима, по-видимому, из-за недостаточно большой выборки. Однако даже небольшое количество совокупных данных трех клиник, где проведено наибольшее количество ПГТ программ, позволило заметить снижение количества зуплоидных эмбрионов в зависимости от увеличения возраста (см. табл. 3). Это согласуется с данными литературы об увеличении развития анеуплоидии с повышением возраста женщины [21]. Бесспорным является вопрос об актуальности проведения ПГТ пациенткам более старшего возраста. Выявление порогового возраста женщины, после которого необходимость проведения ПГТ значительно увеличивается, является темой многих исследовательских работ. По нашим данным, пороговый воз-

раст риска высокой частоты анеуплоидии составляет около 40 лет. Более точно в рамках данной работы определить невозможно. Известно, что это значение может быть смещено к более молодому возрасту в зависимости от наличия дополнительных факторов риска высокой частоты анеуплоидии [20]. Исследование ооцитов доноров показало схожую частоту эуплоидных эмбрионов у пациенток от 18 до 34 лет [22]. Определение порогового возраста женщины (или других клинических показателей), влияющих на увеличение частоты анеуплоидии, позволит пересмотреть стратегию проведения ПГТ в программах ЭКО для пациенток всех возрастных групп. По данным литературы, существуют противоречивые мнения о стратегии введения ПГТ в рутинную практику клиник [14, 23].

Следующим этапом данной работы был анализ наступления клинической беременности и родов в программах ЭКО с ПГТ. Колебания показателей ЧНКБ в одной возрастной группе между клиниками могут быть следствием недостаточно большой выборки и разных клинических характеристик пациенток этой группы. Более важным критерием для оценки эффективности проведения ПГТ в программах ЭКО является количество родов. Как представлено в **табл. 4**, этот показатель различается в клиниках. В группе пациенток 32 года и младше самый высокий показатель Роды (%) выявлен в двух клиниках. В них реализуют донорские программы и программы с использованием суррогатного материнства. Высокий показатель Роды (%) в этих клиниках демонстрирует важность и необходимость использования данных видов лечения бесплодия. Высокая частота спонтанных прерываний беременностей ставит перед врачами задачу более пристального анализа пациенток 32 лет и младше и факторов прерывания беременности. Известно, что протоколы стимуляции по-разному влияют на развитие анеуплоидии [24, 25]. Необходим поиск оптимального протокола для получения максимального количества ооцитов во время пункции и снижения риска развития анеуплоидии.

Наблюдается большая вариабельность в числе пациенток 33—35 лет и исследуемых эмбрионов во всех анализируемых клиниках, что затрудняет достоверное сравнение эффективности проведения ПГТ между клиниками. Количество исследованных эмбрионов в этой возрастной группе в клиниках «Геном-Астана» и «Альянс Клиник» меньше, чем в клинике «Геном-Волга», поэтому погрешности этих цифр достаточно велики (**см. табл. 2**). Важными данными являются показатели отношения количества родов к количеству клинических беременностей. Несмотря на то что в одной клинике ЧНКБ у пациенток 33—35 лет составляет лишь 37,5%, все случаи клинической беременности завершились родами без использования суррогатного материнства. С учетом полученных данных о высоком количестве эуплоидных эмбрионов у пациенток 33—35 лет, низком показателе ЧНКБ и высоком показате-

ле частоты родов, возможно, требуется более глубокое исследование пациенток перед подготовкой к переносу. К настоящему моменту нет повода говорить о достаточной эффективности использования ПГТ в «Геном-Астана» у пациенток 33—35 лет. Однако следует учитывать, что в этой возрастной группе наблюдается самое низкое число пациенток и эмбрионов. Возможно, с увеличением количества проведенных программ данная ситуация изменится. Данные о ЧНКБ и частоте родов в «Геном-Волга», напротив, свидетельствуют о высокой эффективности проведения ПГТ эмбрионов у пациенток 33—35 лет (ЧНКБ 62%, частота родов 47%). Женщины в возрасте 33—35 лет составляют наиболее активную группу пациенток с несколькими попытками программ ЭКО. Как правило, это женщины с хорошим овариальным резервом и достаточным ответом на стимуляцию суперовуляции, что дает почву для дальнейшей работы с этими пациентками.

