

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.12>

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛОИДНОГО СТАТУСА ЭМБРИОНОВ С РАЗЛИЧНОЙ МОРФОКИНЕТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКОЙ ПО ШКАЛЕ KIDSCORE D5 У ЖЕНЩИН ОПТИМАЛЬНОГО И СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Обзор

Краснопольская К.В.¹, Самойлова А.А.^{2*}, Исакова К.М.³, Конькова А.Л.⁴, Бочарова Т.В.⁵

¹ORCID : 0000-0002-1275-9220;

²ORCID : 0000-0001-9327-0656;

³ORCID : 0000-0001-6194-1654;

⁴ORCID : 0000-0001-9910-7542;

⁵ORCID : 0000-0002-3747-6067;

^{1, 2, 3, 5} Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского, Москва, Российская Федерация

⁴ Клиника репродуктивного здоровья «БиоОптима», Москва, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (nasmd[at]yandex.ru)

Аннотация

Цель исследования – у женщин оптимального и старшего репродуктивного возраста уточнить пloidный статус получаемых эмбрионов с различной (низкой, средней и высокой) морфокинетической оценкой по шкале KIDScore D5, версия 4.

Материал и методы: исследован пloidный статус 634 бластоцист с применением преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидию (ПГТ-А) на диагностической платформе секвенирования нового поколения – Next Generation Sequencing (NGS). Из указанного числа тестированных бластоцист 258 были получены от женщин < 36 лет и 376 – от женщин ≥ 36 лет. У этих же бластоцист оценивали морфокинетические параметры, которые представляли в виде итоговой суммы баллов, рассчитанных по шкале KIDScore D5, версия 4. Сумма баллов по данной шкале в интервале от 1 до 4,0, от 4,1 до 7,0 и от 7,1 до 9,9 трактовалась, соответственно, как низкая, средняя и высокая.

Результаты: у женщин старше 36 лет в сравнении с более молодыми пациентками отмечалась вдвое большая частота эмбрионов с низкой суммой баллов по шкале KIDScore D5 (KS5) (26,1% против 14,3%, $p < 0,001$) и одновременно вдвое меньшая частота эмбрионов с высокой оценкой их морфокинетических параметров (23,1% против 41,9%, $p < 0,001$). Среди бластоцист, полученных от пациенток младше и старше 36 лет, частота анеуплоидных эмбрионов в когортах с низкой, средней и высокой оценкой по шкале KS5 составила, соответственно, 70,2% против 80,1% ($p < 0,001$); 51,8% против 66,1% ($p < 0,001$) и 36,4% против 69,2% ($p < 0,001$).

Выводы: результаты ПГТ-А и морфокинетической оценки эмбриогенеза по шкале KS5 при характеристике пloidного статуса тестируемых бластоцист часто не совпадают, в особенности при уточнении качества эмбрионов у пациенток старше 36 лет. При исследовании бластоцист, полученных от женщин в старшем репродуктивном возрасте, представляется оправданным первоочередное назначение ПГТ-А для выбраковки анеуплоидных эмбрионов независимо от результатов оценки их морфокинетических параметров.

Ключевые слова: бесплодие, time-lapse-технология клеточного культивирования, бластоцисты, преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии (ПГТ-А), шкала KIDScore D5.

CHARACTERIZATION OF THE PLOIDIC STATUS OF EMBRYOS WITH DIFFERENT MORPHOKINETIC EVALUATION ACCORDING TO THE KIDSCORE D5 SCALE IN WOMEN OF OPTIMAL AND OLDER REPRODUCTIVE AGE

Review article

Krasnopskaya K.V.¹, Samoilova A.A.^{2*}, Isakova K.M.³, Konkova A.L.⁴, Bocharova T.V.⁵

¹ORCID : 0000-0002-1275-9220;

²ORCID : 0000-0001-9327-0656;

³ORCID : 0000-0001-6194-1654;

⁴ORCID : 0000-0001-9910-7542;

⁵ORCID : 0000-0002-3747-6067;

^{1, 2, 3, 5} Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after academician V.I. Krasnopsky, Moscow, Russian Federation

⁴ Reproductive health clinic "BioOptima", Moscow, Russian Federation

* Corresponding author (nasmd[at]yandex.ru)

Abstract

The aim of the study was to clarify the ploidic status of the resulting embryos with different (low, medium and high) morphokinetic scores according to the KIDScore D5 scale, version 4, in women of optimal and older reproductive age.

Material and Methods: The ploidic status of 634 blastocysts was examined using preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) on the Next Generation Sequencing (NGS) diagnostic platform. Of the indicated number of blastocysts

tested, 258 were from women < 36 years of age and 376 from women ≥ 36 years of age. Morphokinetic parameters were evaluated in the same blastocysts and presented as a total score calculated using the KIDScore D5 scale, version 4. The sum of scores on this scale between 1 and 4.0, 4.1 and 7.0, and 7.1 and 9.9 was interpreted as low, medium, and high, respectively.

