DOI: https://doi.org/10.17816/aog635292

# Неинвазивные методы преимплантационной оценки качества бластоцисты в программах экстракорпорального оплодотворения

Д.Д. Абашева[1], Е.Е. Руденко[1], Н.С. Трифонова[1], С.Е. Короленко[2], Ю.И. Уткина[3], П.И. Тихомирова[4]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;
[2] Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия;
[3] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;
[4] Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

**АННОТАЦИЯ**

С момента первой процедуры экстракорпорального оплодотворения вспомогательные репродуктивные технологии помогли многим пациентам в лечении бесплодия. Однако, по данным национального регистра вспомогательных репродуктивных технологий Российской ассоциации репродукции человека (2022), вероятность беременности в результате экстракорпорального оплодотворения по-прежнему составляет менее 50%. Морфологическая оценка качества бластоцисты остаётся золотым стандартом. В определённой степени доля имплантации увеличилась благодаря отбору высококачественных эмбрионов. Однако в связи с субъективным характером морфологической оценки необходимы дальнейшие исследования для установления связи репродуктивного потенциала эмбрионов с их морфологией. Повысить объективность оценки и обнаружить новые морфологические признаки качества бластоцисты может система замедленной съёмки в комплексе с возможностями искусственного интеллекта. Детекция экзосом, белков и метаболитов, которые выделяются в процессе роста в культуральную среду, могут помочь определить способность бластоцисты к имплантации, так как они предоставляют информацию о физиологическом состоянии эмбриона и его взаимодействии с окружающей средой. В данном научном обзоре представлены сведения о морфологических, биохимических признаках качества бластоцисты, их взаимосвязи, а также применении искусственного интеллекта в отборе эмбриона для переноса. Поиск публикаций произведён в электронных базах данных PubMed и Google Scholar. Статьи искали по следующим ключевым словам: «IVF», «blastocyst», «human embryo», «culture media», «timelapse system», «embryo string», «embryo exosomes», «morphology», «artificial intilligence», «proteome», «metabolome». В работе проанализированы статьи, опубликованные в последние 5 лет.

**Ключевые слова**: бластоциста; имплантация; культуральная жидкость; метаболом; протеом; экзосомы; ЭКО.

**Как цитировать:**
Абашева Д.Д., Руденко Е.Е., Трифонова Н.С., Короленко С.Е., Уткина Ю.И., Тихомирова П.И. Неинвазивные методы преимплантационной оценки качества бластоцисты в программах экстракорпорального оплодотворения // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2025. Т. 12, № 1. С. 15–26. DOI: https://doi.org/10.17816/aog635292

**Рукопись получена**: 20.08.2024 **Рукопись одобрена**: 21.10.2024 **Опубликована online**: 24.02.2025

ЭКО • ВЕКТОР

Распространяется на условиях лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/aog635292

# Noninvasive methods for preimplantation blastocyst quality assessment in *in vitro* fertilization programs

Daria D. Abasheva[1], Ekaterina E. Rudenko[1], Natalia S. Trifonova[1], Svetlana E. Korolenko[2], Yulia I. Utkina[3], Polina I. Tikhomirova[4]

[1] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;
[2] Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;
[3] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;
[4] Kursk State Medical University, Kursk, Russia

**ABSTRACT**

Since the first *in vitro* fertilization (IVF) procedure, assisted reproductive technologies have helped many patients overcome infertility. However, according to the 2022 National Registry of Assisted Reproductive Technologies of the Russian Association of Human Reproduction, the probability of achieving pregnancy through IVF remains below 50%. Morphological assessment of blastocyst quality remains the gold standard. Implantation rates have increased to some extent due to the selection of high-quality embryos. However, given the subjectivity of morphological evaluation, further research is needed to establish the correlation between embryo reproductive potential and morphology. Time-lapse imaging combined with artificial intelligence may enhance the objectivity of assessment and identify additional morphological features indicative of blastocyst quality. The detection of exosomes, proteins, and metabolites secreted into the culture medium during embryo development may provide insights into the physiological state of the embryo and its interactions with the surrounding environment, potentially serving as markers of implantation potential. This review provides an overview of the morphological and biochemical markers of blastocyst quality, their interrelationships, and the use of artificial intelligence in embryo selection for transfer. A literature search was conducted in the electronic databases PubMed and Google Scholar using the following keywords: IVF, blastocyst, human embryo, culture media, timelapse system, embryo string, embryo exosomes, morphology, artificial intelligence, proteome, and metabolome. The analysis included studies published in the past five years.

**Keywords**: blastocyst; implantation; culture medium; metabolome; proteome; exosomes; IVF.

**To cite this article:**
Abasheva DD, Rudenko EE, Trifonova NS, Korolenko SE, Utkina YuI, Tikhomirova PI. Noninvasive methods for preimplantation blastocyst quality assessment in *in vitro* fertilization programs. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2025;12(1):15–26. DOI: https://doi.org/10.17816/aog635292

**Received**: 20.08.2024 **Accepted**: 21.10.2024 **Published online**: 24.02.2025

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/aog635292

# 体外受精方案中胚泡质量的非侵入性植前评估方法

Daria D. Abasheva[1], Ekaterina E. Rudenko[1], Natalia S. Trifonova[1], Svetlana E. Korolenko[2], Yulia I. Utkina[3], Polina I. Tikhomirova[4]

[1] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;
[2] Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;
[3] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;
[4] Kursk State Medical University, Kursk, Russia

## 摘要

自首次体外受精（IVF, in vitro fertilization）技术问世以来，辅助生殖技术已帮助众多患者克服不孕难题。然而，根据俄罗斯人类生殖协会（2022年）辅助生殖技术国家注册数据，IVF的妊娠成功率仍低于50%。目前，胚泡的形态学评估仍然是胚胎质量评估的“金标准”，在一定程度上，通过选择高质量胚胎，提高了胚胎植入率。然而，由于形态学评估具有一定主观性，因此需要进一步研究，以明确胚胎的生殖潜能与其形态之间的相关性。延时成像系统结合人工智能技术可提高评估的客观性，并识别新的胚泡质量形态学特征。此外，胚胎在培养过程中释放到培养液中的外泌体、蛋白质和代谢物的检测，可提供关于胚胎生理状态及其与环境相互作用的信息，从而有助于预测胚泡的植入潜能。本综述总结了胚泡质量的形态学及生化特征及其相互关系，并探讨了人工智能在胚胎筛选与移植决策中的应用。文献检索在PubMed和Google Scholar电子数据库中进行，使用的关键词包括：“IVF”（体外受精）、“blastocyst”（囊胚）、“human embryo”（人类胚胎）、“culture media”（培养基）、“timelapse system”（延时成像系统）、“embryo string”（胚胎细胞质串）、“embryo exosomes”（胚胎外泌体）、“morphology”（形态学）、“artificial intelligence”（人工智能）、“proteome”（蛋白质组）、“metabolome”（代谢组）。本研究分析了近5年发表的相关文献。