В группе пациенток 36—40 лет шансы на беременность снижены, с одной стороны, в связи с возрастными изменениями в рецептивности эндометрия, а с другой — с увеличением частоты анеуплоидии эмбрионов. Промедление в лечении бесплодия и проведение программ без ПГТ чревато упущением времени и в будущем может привести к использованию только донорского биоматериала. ЧНКБ сильно различается у пациенток разных клиник. В одной из клиник в этой возрастной группе анализ ЧНКБ (30%) и частоты родов (30%) может свидетельствовать о невысокой эффективности ПГТ. Однако если проанализировать клинический профиль пациенток этой группы, то, возможно, без проведения ПГТ ЧНКБ была бы значительно меньше. В другой клинике показатель ЧНКБ и частоты родов в 42% свидетельствует о высокой эффективности программ с ПГТ. В «Геном-Астана» в этой возрастной группе отмечены 2 из 6 случаев родов с использованием программы суррогатного материнства. ЧНКБ составляет 80%. Сочетание ПГТ и суррогатного материнства демонстрирует очень высокую эффективность программ ЭКО.

Частота наступления беременности у пациенток в возрасте 41 год и старше, по данным Регистра РАРЧ, составляет около 15% (частота родов около 8% в свежем цикле без ПГТ). Проведение ПГТ эмбрионов у пациенток этой возрастной группы выявило высокую частоту эмбрионов с патологиями; количество эуплоидных эмбрионов, по данным сети клиник, составляет 24,5%. Известно, что с увеличением возраста женщины снижается уровень антимюллерова гормона, что связано с повышением риска развития анеуплоидии [26]. Среди 106 исследованных эмбрионов этой возрастной группы только 26 были эуплоидными. Среди 18 случаев переносов эмбрионов 1 закончился выкидышем, 2 — преждевременными родами в 15 и 19 нед, 5 — родами в срок (из них 1 программа с суррогатным материнством). Проведение ПГТ в старшей возрастной группе пациенток апри-

ори, даже без подсчета клинических беременностей, на наш взгляд, является эффективным методом. Стратегия, направленная на выявление эмбрионов с анеуплоидией и последующей отменой их переноса, снижает риск безрезультатного переноса, напрасной гормональной стимуляции, психических и физических нагрузок. Без ПГТ пациентки этой возрастной группы имели бы риски рождения ребенка с патологией [27]. ПГТ у пациенток старшей возрастной группы не повышают ЧНКБ, но значительно сокращают путь в лечении бесплодия или принятии решения об использовании донорского биоматериала и/или суррогатного материнства. Зарубежные исследования с объединением данных нескольких центров ЭКО также демонстрируют важность проведения ПГТ в циклах ЭКО у пациенток старше 42 лет [28].

Если сравнить данные об отмене переноса среди трех клиник, в которых количество исследованных эмбрионов схоже, то чаще всего отмена переноса наблюдается в «Альянс Клиник» (см. табл. 5). Реже всего наблюдается отмена переноса в одной клинике. Однако следует учитывать, что в этой клинике количество исследованных эмбрионов на 1 пациентку выше и составляет $2,05 \pm 1,27$ в возрастной группе ≥ 41 года (см. табл. 2), следовательно, шансы встретить эуплоидный эмбрион выше. Поскольку ЧНКБ рассчитывается на перенос, то при отмене переноса из-за отсутствия эуплоидного эмбриона снижается количество безрезультатных переносов, и частота родов приближается к показателю ЧНКБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований демонстрируют важность использования генетического тестирования эмбрионов в программах экстракорпорального оплодотворения с целью повышения их эффективности. В результате данной работы выявлена зависимость возникновения анеуплоидий в эмбрионах с увеличением возраста женщины. Анализ частоты наступления беременности в разных возрастных группах свидетельствует о повышении эффективности программ экстракорпорального оплодотворения с использованием преимплантационного генетического тестирования у пациенток старшего возраста (>40 лет). Выравнивание показателей частоты наступления беременности и частоты родов с увеличением