Results: Women older than 36 years of age compared to younger patients had twice the frequency of embryos with low KIDScore D5 (KS5) scores (26.1% vs. 14.3%, $p < 0.001$) and simultaneously half the frequency of embryos with high morphokinetic scores (23.1% vs. 41.9%, $p < 0.001$). Among blastocysts obtained from patients younger and older than 36 years of age, the frequency of aneuploid embryos in the low, intermediate and high KS5 score cohorts was 70.2% vs 80.1% ($p < 0.001$); 51.8% vs 66.1% ($p < 0.001$) and 36.4% vs 69.2% ($p < 0.001$), respectively.

Conclusions: The results of PGT-A and KS5 morphokinetic evaluation of embryogenesis in characterizing the ploidy status of blastocysts tested often do not coincide, especially when determining the quality of embryos from patients older than 36 years. In the study of blastocysts obtained from women of older reproductive age, it seems appropriate to prioritize PGT-A for the rejection of aneuploid embryos, regardless of the results of the assessment of their morphokinetic parameters.

Keywords: infertility, time-lapse cell culture technology, blastocysts, preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A), KIDScore D5 scale.

Введение

Известно, что при выполнении программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) хромосомные аномалии в получаемых эмбрионах не только снижают вероятность их успешной имплантации, уменьшая показатель частоты наступления беременности, но и обуславливают от одной трети до половины всех случаев ранних репродуктивных потерь и почти каждый десятый случай мертворождений [1], [2]. Частота анеуплоидии среди эмбрионов, полученных от женщин младше 35 лет, составляет примерно 30%, причем с последующим увеличением возраста доля анеуплоидных эмбрионов прогрессивно нарастает и достигает 80% при использовании ооцитов от пациенток старше 42 лет [3]. Преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии (ПГТ-А) с использованием современных диагностических платформ, таких как секвенирование нового поколения (Next Generation Sequencing – NGS), позволяет достаточно надежно идентифицировать анеуплоидные эмбрионы и, соответственно, осуществлять их выбраковку, что теоретически служит улучшению исходов вспомогательных репродуктивных технологий [4], [5]. Однако приходится учитывать, что методика ПГТ-А является весьма затратной диагностической процедурой. К тому же назначение молекулярно-генетического исследования вынуждает отказываться от переноса тестируемых эмбрионов в свежих циклах, что еще больше удорожает лечение из-за необходимости использования криотехнологий для сохранения генетического материала. По этим причинам уточнение наличия хромосомных аномалий эмбрионов проводится сегодня относительно редко, что можно видеть из последних отчетных данных Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), согласно которым в 2021 году в России доля циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с применением всех существующих технических вариантов ПГТ составила всего лишь 10,4% [6]. Очевидно, что высокая стоимость методики ПГТ-А и неудобства, связанные с ее применением, означают невозможность её практического использования в скрининговой манере [7], [8]. Поэтому необходимо продолжать поиск дополнительных критериев, которые могли бы уточнить ситуации, при которых польза от выполнения ПГТ-А перевешивала бы недостатки этой методологии и аргументировала целесообразность ее обязательного назначения. Кроме того, важно продолжать разработку менее затратных (в сравнении со стоимостью ПГТ-А) методов, которые бы позволяли, хоть и косвенно, но при этом достаточно точно, судить о пloidном статусе эмбрионов и таким образом избавляли от необходимости назначения ПГТ-А.

В последние годы в практике эмбриологических лабораторий все более широкое распространение находят клеточные инкубаторы, в которых используется time-lapse технология (TLT) непрерывной видеорегистрации эмбриогенеза. Применение TLT предоставило возможность добавить большой массив морфокинетических показателей к традиционным дискретным морфологическим критериям качества эмбрионов [9], [10], [11]. В настоящее время осуществляется разработка алгоритмов, обеспечивающих оценку качества инкубируемых эмбрионов на основе анализа связи с имплантацией достаточно большого числа морфокинетических параметров. Такие алгоритмы предусматривают использование шкал, применение которых позволяет представлять итоговую морфокинетическую характеристику исследуемых эмбрионов в баллах [12]. Так, шкала KIDScore D5 (сокращенно KS5) в программном обеспечении TLT-инкубатора EmbryoScope+ делает возможным идентификацию эмбрионов с различным прогнозом успешной имплантации, который зависит от суммы выставленных баллов. Считается, что более высокая сумма баллов при морфокинетической оценке развивающегося эмбриона ассоциируется с большей вероятностью его успешной имплантации [13], [14]. С учетом этой закономерности проводимая оценка морфокинетических параметров по шкале KS5 позволяет отбирать для переноса/криоконсервации наилучшие из эмбрионов, т.е. те из них, которые обладают наибольшей суммой баллов [15].