**关键词**：胚泡；植入；培养液；代谢组；蛋白质组；外泌体；体外受精。

**引用本文:**
Abasheva DD, Rudenko EE, Trifonova NS, Korolenko SE, Utkina YuI, Tikhomirova PI. 体外受精方案中胚泡质量的非侵入性植前评估方法. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2025;12(1):15–26. DOI: https://doi.org/10.17816/aog635292

**收到**: 20.08.2024 **接受**: 21.10.2024 **发布日期**: 24.02.2025

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

# ОБОСНОВАНИЕ

Лечение бесплодия — не только медицинская, но и социальная и экономическая проблема. По данным Федеральной службы государственной статистики за 2022 г., заболеваемость бесплодием составляет 203,29 первично установленных случаев на 100 тыс. женщин в возрасте 18–49 лет и не имеет тенденции к снижению. По данным Всемирной организации здравоохранения (2023 г.), бесплодием страдает 17,5% взрослого населения в мире, то есть каждый шестой человек[1]. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с 2013 г. входит в перечень услуг, оплачиваемых обязательным медицинским страхованием. Частота наступления беременности при ЭКО находится в широком диапазоне — от 8,6 до 46,2% [1]. С учётом всего перечисленного, а также рисков и затрат на лечение существует необходимость поиска факторов эффективности процедуры ЭКО. Важным условием для успешного исхода ЭКО является выбор эмбриона для переноса в полость матки. В настоящем литературном обзоре обсуждаются как методы оценки качества эмбриона, которыми эмбриологи пользуются в своей практике уже более 20 лет, так и относительно недавно разработанные методики и новые параметры приживаемости бластоцисты, требующие дальнейшего изучения для полноценного введения в клиническую практику.

# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён поиск публикаций в электронных базах данных PubMed и Google Scholar. Поиск релевантных статей производили по следующим ключевым словам: «IVF», «blastocyst», «human embryo», «culture media», «timelapse system», «embryo string», «embryo exosomes», «morphology», «artificial intilligence», «proteome», «metabolome». В работе проанализированы статьи, выпущенные за последние 5 лет.

# РЕЗУЛЬТАТЫ

## Классификация качества эмбрионов Gardner и соавт.

Классификация качества эмбрионов Gardner и соавт. [2] до сих пор является общепринятой и наиболее широко используемой при отборе эмбрионов для процедур ЭКО или ИКСИ. Данная классификация основана на степени зрелости бластоцисты, которая обозначается числом от 1 до 6 (1 — бластоцель занимает менее половины эмбриона, 6 — бластоциста без прозрачной оболочки), морфологической характеристике клеток трофобласта и эмбриобласта, обозначаемой английскими буквами A, B, C. Недавно проведённые исследования доказывают, что бластоцисты хорошего (3–6BB) и отличного (3–6AA, AB, BA) качества по данной классификации чаще имплантируются в эндометрий и имеют положительную корреляцию с долей наступивших и своевременно завершившихся беременностей [3–6]. Также проведены исследования, в которых обнаружена диагностическая ценность качества клеток трофобласта и эмбриобласта. В одном из них с помощью многофакторного логистического анализа показано, что качество клеток трофобласта, в отличие от качества клеток эмбриобласта, статистически значимо влияло на долю наступивших беременностей и долю родившихся живыми детей. Исследователи сравнивали бластоцисты с качеством клеток трофобласта A и C, при этом пересадка бластоцисты с качеством трофобласта A в 2,32 раза чаще приводила к наступлению беременности и в 2,22 раза чаще к рождению живого ребенка ($p$=0,04). В то же время качество клеток эмбриобласта не имело статически значимого влияния на эти показатели ($p$=0,47) [7]. Подобное исследование 2022 г. не противоречит данным вышеупомянутого, в нём также качество трофобласта ($p$=0,021), в отличие от качества эмбриобласта ($p$=0,129), статистически значимо влияло на долю наступления биохимической беременности [8]. Возможно, такие результаты связаны с тем, что именно трофобласт играет главную роль в имплантации бластоцисты и из него в дальнейшем в процессе эмбриогенеза развиваются плодные оболочки.

Классификация качества эмбрионов Gardner и соавт. основывается исключительно на визуальной оценке морфологических параметров бластоцисты, при этом морфометрические характеристики не учитываются. В поперечном исследовании японских коллег разработана морфометрическая система оценки бластоцист, в которой измеряли диаметр бластоцисты, площадь эмбриобласта и предполагаемое количество клеток трофобласта для оценки зрелости бластоцисты, качества клеток трофобласта и эмбриобласта соответственно, а также оценивали их влияние на пролонгирование беременности до второго триместра. Не было отмечено влияния диаметра бластоцисты на течение беременности, в отличие от площади эмбриобласта и предполагаемого количества клеток трофобласта. Доля пролонгированных до второго триместра беременностей составила 2,9% при площади эмбриобласта менее 1500 мм$^2$ и 33,3% при площади больше 4500 мм$^2$. Что касается предполагаемого количества клеток трофобласта, то доля сохранившихся до второго триместра составила 2,9% при количестве клеток менее 60. Частота наступления беременности постоянно повышалась с увеличением количества клеток, приближаясь к 34,3% при количестве клеток более 130. Поскольку площадь эмбриобласта и предполагаемое количество клеток трофобласта были независимо связаны с долей развивающихся беременностей, исследователи рассчитали их совокупное влияние на течение

[1] WHO: 1 in 6 people globally affected by infertility [cited 2024 Jul 20]. Available from: https://www.who.int/ru/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility

беременности. Доля развивающихся беременностей составила 2,0% (1/49) с площадью эмбриобласта менее 2500 мм$^2$ и предполагаемым количеством клеток трофобласта менее 70. Этот показатель достиг 47,8% (22/46) при площади эмбриобласта более 3500 мм$^2$ и предполагаемом количестве клеток трофобласта больше 110 [9].

Преимуществом выше рассмотренной морфометрической системы оценки бластоцист является введение численных значений, что открывает возможности для автоматизации процесса оценки морфологических признаков бластоцисты, снижения себестоимости процедуры ЭКО или ИКСИ, а также увеличения скорости и эффективности работы врачей-репродуктологов.

Во всех рассмотренных нами исследованиях степень зрелости бластоцисты (её диаметр) не имела статистически значимого влияния на течение беременности, что можно связать с её зависимостью от двух других параметров рассмотренной классификации [9].

## Хэтчинг бластоцисты

Хэтчинг бластоцисты (её избавление от прозрачной оболочки) — важный этап в имплантации эмбриона [10]. Эмбриологи, пользующиеся классификацией качества эмбрионов Gardner и соавт., часто ограничиваются более развитыми бластоцистами (то есть полностью прошедшими хэтчинг). Кроме того, существующая классификация оценки бластоцист субъективна и вызывает разногласия среди эмбриологов. Следовательно, необходимо определить любые потенциально важные объективные и количественные критерии для классификации бластоцист [11].