возраста пациенток согласуется с данными литературы и может свидетельствовать о возможном выравнивании шансов на рождение ребенка у пациенток разных возрастных групп. Генетическое исследование эмбрионов до переноса в матку позволяет уменьшить количество безрезультатных переносов, снизить количество спонтанных прерываний беременности и увеличить шансы рождения здорового ребенка в самом коротком временном интервале. Работы по ретроспективному анализу эффективности использования преимплантационного генетического тестирования в программах экстракорпорального оплодотворения являются необходимыми для понимания целесообразности его проведения в рутинной практике. Собственный опыт доказывает, что не во всех клиниках и исследуемых возрастах одинаково эффективно использование генетического тестирования. Безусловно, объединение данных нескольких клиник имеет свои минусы из-за наличия особенностей ведения и подготовки пациентов до, во время или после программы экстракорпорального оплодотворения. Однако уже на этом этапе исследования наша гипотеза о разной эффективности проведения преимплантационного генетического тестирования эмбрионов для разных возрастных групп подтвердилась.

В качестве собственных рекомендаций для работы нашей сети клиник выбрано направление широкого информирования пациентов старшей возрастной группы о необходимости проведения преимплантационного генетического тестирования, что является залогом повышения эффективности программ экстракорпорального оплодотворения.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Фирсова Н.В.
Сбор и обработка материала — Фирсова Н.В., Нигматова Н.П., Сафронова К.А., Гарцман А.А., Канбекова О.Р., Балыбердина М.А.

Статистический анализ данных — Нигматова Н.П.
Написание текста — Фирсова Н.В., Нигматова Н.П.
Редактирование — Шиголов В.Н., Гордеева И.В., Сафронова К.А., Нигматова Н.П., Фирсова Н.В.

Конфликт интересов: все авторы работают в одной сети клиник.

Conflicts of interest: all authors work in the same clinics group.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Смирнова А.А., Зыряева Н.А., Аншина М.Б. Возрастные изменения и риск хромосомных аномалий в ооцитах человека (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2019;25(2):16-26. Smirnova AA, Zyryaeva NA, Anshina MB. Age-related alterations and the risk of chromosomal aberrations in human oocytes (literature review). *Problemy reproduktsii*. 2019;25(2):16-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20192502116>
2. Аманов А.Т., Тулеева Л.Н., Макажанов М.А., Батырбеков М.Т., Дакенова Г.Б. Исследование уровня анеуплоидий в сперматозоидах пациентов с патозооспермией. *Медицина (Алматы)*. 2018;194(8):45-48. Amanov AT, Tuleyeva LN, Makazhanov MA, Batyrbekov MT, Dakenova GB. The study of the level of aneuploidy in spermatozoa of