Представленный материал убеждает в том, что успешность имплантации определяется как пloidным статусом используемых эмбрионов (оцениваемом с помощью ПГТ-А), так и их морфокинетической характеристикой (отображаемой суммой баллов по шкале KS5). Данное обстоятельство делает актуальным уточнение связи между двумя указанными диагностическими платформами, прогнозирующими исходы программ ЭКО [16], [17], [18], [19]. Очевидно, что при сопоставлении результатов тестирования одних и тех же эмбрионов с помощью сравниваемых методов можно будет составить более четкое представление о том, возможно ли при суждении о пloidном статусе полученных blastocист компенсировать неиспользование дорогостоящей инвазивной методики ПГТ-А учетом морфокинетических параметров по шкале KS5. Очевидно, что при ответе на поставленный вопрос должен приниматься во внимание возраст обследуемых женщин, поскольку известно, что в позднем репродуктивном периоде увеличивается частота эмбриональной анеуплоидии и ухудшаются многие морфокинетические параметры, характеризующие эмбриогенез.

Цель исследования – у женщин оптимального и старшего репродуктивного возраста уточнить пloidный статус получаемых эмбрионов с различной (низкой, средней и высокой) морфокинетической оценкой по шкале KIDScore D5/версия 4.

Материалы и методы исследования

С учётом поставленной в работе цели объектом исследования являлись эмбрионы человека, выросшие из зигот до стадии бластоцисты ($n=634$) в time-lapse инкубаторе EmbryoScope+ ES-P1 производства Vitrolife и подвергнутые оценке пloidного статуса с применением ПГТ-А методом NGS. Из указанного числа тестированных бластоцист 258 были получены от женщин < 36 лет и 376 – от женщин \geq 36 лет.

2.1. Выполнение дотрансферного этапа программы ЭКО

Для проведения настоящей работы было отобрано 163 женщины в возрасте от 22 до 43 лет. Из этих пациенток в оптимальном (<36 лет) и позднем (\geq 36 лет) репродуктивном периоде пребывали, соответственно, 55 и 108 пациенток. Все наблюдавшиеся больные при включении в программу ЭКО прошли обследование в соответствии с рекомендациями, регламентирующими порядок использования вспомогательных репродуктивных технологий в Российской Федерации (Приказ Минздрава РФ от 2020 г №803 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), противопоказаниях и показаниях к их применению»).

Число циклов стимуляции суперовуляции, в которых были получены бластоцисты для оценки их пloidного статуса, в группах женщин младше и старше 36 лет равнялось, соответственно, 82 и 179. Для индукции фолликулогенеза назначали различные препараты гонадотропинов в рамках либо стандартного длинного протокола с агонистом гонадотропин рилизинг гормоном (ГнРГ), либо короткого протокола с антагонистом ГнРГ. Через 35-36 часов после введения триггера овуляции пунктировали яичники и забирали все яйцеклетки с диаметром >14 мм.

Оплодотворение зрелых ооцитов проводили через 39-41 час после введения триггера методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ). Через 16-18 часов после ИКСИ проводили оценку оплодотворения. Нормально оплодотворенными ооцитами считали зиготы с 2 пронуклеусами (2PN). Период культивирования эмбрионов до стадии бластоцисты составлял 5-6 суток.

2.2. Оценка пloidного статуса исследуемых эмбрионов

Иссечение блестящей оболочки эмбрионов проводили на 4-е сутки культивирования при помощи лазерной системы OCTAX NaviLase производства Vitrolife. Оценка качества сформировавшихся бластоцист осуществляли на 5-6 день развития эмбрионов с использованием морфологических критериев Д. Гарднера [20]. Бластоциты хорошего качества (2BB-6AA) отбирали для последующего выполнения биопсии клеток трофэктодермы и проведения ПГТ-А. При осуществлении биопсии отделяли 4-10 клеток трофэктодермы. Биоптат переносили в индивидуальные пробирки типа Эппендорф, содержащие 2,5 мл. лизирующего буфера. Пробирки замораживали и передавали в генетическую лабораторию для проведения преимплантационного генетического тестирования методом NGS.

При оценке результатов ПГТ-А в соответствии с рекомендациями Международного общества преимплантационной генетической диагностики – Preimplantation Genetic Diagnosis International Society (PGDIS) [1] к зупloidным (пригодным для переноса/криоконсервации) эмбрионам относили:

- эмбрионы, не имеющие аномальных клеток в тестируемых биоптатах;
- эмбрионы со степенью мозаицизма среди анализируемых клеток трофэктодермы не более 20%.

2.3. Оценка морфокинетических параметров культивируемых эмбрионов

У всех бластоцист, подвергнутых тестированию с применением ПГТ-А, определяли морфокинетические параметры эмбрионального развития с применением шкалы KIDScore D5, версия 4. Поскольку по указанной шкале присвоенная эмбриону сумма баллов может варьировать от 1 до 9,9, исследованные бластоцисты были распределены на три группы:

- бластоцисты с низкой суммой баллов (от 1 до 4,0);
- бластоцисты со средней суммой баллов (от 4,1 до 7,0);
- бластоцисты с высокой суммой баллов (от 7,1 до 9,9).

