

# Преимплантационное тестирование эмбрионов методом высокопроизводительного секвенирования у супружеских пар с транслокациями в кариотипе

Ж.И. Глинкина<sup>1</sup>, Е.В. Кулакова<sup>2</sup>, Н.В. Дмитриева<sup>3, 4</sup>, Ю.Е. Мосесова<sup>5</sup>, З.М. Губаева<sup>6</sup>, Я.А. Гохберг<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ООО «Хайтек Генетикс»; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> Университетская клиника репродукции и оперативной гинекологии «Я здорова»; Россия, г. Москва

<sup>4</sup> ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

<sup>5</sup> ООО «НЕКСТ ДЖЕНЕРЭЙШН КЛИНИК»; Россия, г. Москва

<sup>6</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить частоту и структуру хромосомных нарушений методом высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing, NGS) у эмбрионов, полученных в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у супружеских пар с хромосомными транслокациями.

**Дизайн:** наблюдательное одномоментное исследование.

**Материалы и методы.** Материалом исследования служили клетки трофобластической оболочки 236 эмбрионов, полученных от 54 супружеских пар, в которых у одного из супругов отмечали изменения кариотипа; возраст женщин составлял от 28 до 42 лет. Диагностика проводилась методом NGS на приборе MiSeq компании Illumina. Данные обрабатывали с помощью программного обеспечения BlueFuse Multi.

**Результаты.** Эмбрионов с патологией было статистически значимо больше у супружеских пар с реципрокными транслокациями в кариотипе. Процент эмбрионов с анеуплоидией хромосом, не вовлеченных в транслокацию, был статистически значимо выше у пар с робертсоновскими транслокациями в кариотипе.

**Заключение.** NGS с использованием платформы компании Illumina — это хороший профилактический метод в преимплантационном генетическом тестировании структурных перестроек, он может быть рекомендован для профилактики невынашивания беременности и рождения больного ребенка в рамках программы ВРТ у супружеских пар с изменениями в кариотипе.

**Ключевые слова:** преимплантационное генетическое тестирование, робертсоновская транслокация, реципрокная транслокация, хромосомная патология, высокопроизводительное секвенирование, экстракорпоральное оплодотворение.

**Вклад авторов:** Глинкина Ж.И. — проведение генетического исследования и интерпретация полученных данных, консультирование пациентов программы ВРТ с преимплантационным генетическим тестированием; Кулакова Е.В. — проведение программы ВРТ (стимуляция, получение ооцитов и т. д.) у пациентов с генетическими нарушениями, консультирование пациентов, проведение статистической обработки полученных данных; Дмитриева Н.В., Мосесова Ю.Е., Губаева З.М. — проведение программы ВРТ (стимуляция, получение ооцитов и т. д.) у пациентов с генетическими нарушениями, работа с медицинской документацией, консультирование пациентов; Гохберг Я.А. — работа с медицинской документацией, с литературными источниками.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Глинкина Ж.И., Кулакова Е.В., Дмитриева Н.В., Мосесова Ю.Е., Губаева З.М., Гохберг Я.А. Преимплантационное тестирование эмбрионов методом высокопроизводительного секвенирования у супружеских пар с транслокациями в кариотипе. Доктор.Ру. 2020; 19(1): 25–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-25-29

## Pre-implantation Embryo Testing Using the Next Generation Sequencing in Couples with Karyotype Translocation

Zh.I. Glinkina<sup>1</sup>, E.V. Kulakova<sup>2</sup>, N.V. Dmitrieva<sup>3, 4</sup>, Yu.E. Mosesova, Z.M. Gubaeva<sup>6</sup>, Ya.A. Gohberg<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hi-Tech Genetics; 11/1 Leninskiy Prospect, Moscow, Russian Federation 119532

<sup>2</sup> V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

<sup>3</sup> Academic Reproduction and Gynecology Clinics "Healthy me", 42/1 Andropov Prospect, Moscow, Russian Federation 115487

<sup>4</sup> People's Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russian Federation 117198

<sup>5</sup> NEXT GENERATION CLINIC; 3/3 Krasnoselskaya Str., Moscow, Russian Federation 107140

<sup>6</sup> V.V. Veresaev Municipal Clinical Hospital at Moscow Healthcare Department; 10 Lobnenskaya Str., Moscow, Russian Federation 127644

## ABSTRACT

**Study Objective:** to determine the rate and structure of chromosomal abnormalities using Next Generation Sequencing (NGS) in embryos obtained with the help of assisted reproductive technologies (ART) in couples with chromosomal translocations.

