

Оптимизация переноса одного эмбриона с использованием time-lapse-микроскопии в программах ЭКО и ИКСИ

Н.В. Сараева^{1,2}✉, ORCID: 0000-0003-0222-1803, e-mail: kuzichkina@gmail.com
Н.В. Спиридонова², ORCID: 0000-0003-3390-8034, e-mail: nvspiridonova@mail.ru
М.Т. Тугушев^{1,2}, e-mail: m.tugushev@yahoo.com
О.В. Шурыгина^{1,2}, e-mail: oks-shurygina@yandex.ru
А.И. Синецкина^{1,2}, e-mail: anastasiasinitsyna@gmail.com

¹ Медицинская компания ИДК, группа компаний «Мать и Дитя»; 443045, Россия, Самара, ул. Энтузиастов, д. 29

² Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Введение. Совершенствование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) за последние годы привело к повышению частоты имплантации эмбрионов человека, что привело к повышению частоты многоплодной беременности. Дифференцированный подход к переносу одного качественного эмбриона позволяет снизить риск многоплодной беременности при сохранении показателя клинической беременности. Time-lapse-микроскопия (TLM) является новым направлением выбора эмбриона на перенос.

Цель исследования. Оценить эффективность использования TLM при переносе одного эмбриона на пятые сутки культивирования в программах ЭКО и ИКСИ.

Материалы и методы. В исследование включено 743 женщины с бесплодием с переносом одного эмбриона в программах ЭКО и ИКСИ. У 282 пациенток выбор и перенос эмбриона проведен с использованием системы TLM (группа исследования); у 461 пациентки с использованием традиционного культивирования (группа контроля). Проведена оценка качества переносимых эмбрионов, частоты наступления клинической беременности и частоты родов.

Результаты. Группы не различались по доле циклов ЭКО и ИКСИ, среднему возрасту, фактору бесплодия. В группе исследования была выше доля эмбрионов отличного качества на перенос ($p = 0,001$), выше доля циклов с селективным переносом эмбриона ($p = 0,001$) и выше доля циклов с криоконсервацией эмбрионов ($p < 0,001$). В группе незелективного переноса одного эмбриона при применении TLM показатель частоты клинической беременности был на 10% выше по сравнению с группой контроля ($p = 0,03$). Показатель частоты родов не отличался между группой TLM и группой традиционного культивирования в зависимости от вида переноса эмбриона.

Заключение. Проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что использование time-lapse-микроскопии может повышать эффективность программы ЭКО и ИКСИ. Непрерывный мониторинг с короткими промежутками времени дает больше информации о развитии эмбрионов по сравнению со стандартной ежедневной оценкой.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, ЭКО, перенос одного эмбриона, селективный перенос бластоцисты, time-lapse-микроскопия

Благодарности. Авторы благодарят М.В. Комарову, к.б.н., доцента Самарского национального исследовательского университета, за помощь в проведении статистического анализа.

Для цитирования: Сараева Н.В., Спиридонова Н.В., Тугушев М.Т., Шурыгина О.В., Синецкина А.И. Оптимизация переноса одного эмбриона с использованием time-lapse-микроскопии в программах ЭКО и ИКСИ. *Медицинский совет.* 2020;(13):188–194. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-188-194.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimization of a single-embryo transfer by using time-lapse microscopy in IVF and ICSI programs

Natalia V. Saraeva^{1,2}✉, ORCID: 0000-0003-0222-1803, e-mail: kuzichkina@gmail.com
Natalia V. Spiridonova², ORCID: 0000-0003-3390-8034, e-mail: nvspiridonova@mail.ru
Marat T. Tugushev^{1,2}, e-mail: m.tugushev@yahoo.com
Oksana V. Shurygina^{1,2}, e-mail: oks-shurygina@yandex.ru
Anastasia I. Sinitsyna^{1,2}, e-mail: anastasiasinitsyna@gmail.com

¹ IDK Medical Company, group of the companies “Mother and Child”; 29, Enthusiasts St., Samara, 443045, Russia

² Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Introduction. Due to refinements of assisted reproductive technology, the number of multiple pregnancies has increased substantially. Therefore, transfer of a single embryo, as opposed to multiple embryos, is a top-priority task in ART-based infertility treatment. Time-lapse microscopy (TLM) is a tool for selecting quality embryos for transfer.

The aim of the study was to assess the outcomes of single-embryo transfer following embryo incubation in a TLM-equipped incubator in patients undergoing IVF and ICSI.

Methods. The study was carried out in 743 infertile women. Single-embryo transfer following incubation in a TLM-equipped incubator was performed in 282 patients, who formed the main group; the control group consisted of 461 patients undergoing single-

embryo transfer following a traditional culture and embryo selection procedure. We assessed the quality of transferred embryos, the rates of clinical pregnancy and live birth rates.

