

ВЕРЛИНСКИЙ О. Ю.<sup>1,2</sup>, ГОНТАРЬ Ю. В.<sup>1,2</sup>, КАЗАЧКОВА Н. И.<sup>1</sup>, ЛАХНО Я. В.<sup>1,2</sup>, ИЛЬИН И. Е.<sup>1</sup>, ФЕДОТА А. М.<sup>2✉</sup>

<sup>1</sup> ООО «Медицинский центр ИГР»,

Украина, 03115, г. Киев, проспект Победы, 121-Б, e-mail: genetics-J@yandex.ru

<sup>2</sup> Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина,

Украина, 61022, г. Харьков, площадь Свободы, 4

✉ [omfedota@karazin.ua](mailto:omfedota@karazin.ua), (067) 961-77-11

## АНАЛИЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭМБРИОНОВ И МЕТОДОЛОГИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ТРАНСЛОКАЦИЙ У ЧЕЛОВЕКА

**Цель.** Оценка генетических характеристик эмбрионов-носителей транслокаций и анализ методологии исследования транслокаций.

**Методы.** Структуру хромосом анализировали с помощью классических цитогенетических методов GTG, FISH. Предимплантационное генетическое тестирование для выявления структурных перестроек хромосом эмбрионов проводили на клетках трофобласта методами NGS и FISH. **Результаты.** Доля носителей транслокации в выборке пациентов с нарушениями репродукции (n=6156) составила 1,1 %, с робертсоновскими транслокациями – 0,4 %, с реципрокными – 0,8 %. 5-суточных эмбрионов со сбалансированными реципрокными транслокациями в 3–4 раза меньше, чем с несбалансированными. Эуплоидные эмбрионы со сбалансированными вариантами от носителей транслокации матерей и отцов составили 14,3 % и 12,5 %. Анеуплоидные эмбрионы с несбалансированными транслокациями – 59,2 % у матерей и 63,2 % у отцов от всех полученных эмбрионов, 80,6 % и 77,8 % – от несбалансированных.

**Выводы.** Понимание распространенности сегментарных нарушений кариотипа среди населения и современных методов исследования позволяет оптимизировать репродуктивную помощь пациентам.

**Ключевые слова:** реципрокные транслокации, эмбрионы, ПГТ-СП, NGS, FISH.

Геномы млекопитающих организованы в мегабазные топологически связанные домены (topologically associated domains, TAD), разрушение которых может быть причиной нарушения регуляторной архитектуры и развития патологических фенотипов [1–3]. Хромосомные транслокации могут приводить к непрогнозируемым изменениям экспрессии генов вследствие изменений в нормальном расположении локусов

хромосом [4]. Сбалансированные транслокации (как робертсоновские, так и реципрокные) обычно никак не проявляются у носителя фенотипически, но в то же время мейоз в половых клетках носителей сбалансированных транслокаций может останавливаться и приводить к бесплодию или формировать гаметы с несбалансированными транслокациями, что повышает риск спонтанного аборта и потомства с хромосомным дисбалансом [5]. Семейные, чаще всего сбалансированные транслокации, сегрегирующие с дискордантными фенотипами, чрезвычайно сложны для интерпретации и консультирования из-за недостатка публикаций и отсутствия рутинных методов быстрых исследований. NGS (next generation sequencing) с недавнего времени стало эффективным методом выявления несбалансированных транслокаций, хотя исследования до сих пор были в основном сосредоточены на транслокациях *de novo* [6]. Полногеномное секвенирование дало дополнительное представление о мейотической сегрегации хромосом и повышенном репродуктивном риске у лиц, имеющих сложные хромосомные перестройки. По мнению исследователей, особенности хромосомного дисбаланса могут быть детально охарактеризованы с использованием комбинации традиционных цитогенетических и NGS подходов, особенно в пренатальном и предимплантационном генетическом тестировании при консультировании пар с репродуктивными проблемами [7]. Предимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) рекомендуется обычно семьям из группы риска для предупреждения появления жизнеспособных эмбрионов с трисомиями и потенциального интерхромосомного эффекта [8]. При этом необходимы масштабные исследования для определения более точной величины фенотипического риска в семьях с сегрегирующими транслокациями [6].

© ВЕРЛИНСКИЙ О. Ю., ГОНТАРЬ Ю. В., КАЗАЧКОВА Н. И., ЛАХНО Я. В., ИЛЬИН И. Е., ФЕДОТА А. М.