Глинкина Жанна Ивановна (автор для переписки) — д. б. н., генеральный директор ООО «Хайтек Генетикс». 119532, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 111, кор. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 3567-5703. E-mail: janna435@yandex.ru (Окончание на с. 26.)



**Study Design:** observational cross-sectional study.

**Materials and Methods.** Study material was trophoblast cells of 236 embryo from 54 couples, where one partner had modified karyotype; patients' age was 28 to 42 years. Diagnostics was performed under NGS method using MiSeq device (Illumina). Data were processed with BlueFuse Multi software.

**Study Results.** Embryos with pathologies were statistically more numerous in couples with reciprocal karyotype translocations. The share of embryos with aneuploidy of chromosomes not involved into translocation was statistically higher in couples with Robertsonian karyotype translocations.

**Conclusion.** Illumina-based NGS is a useful preventive method in pre-implantation genetic testing of structural recombinations; it can be recommended to prevent miscarriage and delivery of a sick child during ART programs in couples with modified karyotype.

**Keywords:** pre-implantation genetic testing, Robertsonian translocation, reciprocal translocation, chromosomal pathology, Next Generation Sequencing, extracorporal fertilization.

**Contribution:** Glinkina, Zh.I. — conduct of the genetic research and data interpretation, patient ART counselling with pre-implantation genetic testing; Kulakova, E.V. — ART program implementation (stimulation, oocyte acquisition, etc.) in patients with genetic disorders, patient counselling, statistical data processing; Dmitrieva, N.V., Mosesova, Yu.E. and Gubaeva, Z.M. — ART program implementation (stimulation, oocyte acquisition, etc.) in patients with genetic disorders, medical records handling, patient counselling; Gohberg, Ya.A. — medical records handling, literature review.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Glinkina Zh.I., Kulakova E.V., Dmitrieva N.V., Mosesova Yu.E., Gubaeva Z.M., Gohberg Ya.A. Pre-implantation Embryo Testing Using the Next Generation Sequencing in Couples with Karyotype Translocation. Doctor.Ru. 2020; 19(1): 25–29. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-25-29

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время учеными разных стран доказано, что у пациентов с нарушением репродуктивной функции (НРФ) генетические изменения встречаются в разы чаще, чем в общей популяции [1, 2]. «Золотым стандартом» генетического обследования супружеских пар с НРФ стало цитогенетическое исследование лимфоцитов крови (исследование кариотипа). Частота структурных перестроек в хромосомах у этой группы пациентов может варьировать от 1,8% до 8%. В общей популяции хромосомные изменения встречаются с частотой от 0,1% до 0,5% [1, 2]. На сегодняшний день насчитывают около 800 вариантов хромосомных аномалий, связанных с изменением числа хромосом или их структуры.

Хромосомные транслокации являются самой частой структурной перестройкой кариотипа. Транслокации подразделяют на робертсоновские и реципрокные.

При робертсоновских транслокациях происходит слияние двух акроцентрических хромосом с образованием одной метацентрической или субметацентрической хромосомы. Кариотип пациента содержит 45 хромосом.

При реципрокных транслокациях происходит взаимный обмен участками между хромосомами. В этом случае кариотип пациента содержит 46 хромосом.

Сбалансированные хромосомные перестройки, как правило, не влияют на здоровье человека. Однако у носителей хромосомных изменений в мейозе могут формироваться гаметы с несбалансированными вариантами. Эмбрионы, зачатые из таких половых клеток, будут иметь патологию кариотипа,

которая может привести как к рождению генетически больного ребенка, так и к остановке развития беременности, способствовать самопроизвольному ее прерыванию.

С учетом вышесказанного следует помнить, что наличие хромосомных aberrаций в кариотипе у пациентов программы ВРТ приводит к снижению числа благоприятных исходов.

В рамках ЭКО профилактические мероприятия должны сводиться к селекции и переносу только здорового эмбриона в полость матки. Решить эту задачу возможно, применяя преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ), которое проводится обычно на клетках, полученных от пятидневных бластоцист.

ПГТ-СП (преимплантационное генетическое тестирование структурных перестроек) у пациентов с измененным кариотипом является одним из главных звеньев в цепочке профилактических мероприятий по предотвращению не только рождения больного ребенка, но и наступления беременности большим плодом [3].

