

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.13-17>

УДК: 618.2-089.163

Поздняя бластуляция у эмбрионов человека и ее влияние на исход беременности для пациенток, проходящих лечение в клинике ВРТ

А.Ю. Кондаурова¹, К.Ю. Бобров¹, И.Б. Архангельская¹

¹ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Достоверно известно, что эмбрионы 7-го дня развития способны дать беременность. В литературных источниках недостаточно информации о том, насколько это эффективно и для каких групп пациентов. Таким образом, вопрос «стоит ли культивировать и замораживать эмбрионы, достигшие стадии бластоцисты на 7-й день развития» остается открытым.

Цель исследования – определение общей тактики в отношении эмбрионов с поздней бластуляцией (164 часа культивирования in vitro), а также эффективности использования таких эмбрионов.

Материалы и методы: В анализ репродукционного потенциала вошли бластоцисты, криоконсервированные методом витрификации на 7-е сутки развития и перенесенные в криоциклах в период с 2013 по 2022 год в клинику «АВА-ПЕТЕР» (Санкт-Петербург, Россия). В исследовании пациентки были разделены на 3 возрастные группы: первая группа – до 34 лет включительно, вторая группа – 35-39 лет и третья группа – 40 лет и старше. Контрольную группу составили 3985 эмбрионов 5-го дня развития.

Результаты: Средний возраст пациенток, которым переносили бластоцисты 7-го дня развития, был выше, чем у пациенток контрольной группы, и составлял 35,6 лет, в контрольной группе – 32,4 года. Бластоцисты, витрифицированные на 7-й день, имели достоверно меньший потенциал к имплантации, чем бластоцисты, витрифицированные на 5-й день. Морфологические качества эмбрионов 7-го дня значительно влияли на исход переноса. Шансы на наступление беременности при переносе эмбрионов 7-го дня у пациенток старше 40 лет были достоверно выше с ПГТ-А, чем без ПГТ-А.

Заключение: Бластоцисты 7-го дня развития качества АА, АВ и ВА могут быть рекомендованы к переносу. Проведение генетического тестирования не увеличивает частоту наступления беременности у бластоцист 7-го дня развития.

Ключевые слова: Бластоциста, поздняя бластуляция, бластоцисты 7-го дня развития, витрификация, ПГТ-А, частота наступления беременности.

Для цитирования: Кондаурова А., Бобров К., Архангельская И. Поздняя бластуляция у эмбрионов человека и ее влияние на исход беременности для пациенток, проходящих лечение в клинике ВРТ // *Вспомогательные репродуктивные технологии*. - 2023. - 4(57). - С. 13-18.
<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.13-17>

Late blastulation in human embryos and its impact on pregnancy outcome for undergoing treatment in an ART clinic

A. Yu. Kondaurova¹, K. Yu. Bobrov¹, I. B. Arkhangelskaya¹

¹AVA-PETER Ltd., St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Relevance: It is already known that embryos can give birth on the 7th day of development. However, published data about the fertility outcomes of transferring embryos with a delayed blastulation on Day 7 are scarce and controversial. Moreover, few data are available on the neonatal outcomes of Day 7 blastocysts. As a result, the clinical value of Day 7 blastocysts is uncertain for any category of patients.

The study aimed to analyze our own data to determine further tactics regarding late blastulation (blastocysts on the 7th day of development) and the possibility of using such embryos for different age groups of patients.

Materials and methods: The analysis of reproductive potential included blastocysts, cryopreserved by vitrification day 7 of development and transferred in cryocycles from 2013 to 2022 at AVA-PETER Ltd. (St. Petersburg, Russia). The study included patients of three age groups: Group I – below 34 years, Group II – 35-39 years, and Group III – 40+ years. The control group included 3985 Day 5 embryos. All data were analyzed using the chi-square test.

Results: The average age of patients who received day 7 blastocysts was higher than those in the control group. Blastocysts vitrified on day 7 had a significantly lower implantation potential than blastocysts vitrified on day 5. Morphological qualities of day 7 embryos significantly influenced the transfer outcome. Pregnancy rates when transferring day 7 embryos did not differ statistically with or without PGT-A.

Conclusion: Blastocysts of the 7th day of development of quality AA, AB, and BA can be recommended for transfer. Genetic testing does not increase the pregnancy rate for day 7 blastocysts.

Keywords: Blastocyst, late blastulation, 7 day blastocysts, vitrification, PGT-A, pregnancy rate.

How to cite: Kondaurova A., Bobrov K., Arkhangelskaya I. Late blastulation in human embryos and its impact on pregnancy outcome for patients undergoing treatment in an ART clinic. *Reprod. Med.* 2023;4:13-17.
<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.13-17>

КРТ клиникасында емделетін пациенттер үшін адам эмбриондарындағы кеш бластуляция және оның жүктілік нәтижесіне әсері

А.Ю. Кондаурова¹, К.Ю. Бобров¹, И.Б. Архангельская¹

¹«АВА-ПЕТЕР» ЖШС, Санкт-Петербург, Россия

АНДАТПА

Өзектілігі: Дамудың 7-ші күніндегі эмбриондар жүктілікті ту алатындығы сенімді. Әдеби дереккөздерде оның қаншалықты тиімді екендігі және пациенттердің қандай топтары үшін жеткілікті ақпарат жоқ. Осылайша, «дамудың 7-ші күні бластоциста кезеңіне жеткен эмбриондарды өсіру және мұздату қажет пе» деген сұрақ ашық күйінде қалады.