В то же время клиническая интерпретация структурных перестроек не может ограничиваться констатацией хромосомных aberrаций, она также должна включать анализ регуляторных доменов генома с учетом критических последствий для регуляции экспрессии генов [9]. Несмотря на наличие высокоэффективных и чувствительных классических, молекулярно-цитогенетических и геномных подходов, первоочередной задачей является тщательная оценка истории болезни, генеалогический анализ, поскольку они позволяют предложить клиническую гипотезу, которая может быть подтверждена лабораторно [10]. Цель исследования – оценка генетических характеристик эмбрионов-носителей транслокаций и анализ методологии исследования транслокаций.

### Материалы и методы

Сбор первичной информации и лабораторные исследования проводились на базе ООО «Медицинский центр ИГР» (г. Киев). При проведении генетического анализа использовалась первичная информация о пациентах, медицинская документация, клетки трофктодермы ранних эмбрионов, биологические образцы взрослых людей. Кариотип пациентов анализировался классическими цитогенетическими методами GTG, FISH (fluorescence *in situ* hybridization) (n=6156). Исследование выполнялось в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий с применением ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) и преимплантационного генетического тестирования для выявления структурных перестроек хромосом (ПГТ-СП). Материал для ПГТ-СП был получен на 5-е сутки после оплодотворения ооцитов путем аспирации клеток трофктодермы ранних эмбрионов [11]. ПГТ-СП на ядрах клеток трофктодермы проводилось методом FISH. После фиксации на предметном стекле флуоресцентные ДНК-зонды наносились в зону, где находились ядра клеток эмбриона. Использовались зонды для хромосом 13, 16, 18, 21, 22, X, Y, исследования которых обеспечивают коммерческие наборы РВ «MultiVysion» и «СерХ/СерУ», а также центромерные и локус-специфические зонды для выявления участков различных хромосом, вовлеченных в перестройки («Abbott-Vysis», США) [12]. Микроскопический анализ проводился с помощью флуоресцентного микроскопа и программы автоматической обработки изображения ISIS («MetaSystems», ФРГ) [13]. NGS

выполнялось с использованием системы полупроводникового секвенатора Ion S5™ («ThermoFisherScientific», США) по протоколу к наборам «IonSingleseqKit» для выявления количественных и структурных нарушений хромосомного набора. Статистические гипотезы проверялись с помощью критерия  $\chi^2$ .

### Результаты и обсуждение

Анализ результатов цитогенетического исследования выборки пациентов показал, что доля носителей транслокаций составила 1,1 % (n=69), из них на робертсоновские транслокации приходится 0,4 % (n=23), на реципрокные – 0,8 % (n=46). По данным метаанализа (n=17202), представленного в 1990 году Ф. Фогель и А. Мотульски [14], частота реципрокных транслокаций среди взрослых составляет 0,639 на 1000 человек, или 0,06 %, среди лиц с репродуктивными нарушениями – бесплодием и привычными абортми – 0,2–1,7 %, что сопоставимо с нашими данными. Представленные С. S. Paththi-nige et.al. (2019) результаты анализа выборки пациентов (n=15864) показали сходную частоту транслокаций – 1,7 %, соотношение робертсоновские/реципрокные – 57,8/42,2 % [15]. В США частота сбалансированных транслокаций среди населения в настоящее время оценивается как 1:500 [16], или 0,2 %. В нашем исследовании наиболее часто вовлечены в транслокации хромосомы 14, 13, 11, 2, 22, наименее – 18, 20, 8, 12. Соотношение мужчин и женщин среди лиц с реципрокными транслокациями составило 19:27, или 1:1,4 (p=0,238). Носители реципрокных транслокаций обоого пола сопоставимы по возрасту на момент обследования, по количеству эмбрионов на цикл.

Теоретически ожидаемые показатели частоты транслокаций на различных этапах онтогенеза человека отличаются от эмпирических, что связано не только с мейотической сегрегацией хромосом, но и с селекцией против гамет, эмбрионов, плодов с аномальным кариотипом, с техническими сложностями детекции различных вариантов хромосомного дисбаланса. Известно, что доля гамет каждого типа, которые образуются при мейотической сегрегации хромосом, варьирует, при этом частота несбалансированных по транслокациям вариантов составляет 18 %–82 % [16, 17]. По данным отечественных коллег, у мужчин с реципрокными транслокациями альтернативный тип сегрегации хромосом в гаметогенезе составил 41,5 %, у женщин – 31,5 % [18].