При проведении ПГТ-СП у пациентов с нарушениями в кариотипе необходимо не только изучить хромосомы, вовлеченные в транслокацию, но и дополнительно исследовать их на самые распространенные хромосомные нарушения (синдромы Дауна, Патау, Эдвардса).

До настоящего времени основными методами ПГТ-СП были FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*), количественная флуоресцентная ПЦР, aCGH (сравнительная геномная гибридизация). Однако эти методы имеют ряд принципиальных ограничений и не всегда отражают полную картину исследования хромосомного набора эмбриона.

Гохберг Яэль Александровна — ординатор ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 2548-1682. E-mail: Dr.yaelgokhberg@g.mail.ru

Губаева Залина Мухамедкамовна — врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» ДЗМ. 127644, Россия, г. Москва, ул. Лобненская, д. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 3707-6467. E-mail: zalinagubaeva@mail.ru

Дмитриева Наталья Викторовна — к. м. н., ведущий эксперт-репродуктолог, руководитель отделения осложненных форм бесплодия Университетской клиники репродукции и оперативной гинекологии «Я здорова»; доцент кафедры репродуктивной медицины ФГАУ ВО РУДН. 115487, Россия, г. Москва, пр-т Андропова, д. 42, кор. 1. E-mail: dmitrieva-doc@yandex.ru

Кулакова Елена Владимировна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия профессора Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 8160-9932. E-mail: evkulakova@mail.ru

Мосесова Юлия Евгеньевна — к. м. н., врач акушер-гинеколог ООО «НЕКСТ ДЖЕНЕРЭЙШН КЛИНИК». 107140, Россия, г. Москва, ул. Верхняя Красносельская, д. 3, стр. 3. E-mail: mosesiva1@mail.ru (Окончание на с. 25.)

Современный метод высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing, NGS) сейчас вытесняет другие методы ПГТ и находит все более широкое применение в клиниках ВРТ за рубежом и в России. Секвенирование более четко указывает не только на анеуплоидии, но и на наличие делеций/дупликаций. Принцип NGS принципиально отличается от принципов других методов ПГТ. Данный метод основан на определении последовательности нуклеиновых кислот.

ПГТ-СП методом NGS завоевывает все большую популярность при диагностике хромосомных нарушений у эмбриона. Публикации авторов из разных стран указывают на успешное применение секвенирования нового поколения у пациентов с нарушенным кариотипом [4, 5].

**Цель исследования:** определить частоту и структуру хромосомных нарушений методом NGS у эмбрионов, полученных в программе ВРТ у супружеских пар с хромосомными транслокациями.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены супружеские пары, в которых у одного из супругов в кариотипе была выявлена хромосомная перестройка. Пары разделили на две группы — с робертсоновскими и с реципрокными транслокациями в кариотипе.

Работа проводилась с 2015 по 2019 год в Клиническом госпитале на Яузе, Центре генетических исследований «Хайтек Генетикс».

Критерием включения стало наличие хромосомной перестройки в кариотипе, критерием исключения — нормальный кариотип.

Материалом исследования служили клетки трофэктодермы 236 эмбрионов, полученных от 54 супружеских пар, в которых у одного из супругов отмечали изменения кариотипа; возраст женщин составлял от 28 до 42 лет.

Стимуляцию суперовуляции проводили согласно стандартным протоколам в зависимости от гормонального профиля и индивидуальных особенностей женщины.

Диагностика осуществлялась методом NGS на приборе MiSeq компании Illumina. Данные, полученные прибором, обрабатывали с помощью программного обеспечения BlueFluse Multi (рис.).

Для тестирования брали клетки 5–6-дневных эмбрионов, полученных в программе ВРТ. Все эмбрионы были получены оплодотворением методом ИКСИ. Диагностику производили согласно протоколу Illumina. Перед секвенированием осуществляли полногеномную амплификацию ДНК клеток трофэктодермы. Анализ качества полученного продукта WGA проводили с помощью электрофореза.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием точного критерия Фишера (программа Statistica 7.0). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Представляет интерес исследование частоты и структуры хромосомной патологии у эмбрионов в зависимости от пола носителя хромосомной аберрации в семье. Всего у 54 пар проведены 65 циклов стимуляции суперовуляции. Для секвенирования были пригодны 236 эмбрионов. Анализ результатов секвенирования показал, что из 236 эмбрионов 51 имел нормальный молекулярный кариотип, а 153 — хромосомную патологию. Частота и структура хромосомной патологии, выявленной у эмбрионов, подробно представлена в таблицах 1 и 2.