Results. The groups did not differ in the proportion of IVF and ICSI cycles, terms of age and infertility factors. In the study group, there was a higher proportion of excellent quality embryos for transfer ($p = 0.001$), a higher proportion of cycles with elective embryo transfer ($p = 0.001$) and a higher proportion of cycles with cryopreservation of embryos ($p < 0.001$). In the subgroup of non-elective embryo transfer with using of TLM, the clinical pregnancy rate was 10% higher than in the control group ($p = 0.03$). The live birth rates did not differ between the TLM group and the conventional culture group depending on the type of embryo transfer.

Conclusion. Our studies show that the use of time-lapse microscopy can increase the effectiveness of IVF and ICSI programs. Continuous monitoring with short intervals provides more information about the development of embryos than the standard daily assessment.

Keywords: assisted reproductive technology, IVF, single-embryo transfer, elective blastocyst transfer, time-lapse microscopy

Acknowledgements. The authors thank M.V. Komarova, Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of Samara National Research University, for her help with the statistical analysis.

For citation: Saraeva N.V., Spiridonova N.V., Tugushev M.T., Shurygina O.V., Sinitsyna A.I. Optimization of a single-embryo transfer by using time-lapse microscopy in IVF and ICSI programs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(13):188–194. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-188-194.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Целью репродуктивной медицины является помощь супружеским парам с бесплодием в рождении здорового ребенка. В программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) примером сочетания эффективности и безопасности лечения может являться показатель одноплодной беременности и родов на начало лечения [1, 2]. Нет сомнений в том, что основным осложнением программ ВРТ является высокая частота многоплодной беременности, которая отвечает за значительную часть финансовых затрат и проблем со здоровьем. В эпоху осознания затрат на здравоохранение в программах ВРТ целесообразно проведение переноса одного эмбриона (SET-single embryo transfer). Для пациентов с хорошим прогнозом наступления беременности перенос одного эмбриона отличного или хорошего качества снижает риск многоплодной беременности [3–5]. Последовательный SET включает в себя проведение селективного переноса одного свежего эмбриона, криоконсервации дополнительных эмбрионов для последующего использования, а затем проведение размороженного цикла SET, если свежий цикл не привел к беременности и родам. Для повышения вероятности наступления беременности и родов первостепенное значение имеет возможность выбора эмбриона с наивысшим потенциалом имплантации. Благодаря этому можно сократить время до достижения беременности и повысить кумулятивный показатель наступления беременности в расчет на один цикл стимуляции [6].

С момента возникновения технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) морфологическая оценка эмбрионов человека была основным методом оценки развития и выбора эмбрионов при переносе. Использование морфологических классификаций на практике оказалось более трудным, чем ожидалось, из-за высокодинамичного характера развития эмбриона в период преимплантации. Так, например, морфологическая оценка качества эмбриона в 8 ч утра на вторые сутки развития может измениться через несколько часов [7]. Следовательно, чрезвычайно сложно интерпретировать данные

морфологии без оценки развития эмбриона в динамике, с анализом морфологии в разные промежутки времени.

Time-lapse-микроскопия, или TLM (электронная микроскопия с временным интервалом), является современным методом выбора эмбриона с максимальным потенциалом имплантации. Технология позволяет проводить неинвазивное наблюдение за эмбрионами без необходимости удалять эмбрионы из оптимальных условий культивирования. Благодаря этой методике возможна оценка морфологии эмбрионов в динамике, с интервалом в 10–15 мин [8–10].

В настоящее время получены противоречивые данные о результатах использования TLM. В текущих ретроспективных и проспективных исследованиях показано как преимущество этой технологии с многообещающими результатами [11–14], так и отсутствие различий по сравнению с традиционной морфологической оценкой качества эмбрионов [15, 16].

Цель исследования – оценить преимущества использования time-lapse-микроскопии при переносе одного эмбриона в программах ЭКО и ИКСИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 743 женщины с бесплодием с переносом одного эмбриона в программах ЭКО и ИКСИ на базе ЗАО «Медицинская компания ИДК» (г. Самара) в 2013–2015 гг.

Произведен статистический анализ 743 клинических и эмбриологических протоколов пациенток с помощью статистического пакета SPSS21, номер лицензии 20130626-3 (An IBM Company; США) и Microsoft Excel (Microsoft; США). Использованы описательные методы статистики, для сравнения групп применяли ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию Манна–Уитни–Вилкоксона с поправкой Бонферрони (количественные признаки, 3 и более групп) и критерий хи-квадрат Пирсона (номинальные признаки). Критерии включения в исследование: программа ЭКО и программа ИКСИ; циклы с использованием

собственных ооцитов; перенос одного эмбриона на пятые сутки культивирования; толщина эндометрия 8 мм и более на день переноса эмбриона. Критерии исключения: циклы с использованием донорских ооцитов; циклы с переносом размороженного эмбриона; перенос эмбрионов на третьи сутки культивирования; перенос двух эмбрионов; толщина эндометрия менее 8 мм на день переноса эмбриона.