частота гамет с несбалансированными транслокациями в среднем – 58,5 % [18]. По морфологическим критериям сперматозоиды с несбалансированными сегрегационными вариантами обычно не отличаются от нормальных гамет [18, 19], что может быть одной из причин снижения давления отбора против аномальных половых клеток у мужчин. Считается, что доля сперматозоидов с несбалансированными транслокациями обычно ниже, чем ооцитов с несбалансированными сегрегационными вариантами, благодаря более строгому механизму контроля этапов клеточного цикла у мужчин [16].

Анализ результатов исследования 5-суточных эмбрионов с различными генетическими характеристиками показал, что эмбрионов со сбалансированными реципрокными транслокациями в 3–4 раза меньше ( $p < 0,001$ ), чем с несбалансированными (табл.). Соотношение эмбрионов нормальных и с несбалансированными транслокациями зависит от сроков биопсии и может составлять 63 %:36 % [20], так как эмбрионы с несбалансированными вариантами чаще останавливаются в развитии до стадии бластоцисты. По данным литературы, исследования при выполнении биопсии на стадии дробления выявили около 82 % эмбрионов с несбалансированными транслокациями [21]. При биопсии трофектодермы на стадии бластоцисты несбалансированные варианты составляют 52–67 % [20, 22].

Мы проанализировали фактические частоты эмбрионов с разными генетическими характеристиками. Эмбрионы со сбалансированным эуплоидным хромосомным набором, которые являются результатом альтернативного расхождения транслокационного квадрилента, от носителей транслокации матерей и отцов составили 14,3 % и 12,5 %, тогда как теоретически можно ожидать около 50 % таких эмбрионов: 25 % – сбалансированных и фенотипически нормальных и 25 % – нормальных генетически и фенотипически. Наличие эмбрионов со сбалансированными вариантами, но анеуплоидных по другим хромосомам, 12,2 % у матерей и 6,3 % у отцов, вероятно, связано с влиянием транслокаций на сегрегацию других хромосом. Эмбрионы с несбалансированными транслокациями, но с эуплоидным хромосомным набором, теоретически являющиеся результатом расхождения типа «совместное-1» и ожидаемые как 50 %, в нашем исследовании представлены

14,3 % у матерей и 18,0 % у отцов. Эмбрионы с несбалансированным анеуплоидным набором хромосом, теоретически как результат сегрегации типов «3:1» и «совместное-2», составили 59,2 % у матерей и 63,2 % у отцов от всех полученных эмбрионов, 80,6 % и 77,8 % от эмбрионов с несбалансированными вариантами, тогда как относительно последних потомки такого типа ожидаются как 34 % и 11 % [14]. Таким образом, если оценка риска потомков с несбалансированными транслокациями 7 % для женщин и 3 % для мужчин [14], фактическое образование несбалансированных зигот в 10–20 раз больше – на этапе 5-суточных эмбрионов несбалансированные составляют 73,5 % и 81,3 %. Вероятно, отбор против зигот с несбалансированными вариантами определяется характером хромосомных aberrаций с широким спектром реализации – от ранней гибели эмбрионов до спонтанных аборт на более поздних сроках.

Важно отметить, что генетический прогноз для семей – носителей транслокаций во многом зависит от стратегии исследования и методологии генетического анализа. По нашим данным, как и по данным литературы, GTG-метод является наиболее показательным для выявления этого типа хромосомных перестроек в клетках образцов периферической крови, ворсин хориона, в амниоцитах. В то же время подход неприменим к эмбрионам при ПГТ, так как большинство клеток находятся в интерфазе с деспирализованой ДНК [16]. FISH для детекции транслокаций эффективна при тестировании бластомеров эмбрионов на стадии дробления [23] и трофектодермы на стадии бластоцисты, в то же время при исследовании полярных тел возникают технические трудности вследствие сложностей фиксации и хромосомных наложений. Кроме того, при FISH обычно не исследуются все хромосомы, что оставляет вероятность не детектировать анеуплоидию по хромосомам, не связанным с транслокацией и не вошедшим в стандартную панель исследования. Использование NGS для скрининга анеуплоидии всех хромосом исследуемых биологических образцов позволяет увидеть изменения количества генетического материала при наличии хромосомных aberrаций. В то же время, по данным литературы, наименьшие фрагменты, выявленные при NGS, составляли до 5 МБ, а фрагменты 2,8 МБ, ранее обнаруженные авторами при CGH, были пропущены при NGS [24].