Полученные результаты обрабатывали с помощью методов вариационной статистики, применяя компьютерную программу SPSS Statistics 22 (США). При парных сравнениях частот анализируемых показателей выявленные различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Основные результаты

Анализ распределения полученных бластоцист с учетом их бальной характеристики по шкале KS5 показал, что у женщин старше 36 лет в сравнении с более молодыми пациентками отмечалась вдвое большая частота эмбрионов с низкой суммой баллов (26,1% против 14,3%, $p < 0,001$) и одновременно вдвое меньшая частота эмбрионов с высокой оценкой их морфокинетических параметров (23,1% против 41,9%, $p < 0,001$) (рис.1). Доли генерированных бластоцист со средней суммой баллов по шкале KS5 в когортах эмбрионов, полученных от женщин младше и старше 36 лет оказались практически одинаковыми – 43,9% против 50,8%, $p = 0,083$.

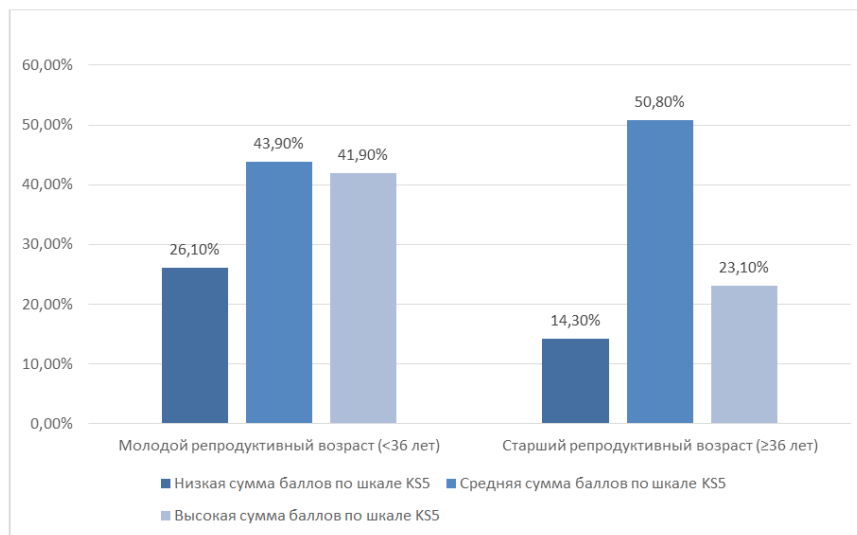


Рисунок 1 - Распределение полученных бластоцист с учетом балльной оценки их морфокинетических параметров по шкале KIDScore D5 и возраста обследованных женщин
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.12.1>

Представленные данные указывают на то, что поздний репродуктивный возраст явно ассоциируется с ухудшением морфокинетики развивающихся эмбрионов. Проявлением этой закономерности становится существенное (почти двукратное) возрастание доли бластоцист с низкой оценкой по шкале KS5 с одновременным сокращением доли бластоцист с высокой морфокинетической оценкой в когорте эмбрионов, полученных от женщин старше 36 лет.

Среди бластоцист, полученных от пациенток младше и старше 36 лет, частота анеуплоидных эмбрионов в когортах с низкой, средней и высокой оценкой по шкале KS5 составила, соответственно, 70,2% против 80,1% ($p < 0,001$); 51,8% против 66,1% ($p < 0,001$) и 36,4% против 69,2% ($p < 0,001$) (рис.2). Из полученных результатов следует, что частота эмбриональной анеуплоидии нарастает при ухудшении морфокинетических параметров развивающихся эмбрионов во всех возрастных группах, однако у женщин старше 36 лет это явление проявляет себя более контрастно.

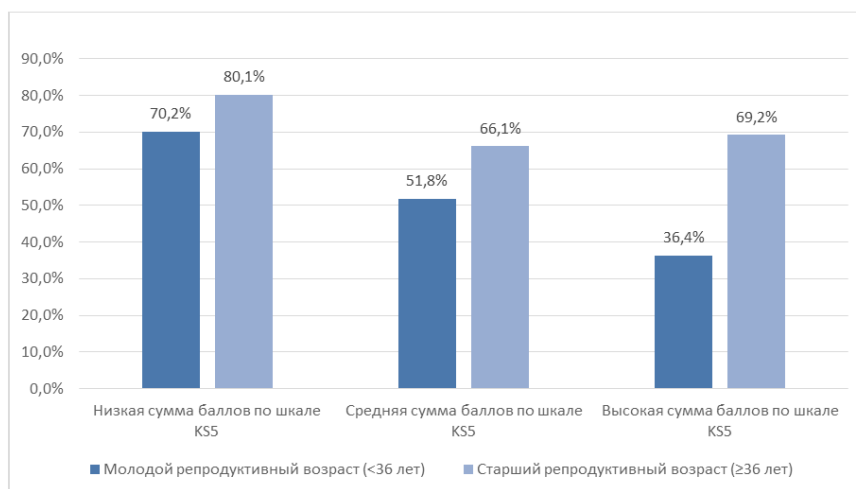


Рисунок 2 - Частота эмбриональной анеуплоидии среди бластоцист с различной суммой баллов по шкале KIDScore D5 у женщин в оптимальном и старшем репродуктивном возрасте
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.12.2>

Заслуживает внимания, что даже среди бластоцист с высокой суммой баллов по шкале KS5 обнаруживалась достаточно большая частота анеуплоидных эмбрионов, которая у пациенток старше 36 лет достигала 69,2%, а у более молодых женщин – 36,4%.