- patients with pathozoospermia. *Medicina (Almaty)*. 2018;194(8):45-48. (In Russ.).
<https://doi.org/10.31082/1728-452X-2018-194-8-45-48>
3. Gardner RJM, Suitherland HR. *Chromosome abnormalities and genetic counseling*. Oxford Monographs on Medical Genetics. Oxford University Press; 5th edition; 2018.
 4. Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Jooss T, Manuel B, Matsuura J, Matsuyama A, Wilson C, Yamane JA, Jacobs PA. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Annals of Human Genetics*. 1980;44(2):151-178.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1980.tb00955.x>
 5. Petracchi F, Colaci DS, Igarzabal L, Gadov E. Cytogenetic analysis of first trimester pregnancy loss. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2009;104(3):243-244.
<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.10.014>
 6. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, Van der Poel S. The international glossary on infertility and fertility care. *Fertility and Sterility*. 2017;108(3):393-406.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>
 7. Delhanty JD, Griffin DK, Handyside AH, Harper J, Atkinson GH, Pieters MH, Winston RM. Detection of aneuploidy and chromosomal mosaicism in human embryos during preimplantation sex determination by fluorescent in situ hybridization (FISH). *Human Molecular Genetics*. 1993;2(8):1183-1185.
<https://doi.org/10.1093/hmg/2.8.1183>
 8. Munné S, Blazek J, Large M, Martínez-Ortiz PA, Nisson H, Liu E, Tarozzi N, Borini A, Becker A, Zhang J, Maxwell S, Grifo J, Babariya D, Wells D, Fragouli E. 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*. 2017;108(1):62-71.e8.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.002>
 9. Fiorentino F, Biricik A, Bono S, Spizzichino L, Cotroneo E, Cottone G, Kokocinski F, Michel CE. Development and validation of a next-generation sequencing-based protocol for 24-chromosome aneuploidy screening of embryos. *Fertility and Sterility*. 2014;101(5):1375-1382.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.051>
 10. Munné S, Wells D. Detection of mosaicism at blastocyst stage with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertility and Sterility*. 2017;107(5):1085-1091.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.024>
 11. Yang Z, Lin J, Zhang J, Fong WI, Li P, Zhao R, Liu X, Podevin W, Kuang Y, Liu J. Randomized comparison of next-generation sequencing and array comparative genomic hybridization for preimplantation genetic screening; a pilot study. *BMC Medical Genomics*. 2015;8:30.
<https://doi.org/10.1186/s12920-015-0110-4>
 12. Friedenthal J, Maxwell S, Munné S, Kramer Y, McCulloh D, McCaffrey C, Grifo JA. 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*. 2018;109(4):627-632.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.017>
 13. Александрова Н.В., Шубина Е.С., Екимов А.Н., Кодылева Т.А., Мукосей И.С., Макарова Н.П., Кулакова Е.В., Левков Л.А., Барков И.Ю., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т. Сравнение результатов преимплантационного генетического скрининга, проведенного методами CGH и NGS. *Молекулярная биология*. 2017;51(2):269-273.
 Aleksandrova NV, Shubina ES, Ekimov AN, Kodyleva TA, Mukosey IS, Makarova NP, Kulakova EV, Levkov LA, Barkov IY, Trofimov DY, Sukhikh GT. Comparative results of preimplantation genetic screening by array comparative genomic hybridization and new-generation sequencing. *Molekulyarnaya biologiya*. 2017;51(2):269-273. (In Russ.).
<https://doi.org/10.7868/S0026898417010025>
 14. Sermon K, Capalbo A, Cohen J, Coonen E, De Rycke M, De Vos A, Delhanty J, Fiorentino F, Gleicher N, Griesinger G, Grifo J, Handyside A, Harper J, Kokkali G, Mastenbroek S, Meldrum D, Meseguer M, Montag M, Munné S, Rienzi L, Rubio C, Scott K, Scott R, Simon C, Swain J, Treff N, Ubaldi F, Vassena R, Vermeesch JR, Verpoest W, Wells D, Geraedts J. The why, the how and the when of PGS 2.0: current practices and expert opinions of fertility specialists, molecular biologists, and embryologists. *Molecular Human Reproduction*. 2016;22(8):845-857.
<https://doi.org/10.1093/molehr/gaw034>
 15. Gardner DK, Schoolcraft WB. In vitro culture of human blastocyst. In: Jansen R, Mortimer D. *Toward Reproductive Certainty: Fertility and Genetics Beyond*. London: Parthenon Publishing; 1999.