Эмбрионов с патологией было статистически значимо больше у супружеских пар с реципрокными транслокациями в кариотипе (табл. 3).

Рис. Примеры анализов результатов секвенирования клеток трофэктодермы методом высокопроизводительного секвенирования на платформе Illumina в программе BlueFluse Multi у пациентов с хромосомными транслокациями в кариотипе. А — Seq(1q42->1q44)×3, (5q13->5q35.3)×1, (X)×2. Выявлены дополнительный генетический материал участка 1q42->1q44 хромосомы 1 и недостача генетического материала участка 5q13->5q35.3 хромосомы 5. Б — Seq(5q23.3-5q35.3)×1, (20p13-20p12.1)×3, (X)×2. Выявлены недостача генетического материала участка 5q23.3-5q35.3 хромосомы 5 и дополнительный генетический материал участка 20p13-20p12.1 хромосомы 20. В — Seq (2q32.2->2q37.2)×3, (7q33->7q36.3)×1, (X)×2. Выявлены дополнительный генетический материал участка 2q32.2->2q37.2 хромосомы 2 и недостача генетического материала участка 7q33->7q36.3 хромосомы 7. Г — Seq (4q21.1-> 4q35.2)×1, (6p25.3->6p21.1)×3, (XY)×1. Выявлены недостача генетического материала участка 4q21.1->4q35.2 хромосомы 4 и дополнительный генетический материал участка 6p25.3->6p21.1 хромосомы 6

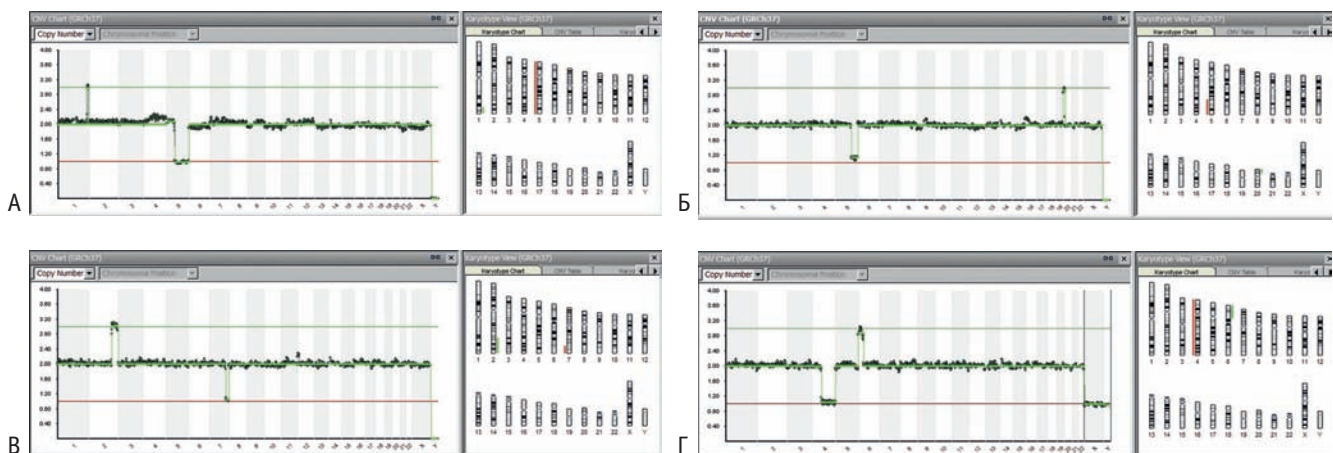


Таблица 1

Результаты преимплантационного генетического тестирования структурных перестроек методом высокопроизводительного секвенирования у супружеских пар, в которых один из супругов является носителем хромосомной транслокации

Виды транслокации	Носитель транслокации	Группы	Средний возраст женщин, годы	Количество циклов ВРТ	Количество полученных эмбрионов	Количество эмбрионов, пригодных для секвенирования	Эмбрионы с нормальным молекулярным кариотипом	Эмбрионы с нормальным молекулярным кариотипом и с мозаицизмом	Эмбрионы с патологией
Реципрокная (28 пар)	муж (17)	1	32,00 ± 0,80	20	77	72	11	5	56
	жена (11)	2	33,69 ± 1,11	13	51	50	8	5	37
Робертсоновская (26 пар)	муж (16)	3	35,06 ± 1,16	19	68	66	19	13	34
	жена (10)	4	34,31 ± 1,15	13	50	48	13	9	26