Обсуждение

Выполненное исследование наглядно продемонстрировало, что поздний репродуктивный возраст является фактором, заметно ухудшающим морфокинетические параметры эмбриогенеза, характеризуемые на основе их балльной оценки по шкале KS5. У женщин старше 36 лет это проявляется в перераспределении получаемых бластоцист

в сторону почти двукратного возрастания доли эмбрионов с низкой (от 1 до 4,0) суммой баллов по шкале KS5. Причем увеличение относительного числа blastocyst с низкой морфокинетической оценкой сопровождается параллельным и весьма существенным сокращением доли эмбрионов с высокой (от 7,1 до 9,9) суммой баллов по шкале KS5.

Следует подчеркнуть, что исследованные нами blastocyst, различавшиеся по сумме присвоенных им баллов по шкале KS5, по гарднеровским критериям характеризовались «хорошим» качеством, т.е. обладали параметрами на уровне 2BB-6AA. Это наблюдение подтверждает высказываемое многими авторами [9], [10], [11] положение о том, что при отборе blastocyst для переноса/криоконсервации полезно принимать во внимание не только традиционные гарднеровские критерии их качества, но и морфокинетические параметры. Весьма вероятно, что одна из причин наблюдаемого ухудшения репродуктивных исходов при использовании программ ЭКО у пациенток старшего репродуктивного возраста объясняется тем, что для практического использования могут отбираться эмбрионы с ненадлежащей морфокинетикой. Очевидно, что для предупреждения такой ситуации целесообразно использовать для клеточного культивирования инкубаторы типа EmbryoScope+, оснащенные системой time-lapse. При этом необходимо применять оценочные алгоритмы, позволяющие ранжировать исследуемые эмбрионы с учетом их морфокинетических характеристик, отображаемых в баллах, подобно тому, как это предусматривается при использовании шкалы KS5. Согласно сообщениям многих авторов [13], [14], [15], для улучшения результатов ЭКО (частоты имплантации и частоты родов) представляется оправданным отдавать приоритет при отборе эмбрионов со сходной морфологией тем из них, которые получают более высокую морфокинетическую оценку.

Помимо морфокинетических характеристик, для реализации репродуктивного потенциала эмбрионов большое значение имеет их пloidный статус. Многими исследователями в прошлом было показано, что в структуре причинных факторов, ответственных за неудачи в циклах ЭКО, значительная доля приходится именно на эмбриональную анеуплоидию [1], [2]. Применение ПГТ-А способно решить проблему отбора euploidных эмбрионов, однако, ограничения в использовании молекулярно-генетической диагностики (связанные с ее дороговизной и необходимостью отказа от переноса эмбрионов в свежих циклах) делает актуальным поиск менее затратных и более удобных методов, коррелирующих с результатами ПГТ-А. Высказывается предположение, что при учете морфокинетических характеристик (при использовании инкубаторов с time-lapse системой видеорегистрации эмбриогенеза) можно будет составлять довольно точное представление о пloidном статусе развивающихся эмбрионов [16], [17], [18], [19], что будет освобождать от необходимости выполнения дорогостоящей процедуры ПГТ-А. Проведенная в нашей работе проверка этого предположения показала, что корреляция между морфокинетикой и пloidным статусом эмбрионов действительно существует, что проявляется в более высокой частоте эмбриональной анеуплоидии среди blastocyst с низкой оценкой по шкале KS5. Данная закономерность отмечалась в одинаковой степени в когортах blastocyst, полученных от женщин в оптимальном и старшем репродуктивном возрасте. Тем не менее приходится констатировать, что среди blastocyst с высокой суммой баллов по шкале KS5 всё же присутствовали анеуплоидные эмбрионы в достаточно большом количестве, причем особенно высокой была их доля в когорте blastocyst, полученных от женщин старше 36 лет.

Обнаруженный нами факт присутствия большого числа анеуплоидных эмбрионов среди blastocyst с высокой оценкой их морфокинетических параметров означает, что возможные заключения об отсутствии нарушений в пloidном статусе эмбрионов, опирающиеся только на анализ морфокинетики (по шкале KS5) и не предусматривающие выполнение ПГТ-А, часто будут не соответствовать истине. Это обстоятельство указывает на явную несостоятельность идеи использования морфокинетической оценки эмбриогенеза по шкале KS5 для суждений о пloidном статусе эмбрионов в качестве альтернативы ПГТ-А, в особенности при ведении пациенток старшего репродуктивного возраста.