В группу исследования вошло 282 пациентки с переносом одного эмбриона с использованием системы time-lapse-микроскопии. Группу контроля составили 461 пациентка с переносом одного эмбриона с использованием метода традиционного культивирования и выбора эмбриона для переноса.

Эмбриологический этап программы в группе исследования проводили с использованием видеосистемы наблюдения за развитием эмбрионов Primovision (Vitrolife; Швеция). В обеих группах для оценки качества эмбрионов использовали буквенно-цифровую систему, разработанную D.K. Gardner и W.B. Schoolcraft в 1999 г. [17]. Блостоцисты градации AA, AB, BA оценивали как эмбрионы отличного качества; блостоцисты градации BB оценивали как эмбрионы хорошего качества; блостоцисты градации AC, CA, BC, CB, CC оценивали как эмбрионы удовлетворительного качества.

По типу переноса эмбриона в каждой группе были выделены две подгруппы: подгруппа с неэлективным переносом одного эмбриона на пятые сутки культивирования (подгруппа 5SET: 178 пациенток в группе исследования, 346 – в группе контроля) и подгруппа с элективным переносом одного эмбриона на пятые сутки культивирования (подгруппа 5eSET: 104 пациентки в группе исследования, 115 – в группе контроля). Элективным считали перенос при наличии выбора из двух и более эмбрионов отличного качества.

Дополнительно в группе исследования выбор эмбрионов на перенос проводили на основании их соответствия ключевым морфодинамическим параметрам системы. В качестве ключевых событий деления оценивали параметры: время первого дробления; интервал времени между первым и вторым дроблением; время второго дробления; время третьего дробления; время формирования блостоцисты. Если все параметры соответствовали референсным значениям, то такой эмбрион выбирали для переноса (референс-положительный эмбрион; 140 пациенток). В том случае если один или несколько параметров деления не соответствовало референсному значению, выбор эмбриона на перенос осуществляли дополнительно на основании стандартной морфологической оценки (референс-отрицательный эмбрион; 142 пациентки).

В обеих группах культивирование проводили с использованием универсальной среды Continuous Single Culture (Irvine Scientific; USA). Оценку качества эмбрионов на пятые сутки культивирования проводили через 116–118 ч после оплодотворения.

Изучаемые параметры: возраст, тип бесплодия, фактор бесплодия, продолжительность бесплодия, качество эмбрионов на перенос, частота клинической беременности, частота родов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы не различались по количеству пациенток в программах ЭКО и ИКСИ. Доля программы ЭКО составила 46,5% в основной группе и 50,3% в контрольной группе, доля программы ИКСИ 53,6 % и 49,7% соответственно ($p > 0,05$).

Средний возраст женщин в основной группе и в группе контроля составил $31,70 \pm 0,24$ и $31,82 \pm 0,20$ лет соответственно ($p > 0,05$). В обеих группах минимальный возраст пациенток был 22 года, максимальный возраст 44 года. В обеих группах большинство женщин находилось в возрасте до 35 лет – 73,8% пациенток в основной группе и 70,9% пациенток в группе контроля ($p > 0,05$).

В основной группе доля женщин с первичным бесплодием составила 48,9%, в группе контроля – 46,6%, вторичное бесплодие было у 51,1% и 53,4% женщин соответственно ($p > 0,05$). Средняя величина порядкового номера настоящей программы составила $1,44 \pm 0,05$ в основной группе и $1,47 \pm 0,04$ в группе контроля ($p > 0,05$).

Изучаемые группы не отличались по факторам бесплодия. В программе ЭКО наиболее частой причиной бесплодия в основной группе и в контрольной группе был трубный фактор (55,7% и 55,4% соответственно) ($p > 0,05$). В программе ИКСИ закономерно на первом месте был мужской фактор бесплодия – 58,1% в основной группе и 50% в группе контроля ($p > 0,05$).

Статистически значимые различия между двумя группами были по средней продолжительности бесплодия ($4,78 \pm 0,19$ лет – в основной группе и $5,43 \pm 0,17$ лет – в группе контроля, $p = 0,025$) и количеству полученных ооцитов на пункцию фолликулов и количеству полученных эмбрионов. Так, среднее количество полученных ооцитов в основной группе составило $10,40 \pm 0,25$, в группе контроля – $8,39 \pm 0,23$ ($p = 0,000$), количество полученных эмбрионов $7,01 \pm 0,20$ – в основной группе и $5,59 \pm 0,16$ – в группе сравнения ($p = 0,000$).