Таблица 2

Структура хромосомной патологии, выявленной при преимплантационном генетическом тестировании структурных перестроек методом высокопроизводительного секвенирования у супружеских пар, в которых один из супругов является носителем хромосомной транслокации

Виды транслокации	Носитель транслокации	Несбалансированные эмбрионы	Несбалансированные эмбрионы с мозаицизмом	Эмбрионы с анеуплоидией хромосом, не вовлеченных в транслокацию	Эмбрионы несбалансированные и с анеуплоидией	Другая патология
Реципрокная	муж	24	5	11	14	2
	жена	17	11	4	5	–
Робертсоновская	муж	10	1	16	5	2
	жена	10	–	11	5	–

Таблица 3

Статистическая значимость различий между группами сравнения, p

Сравниваемые группы	Эмбрионы с нормальным молекулярным кариотипом	Эмбрионы с нормальным молекулярным кариотипом и с мозаицизмом	Эмбрионы с патологией	Несбалансированные эмбрионы	Несбалансированные эмбрионы с мозаицизмом	Эмбрионы с анеуплоидией хромосом, не вовлеченных в транслокацию	Эмбрионы несбалансированные и с анеуплоидией	Другая патология
1 и 2	0,5535	0,3883	0,3929	0,47	<b>0,011</b>	0,2	0,139	0,36
1 и 3	<b>0,0429</b>	<b>0,0238</b>	<b>0,0011</b>	0,146	0,26	<b>0,0063</b>	0,187	0,487
2 и 4	0,1377	0,1718	<b>0,0328</b>	0,37	<b>0,0014</b>	<b>0,0049</b>	0,392	–
3 и 4	0,5064	0,5483	0,4644	0,32	0,567	0,459	0,449	0,3169

Процент эмбрионов с анеуплоидией хромосом, не вовлеченных в транслокацию, был статистически выше у супружеских пар с робертсоновскими транслокациями в кариотипе, что совпадает с данными других авторов [6], которые показали, что соотношение спорадических анеуплоидий и анеуплоидий, связанных с хромосомами, вовлеченными в транслокацию, 50 на 50 процентов.

У супружеских пар с реципрокными транслокациями найдена статистически значимая зависимость количества эмбрионов с несбалансированным кариотипом и мозаицизмом от пола носителя транслокации, чего не отмечалось в группе с робертсоновскими транслокациями.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Существующие на сегодняшний день современные диагностические морфокинетические предикторы не отражают генетический статус эмбриона [7]. Только быстрое развитие новых молекулярно-генетических методов исследования изменяет известные представления о НРФ: о возможных причинах бесплодия, остановки развития беременности.

Пациенты с изменениями в кариотипе представляют собой одну из самых сложных групп, получающих лечение методами ВРТ. Женщины из этих пар в основном имеют тяжелый отягощенный анамнез: выкидыши, неразвивающиеся беременности, малое кесарево сечение, проблемы

с эндометрием и т. д. Включая их в программы ЭКО, врачи сталкиваются с проблемами не только гинекологическими, но и генетическими.

Расходятся мнения исследователей разных стран по поводу включения супружеских пар с измененным кариотипом у кого-либо из супругов, но не имеющих бесплодия, в программу ВРТ. Одни считают, что у пациенток из таких пар может наступить самостоятельная беременность плодом без хромосомной патологии, другие полагают, что нельзя рисковать здоровьем женщины и необходимо сократить время до наступления долгожданной беременности здоровым плодом.

J. Wang и соавт. [8] показали, что процент эмбрионов с анеуплоидией ниже, когда в перестройку хромосом в кариотипе вовлечены акроцентрические хромосомы (5,9% против 14,8%). Они не нашли статистически значимую зависимость между полом носителя перестройки и уровнем патологии у эмбрионов [8].

Тот факт, что у эмбрионов пациентов с транслокациями в кариотипе отмечаются анеуплоидии хромосом, не вовлеченных в перестройку, указывает на необходимость тестировать эмбрионы у них на все хромосомы [6]. Таким образом, метод NGS, который позволяет это делать, имеет большие преимущества в диагностике по сравнению с другими применяемыми методами.

При медико-генетическом консультировании таких пациентов врач-генетик может представить им только вероятностные риски возникновения хромосомной патологии у ребенка. Для решения вопроса о пролонгировании самостоятельно наступившей беременности женщине необходимо пройти пренатальную диагностику. В случае необходимости прерывания беременности у пациентки возможна, помимо осложнений от процедуры прерывания, еще и психологическая травма.