В корейском исследовании перенос «вылупившейся» бластоцисты был связан с более высокими показателями имплантации и наступления беременности, по сравнению с бластоцистами, находящимися в процессе хэтчинга (15,7 и 15,6% соответственно; $p$ <0,05), в группе пациенток, получавших перенос одного эмбриона. Кроме того, в рамках данного исследования при переносе «вылупившихся» бластоцист показатели имплантации и беременности были выше, по сравнению с бластоцистами, находящимися в процессе хэтчинга (19,5 и 20,4% соответственно; $p$ <0,05), в группе, получавшей перенос двух эмбрионов. При переносе «вылупившихся» бластоцист клинические показатели беременности и имплантации были выше, независимо от возраста женщин и качества эмбрионов [12]. В похожем исследовании бластоцисты были поделены на три группы: группа I — невылупившиеся, группа II — вылупляющиеся, группа III — вылупившиеся бластоцисты. В группах I, II и III результаты были следующими: доля имплантировавшихся бластоцист — 28,6, 43,6 и 53,8% соответственно ($p$ <0,001); доля наступивших беременностей — 27,9, 42,8 и 53,2% ($p$ <0,001); доля рождённых живыми детей — 23,1, 32,0 и 42,5 ($p$ <0,001). В группе III данные показатели были выше. Хотя в группе II доля имплантировавшихся бластоцист и доля наступивших беременностей были выше, чем в группе I, доля рождённых живыми детей в этих группах была схожа [11]. Напротив, в исследовании Rodriguez-Purata и соавт. [13] не было найдено корреляции между спонтанным хэтчингом и течением и исходами беременности. Также недавнее исследование показывает, что вылупившиеся бластоцисты могут иметь меньшие шансы на имплантацию, чем вылупляющиеся [14]. Потенциально это может быть связано с повреждением бластомеров во время витрификации из-за отсутствия защищающей бластоцисту прозрачной оболочки. Следовательно, влияние процесса хэтчинга на эффективность процедуры ЭКО или ИКСИ всё ещё остаётся неясным и требует дальнейших исследований.

## Морфологические параметры витрифицированных эмбрионов после разморозки

В настоящее время криопротокол ЭКО широко распространён. Он позволяет снизить риск многоплодной беременности, избежать синдрома гиперстимуляции яичников, считается экономически выгодным и снижает стресс у партнёров перед процедурой ЭКО [15]. Заморозка и разморозка могут оказывать неблагоприятный эффект на бластоцисту. Витрификация позволяет минимизировать появление кристаллов льда в бластоцели, но какая-то часть кристаллов всё же образуется [16]. В процессе витрификации объём эмбриона уменьшается, его способность в процессе разморозки принять свою прежнюю форму имеет потенциальное влияние на эффективность процедуры ЭКО. В когортном исследовании изучалось влияние морфологических параметров бластоцисты на долю рождённых живыми детей [17]. Непосредственно перед переносом эмбрионов степень расширения бластоцели оценивали так: A — полностью расширенный; B — частично расширенный (≥50%); C — частично расширенный (<50%); D — сжатый. Доля рождённых живыми детей варьировала от 11,4% в группе D до 38,9% в группе A ($p$ <0,001). В исследовании J.K. Park и соавт. [18] изучались морфологические и морфокинетические параметры размороженных бластоцист и их взаимосвязь с качеством бластоцист по Gardner и соавт. и течением беременности. Витрифицированные и размороженные эмбрионы были разделены на 4 группы по величине их диаметра: группа I — меньше 135 мкм, группа II — 135–145 мкм, группа III — 146–155 мкм, группа IV — 156 мкм и больше. Диаметр бластоцист в группах II, III и IV положительно коррелировал с их качеством, однако часть бластоцист в группе I также была хорошего качества, но в значительно меньшем количестве. Также в этом исследовании изучалась скорость расширения бластоцист, по этому признаку эмбрионы были поделены на 3 группы: в группе I скорость составляла 50 нм/мин и меньше; в группе II — ≥50,1 и ≤100 нм/мин; в III группе — ≥100,1 и ≤150 нм/мин. Была выявлена сильная корреляция между скоростью обратного расширения бластоцисты и вынашиванием беременности, также показана взаимосвязь между скоростью обратного расширения бластоцисты и качеством бластоцисты,

при этом более высокая скорость обратного расширения приводила к более высокому качеству бластоцисты ($p$ <0,001). Следовательно, более качественные бластоцисты менее подвержены повреждению во время витрификации и разморозки. A. Hershko-Klement и соавт. [19] исследовали прогностическую ценность изменения размеров бластоцисты после определённого периода инкубации. Измерения проводили сразу после разморозки и через 120±15 мин после неё. Были измерены минимальная и максимальная оси поперечного сечения. Определены три группы: группа I — эмбрионы, которые продолжали уменьшаться на 10 мкм и более; группа II — эмбрионы, размеры которых варьировали от –9 до +9 мкм; группа III — эмбрионы, которые увеличились на 10 мкм и более. Доля наступивших беременностей в группе I составила 18,9%, в группе II — 27,0%, в группе III — 51,2% ($p$=0,007). Таким образом, морфологические и морфогенетические особенности витрифицированных эмбрионов после разморозки могут значимо влиять на эффективность процедуры ЭКО или ИКСИ, поэтому эмбриологам следует учитывать параметры бластоцисты как до витрификации, так и после неё.

## Эмбриональные (цитоплазматические) нити

Появление и клиническое применение системы замедленной съёмки открывает новые возможности для детальной оценки морфологии эмбриона. Система фиксирует развитие эмбриона с регулярными интервалами в 5–15 мин [20]. Именно с помощью этой технологии удалось обнаружить эмбриональные нити. Функция эмбриональных нитей на ранних стадиях эмбрионального развития остаётся малоизученной. Как правило, это длинные тонкие нити (0,1–0,3 мм), которые соединяют эмбриобласт и трофобласт во время формирования бластоцисты [21]. В начале 2000-х гг. обнаружение эмбриональных нитей в бластоцисте было определено как неблагоприятный признак жизнеспособности эмбриона [22], но в последние годы его считают благоприятным [23–25]. В недавнем исследовании изучалось влияние эмбриональных нитей на качество бластоцисты и имплантацию. Значительно большее количество эмбрионов с эмбриональными нитями развилось в бластоцисты хорошего качества (AA, AB, BB и BA) по сравнению с эмбрионами, в которых нити отсутствовали. Доля имплантации составила 39,7% в группе с эмбриональными нитями и 14,3% в группе без нитей, но эта разница не достигла уровня статистической значимости ($p$=0,16). Также в данном исследовании был обнаружен антеро- и ретроградный транспорт по эмбриональным нитям между эмбриобластом и трофобластом [26]. В похожем исследовании результаты показали, что у эмбрионов хорошего качества наблюдалась одна или несколько нитей, в основном на ранних стадиях развития бластоцисты, которые исчезали по мере роста. Форма и ширина нитей зависели от степени зрелости бластоцисты. Перенос бластоцист с эмбриональными нитями в 1,416 раза чаще приводил к донашиванию беременности, чем при бластоцистах без нитей [27]. Функция эмбриональных нитей на ранних стадиях развития эмбриона до конца не ясна, но при этом в исследованиях описано их благоприятное влияние на развитие бластоцисты и эффективность программы ЭКО, поэтому данный морфологический признак требует дальнейшего изучения (методы морфологической оценки качества бластоцисты приведены в табл. 1).