 16. *Формулы для статистического анализа*. Ссылка активна на 25.05.21.
Formuly dlya statisticheskogo analiza. Accessed May 25, 2021. (In Russ.).
<https://www.socscistatistics.com/tests/anova/default2.aspx>
 17. Marquard K, Westphal LM, Milki AA, Lathi RB. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years. *Fertility and Sterility*. 2010;94(4):1473-1477.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.06.041>
 18. Dang TT, Phung TM, Le H, Nguyen TB, Nguyen TS, Nguyen TL, Nga VT, Chu DT, Hoang VL, Nguyen DB. Preimplantation Genetic Testing of Aneuploidy by Next Generation Sequencing: Association of Maternal Age and Chromosomal Abnormalities of Blastocyst. Open Access. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019;7(24):4427-4431.
<https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.875>
 19. Долгушина Н.В., Десятникова Н.В., Коротченко О.Е., Сыркашева А.Г., Кулакова Е.В., Ильина Е.О. Влияние избыточной массы тела и ожирения на развитие анеуплоидии эмбрионов и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Проблемы репродукции*. 2017;23(1):48-53.
 Dolgushina NV, Desyatnikova NV, Korotchenko OE, Syrkasheva AG, Kulakova EV, Ilyina EO. The influence of excessive body mass index and obesity on embryo aneuploidy and assisted reproduction technology outcome. *Problemy Reprodukcii*. 2017;23(1):48-53. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/rep201723148-53>
 20. Коротченко О.Е., Сыркашева А.Г., Калинина Е.А. Преимплантационный генетический скрининг у пациенток с привычным выкидышем: факторы риска анеуплоидии эмбрионов. *Акушерство и гинекология*. 2017;18(4):48-52.
 Korotchenko OE, Syrkasheva AG, Kalinina EA. Preimplantation genetic screening in patients with recurrent miscarriage: the risk factors for embryo aneuploidy. *Akushersivo i ginekologiya*. 2017;18(4):48-52. (In Russ.).
<https://doi.org/10.24411/2303-9698-2017-00006>
 21. Munne S, Cohen J. Advanced maternal age patients benefit from preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Fertility and Sterility*. 2017;107(5):1145-1146.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.015>
 22. Hoyos LR, Cheng CC, Brennan L, Hubert G, Wang B, Buyalos RP, Quinn M, Shamonki M. Euploid rates among oocyte donors: is there an optimal age for donation? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2020;37(3):589-594.
<https://doi.org/10.1007/s10815-020-01694-w>
 23. Maxwell SM, Grifo JA. Should every embryo undergo preimplantation genetic testing for aneuploidy? A review of the modern approach to in vitro fertilization. *Best Practice and Research; Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2018;53:38-47.
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.07.005>
 24. Massie JA, Shahine LK, Milki AA, Westphal LM, Lathi RB. Ovarian stimulation and the risk of aneuploid conceptions. *Fertility and Sterility*. 2011;95(3):970-972.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.1088>

25. Zhang JN, Wang J, Peng HM, Ma MY, Wang H, Zhao CC, Jiao MY, Li XH, Yao YQ. Effect of exogenous gonadotropin dosage on embryo aneuploidy rate and pregnancy outcome in patients of preimplantation genetic test. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2020;55(4):253-258.
<https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20200309-00198>
26. Jiang X, Yan J, Sheng Y, Sun M, Cui L, Chen Z-J. Low anti-Müllerian hormone concentration is associated with increased risk of embryonic aneuploidy in women of advanced age. *Reproductive Bio-medicine Online*. 2018;37(2):178-183.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.04.039>
27. Mastenbroek S, Repping S. Preimplantation genetic screening: back to the future. *Human Reproduction*. 2014;29(9):1846-1850.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deu163>
28. Neal SA, Morin SJ, Franasiak JM, Goodman LR, Juneau CR, Forman EJ, Werner MD, Richard T, Scott RS Jr. 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*. 2018;110(5):896-904.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.021>

Поступила 08.12.2021

Received 08.12.2021

Принята к печати 11.03.2021

Accepted 11.03.2021