С учетом вышесказанного, по нашему мнению, во время медико-генетического консультирования пациентке должны быть предложены все существующие на сегодняшний день методы профилактики наступления у нее беременности плодом с хромосомным нарушением.

Полученные результаты исследования молекулярного кариотипа у эмбрионов пациентов со структурными перестройками хромосомного набора способствуют более пол-

ному пониманию процесса мейоза у таких людей. Новые знания в области данного процесса помогут разрабатывать более современные методы преимплантационного тестирования и четких расчетов риска возникновения у ребенка хромосомной патологии в зависимости от вида транслокации, от пола носителя данного нарушения и т. д. [8].

Наше исследование показало, что применение секвенирования нового поколения с использованием платформ компании Illumina может служить хорошим профилактическим методом в ПГТ-СП. J.F.C. Chow и соавт. также подтвердили, что метод NGS у пациентов с транслокациями в кариотипе — самый точный для выявления патологии у эмбрионов. Они ретроспективно исследовали продукт WGA после aCGH методом NGS, и в ряде случаев, когда aCGH показал норму, метод NGS обнаружил *de novo* изменения участков хромосом и низкий уровень мозаицизма [4].

Как продемонстрировано выше, метод NGS дает возможность четко диагностировать у эмбрионов не только анеуплоидии, делеции и дупликации, но и мозаицизм.

Особенностью ПГТ является то, что у семей с высоким риском рождения больного ребенка появляется возможность перейти от вероятностного прогнозированию исхода беременности к однозначному.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимплантационная генетическая диагностика методом высокопроизводительного секвенирования является на сегодняшний день самым точным методом выявления генетической патологии у эмбрионов и может быть рекомендована для профилактики невынашивания беременности и рождения больного ребенка в рамках программы ВРТ. В.С.Ф.К. Brunet и соавт. решительно придерживаются того же мнения [5].

Преимплантационная диагностика может стать альтернативой пренатальной диагностике для фертильных супружеских пар, имеющих высокий риск рождения ребенка с наследственной или врожденной патологией, которые в случае обнаружения у плода генетической патологии выступают против медицинского аборта по моральным, религиозным или другим мотивам.

Преимплантационное генетическое тестирование помогает решить главную задачу ВРТ — рождение здорового ребенка.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jacobs P.A., Melville M., Ratcliffe S., Keay A.J., Syme J. A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. *Ann. Hum. Genet.* 1974; 37(4): 359–76. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1974.tb01843.x
2. Nielsen J., Wohlert M. Chromosome abnormalities among 34 910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arthurs, Denmark. *Hum. Gen.* 1991; 87(1): 81–3.
3. Huang C., Jiang W., Zhu Y., Li H., Lu J., Yan J. et al. Pregnancy outcomes of reciprocal translocation carriers with two or more unfavorable pregnancy histories: before and after preimplantation genetic testing. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36(11): 2325–31. DOI: 10.1007/s10815-019-01585-9
4. Lammers J., Reignier A., Splingart C., Moradkhani K., Barrière P., Fréour T. Morphokinetic parameters in hromosomal translocation carriers undergoing preimplantation genetic testing. *Reprod. Biomed. Online.* 2019; 38(2): 177–83. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.11.006

5. Wang J., Li D., Xu Z., Diao Z., Zhou J., Lin F. et al. Analysis of meiotic segregation modes in biopsied blastocysts from preimplantation genetic testing cycles of reciprocal translocations. *Mol. Cytogenet.* 2019; 12: 11. DOI: 10.1186/s13039-019-0423-7
6. Fodina V., Dudorova A., Alksere B., Dzalbs A., Vedmedovska N., Anderson S. et al. The application of PGT-A for carriers of balanced structural chromosomal rearrangements. *Gynecol. Endocrinol.* 2019; 35(suppl.1): S18–23. DOI: 10.1080/09513590.2019.1632091
7. Chow J.F.C., Yeung W.S.B., Lee V.C.Y., Lau E.Y.L., Ng E.H.Y. Evaluation of preimplantation genetic testing for chromosomal structural rearrangement by a commonly used next generation sequencing workflow. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 224: 66–73. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.013
8. Brunet B.C.F.K., Shen J., Cai L., Xie J., Cui Y., Liu J. et al. Preimplantation genetic testing for complex chromosomal rearrangement carriers by next-generation sequencing. *Reprod. Biomed. Online.* 2018; 37(3): 375–82. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.07.001

Поступила / Received: 26.09.2019

Принята к публикации / Accepted: 29.11.2019