В основной группе мы получили меньшую долю эмбрионов неудовлетворительного ($p = 0,046$) и удовлетворительного качества ($p = 0,016$) и выше долю эмбрионов отличного качества ($p = 0,001$). Доля эмбрионов хорошего качества не отличалась между двумя группами. Таким образом, в основной группе качество эмбрионов на перенос было достоверно выше по сравнению с группой сравнения. В обеих группах в большинстве случаев были перенесены эмбрионы хорошего и отличного качества – 95,1% в основной группе и 87,4% в группе контроля ($p = 0,001$). На рис. 1 показана структура перенесенных эмбрионов по качеству в обеих группах.

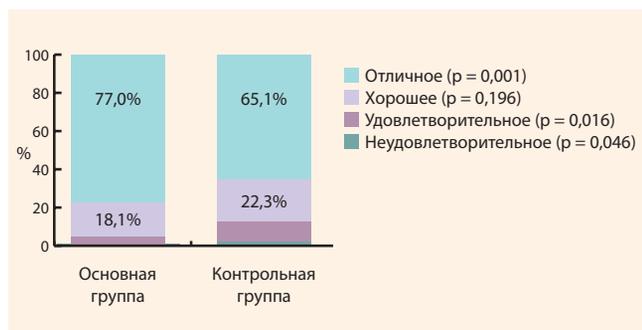
Между качеством переносимых эмбрионов и факторами бесплодия в обеих изучаемых группах значимых отличий не было.

Количество циклов с криоконсервацией эмбрионов в основной группе было значимо больше по сравнению с группой контроля – 225 циклов (79,8%) и 305 циклов (66,2%) соответственно ($p < 0,001$) (рис. 2).

Основным показателем эффективности лечения методом ЭКО являются роды. Нами проведен анализ всех

● **Рисунок 1.** Распределение перенесенных эмбрионов по качеству в основной группе и в группе контроля

● **Figure 1.** Embryo quality in the main and control groups



исходов переноса эмбриона в программе ЭКО: отсутствие беременности, потеря беременности и роды (табл.).

Как видно из табл., частота наступления клинической беременности составила 60,2% в основной группе и 52,9% в группе контроля ($p = 0,057$). Среди всех исходов переноса эмбрионов доля наступивших родов составила 45% в основной группе и 39,9% в группе контроля ($p > 0,05$). Частота всех случаев ранней потери беременности (биохимические беременности, трубные беременности и потери в сроке до 12 нед. гестации) в основной группе составила 14,5%, в группе контроля 12,15% ($p > 0,05$).

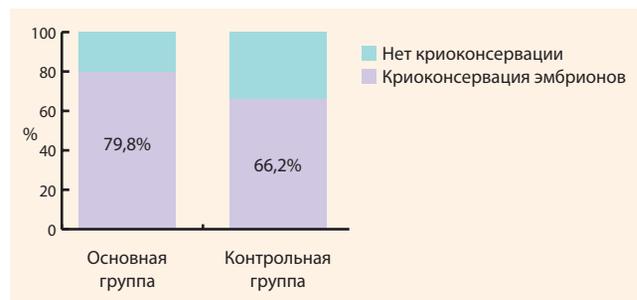
Статистически значимых различий в основной группе между подгруппой пациенток с положительным референсным значением перенесенных эмбрионов и подгруппой пациенток с отрицательным референсным значением перенесенных эмбрионов в частоте клинической беременности (65,3% и 56,2% соответственно) и родов (48,4 и 41% соответственно) не было.

Количество циклов с проведением elective переноса одного эмбриона в основной группе было значимо выше – 104 цикла (36,9%) по сравнению с 115 циклами (25%) в группе контроля ($p = 0,001$).

Так как, по данным литературы, elective перенос эмбриона повышает вероятность благоприятного исхода переноса [18], был проведен сравнительный анализ

● **Рисунок 2.** Доля циклов с криоконсервацией эмбрионов в основной группе и в группе контроля

● **Figure 2.** The proportion of cycles with embryo cryopreservation in the main group and in the control group



частоты наступления беременности и родов в зависимости от вида переноса.

Как видно из рис. 3, частота клинической беременности в подгруппе elective переноса эмбриона не различалась между двумя группами и была высокой – 63,7% в основной группе и 62,4% в группе контроля. В подгруппе неelective переноса эмбриона показатель частоты клинической беременности был на 10% выше в основной группе ($p = 0,03$).

Однако при проведении сравнительной оценки частоты родов в обеих группах в зависимости от вида переноса эмбриона преимущества использования TLM не было (рис. 4). В подгруппе elective переноса эмбриона частота родов составила 56,7% в основной группе и 53% в группе контроля ($p = 0,65$), в подгруппе неelective переноса – 38,2% и 35,5% соответственно ($p = 0,49$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наши данные по переносу эмбрионов более высокого качества при использовании time-lapse-микроскопии совпадают с данными других исследователей [9, 19].