## Роль замедленной съёмки (таймлапса) в оценке имплантационной способности бластоцисты

Как уже было сказано выше, появление системы замедленной съёмки помогло обнаружить новую структуру — эмбриональные нити, но применение данной технологии этим не ограничивается. Данная методика позволит сделать процесс оценки морфологии бластоцисты более объективным, однако ручная разметка и оценка всех кадров — долгий и трудоёмкий процесс, поэтому анализ данных можно оптимизировать с помощью искусственного интеллекта. В исследовании 2023 г. [28] разработан алгоритм BELA — алгоритм прогнозирования плоидности эмбриона без необходимости субъективного участия эмбриологов. BELA использует многозадачное обучение для прогнозирования показателей качества бластоцисты, которые в дальнейшем прогнозируют статус плоидности, при этом BELA соответствует показателям моделей, обученных на основе данных, представленных эмбриологами. В похожем исследовании был разработан алгоритм глубокого обучения, позволяющий с точностью от 66,42 до 77,74% спрогнозировать, как будет происходить развитие эмбриона из стадии морулы в стадию бластоцисты, что позволит обнаружить патологию на самых ранних стадиях развития [29]. В исследовании 2024 г. [30] на эмбрионах мышей с помощью таймлапса удалось обнаружить признаки, прогнозирующие нормальное развитие эмбриона до стадии бластоцисты: отсутствие мультинуклеации (состояние, при котором в одном бластомере более одного ядра) и гомогенная цитоплазма. Также исследователям удалось разработать программу построения 3D-моделей бластоцист на основе 2D-изображений. Студенты цифровой кафедры Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва) разработали систему автоматического анализа морфокинетического состояния эмбриона человека, развивающегося от момента оплодотворения до стадии бластоцисты[2]. Применение таймлапса в комплексе с машинным обучением поможет оптимизировать и облегчить работу эмбриологам.

## Анализ культуральной жидкости

В настоящее время в клиниках, проводящих процедуру ЭКО, эмбрионы для переноса отбираются в соответствии

[2] В Сеченовском университете создали новую систему для анализа качества эмбрионов. Режим доступа: https://www.sechenov.ru/pressroom/news/v-sechenovskom-universitete-sozdali-novuyu-sistemu-dlya-analiza-kachestva-embrionov-/ Дата обращения: 29.07.2024

**Таблица 1.** Морфологические методы оценки имплантационной способности бластоцисты

| Метод оценки приживаемости бластоцисты | Метод исследования | Оцениваемые параметры | Литературный источник |
|---|---|---|---|
| Классификация качества эмбрионов по Gardner и соавт. (2000) | Световая микроскопия | Степень развития эмбриона (1–6)<br>Качество эмбриобласта (A, B, C)<br>Качество трофобласта (A, B, C) | [2–6] |
| Морфометрический метод оценки качества бластоцисты | Световая микроскопия и анализ изображений с помощью Image J software (ver.1.52) | Площадь эмбриобласта<br>Предполагаемое количество клеток трофобласта | [9] |
| Оценка хэтчинга бластоцисты | Световая микроскопия | Степень избавления бластоцисты от блестящей оболочки (невылупившиеся, вылупляющиеся, вылупившиеся) | [11, 12] |
| Оценка морфологических параметров витрифицированных эмбрионов после разморозки | Световая микроскопия<br>Покадровый анализ изображений | Степень расширения бластоцеля<br>Скорость расширения бластоцисты<br>Изменение размеров бластоцисты после инкубации | [17–19] |
| Обнаружение эмбриональных нитей | Световая микроскопия и покадровый анализ изображений | Наличие эмбриональный нитей в бластоцеле | [26, 27] |

с оценкой морфологических критериев [31]. Морфологическая оценка по-прежнему широко используется, поскольку это быстрый, технически простой, неинвазивный и экономически эффективный метод. Тем не менее он имеет недостатки, включающие в себя определённую степень субъективности эмбриологов в выборе эмбриона для переноса, а также низкую способность к прогнозированию наступления беременности (процент доли имплантации, наступления и вынашивания беременности ни в одном из вышеперечисленных методов не превышал 50%) [32]. Распространённость анеуплоидии среди преимплантационных эмбрионов по-прежнему является предполагаемой причиной неудачной имплантации и выкидыша. Несмотря на продолжающуюся дискуссию, всё больше данных свидетельствует о том, что идентификация эуплоидного эмбриона для переноса значительно повышает показатели имплантации, клинической беременности и живорождения как у пациенток с целым рядом показаний, включая старший возраст матери и повторяющиеся выкидыши, так и у пациенток с хорошим прогнозом, прошедших процедуру переноса одного эмбриона [33]. Ранее все технологии, позволяющие определить качество эмбриона, являлись крайне опасными, так как проводились с забором эмбрионального материала (например, исследования кариотипа) [34]. Кроме того, для биопсии на стадии бластоцисты требуется квалифицированный эмбриолог со специализированным оборудованием, что является основным фактором стоимости и доступности метода. Активное развитие неинвазивных методов является многообещающим и демонстрирует высокую совместимость с морфологической оценкой без необходимости биопсии эмбриона [35]. Такими неинвазивными методами исследования могут стать детекция экзосом эмбриона, а также анализ протеома и метаболома в культуральной жидкости.