Таблица. Типы эмбрионов от родителей – носителей реципрокной транслокации

Пол	N	Кол-во эмбрионов (на цикл)	Эмбрионы, сбалансированные по транслокации					Эмбрионы, несбалансированные по транслокации					
			на цикл					%	на цикл				%
			эуплоидные		анэуплоидные				эуплоидные		анэуплоидные		
			$\bar{x} \pm s_x$	$\bar{x} \pm s_x$	n	$\bar{x} \pm s_x$	n		$\bar{x} \pm s_x$	n	$\bar{x} \pm s_x$	n	
Жен	49	12,3±5,9	1,8±1,7	7	1,5±1,3	6	26,5	1,8±0,9	7	7,3±4,6	29	73,5	
Муж	144	12,0±5,3	1,5±1,2	18	0,8±0,9	9	18,8	2,2±2,4	26	7,6±2,9	91	81,2	

Примечания: n – количество; % – доля;  $\bar{x}$  – среднее арифметическое;  $s_x$  – стандартное отклонение; пол – пол родителя – носителя транслокации, N – количество исследованных эмбрионов.

В качестве иллюстрации наших подходов к детекции транслокаций при ПГТ-СП мы приводим пример семьи с выявленной GTG-методом материнской транслокацией – 46,XX,t(7;9)(q11.23;q21.2), эмбрионы которой были исследованы с помощью NGS. На рисунке 1 представлен аномальный набор хромосом эмбриона 1 с выявленными делецией хромосомы 7 между полосами 7p22.3 и 7q21.1 и дупликацией хромосомы 9 между полосами 9p24.3 и 9q22.2. На рисунке 2 – аномальный набор хромосом с выявленными моносомией 7 и трисомией 9.

ных пациентов, носителей сбалансированных транслокаций, без фенотипических и репродуктивных отклонений, не попадает в поле зрения специалистов. Семьи с сегрегирующими транслокациями могут быть учтены по пробанду или по поводу нарушений фертильности. Понимание распространенности сегментарных нарушений кариотипа среди населения и современных методов исследования позволяет оптимизировать репродуктивную помощь пациентам. Особое значение выявление сегрегирующих хромосомных перестроек имеет для супругов, состоящих в родстве или имеющих пониженную степень экзогамии родителей. Теоретической стороной таких исследований является накопление данных для понимания механизмов хромосомной эволюции.

**Выводы**

Очевидно, что оценка популяционных показателей носительства транслокаций не является совершенной, поскольку часть потенциа-

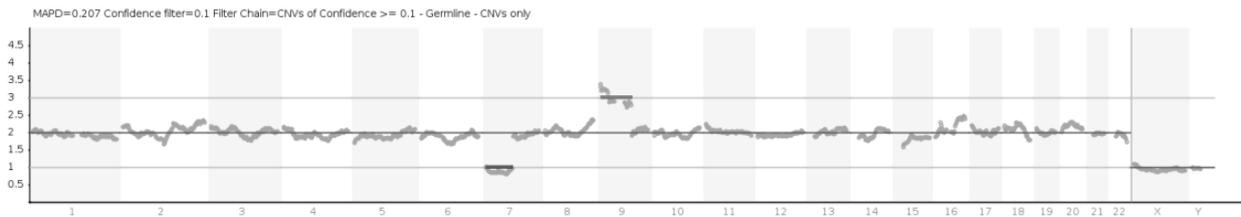


Рис. 1. Эмбрион 1. 46,XY,del(7)(p22.3q21.11),dup(9)(p24.3q22.2).

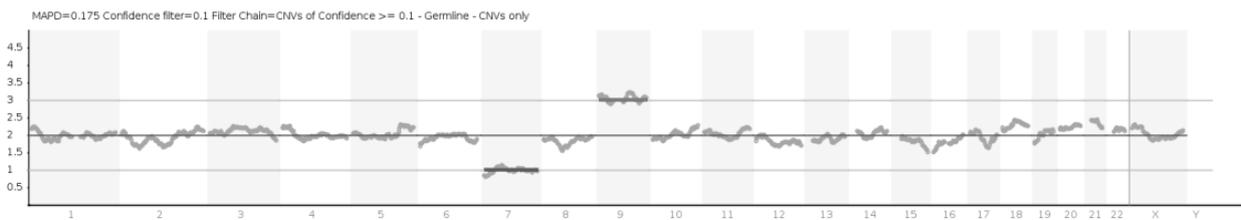


Рис. 2. Эмбрион 2. 46,XX,-7,+9.