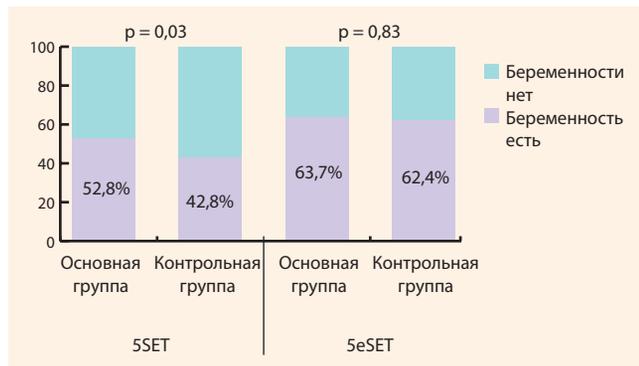
Отсутствие различий между двумя группами по клиническим характеристикам (возрасту, факторам бесплодия, продолжительности бесплодия) позволяет предпо-

● **Таблица.** Исходы переноса эмбрионов у пациенток основной группы и группы контроля

● **Table.** Outcomes of embryo transfer in the main and control groups

		Основная группа		Контрольная группа		χ^2	P
		Абс.	%	Абс.	%		
Беременность	Нет	112	39,72%	217	47,07%	3,8	0,057
	Да	170	60,28%	244	52,93%		
Исходы	Нет беременности	112	39,72%	217	47,07%	5,5	0,22
	Ранние потери	41	14,54%	56	12,15%		
	Поздние потери	2	0,71%	4	0,87%		
	Преждевременные роды	1	0,35%	5	1,08%		
	Срочные роды	126	44,68%	179	38,83%		
Роды	Нет	155	54,96%	277	60,09%	1,8	0,1
	Да	127	45,04%	184	39,91%		

- **Рисунок 3.** Частота наступления беременности в зависимости от вида переноса эмбриона
- **Figure 3.** Clinical pregnancy rate depending on the type of embryo transfer



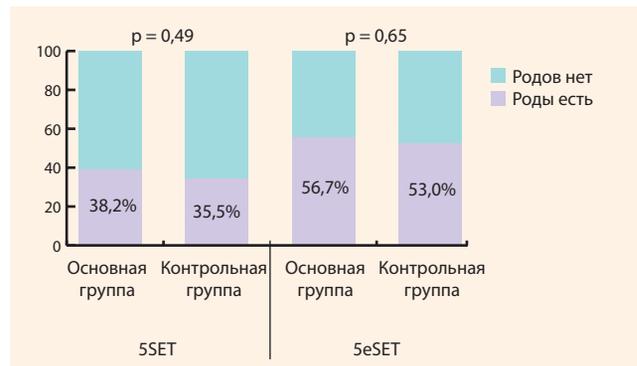
ложить, что большая доля циклов с переносом эмбрионов отличного качества в основной группе может быть связана с отсутствием влияния факторов внешней среды при культивировании в микроскопе с time-lapse. Технология TLM значительно сокращает ручной контакт с культуральными чашками и эмбрионами, оставляя эмбрионы в оптимальных условиях роста [20].

По результатам большого количества исследований за последние 20 лет установлена сильная связь между качеством переносимых эмбрионов и вероятностью наступления беременности. Чем выше морфологическая оценка качества эмбриона, тем выше вероятность клинической беременности [16, 17, 21].

Согласно утвержденной в ЗАО «Медицинская компания ИДК» внутренней инструкции, возраст женщины, качество эмбрионов и порядковый номер программы ЭКО и ИКСИ являются критериями выбора количества переносимых эмбрионов. Пациенткам молодого репродуктивного возраста при первой или второй программе ЭКО и ИКСИ и наличии на перенос эмбриона отличного качества предлагается перенос одного эмбриона. Поэтому не удивительно, что в нашем исследовании в большинстве случаев были пациентки молодого репродуктивного возраста, с неотягощенным «ВРТ-анамнезом» и отличным или хорошим качеством переносимых эмбрионов. У пациенток позднего репродуктивного возраста, при отсутствии беременности в предшествующих программах ЭКО и ИКСИ и/или при получении эмбрионов удовлетворительного качества, как правило, обсуждается перенос двух эмбрионов для повышения вероятности беременности.

Тем не менее наше исследование включало и пациенток с неблагоприятным прогнозом наступления беременности и родов. Это были женщины в возрастной группе ≥ 38 лет – 22 пациентки (7,8%) в основной группе и 48 (10,4%) – в группе контроля, и женщины с переносом эмбрионов неудовлетворительного или удовлетворительного качества – 14 циклов (5%) в основной группе и 58 циклов (12,6%) в группе контроля ($p < 0,05$). В этих случаях перенос одного эмбриона проводился по причине отсутствия других эмбрионов для переноса.