Связь между эмбрионом и эндометрием играет решающую роль в успешной имплантации эмбриона и наступлении беременности [36]. Была выяснена роль экзосом и микроРНК в имплантации эмбрионов и коммуникации между матерью и эмбрионом. Экзосомы — это мембранные везикулы размером от 30 до 150 нм клеточного происхождения, которые доставляют биологически активные вещества от клетки к клетке [37]. Содержимое экзосом обеспечивает межклеточную коммуникацию, доставляя многочисленные факторы, такие как ДНК, микроРНК, белки и липиды [38]. Экзосомальные биомаркеры (тетраспанины CD9, CD63 и CD81) несколько неинформативны, поскольку специфичны не только для экзосом, но и для других видов внеклеточных везикул, а повсеместное присутствие тетраспанинов по всей клеточной мембране позволяет другим классам внеклеточных везикул нести эти маркеры [32]. В качестве биомаркеров экзосом также используются микроРНК (POU5F1, NANOG, Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc), указывающие на их эмбриональное, а не материнское происхождение [39, 40]. Как уже было сказано выше, содержимое экзосом включает в себя различные факторы, такие как ДНК, РНК и другие, но в исследованиях в качестве биомаркера экзосом предпочитают анализировать именно микроРНК из-за их повышенной стабильности и быстрой детектируемости [41]. В нескольких исследованиях обнаружена корреляция между успешностью проведённой процедуры ЭКО и изменением концентрации определённых микроРНК. В исследовании 2019 г. выяснена последовательность микроРНК-191-3p, концентрация которой у имплантировавшихся эмбрионов была значительно выше, чем у тех, которые приводили к выкидышу [42]. Экспрессия микроРНК-142-3p в культуральной жидкости была значительно выше в группе неимплантировавшихся, чем в группе имплантировавшихся бластоцист [43]. Также было

обнаружено, что в культуральной среде имплантировавшихся эмбрионов и эмбрионов высокого качества было меньшее разнообразие микроРНК, чем у эмбрионов низкого качества и эмбрионов, перенос которых привёл к выкидышу [44, 45]. Маркером возможного успеха процедуры ЭКО также может быть концентрация экзосом в культуральной среде. В исследовании 2017 г. ДНК-содержащие экзосомы детектировали с помощью цитофлоуметрии, в качестве красителя использовался пропидий йодид, было обнаружено, что имплантировавшиеся бластоцисты выделяли меньше экзосом в культуральную среду [46]. Похожие данные были получены в исследовании того же года: концентрация внеклеточных везикул в питательных средах эмбрионов, перенос которых привёл к беременности, составляла около 50% от концентрации внеклеточных везикул при отрицательном исходе [44].

Анализ культуральной среды позволяет выявить биомаркеры, связанные с частотой имплантации эмбрионов, а также разработать неинвазивный метод оценки качества эмбрионов на молекулярном уровне, так как белки и метаболиты, в отличие от генов, предоставляют более точную информацию о физиологическом состоянии эмбриона и его взаимодействии с окружающей средой [47]. Разработана стратегия мультиомных исследований культуральной среды для определения белков и метаболитов, связанных с качеством эмбрионов и частотой имплантации [48]. В ходе исследования выяснено, что у эмбрионов высокого качества, в отличие от эмбрионов низкого качества, была более высокая концентрация аргиназы-1 (фермента, участвующего в цикле мочевины, который катализирует гидролиз аргинина до орнитина и мочевины и обезвреживающего цитотоксические продукты азотного обмена) и более низкие концентрации убиквитин-С-концевой гидролазы L1 (участвует в переработке предшественников убиквитина и убиквитинизированных белков); лёгких цепей ферритина; триозофосфатизомеразы, фруктозо-бисфосфатальдолазы А, фосфоглицераткиназы 1 (ферментов, участвующих в обмене глюкозы); цитоплазматического актина 2. Дальнейший комплексный анализ протеома и метаболома в культуральной среде позволил выяснить, что эмбрионы высокого качества имели более быстрые темпы липидного обмена и более медленные

**Таблица 2.** Биомаркеры высокой имплантационной способности бластоцист и их высокого качества

| Биомаркеры | Изменение концентрации (↑/↓) | Значение в жизнедеятельности бластоцисты | Литературный источник |
|---|---|---|---|
| Аргиназа-1 | ↑ | Фермент цикла мочевины | [50] |
| Триозофосфатизомераза, фруктозо-бисфосфатальдолаза А, фосфоглицераткиназа 1, пировиноградная кислота | ↓ | Обмен глюкозы | |
| Глицин, аполипопротеин А2 | ↑ | Липидный обмен | |
| N-бутиламин, циклогексанол | ↓ | Промежуточные метаболиты | |
| Олеамид (метаболит олеиновой кислоты), линолеамид (метаболит линолевой кислоты) и арахидоновая кислота | ↑ | Метаболиты обмена жирных кислот | |
| Октадеканамид | ↓ | Метаболит обмена жирных кислот | |
| Аттрактин, церулоплазмин, гаптоглобин, белок, связанный с гаптоглобином, калликреин плазмы, рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора 1 и антиген дифференцировки моноцитов CD14 | ↑ | Белки острой фазы | |
| PDBCM | ↑ | Продукт деградации HERC2 | [51] |
| Активированная молекула клеточной адгезии лейкоцитов, эфриновый рецептор типа B4, селектин E, CC- хемокин-лиганд 24 | ↑ | Миграция, инвазия и адгезия трофобласта | [52] |
| FAS-рецептор | ↑ | Апоптоз | |
| Соединительная молекула адгезии-А | ↑ | Органогенез | |
| Субъединица А тромбоцитарного фактора роста | ↑ | Ангиогенез, миграция трофобласта | |
| PECAM-1, тканевый ингибитор металлопротеиназы-4 | ↑ | Развитие эмбриона | |
| Параоксоназа 3 | ↑ | Антиоксидантная функция | |
| Цистатин В, блеомицин-гидролазы и фактор фон Виллебранда | ↑ | Функция пока не выяснена | |

темпы обмена глюкозы и аминокислот (более подробно ферменты и метаболиты представлены в табл. 2). Таким образом, эмбрионы низкого качества имели аномально высокую активность энергетического обмена и низкую активность липидного обмена. Эти данные подтверждают гипотезу «тихого эмбриона», которая гласит, что аномально высокая метаболическая активность коррелирует с низким качеством эмбриона. Затем эмбрионы высокого качества в ходе ЭКО были перенесены в полость матки, на 28-й день проведено УЗИ, по результатам которого эмбрионы поделили на две группы: имплантировавшиеся (плодный пузырь определяется в полости матки) и неимплантировавшиеся (плодный пузырь не определяется). У эмбрионов первой группы, по сравнению с эмбрионами второй группы, в культуральной среде была более повышенная концентрация белков острой фазы, включая аттрактин, церулоплазмин, гаптоглобин, белок, связанный с гаптоглобином, аполипопротеин A2, калликреин плазмы, рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора 1 и антиген дифференцировки моноцитов CD14. Это свидетельствует о том, что имплантировавшиеся эмбрионы обладают лучшей реакцией иммунной защиты и более высокой выживаемостью в неблагоприятных условиях [49]. Также в ходе исследования выяснено, что у имплантировавшихся эмбрионов высокого качества в культуральной среде определялись более высокие уровни глицина (промежуточного метаболита липидного обмена) и более низкие уровни n-бутиламина; эти два вещества могут быть использованы в качестве биомаркеров, указывающих на более высокий репродуктивный потенциал [50]. В исследовании 2019 г. в культуральной среде бластоцист высокого качества был обнаружен пептид PDBCM (так его назвали авторы исследования — peptide derived from blastocyst culture medium), который является продуктом деградации белка HERC2 (убиквитинлигаза E3). PDBCM при этом практически полностью отсутствовал в культуральной среде прекративших своё развитие бластоцист. Авторы исследования предполагают, что данный пептид является не только промежуточным звеном в процессе деградации белка, но и эндогенным пептидом, обладающим биологической активностью, которая может определять скорость развития и жизнеспособность бластоцист [51]. A. Freis и соавт. [52] обнаружили целый ряд белков-биомаркеров будущей успешной имплантации: активированная молекула клеточной адгезии лейкоцитов, эфриновый рецептор типа B4, соединительная молекула адгезии-A, селектин E, CC- хемокин-лиганд 24, FAS-рецептор, субъединица A тромбоцитарного фактора роста, PECAM-1, тканевый ингибитор металлопротеиназы-4, параоксоназа 3, цистатин B, блеомицин-гидролаза и фактор фон Виллебранда. Большая часть этих белков (кроме фактора фон Виллебранда, цистатина B, блеомицин-гидролазы, чья роль в развитии бластоцисты пока не изучена) играет важную роль в миграции, инвазии и адгезии трофобласта во время имплантации и развития эмбриона [53–61].