Таким образом, полученный нами материал показывает, что при оценке пloidного статуса эмбрионов результаты морфокинетического тестирования и ПГТ-А хотя и коррелируют, однако оказываются достаточно далекими от полного совпадения, что подтверждает сообщения других авторов [22], которые также отмечали высокий процент эмбриональной анеуплоидии среди blastocyst с высокой морфокинетической оценкой особенно в старшем репродуктивном возрасте. По этой причине морфокинетическую оценку эмбриогенеза, основанную на критериях, учитываемых шкалой KS5, вряд ли можно рассматривать как оправданную альтернативу ПГТ-А, если ставится задача надежной выбраковки анеуплоидных эмбрионов.

Заключение

Результаты ПГТ-А и морфокинетической оценки эмбриогенеза по шкале KS5 при характеристике пloidного статуса тестируемых blastocyst хотя и коррелируют, однако часто не совпадают, в особенности при уточнении качества эмбрионов у пациенток старше 36 лет.

При исследовании blastocyst, полученных от женщин в старшем репродуктивном возрасте, представляется оправданным приоритетное назначение ПГТ-А для выбраковки анеуплоидных эмбрионов независимо от результатов оценки их морфокинетических параметров, что подразумевает целесообразность молекулярно-генетического тестирования на хромосомные аномалии даже blastocyst с очень высокой оценкой их морфокинетики.

У женщин младше 36 лет для суждений о пloidном статусе эмбрионов при невозможности выполнения ПГТ-А допустимо ограничиться учетом морфокинетических параметров, хотя и в этом случае надежность выбраковки анеуплоидных эмбрионов не будет соответствовать идеалу, т.е. не обеспечит тех результатов, которые могут быть достигнуты с помощью ПГТ-А.

Таким образом, если в рамках протокола ЭКО проводится ПГТ-А, то ключевым фактором принятия решения о пригодности тестируемого эмбриона к переносу/криоконсервации должно быть медико-генетическое заключение, тогда как результаты морфокинетической оценки эмбриогенеза должны приниматься во внимание во вторую очередь.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

- McKinlay Gardner R.J. Gardner and Sutherland's chromosome abnormalities and genetic counseling: 5th edition / R.J. McKinlay Gardner, D.J. Amor. — Oxford : Oxford University Press, 2018. — DOI: 10.1093/med/9780199329007.001.0001
- Schmutzler A.G. Theory and practice of preimplantation genetic screening (PGS) / A.G. Schmutzler // *European Journal of Medical Genetics*. — 2019. — 62(8). — P. 103670. — DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.103670
- Webster A. Mechanism of aneuploidy in human eggs / A. Webster, M. Schuh // *Trends in Cell Biology*. — 2017. — 27(1). — P. 55-68. — DOI: 10.1016/j.tcb.2016.09.002
- Адамян Л.В. Преимплантационное генетическое тестирование в гинекологии – быть или не быть? / Л.В. Адамян, В.В. Елагин, Л.Г. Пивазян [и др.] // *Проблемы репродукции*. — 2023. — 29(3). — С. 16-24. — DOI: 10.17116/repro20232903116
- Kuliev A. Preimplantation genetic testing: current challenges and future prospects / A. Kuliev, S. Rechitsky // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. — 2017. — 17(12). — P. 1071-1088. — DOI: 10.1080/14737159.2017.1394186
- Корсак В.С. Регистр ВРТ Общероссийской общественной организации «Российская Ассоциация Репродукции Человека». Отчет за 2021 год / В.С. Корсак, А.А. Смирнова, О.В. Шурыгина // *Проблемы репродукции*. — 2023. — 29(6). — С. 25-40. — DOI: 10.17116/repro20232906125
- Sermon K. The why, the how and the when of PGS 2.0: current practices and expert opinions of fertility specialists, molecular biologists, and embryologists / K. Sermon, A. Capalbo, J. Cohen [et al.] // *Molecular Human Reproduction*. — 2016. — 22(8). — P. 845-857. — DOI: 10.1093/molehr/gaw034