## References

- Lupiáñez D.G., Kraft K., Heinrich V., Krawitz P., Brancati F., Klopocki E., Horn D., Kayserili H., Opitz J.M., Laxova R., Santos-Simarro F., Gilbert-Dussardier B., Wittler L., Borschiwer M., Haas S.A., Osterwalder M., Franke M., Timmermann B., Hecht J., Spielmann M., Visel A., Mundlos S. Disruptions of topological chromatin domains cause pathogenic rewiring of gene-enhancer interactions. *Cell*. 2015. Vol. 161 (5). P. 1012–1025. doi: 10.1016/j.cell.2015.04.004.
- Kaiser V.B., Semple C.A. When TADs go bad: chromatin structure and nuclear organisation in human disease. *F1000Research*. 2017. Vol. 6. doi: 10.12688/f1000research.10792.1.
- Kentepozidou E., Aitken S.J., Feig C., Stefflova K., Ibarra-Soria X., Odom D.T., Roller M., Flicek P. Clustered CTCF binding is an evolutionary mechanism to maintain topologically associating domains. *Genome Biol*. 2020. Vol. 21 (1). P. 5. doi: 10.1186/s13059-019-1894-x.
- Harewood L., Schütz F., Boyle S., Perry P., Delorenzi M., Bickmore W.A., Reymond A. The effect of translocation-induced nuclear reorganization on gene expression. *Genome Res*. 2010. Vol. 20 (5). P. 554–564. doi: 10.1101/gr.103622.109. Epub 2010 Mar 8.
- Wilch E.S., Morton C.C. Historical and Clinical Perspectives on Chromosomal Translocations. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2018. Vol. 1044. P. 1–14. doi: 10.1007/978-981-13-0593-1\_1.
- Aristidou C., Koufaris C., Theodosiou A., Bak M., Mehrjouy M.M., Behjati F., Tanteles G., Christophidou-Anastasiadou V., Tommerup N., Sismani C. Accurate Breakpoint Mapping in Apparently Balanced Translocation Families with Discordant Phenotypes Using Whole Genome Mate-Pair Sequencing. *PLoS One*. 2017. Vol. 10. P. 12 (1). e0169935. doi: 10.1371/journal.pone.0169935. eCollection 2017.
- Aristidou C., Theodosiou A., Ketoni A., Bak M., Mehrjouy M.M., Tommerup N., Sismani C. Cryptic breakpoint identified by whole-genome mate-pair sequencing in a rare paternally inherited complex chromosomal rearrangement. *Mol. Cytogenet*. 2018. Vol. 7. P. 11–34. doi: 10.1186/s13039-018-0384-2. eCollection 2018.
- Vujisic S., Korac P., Pavlica M., Vujanovic N., Dmitrovic R. Chromosomal segregation in sperm of the Robertsonian translocation (21;22) carrier and its impact on IVF outcome. *J. Assist. Reprod. Genet*. 2020. Vol. 37 (1). P. 231–238. doi: 10.1007/s10815-019-01648-x.
- Ordulu Z., Kammin T., Brand H., Pillalamarri V., Redin C.E., Collins R.L., Blumenthal I., Hanscom C., Pereira S., Bradley I., Crandall B.F., Gerrol P., Hayden M.A., Hussain N., Kanengisser-Pines B., Kantarci S., Levy B., Macera M.J., Quintero-Rivera F., Spiegel E., Stevens B., Ulm J.E., Warburton D., Wilkins-Haug L.E., Yachevich N., Gusella J.F., Talkowski M.E., Morton C.C. Structural Chromosomal Rearrangements Require Nucleotide-Level Resolution: Lessons from Next-Generation Sequencing in Prenatal Diagnosis. *Am. J. Hum Genet*. 2016. Vol. 99 (5). P. 1015–1033. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.08.022.