Благодаря разнообразию белков и метаболитов, производимых бластоцистой во время её роста *in vitro*, на основе анализа культуральной жидкости можно разработать целый ряд новых методик оценки качества эмбрионов и их способности к имплантации. Тем не менее все из вышеперечисленных методик требуют дальнейших исследований и стандартизации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной клинической практике специалистов вспомогательных репродуктивные технологий по-прежнему не хватает высокоэффективных методов преимплантационного отбора эмбрионов для ЭКО. В настоящее время морфологическая оценка качества бластоцисты по Gardner и соавт. является единственным применяемым в практике методом визуализационной оценки. Хотя данный метод и является золотым стандартом, он относительно субъективен — отбор качественного эмбриона зависит исключительно от визуальной оценки эмбриолога, а доля успешных попыток ЭКО при таком отборе по-прежнему составляет менее 50%. Помимо этого, на качество эмбриона может повлиять процесс витрификации, поэтому нужна двойная проверка. Также оценка качества идентичных по морфологии эмбрионов остаётся сложной задачей даже для опытного специалиста вспомогательных репродуктивных технологий. Применение системы замедленной съёмки открывает новые возможности для детальной оценки морфологии эмбриона и детекции новых морфологических структур, а машинное обучение может оптимизировать процесс работы эмбриолога, в том числе помочь отличить идентичные по морфологии эмбрионы и проанализировать протеом и метаболом культуральной среды. Уровни секретируемых в культуральную среду веществ могут быть использованы в качестве показателя качества эмбрионов. По возможности в каждой лаборатории вспомогательных репродуктивных технологий должна применятся жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией для анализа культуральной жидкости и оценки метаболической активности эмбриона. Введение комплексного подхода при оценке качества эмбрионов может привести к снижению стоимости процедуры и улучшению качества жизни пациенток за счёт уменьшения количества неудачных попыток ЭКО.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Д.Д. Абашева — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Е.Е. Руденко — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Н.С. Трифонова — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи, редактирование текста статьи; С.Е. Короленко — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников и написание текста. Ю.И. Уткина — обзор

литературы, сбор и анализ литературных источников и написание текста, редактирование статьи. П.И. Тихомирова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** D.D. Abasheva: literature review, collection and analysis of literature sources, manuscript preparation and writing; E.E. Rudenko: literature review, collection and analysis of literature sources, manuscript preparation and writing; N.S. Trifonova: collection and analysis of literature sources, manuscript preparation and writing, manuscript editing; S.E. Korolenko: literature review, collection and analysis of literature sources, manuscript writing. Y.I. Utkina: literature review, collection and analysis of literature sources, manuscript writing, manuscript editing. P.I. Tikhomirova: literature review, collection and analysis of literature sources, manuscript preparation and writing. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Disclosure of interest.** The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES


1. Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, Nelen WL, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD010537. doi: 10.1002/14651858.CD010537.pub3
2. Gardner DK, Lane M, Stevens J, et al. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril*. 2000;73(6):1155–1158. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00518-5
3. Wang C, Shu J, Lin R, et al. Choosing the optimal blastocyst by morphology score versus developmental rate in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Hum Fertil (Camb)*. doi: 10.1080/14647273.2020.1778199
4. Li N, Guan Y, Ren B, et al. Effect of blastocyst morphology and developmental rate on euploidy and live birth rates in preimplantation genetic testing for aneuploidy cycles with single-embryo transfer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:858042. doi: 10.3389/fendo.2022.858042
5. Zhang WY, Johal JK, Gardner RM, et al. The impact of euploid blastocyst morphology and maternal age on pregnancy and neonatal outcomes in natural cycle frozen embryo transfers. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(3):647–654. doi: 10.1007/s10815-022-02423-1
6. Wang T, Si J, Wang B, et al. Prediction of live birth in vitrified-warmed 1PN-derived blastocyst transfer: Overall quality grade, ICM, TE, and expansion degree. *Front Physiol*. 2022;13:964360. doi: 10.3389/fphys.2022.964360
7. Baatarsuren M, Sengebaljir D, Ganbaatar C, et al. The trophectoderm could be better predictable parameter than inner cellular mass (ICM) for live birth rate and gender imbalance. *Reprod Biol*. 2022;22(1):100596. doi: 10.1016/j.repbio.2021.100596
8. Hamidova A, İsenlik BS, Hidisoğlu E, et al. Investigation of the effects of trophectoderm morphology on obstetric outcomes in fifth day blastocyst transfer in patients undergoing in-vitro-fertilization. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2022;23(3):167–176. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2022.2021-10-8
9. Utsuno H, Ishimaru T, Matsumoto M, et al. Morphometric assessment of blastocysts: relationship with the ongoing pregnancy rate. *F S Rep*. 2022;4(1):85–92. doi: 10.1016/j.xfre.2022.11.001
10. Carson DD, Bagchi I, Dey SK, et al. Embryo implantation. *Dev Biol*. 2000;223(2):217–237. doi: 10.1006/dbio.2000.9767
11. Han EJ, Park JK, Eum JH, Bang S, Kim JW, Lee WS. Spontaneously hatching human blastocyst is associated with high development potential and live birth rate in vitrified-warmed single blastocyst transfer: a retrospective cohort study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;164(1):315–323. doi: 10.1002/ijgo.15084
12. Kim JH, Park EA, Yoon TK, et al. In vitro fertilization outcomes of frozen-thawed embryo transfer with hatched blastocysts versus with hatching blastocysts. *Reprod Sci*. 2025;32(1):74–84. doi:10.1007/s43032-024-01499-7
13. Rodriguez-Purata J, Gingold J, Lee J, et al. Hatching status before embryo transfer is not correlated with implantation rate in chromosomally screened blastocysts. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2458–2470. doi: 10.1093/humrep/dew205
14. Canon CM, Hernandez-Nieto C, Slifkin RE, et al. Expansion grade of post thaw embryos and implantation potential. *Fertil Steril*. 2022;118(4):e83–e84.
15. Michailov Y, Friedler S, Saar-Ryss B. Methods to improve frozen-thawed blastocyst transfer outcomes- the IVF laboratory perspective. *Journal of IVF-Worldwide*. 2023;1(1-3):1–13. doi: 10.46989/001c.87541
16. Vanderzwalmen P, Zech N, Greindl AJ, Ectors F, Lejeune B. Cryopréservation des embryons humains par vitrification [Cryopreservation of human embryos by vitrification]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006;34(9):760–769. doi: 10.1016/j.gyobfe.2006.07.010
17. Allen M, Hale L, Lantsberg D, et al. Post-warming embryo morphology is associated with live birth: a cohort study of single vitrified-warmed blastocyst transfer cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(2):417–425. doi: 10.1007/s10815-021-02390-z
18. Park JK, Ahn SY, Seok SH, et al. Clinical usability of embryo development using a combined qualitative and quantitative