- The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion / Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology // *Fertility & Sterility*. — 2018. — 109(3). — P. 429-436. — DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.002
- Apter S. Good practice recommendations for the use of time-lapse technology / S. Apter, T. Ebner, T. Freour [et al.] // *Human Reproduction Open*. — 2020. — 2. — P. hoaa008. — DOI: 10.1093/hropen/hoaa008
- Yang Q. Analysis of maturation dynamics and developmental competence of in vitro matured oocytes under time-lapse monitoring / Q. Yang, L. Zhu, M. Wang [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. — 2021. — 19. — P. 183. — DOI: 10.1186/s12958-021-00868-0.
- Reignier A. Time-lapse technology improves total cumulative live birth rate and shortens time to live birth as compared to conventional incubation system in couples undergoing ICSI / A. Reignier, T. Lefebvre, S. Loubesac [et al.] // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. — 2021. — 38(4). — P. 917-923. — DOI: 10.1007/s10815-021-02099-z
- Apter S. Good practice recommendations for the use of time-lapse technology(dagger) / S. Apter, T. Ebner, T. Freour [et al.] // *Human Reproduction Open*. — 2020. — 2020:hoaa008. — DOI: 10.1093/hropen/hoaa008
- Reignier A. Performance of Day 5 KIDScore™ morphokinetic prediction models of implantation and live birth after single blastocyst transfer / A. Reignier, J.-M. Girard, J. Lammers [et al.] // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. — 2019. — 36(11). — P. 2279–2285. — DOI: 10.1007/s10815-019-01567-x.
- Kato K. Comparing prediction of ongoing pregnancy and live birth outcomes in patients with advanced and younger maternal age patients using KIDScore day 5: a large-cohort retrospective study with single vitrified-warmed blastocyst transfer / K. Kato, S. Ueno, J. Berntsen [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. — 2021. — 19. — P. 98. — DOI: 10.1186/s12958-021-00767-4.
- Bori L. The higher the score, the better the clinical outcome: retrospective evaluation of automatic embryo grading as a support tool for embryo selection in IVF laboratories / L. Bori, F. Meseguer, V. Angeles [et al.] // *Human Reproduction*. — 2022. — 37(6). — P. 1148–1160. — DOI: 10.1093/humrep/deac066
- Campbell A. Modelling a risk classification of aneuploidy in human embryos using non-invasive morphokinetics / A. Campbell, S. Fishel, N. Bowman [et al.] // *Reproductive BioMedicine Online*. — 2013. — 26(5). — P. 477-485. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23518033> (accessed: 12.05.2024)
- Minasi M.G. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study / M.G. Minasi, A. Colasante, T. Riccio [et al.] // *Human Reproduction*. — 2016. — 31(10). — P. 2245–54. — DOI: 10.1093/humrep/dew183
- Lee C.I. Embryo morphokinetics is potentially associated with clinical outcomes of single-embryo transfers in preimplantation genetic testing for aneuploidy cycles / C.I. Lee, C.H. Chen, C.C. Huang [et al.] // *Reproductive BioMedicine Online*. — 2019. — 39(4). — P. 569–579. — DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.05.020
- Gazzo E. The kidscore(TM) D5 algorithm as an additional tool to morphological assessment and PGT-A in embryo selection: a time-lapse study / E. Gazzo, F. Pena, F. Valdez [et al.] // *JBRA Assisted Reproduction*. — 2020. — 24(1). — P. 55–60. — DOI: 10.5935/1518-0557.20190054
- Gardner D. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in IVF / D. Gardner, W. Schoolcraft, L. Wagley [et al.] // *Human Reproduction*. — 1998. — 13(12). — P. 3434-3440. — DOI: 10.1093/humrep/13.12.3434