- **Рисунок 4.** Частота родов в зависимости от вида переноса эмбриона
- **Figure 4.** Live birth rates depending on the type of the embryo transfer



Большая доля перенесенных эмбрионов отличного качества в сочетании с большей долей циклов с криоконсервацией эмбрионов позволяет предположить, что существует положительная тенденция к повышению качества эмбрионов при использовании TLM. В нашей работе не проводился анализ кумулятивного показателя клинической беременности (наступление беременности в расчете на один цикл стимуляции – после переноса «свежего» эмбриона и при отсутствии беременности, последующего переноса размороженного эмбриона). Однако большая доля циклов с криоконсервацией эмбрионов в основной группе может в перспективе повышать этот показатель.

В ретроспективном исследовании, включившем 1882 цикла, проведено сравнение кумулятивного показателя живорождения в группе TLM и в группе стандартного культивирования [22]. Кумулятивный показатель живорождения не отличался между группой TLM и группой контроля (51,7% против 51,2% соответственно; ОШ 1,02, 95% ДИ: 0,85–1,22). Однако частота живорождений при переносе свежих эмбрионов была выше для циклов с TLM по сравнению с группой стандартного культивирования (36,8% против 33,9% соответственно, ОШ 1,28, 95% ДИ: 1,05–1,57).

Высокий показатель частоты клинической беременности и родов в обеих группах нашего исследования может свидетельствовать об отсутствии негативного влияния на эмбрионы культивирование в time-lapse-инкубаторе.

Отсутствие различий между подгруппой пациенток с положительным референсным значением перенесенных эмбрионов и подгруппой с отрицательным референсным значением в частоте беременности и родов может быть связано с небольшим количеством морфодинамических параметров, используемых для оценки качества эмбрионов в указанный период времени (2013–2015 гг.). В текущих публикациях проводится оценка от 10 до 12 морфодинамических параметров, что позволяет оценить преимущества культивирования в инкубаторах с TLM [6, 20].

Искусственный интеллект или машинное обучение дает возможность непредвзятого подхода к многопараметрическому анализу. В контексте TLT предпринимаются

попытки использовать более высокую мощность компьютерной обработки для анализа больших наборов данных изображений с целью идентификации комбинаций параметров, которые могли бы связать с жизнеспособностью эмбриона.

В 2019 г. P. Khosravi et al. использовал искусственный интеллект в time-lapse-микроскопии [23]. Проведя анализ более 10 000 эмбрионов, они разработали модель, которая смогла предсказать качество бластоцисты с AUC (площадь под ROC-кривой) > 0,98. Используя аналогичный подход, D. Tran et al. разработали модель обучения для автоматического анализа морфокинетических видео [24]. Авторы ретроспективно проанализировали более 10 000 видеозаписей из нескольких центров ВРТ и смогли показать, что их модель способна идентифицировать изображения бластоцист, перенос которых приводил к прогрессирующей беременности с AUC > 0,90.

Кроме того, при более глубоком понимании кинетики развития эмбрионов, возможно, получится соотнести ключевые параметры деления с другими аспектами эмбриональной физиологии, таким как эмбриональный хромосомный статус [25] и реакция на криоконсервацию [26].

Несмотря на отсутствие убедительных доказательств клинической пользы TLM, очевидно, что по сравнению со статическими наблюдениями непрерывный мониторинг эмбрионов в стабильных условиях культивирования даст больше информации о развитии эмбрионов. Существует предположение, что time-lapse-технология может эволюционировать в полноценный метод селекции эмбрионов, в том числе в сочетании с искусственным интеллектом и неинвазивными тестами. Сейчас достаточно сложно предсказать будущие достижения time-lapse-микроскопии, но нет сомнений, что эта технология будет и дальше использоваться и развиваться [20].

ВЫВОДЫ

В проведенном исследовании не выявлено статистически значимых различий в частоте наступления клинической беременности, частоте достижения родов и частоте случаев ранней потери беременности между группой TLM и группой традиционного культивирования эмбрионов.

При использовании TLM была выше доля эмбрионов отличного качества на перенос ($p = 0,001$), выше доля циклов с селективным переносом эмбриона ($p = 0,001$) и выше доля циклов с криоконсервацией эмбрионов ($p < 0,001$).

В группе незелективного переноса одного эмбриона при применении TLM показатель частоты клинической беременности был на 10% выше по сравнению с группой контроля ($p = 0,03$). Показатель частоты родов не отличался между группой TLM и группой традиционного культивирования в зависимости от вида переноса эмбриона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что использование time-lapse-микроскопии может повышать эффективность программы ЭКО и ИКСИ. Непрерывный мониторинг с короткими промежутками времени дает больше информации о развитии эмбрионов по сравнению со стандартной ежедневной оценкой. Указанные преимущества позволяют клиницисту рекомендовать супружеской паре перенос одного эмбриона, при этом существенно не снижая шанс на беременность и роды, но устраняя риск многоплодной беременности.