approach in a single vitrified-warmed blastocyst transfer: assessment of pre-vitrified blastocyst diameter and post-warmed blastocyst re-expansion speed. *J Clin Med*. 2022;11(23):7085. doi: 10.3390/jcm11237085

**19.** Hershko-Klement A, Raviv S, Nemerovsky L, et al. Standardization of post-vitrification human blastocyst expansion as a tool for implantation prediction. *J Clin Med*. 2022;11(9):2673. doi: 10.3390/jcm11092673

**20.** Rubio I, Galán A, Larreategui Z, et al. Clinical validation of embryo culture and selection by morphokinetic analysis: a randomized, controlled trial of the EmbryoScope. *Fertil Steril*. 2014;102(5):1287–1294.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.738

**21.** Salas-Vidal E, Lomelí H. Imaging filopodia dynamics in the mouse blastocyst. *Dev Biol*. 2004;265(1):75–89. doi: 10.1016/j.ydbio.2003.09.012

**22.** Scott LA. Oocyte and embryo polarity. *Semin Reprod Med*. 2000;18(2):171–183. doi: 10.1055/s-2000-12556

**23.** ESHRE Capri Workshop Group. Europe the continent with the lowest fertility. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):590–602. doi: 10.1093/humupd/dmq023

**24.** Ebner T, Sesli Ö, Kresic S, et al. Time-lapse imaging of cytoplasmic strings at the blastocyst stage suggests their association with spontaneous blastocoel collapse. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(2):191–199. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.11.004

**25.** Ma B-X, Jin L, Huang B, et al. Cytoplasmic string between ICM and mTE is a positive predictor of clinical pregnancy and live birth outcomes in elective frozen-thawed single blastocyst transfer cycles: a time-lapse study. 11 December 2020, PREPRINT (Version 1) available at Research Square. doi: 10.21203/rs.3.rs-122470/v1

**26.** Joo K, Nemes A, Dudas B, et al. The importance of cytoplasmic strings during early human embryonic development. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1177279. doi: 10.3389/fcell.2023.1177279

**27.** Park JK, Park JE, Bang S, et al. Development and validation of a nomogram for predicting ongoing pregnancy in single vitrified-warmed blastocyst embryo transfer cycles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1257764. doi: 10.3389/fendo.2023.1257764

**28.** Rajendran S, Brendel M, Barnes J, et al. Automatic ploidy prediction and quality assessment of human blastocyst using time-lapse imaging. Preprint. *bioRxiv*. 2023;2023.08.31.555741. doi: 10.1101/2023.08.31.555741

**29.** Wang S, Fan J, Li H, Zhao M, Li X, Leung Chan DY. A dataset for deep learning based cleavage-stage blastocyst prediction with time-lapse images. *bioRxiv*. Published online December 27, 2023. doi: 10.1101/2023.12.26.573382

**30.** Lee C, Kim G, Shin T, et al. Noninvasive time-lapse 3D subcellular analysis of embryo development for machine learning-enabled prediction of blastocyst formation. *bioRxiv*. Published online May 8, 2024. doi: 10.1101/2024.05.07.592317

**31.** Nasiri N, Eftekhari-Yazdi P. An overview of the available methods for morphological scoring of pre-implantation embryos in *in vitro* fertilization. *Cell J*. 2015;16(4):392–405. doi: 10.22074/cellj.2015.486

**32.** Hawke DC, Watson AJ, Betts DH. Extracellular vesicles, microRNA and the preimplantation embryo: non-invasive clues of embryo well-being. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(1):39–54. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.11.011

**33.** Rubio C, Rodrigo L, Garcia-Pascual C, et al. Clinical application of embryo aneuploidy testing by next-generation sequencing. *Biol Reprod*. 2019;101(6):1083–1090. doi: 10.1093/biolre/ioz019

**34.** Rudenko EE, Trifonova NS, Demura TA, et al. The role of placental exosomes in the development of pregnancy complications. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018;17(2):89–97. doi: 10.20953/1726-1678-2018-2-89-96 EDN: UUTZVO

**35.** Tiegs AW, Tao X, Zhan Y, et al. A multicenter, prospective, blinded, nonselection study evaluating the predictive value of an aneuploid diagnosis using a targeted next-generation sequencing-based preimplantation genetic testing for aneuploidy assay and impact of biopsy. *Fertil Steril*. 2021;115(3):627–637. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.07.052

**36.** Gellersen B, Reimann K, Samalecos A, et al. Invasiveness of human endometrial stromal cells is promoted by decidualization and by trophoblast-derived signals. *Hum Reprod*. 2010;25(4):862–873. doi: 10.1093/humrep/dep468

**37.** Doyle LM, Wang MZ. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis. *Cells*. 2019;8(7):727. doi: 10.3390/cells8070727

**38.** Vyas N, Dhawan J. Exosomes: mobile platforms for targeted and synergistic signaling across cell boundaries. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(9):1567–1576. doi: 10.1007/s00018-016-2413-9

**39.** Giacomini E, Vago R, Sanchez AM, et al. Secretome of *in vitro* cultured human embryos contains extracellular vesicles that are uptaken by the maternal side. *Sci Rep*. 2017;7(1):5210. doi: 10.1038/s41598-017-05549-w

**40.** Saadeldin IM, Kim SJ, Choi YB, Lee BC. Improvement of cloned embryos development by co-culturing with parthenotes: a possible role of exosomes/microvesicles for embryos paracrine communication. *Cell Reprogram*. 2014;16(3):223–234. doi: 10.1089/cell.2014.0003

**41.** Kreth S, Hübner M, Hinske LC. MicroRNAs as clinical biomarkers and therapeutic tools in perioperative medicine. *Anesth Analg*. 2018;126(2):670–681. doi: 10.1213/ANE.0000000000002444

**42.** Gombos K, Oldal M, Kalacs KI, et al. Droplet digital PCR analysis of miR-191-3p in the spent blastocyst culture media might reflect the reproductive competence of the 3rd day human embryo. *J Clin Chem Lab Med*. 2019;2(2):1000132.