21. Gleicher N. International Do Not Harm Group in IVF (IDNHG-IVF). The 2019 PGDIS position statement on transfer of mosaic embryos within a context of new information on PGT-A / N. Gleicher, D.F. Albertini, D.H. Barad [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. — 2020. — 18(1). — P. 57. — DOI: 10.1186/s12958-020-00616-w
22. Azambuja R. KIDScore and PGT-A: Is the relationship between the findings? / R. Azambuja, F. Wingert, L.A. Proenca [et al.] // *Human Reproduction*. — 2022. — 37: Issue Suppl 1. — P-289. — DOI: 10.1093/humrep/deac107.277

Список литературы на английском языке / References in English

1. McKinlay Gardner R.J. Gardner and Sutherland's chromosome abnormalities and genetic counseling: 5th edition / R.J. McKinlay Gardner, D.J. Amor. — Oxford : Oxford University Press, 2018. — DOI: 10.1093/med/9780199329007.001.0001
2. Schmutzler A.G. Theory and practice of preimplantation genetic screening (PGS) / A.G. Schmutzler // *European Journal of Medical Genetics*. — 2019. — 62(8). — P. 103670. — DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.103670
3. Webster A. Mechanism of aneuploidy in human eggs / A. Webster, M. Schuh // *Trends in Cell Biology*. — 2017. — 27(1). — P. 55-68. — DOI: 10.1016/j.tcb.2016.09.002
4. Adamyan L.V. Preimplantacionnoe geneticheskoe testirovanie v ginekologii – byt' ili ne byt'? [Preimplantation genetic testing in gynecology – to be or not to be?] / L.V. Adamyan, V.V. Elagin, L.G. Pivazyan [et al.] // *Problemy reprodukcii* [Problems of reproduction]. — 2023. — 29(3). — Pp. 16-24. — DOI: 10.17116/repro20232903116 [in Russian]
5. Kuliev A. Preimplantation genetic testing: current challenges and future prospects / A. Kuliev, S. Rechitsky // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. — 2017. — 17(12). — P. 1071-1088. — DOI: 10.1080/14737159.2017.1394186
6. Korsak V.S. Registr VRT Obshherossijskoj obshhestvennoj organizacii «Rossijskaja Associacija Reprodukcii Cheloveka». Otchet za 2021 god [ART Register of the All-Russian public organization "Russian Association of Human Reproduction". Report for 2021] / V.S. Korsak, A.A. Smirnova, O.V. Shurygina // *Problemy reprodukcii* [Problems of reproduction]. — 2023. — 29(6). — Pp. 25-40. — DOI: 10.17116/repro20232906125 [in Russian]
7. Sermon K. The why, the how and the when of PGS 2.0: current practices and expert opinions of fertility specialists, molecular biologists, and embryologists / K. Sermon, A. Capalbo, J. Cohen [et al.] // *Molecular Human Reproduction*. — 2016. — 22(8). — P. 845-857. — DOI: 10.1093/molehr/gaw034
8. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion / Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology // *Fertility & Sterility*. — 2018. — 109(3). — P. 429-436. — DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.002
9. Apter S. Good practice recommendations for the use of time-lapse technology / S. Apter, T. Ebner, T. Freour [et al.] // *Human Reproduction Open*. — 2020. — 2. — P. hoaa008. — DOI: 10.1093/hropen/hoaa008
10. Yang Q. Analysis of maturation dynamics and developmental competence of in vitro matured oocytes under time-lapse monitoring / Q. Yang, L. Zhu, M. Wang [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. — 2021. — 19. — P. 183. — DOI: 10.1186/s12958-021-00868-0.
11. Reignier A. Time-lapse technology improves total cumulative live birth rate and shortens time to live birth as compared to conventional incubation system in couples undergoing ICSI / A. Reignier, T. Lefebvre, S. Loubersac [et al.] // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. — 2021. — 38(4). — P. 917-923. — DOI: 10.1007/s10815-021-02099-z
12. Apter S. Good practice recommendations for the use of time-lapse technology(dagger) / S. Apter, T. Ebner, T. Freour [et al.] // *Human Reproduction Open*. — 2020. — 2020:hoaa008. — DOI: 10.1093/hropen/hoaa008
13. Reignier A. Performance of Day 5 KIDScore™ morphokinetic prediction models of implantation and live birth after single blastocyst transfer / A. Reignier, J-M. Girard, J. Lammers [et al.] // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. — 2019. — 36(11). — P. 2279–2285. — DOI: 10.1007/s10815-019-01567-x.
14. Kato K. Comparing prediction of ongoing pregnancy and live birth outcomes in patients with advanced and younger maternal age patients using KIDScore day 5: a large-cohort retrospective study with single vitrified-warmed blastocyst transfer / K. Kato, S. Ueno, J. Berntsen [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. — 2021. — 19. — P. 98. — DOI: 10.1186/s12958-021-00767-4.
15. Bori L. The higher the score, the better the clinical outcome: retrospective evaluation of automatic embryo grading as a support tool for embryo selection in IVF laboratories / L. Bori, F. Meseguer, V. Angeles [et al.] // *Human Reproduction*. — 2022. — 37(6). — P. 1148–1160. — DOI: 10.1093/humrep/deac066
16. Campbell A. Modelling a risk classification of aneuploidy in human embryos using non-invasive morphokinetics / A. Campbell, S. Fishel, N. Bowman [et al.] // *Reproductive BioMedicine Online*. — 2013. — 26(5). — P. 477-485. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23518033> (accessed: 12.05.2024)
17. Minasi M.G. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study / M.G. Minasi, A. Colasante, T. Riccio [et al.] // *Human Reproduction*. — 2016. — 31(10). — P. 2245–54. — DOI: 10.1093/humrep/dew183
18. Lee C.I. Embryo morphokinetics is potentially associated with clinical outcomes of single-embryo transfers in preimplantation genetic testing for aneuploidy cycles / C.I. Lee, C.H. Chen, C.C. Huang [et al.] // *Reproductive BioMedicine Online*. — 2019. — 39(4). — P. 569–579. — DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.05.020
19. Gazzo E. The kidscore(TM) D5 algorithm as an additional tool to morphological assessment and PGT-A in embryo selection: a time-lapse study / E. Gazzo, F. Pena, F. Valdez [et al.] // *JBRA Assisted Reproduction*. — 2020. — 24(1). — P. 55–60. — DOI: 10.5935/1518-0557.20190054
20. Gardner D. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in IVF / D. Gardner, W. Schoolcraft, L. Wagley [et al.] // *Human Reproduction*. — 1998. — 13(12). — P. 3434-3440. — DOI: 10.1093/humrep/13.12.3434
21. Gleicher N. International Do Not Harm Group in IVF (IDNHG-IVF). The 2019 PGDIS position statement on transfer of mosaic embryos within a context of new information on PGT-A / N. Gleicher, D.F. Albertini, D.H. Barad [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. — 2020. — 18(1). — P. 57. — DOI: 10.1186/s12958-020-00616-w

22. Azambuja R. KIDscore and PGT-A: Is the relationship between the findings? / R. Azambuja, F. Wingert, L.A. Proenca [et al.] // Human Reproduction. — 2022. — 37: Issue Suppl 1. — P-289. — DOI: 10.1093/humrep/deac107.277