Поступила / Received 10.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 30.08.2020

Принята в печать / Accepted 12.09.2020

Список литературы / References

- Min J.K., Breheny S.A., MacLachlan V., Healy D.L. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The singleton, term gestation, live birth rate per cycle initiated: the BESST endpoint for assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2004;19(1):3–7. doi: 10.1093/humrep/deh028.
- Wennerholm U.B., Bergh C. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Singleton live births should also include preterm births. *Hum Reprod.* 2004;19(9):1943–1945. doi: 10.1093/humrep/deh392.
- Краснощока О.Е., Смольникова В.Ю., Калинина Е.А. Рациональный выбор стратегии селективного переноса одного эмбриона в программе ЭКО. *Проблемы репродукции.* 2014;(6):17–22. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problem-reproduktivn/2014/6/031025-7217201464>.
Krasnoschoka O.E., Smol'nikova V.Yu., Kalinina E.A. Rational approach to the strategy of elective single embryo transfer in IVF programs. *Problemy reproduktivnii = Russian Journal of Human Reproduction.* 2014;(6):17–22. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problem-reproduktivn/2014/6/031025-7217201464>.
- Kissin D.M., Kulkarni A.D., Mneimneh A., Warner L., Boulet S.L., Crawford S. et al. Embryo transfer practices and multiple births resulting from assisted reproductive technology: an opportunity for prevention. *Fertil Steril.* 2015;103(4):954–961. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.127.
- Elective single-embryo transfer. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology and Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril.* 2012;97(4):835–842. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.050.
- Gardner D.K., Meseguer M., Rubio C., Treff N.R. Diagnosis of human preimplantation embryo viability. *Hum Reprod Update.* 2015;21(6):727–747. doi: 10.1093/humupd/dmu064.
- Bavister B.D. Culture of preimplantation embryos: facts and artifacts. *Hum Reprod Update.* 1995;1(2):91–148. doi: 10.1093/humupd/1.2.91.
- Meseguer M. Time-lapse: the remaining questions to be answered. *Fertil Steril.* 2016;105(2):295–296. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.12.126.
- Pribenszky C., Matyas S., Kovacs P., Losonczi E., Zádori J., Vajta G. Pregnancy achieved by transfer of a single blastocyst selected by time-lapse monitoring. *Reprod Biomed Online.* 2010;21(4):533–536. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.04.015.
- Wang S.X.Y. The past, present, and future of embryo selection in in vitro fertilization: Frontiers in Reproduction Conference. *Yale J Biol Med.* 2011;84(4):487–490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3238312>.
- Шурыгина О.В., Сараева Н.В., Тугушев М.Т., Пекарев В.А., Байзарова А.А., Краснова О.В. и др. Отдаленные результаты программ ВРТ с использованием системы непрерывного видеонаблюдения на эмбриологическом этапе. В: Аншина М.Б., Смирнова А.А. (сост.) *Репродуктивные технологии сегодня и завтра: материалы XXVII международной конференции Российской ассоциации репродукции человека, 6–9 сентября 2017 г.* Режим доступа: http://www.rahr.ru/d_pec_h_mat_konf/Abstracts_RAHR%20IFFS%202017.pdf.
- Shurygina O.V., Saraeva N.V., Tugushev M.T., Pekarev V.A., Bayzarova A.A., Krasnova O.V. et al. Long-term results of ART programs using time-lapse embryo monitoring. In: Anshina M.B., Smirnova A.A. (eds) *Reproductive technologies Today and Tomorrow: proceedings of the 17th International Conference of the Russian Association for Human Reproduction, September 6–9, 2017.* (In Russ.) Available at: http://www.rahr.ru/d_pec_h_mat_konf/Abstracts_RAHR%20IFFS%202017.pdf.
- Adamson G.D., Abusief M.E., Palao L., Witmer J., Palao L.M., Gvakharia M. Improved implantation rates of day 3 embryo transfers with the use of an auto mated time-lapse – enabled test to aid in embryo selection. *Fertil Steril.* 2016;105(2):369–375. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.030.