**43.** Borges E Jr, Setti AS, Braga DP, et al. miR-142-3p as a biomarker of blastocyst implantation failure — A pilot study. *JBRA Assist Reprod*. 2016;20(4):200–205. doi: 10.5935/1518-0557.20160039

**44.** Abu-Halima M, Häusler S, Backes C, et al. Micro-ribonucleic acids and extracellular vesicles repertoire in the spent culture media is altered in women undergoing *In Vitro* Fertilization. *Sci Rep*. 2017;7(1):13525. doi: 10.1038/s41598-017-13683-8

**45.** Cimadomo D, Rienzi L, Giancani A, et al. Definition and validation of a custom protocol to detect miRNAs in the spent media after blastocyst culture: searching for biomarkers of implantation. *Hum Reprod*. 2019;34(9):1746–1761. doi: 10.1093/humrep/dez119

**46.** Pallinger E, Bognar Z, Bodis J, et al. A simple and rapid flow cytometry-based assay to identify a competent embryo prior to embryo transfer. *Sci Rep*. 2017;7:39927. doi: 10.1038/srep39927

**47.** Horgan RP, Clancy OH, Myers JE, Baker PN. An overview of proteomic and metabolomic technologies and their application to pregnancy research. *BJOG*. 2009;116(2):173–181. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01997.x

**48.** Leese HJ, Baumann CG, Brison DR, et al. Metabolism of the viable mammalian embryo: quietness revisited. *Mol Hum Reprod*. 2008;14(12):667–672. doi: 10.1093/molehr/gan065
**49.** Kanaka V, Proikakis S, Drakakis P, et al. Implementing a preimplantation proteomic approach to advance assisted reproduction technologies in the framework of predictive, preventive, and personalized medicine. *EPMA J*. 2022;13(2):237–260. doi: 10.1007/s13167-022-00282-5
**50.** Deng S, Xu Y, Warden AR, et al. Quantitative proteomics and metabolomics of culture medium from single human embryo reveal embryo quality-related multiomics biomarkers. *Anal Chem*. 2024;96(29):11832–11844. doi: 10.1021/acs.analchem.4c01494
**51.** Ji H, Shi X, Wang J, et al. Peptidomic analysis of blastocyst culture medium and the effect of peptide derived from blastocyst culture medium on blastocyst formation and viability. *Mol Reprod Dev*. 2020;87(1):191–201. doi: 10.1002/mrd.23308
**52.** Freis A, Roesner S, Marshall A, et al. Non-invasive embryo assessment: altered individual protein profile in spent culture media from embryos transferred at day 5. *Reprod Sci*. 2021;28(7):1866–1873. doi: 10.1007/s43032-020-00362-9
**53.** Fujiwara H, Tatsumi K, Kosaka K, et al. Human blastocysts and endometrial epithelial cells express activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM/CD166). *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3437–3443. doi: 10.1210/jc.2002-021888
**54.** Liu X, Liu X, Liu W, et al. HOXA9 transcriptionally regulates the EPHB4 receptor to modulate trophoblast migration and invasion. *Placenta*. 2017;51:38–48. doi: 10.1016/j.placenta.2017.01.127
**55.** Parris JJ, Cooke VG, Skarnes WC, et al. JAM-A expression during embryonic development. *Dev Dyn*. 2005;233(4):1517–1524. doi: 10.1002/dvdy.20481
**56.** Feng Y, Ma X, Deng L, et al. Role of selectins and their ligands in human implantation stage. *Glycobiology*. 2017;27(5):385–391. doi: 10.1093/glycob/cwx009
**57.** Chau SE, Murthi P, Wong MH, et al. Control of extravillous trophoblast function by the eotaxins CCL11, CCL24 and CCL26. *Hum Reprod*. 2013;28(6):1497–1507. doi: 10.1093/humrep/det060
**58.** Zhao XM, Cui LS, Hao HS, et al. Transcriptome analyses of inner cell mass and trophectoderm cells isolated by magnetic-activated cell sorting from bovine blastocysts using single cell RNA-seq. *Reprod Domest Anim*. 2016;51(5):726–735. doi: 10.1111/rda.12737
**59.** Xiong Y, Zhang D. Effect of retinoic acid on apoptosis and expression of Fas proteins in mouse blastocysts cultured *in vitro*. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2008;28(3):239–242. doi: 10.1007/s11596-008-0302-7
**60.** Basak S, Das MK, Duttaroy AK. Fatty acid-induced angiogenesis in first trimester placental trophoblast cells: possible roles of cellular fatty acid-binding proteins. *Life Sci*. 2013;93(21):755–762. doi: 10.1016/j.lfs.2013.09.024
**61.** Jeong W, Song G, Kim J. Mitogen activated protein kinase pathway-dependent effects of platelet-derived growth factor on migration of trophectoderm cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;463(4):575–581. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.05.098

## ОБ АВТОРАХ

*** Абашева Дарья Денисовна,** студент;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: 0009-0002-9859-7601;
e-mail: daryaabash5@gmail.com

**Руденко Екатерина Евгеньевна,** канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-0000-1439;
eLibrary SPIN: 4833-3586;
e-mail: redikor2@yandex.ru

**Трифонова Наталья Сяитовна,** д-р мед. наук,
ORCID: 0000-0002-2891-3421;
eLibrary SPIN: 4753-5430;
e-mail: Trifonova.nataly@mail.ru

**Короленко Светлана Евгеньевна,** студент;
ORCID: 0009-0001-4062-4817;
e-mail: korolenko.svt@gmail.com

**Уткина Юлия Ильинична,** студент;
ORCID: 0009-0003-1960-9027;
e-mail: utknes@mail.ru

**Тихомирова Полина Игоревна,** студент;
ORCID: 0009-0008-8309-0940;
e-mail: p.tikhomiirova@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

*** Daria D. Abasheva,** Student;
address: 8 Trubetskaya st, bldg 2, Moscow, Russia, 119991;
ORCID: 0009-0002-9859-7601;
e-mail: daryaabash5@gmail.com

**Ekaterina E. Rudenko,** MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-0000-1439;
eLibrary SPIN: 4833-3586;
e-mail: redikor2@yandex.ru

**Natalia S. Trifonova,** MD, Dr. Sci. (Medicine),
ORCID: 0000-0002-2891-3421;
eLibrary SPIN: 4753-5430;
e-mail: Trifonova.nataly@mail.ru

**Svetlana E. Korolenko,** Student;
ORCID: 0009-0001-4062-4817;
e-mail: korolenko.svt@gmail.com

**Yulia I. Utkina,** Student;
ORCID: 0009-0003-1960-9027;
e-mail: utknes@mail.ru

**Polina I. Tikhomirova,** Student;
ORCID: 0009-0008-8309-0940;
e-mail: p.tikhomiirova@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author