- Primerano A., Colao E., Vilella C., Nocera M.D., Ciambone A., Luciano E., D'Antona L., Vismara M.F.M., Loddo S., Novelli A., Perrotti N., Malatesta P. A cryptic balanced translocation (5;17), a puzzle revealed through a critical evaluation of the pedigree and a FISH focused on candidate loci suggested by the phenotype. *Mol Cytogenet*. 2015. Vol. 8. P. 70. doi: 10.1186/s13039-015-0172-1.
- Harton G.L., Magli M.C., Lundin K., Montag M., Lemmen J., Harper J.C. ESHRE PGD Consortium/Embryology Special Interest Group. Best practice guidelines for polar body and embryo biopsy for preimplantation genetic diagnosis/screening (PGD/PGS). *Human Reprod*. 2010. Vol. 1. P. 1–8.
- Lichter P., Ried T. Chapter 25. Molecular analysis of chromosome aberrations in situ hybridization. *Methods in molecular biology*. J.M. Walker (ed.). Totowa, NJ: Humana Press, 2010. Vol. 29: Chromos. analysis protocols / J.R. Gosden (ed.). P. 449–478.
- Vorsanova S.G., Yorov Y.B., Chernyshov V.N. Medical Cytogenetics. M., 2006. P. 291–222. [in Russian] / Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. М., 2006. С. 219–222.
- Vogel F., Motulsky A. Human Genetics. M.: Mir, 1990. Vol. 1. P. 310. [in Russian] / Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. М.: Мир, 1990. Т. 1. 310 с.
- Paththinige C.S., Sirisena N.D., Kariyawasam U.G.I.U., Dissanayake V.H.W. The Frequency and Spectrum of Chromosomal Translocations in a Cohort of Sri Lankans. *BioMed. Research International*. 2019. Vol. 2019. Article ID 9797104. Published online 2019, Apr. 2. <https://doi.org/10.1155/2019/9797104>.
- Morin S.J., Eccles J., Iturriaga A., Zimmerman R.S. Translocations, inversions and other chromosome rearrangements. *Fert. Ster*. 2017. Vol. 107, No. 1. P. 19–26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.013>.
- Escudero T., Abdelhadi I., Sandalinas M., Munne S. Predictive value of sperm fluorescence in situ hybridization analysis on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for translocations. *Fert. Ster*. 2003. Vol. 79 (Supp. 3). P. 1528–1534. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00252-8.
- Pylyp L.Y. Meiotic segregation of translocations in sperm of infertile men: avtoref.dys. ... kand.biol. nauk. Kyiv, 2015. 22 p. [in Ukrainian] / Пилип Л.Я. Особливості мейотичної сегрегації транслокацій у сперматозоїдах чоловіків із безпліддям:автореф.дис. ... канд.біол.наук. К., 2015. 22 с.
- Zhang H., Wang R., Li L., Jiang Y., Zhang H., Liu R. Clinical feature of infertile men carrying balanced translocations involving chromosome 10: Case series and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97 (15). e0452. doi: 10.1097/MD.00000000000010452.
- Munne S., Sandalinas M., Escudero T., Fung J., Gianaroli L., Cohen J. Outcome of preimplantation genetic diagnosis of translocations. *Fert. Ster*. 2000. Vol. 73. P. 1209–1218.
- Ko D.S., Cho J.W., Park S.Y., Kim J.Y., Koong M.K., Song I.O., Kang I.S., Lim C.K. Clinical outcomes of preimplantation genetic diagnosis (PGD) and analysis of meiotic segregation modes in reciprocal translocation carriers. *Am. J. Med. Genet*. 2010. Vol. 152A (6). P. 1428–1433. doi: 10.1002/ajmg.a.33368.