13. Diamond M.P., Suraj V., Behnke E.J., Yang X., Angle M.J., Lambe-Steinmiller J.C. et al. Using the Eeva Test™ adjunctionally to traditional day 3 morphology is informative for consistent embryo assessment within a panel of embryologists with diverse experience. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(1):61–68. doi: 10.1007/s10815-014-0366-1.
14. VerMilyea M.D., Tan L., Antony J.T., Conaghan J., Ivani K., Gvakharia M. et al. Computer-automated time-lapse analysis results correlate with embryo implantation and clinical pregnancy: A blinded, multi-centre study. *Reprod Biomed Online.* 2014;29(6):729–736. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.09.005.
15. Kirkegaard K., Hindkjaer J.J., Grøndahl M.L., Kesmodel U.S., Ingerslev H.J. A randomized clinical trial comparing embryo culture in a conventional incubator with a time-lapse incubator. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(6):565–572. doi: 10.1007/s10815-012-9750-x.
16. Minasi M.G., Colasante A., Riccio T., Ruberti A., Casciani V., Scarselli F. et al. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study. *Hum Reprod.* 2016;31(10):2245–2254. doi: 10.1093/humrep/dew183.
17. Gardner D.K., Schoolcraft W.B. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1999;11(3):307–311. Available at: https://journals.lww.com/co-obgyn/Abstract/1999/06000/Culture_and_transfer_of_human_blastocysts.13.aspx.
18. Lee A.M., Connell M.T., Csokmay J.M., Styer A.K. Elective single embryo transfer – the power of one. *Contracept Reprod Med.* 2016;1:11. doi: 10.1186/s40834-016-0023-4.
19. Goodman L.R., Goldberg J., Falcone T., Austin C., Desai N. Does the addition of time-lapse morphokinetics in the selection of embryos for transfer improve pregnancy rates? A randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2016;105(2):275–285. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.013.
20. Apter S., Ebner T., Freour T., Guns Y., Kovacic B., Le Clef N. et al. Good practice recommendations for the use of time-lapse technology. *Hum Reprod Open.* 2020;(2):hoaa008. doi: 10.1093/hropen/hoaa008.
21. Thompson S.M., Onwubalili N., Brown K., Jindal S.K., McGovern P.G. Blastocyst expansion score and trophoctoderm morphology strongly predict successful clinical pregnancy and live birth following elective single embryo blastocyst transfer (eSET): a national study. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(12):1577–1581. doi: 10.1007/s10815-013-0100-4.
22. Mascarenhas M., Fox S.J., Thompson K., Balen A.H. Cumulative live birth rates and perinatal outcomes with the use of time-lapse imaging incubators for embryo culture: a retrospective cohort study of 1882 ART cycles. *BIOG.* 2019;126(2):280–286. doi: 10.1111/1471-0528.15161.
23. Khosravi P., Kazemi E., Zhan Q., Malmsten J.E., Toschi M., Zisimopoulos P. et al. Deep learning enables robust assessment and selection of human blastocysts after in vitro fertilization. *NPJ Digital Med.* 2019;2:21. doi: 10.1038/s41746-019-0096-y.
24. Tran D., Cooke S., Ilingworth P.J., Gardner D.K. Deep learning as a predictive tool for fetal heart pregnancy following time-lapse incubation and blastocyst transfer. *Hum Reprod.* 2019;34(6):1011–1018. doi: 10.1093/humrep/dez064.
25. Pennetta F., Lagalla C., Borini A. Embryo morphokinetic characteristics and ploidy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2018;30(3):185–196. doi: 10.1097/GCO.0000000000000453.
26. Taborin M., Kovacic B. Morphometric protocol for the objective assessment of blastocyst behavior during vitrification and warming steps. *J Vis Exp.* 2019;(144):e58540. doi: 10.3791/58540.

Вклад авторов

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Сараева Наталья Владимировна, врач акушер-гинеколог, ЗАО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и Дитя»; 443045, Россия, Самара, ул. Энтузиастов, д. 29; соискатель кафедры акушерства и гинекологии Института профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: kuzichkina@gmail.com

Спиридонова Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: nvspiridonova@mail.ru

Тугушев Марат Талгатович, к.м.н., главный врач ЗАО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и Дитя»; 443045, Россия, Самара, ул. Энтузиастов, д. 29; заведующий кафедрой репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: m.tugushev@yahoo.com

Шурыгина Оксана Викторовна, д.м.н., профессор кафедры гистологии и эмбриологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: oks-shurygina@yandex.ru

Синицына Анастасия Игоревна, врач акушер-гинеколог, ЗАО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и Дитя»; 443045, Россия, Самара, ул. Энтузиастов, д. 29; e-mail: anastasiasinitsyna@gmail.com

Information about the authors:

Natalia V. Saraeva, obstetrician-gynecologist, IDK Medical Company, group of the companies "Mother and Child"; 29, Enthusiasts St., Samara, 443045, Russia; the applicant of the Obstetrics and Gynecology Department of the Institute of Postgraduate Education; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: kuzichkina@gmail.com

Natalia V. Spiridonova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: nvspiridonova@mail.ru

Marat T. Tugushev, Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician, IDK Medical Company, group of the companies "Mother and Child"; 29, Enthusiasts St., Samara, 443045, Russia; Head of the Department of Reproductive Medicine, Clinical Embryology and Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: m.tugushev@yahoo.com

Oksana V. Shurygina, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Histology and Embryology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: oks-shurygina@yandex.ru

Anastasia I. Sinitsyna, obstetrician-gynecologist, IDK Medical Company, group of the companies "Mother and Child"; 29, Enthusiasts St., Samara, 443045, Russia; e-mail: anastasiasinitsyna@gmail.com