22. Rabinowitz M., Ryan A., Gemelos G., Hill M., Baner J., Cinnioglu C., Banjevic M., Potter D., Petrov D.A., Demko Z. Origins and rates of aneuploidy in human blastomeres. *Fertility and Sterility*. 2012. Vol. 97. P. 395–401.
23. Primerano A., Colao E., Vilella C., Nocera M.D., Ciambone A., Luciano E., D'Antona L., Vismara M.F.M., Loddo S., Novelli A., Perrotti N., Malatesta P. A cryptic balanced translocation (5;17), a puzzle revealed through a critical evaluation of the pedigree and a FISH focused on candidate loci suggested by the phenotype. *Mol Cytogenet*. 2015. Vol. 8. P. 70. doi: 10.1186/s13039-015-0172-1.eCollection2015.
24. Bono S., Biricik A., Spizzichino L., Nuccitelli A., Minasi M.G., Greco E., Spinella F., Fiorentino F. Validation of a semiconductor next-generation sequencing-based protocol for preimplantation genetic diagnosis of reciprocal translocations. *Prenat Diagn*. 2015. Vol. 35. P. 938–944.

**VERLINSKY O.Y.<sup>1,2</sup>, GONTAR J.V.<sup>1,2</sup>, KAZACHKOVA N.I.<sup>1</sup>, LAXHNO Y.V.<sup>1,2</sup>, ILYIN I.E.<sup>1</sup>, FEDOTA O.M.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Medical Center IGR,

Ukraine, 03115, Kyiv, Pobedy ave., 121-B, e-mail: genetics-J@yandex.ru

<sup>2</sup> V.N. Karazin Kharkiv National University,

Ukraine, 61022, Kharkiv, Svobody sq., 4, e-mail: omfedota@karazin.ua

### **ANALYSIS OF THE EMBRYOS GENETIC CHARACTERISTICS AND METHODOLOGIES OF HUMAN TRANSLOCATIONS RESEARCH**

**Aim.** Assessment of the embryos genetic characteristics from translocation carriers and analysis of the translocation research methodology. **Methods.** The chromosome structure was analyzed using classical cytogenetics methods, GTG, FISH. Preimplantation genetic testing to identify structural rearrangements of the embryos chromosomes was performed on trophoctoderm cells using NGS and FISH methods. **Results.** The proportion of translocation carriers in the sample of patients with reproductive disorders (n = 6156) was 1.1 %, with 0.4 % – for Robertson translations and 0.8 % for reciprocal ones. 5-day-old embryos with balanced reciprocal translocations are 3-4 times less than with unbalanced ones. Euploid embryos with balanced variants from translocation carriers-mothers and -fathers, amounted to 14.3 % and 12.5 %. Aneuploid embryos with unbalanced translocations accounted for 59.2 % of mothers and 63.2 % of fathers of all received embryos, 80.6 % and 77.8 % of unbalanced ones. **Conclusions.** Understanding the prevalence of segmental karyotype disorders among the population and modern research methods allows to optimize reproductive care for patients.

**Keywords:** reciprocal translocations, embryos, PGT-SR, NGS, FISH.

**ВЕРЛІНСЬКИЙ О. Ю.<sup>1,2</sup>, ГОНТАР Ю. В.<sup>1,2</sup>, КАЗАЧКОВА Н. І.<sup>1</sup>, ЛАХНО Я. В.<sup>1,2</sup>, ІЛЬІН І. Є.<sup>1</sup>, ФЕДОТА О. М.<sup>2</sup>**

№ ТОВ «Медичний центр ІГР»,

Україна, 03115, м. Київ, проспект Перемоги, 121-Б, e-mail: genetics-J@yandex.ru

І Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,

Україна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4, e-mail: omfedota@karazin.ua

### **АНАЛІЗ ГЕНЕТИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЕМБРІОНІВ І МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ ТРАНСЛОКАЦІЙ У ЛЮДИНИ**

**Мета.** Оцінка генетичних характеристик ембріонів-носіїв транслокацій і аналіз методології дослідження транслокацій. **Методи.** Структуру хромосом аналізували за допомогою класичних цитогенетичних методів GTG, FISH. Передімплантаційне генетичне тестування для виявлення структурних перебудов хромосом ембріонів проводили на клітинах трофектодерми методами NGS і FISH. **Результати.** Частка носіїв транслокації у вибірці пацієнтів із порушеннями репродукції (n = 6156) склала 1,1 %, робертсонівських транслокацій – 0,4 %, реципрокних – 0,8 %. 5-добових ембріонів зі збалансованими реципрокними транслокаціями в 3–4 рази менше, ніж із незбалансованими. Еуплоїдні ембріони зі збалансованими варіантами від носіїв транслокації матерів і батьків склали 14,3 % і 12,5 %. Анеуплоїдні ембріони з незбалансованими транслокаціями – 59,2 % у матерів і 63,2 % у батьків від усіх отриманих ембріонів, 80,6 % і 77,8 % – від незбалансованих. **Висновки.** Розуміння поширеності сегментарних порушень каріотипу серед населення і сучасних методів дослідження дозволяє оптимізувати репродуктивну допомогу пацієнтам.

**Ключові слова:** реципрокні транслокації, ембріони, ПГТ-СП, NGS, FISH.