Зерттеудің мақсаты – кеш бластуляциясы бар эмбриондардың жалпы тактикасын (дамудың 7-ші күніндегі бластоцисталар), сондай-ақ пациенттердің әртүрлі жас топтары үшін мұндай эмбриондарды қолданудың тиімділігін анықтау.

Материалдар мен әдістері: Репродуктивті әлеуетті талдауға АВА-РЕТЕР клиникасында (Санкт-Петербург, Ресей) 2013 жылдан 2022 жылға дейін дамудың 7-ші күнінде шыныдан тазарту арқылы криоконсервіленген бластоцисталар және криоциклдерге ауыстырылды. Зерттеу барысында науқастар 3 жас тобына бөлінді: бірінші топ – 34 жасқа дейін, екінші топ – 35-39 жас және үшінші топ – 40 жас және одан жоғары. Бақылау тобына дамудың 5-ші күнінде 3985 эмбрион кірді. Барлық деректер хи-квадрат критерийі арқылы талданды.

Нәтижелері: Дамудың 7-ші күні бластоциста алған науқастардың орташа жасы бақылау тобындағы науқастарға қарағанда жоғары және 35,6 жасты, бақылау тобындағы 32,4 жасты құрады. 7-ші күні шыныланған бластоцисттердің имплантация әлеуеті 5-ші күні шыныланған бластоцисттерге қарағанда айтарлықтай төмен болды. 7-ші күндегі эмбриондардың морфологиялық қасиеттері тасымалдау нәтижесіне айтарлықтай әсер етті. 40 жастан асқан емделушілерде 7-ші күндегі эмбриондарды тасымалдау кезінде жүкті болу ықтималдығы PGT-A болмағанға қарағанда PGT-A кезінде айтарлықтай жоғары болды.

Қорытынды: АА, АВ және БА сапасының дамуының 7-ші күніндегі бластоцисттерді тасымалдауға ұсынуға болады. Генетикалық тестілеу 7-ші күндегі бластоцисттердің жүктілік көрсеткіштерін арттырмайды.

Түйінді сөздер: Бластоцист, кеш бластуляция, дамуының 7-ші күні бластоцисталар, витрификация, PGT-A, жүктілік деңгейі.

Введение: С момента первого успешного лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) прошло 45 лет. С тех пор в результате применения ВРТ во всем мире родилось более 7 миллионов младенцев. За это время, благодаря постоянному совершенствованию системы культивирования, стало возможно развитие эмбрионов человека до стадии бластоцисты в течение 120 часов *in vitro* [1].

Культивирование до стадии бластоцисты с последующим переносом в полость матки позволило повысить эффективность программ ВРТ по сравнению с переносом эмбрионов на более ранних стадиях дробления [2]. В конце 1980-х годов было предложено предимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) для пар, подверженных риску передачи генетической аномалии своим детям. С середины 1990-х годов эта технология стала использоваться для отбора эуплоидных эмбрионов и переноса их в полость матки с целью повышения эффективности программ ВРТ [3]. Новые достижения в криоконсервации эмбрионов методом витрификации и возможность культивирования до стадии бластоцисты позволили использовать для ПГТ на анеуплоидии (ПГТ-А) метод NGS (секвенирование нового поколения), который выполнялся на биоптатах трофэктодермы, полученных при биопсии бластоцисты.

Бластоцисты обычно отбирали для переноса, биопсии или криоконсервации на пятые сутки развития, т.е. примерно через 120 часов после инсеминации. В последнее десятилетие появились работы, в которых культивирование проводили в течение 6 суток (144 часа) и, в результате, получали бластоцисты из эмбрионов, которые на пятые сутки культивирования достигли только стадии морулы [4, 5]. Генетический анализ таких бластоцист показывал, что среди них есть эуплоидные; перенос таких эмбрионов в полость матки заканчивался рождением младенца, как и при переносе эуплоидных бластоцист 5-го дня развития. Эмбрионы, которые на шестой день не демонстрировали подходящего уровня развития по оценке внутренней клеточной массы (ВКМ) и трофэктодермы (ТЭ) согласно классификации Гарднера, обычно отбраковывались. До недавнего времени не рекомендовалось проводить оцен-

ку и криоконсервацию эмбрионов, достигших стадии бластоцисты на 7-й день, так как считалось, что задержка развития до 7-го дня является маркером плохого прогноза для имплантации [6, 7]. Кроме того, в последнем заключении комитета Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) по культуре бластоцист указаны только бластоцисты 5-го и 6-го дней развития [8].

Существующая практика прекращения культивирования на 6-й день была поставлена под сомнение в течение последних нескольких лет исследователями, которые включали в свою программу криоконсервации бластоцисты, сформированные на 7-й день (164 часа культивирования *in vitro*), и в дальнейшем переносили их в полость матки [9-11].

Исследования, в которых проводили культивирование до 7-го дня, показали, что доля бластоцист в среднем составляла: на 5-й день – 65%, на 6-й день – 30% и на 7-й день – всего 5% [8]. Хотя бластоцист с поздней бластуляцией (164 часа *in vitro*) немного, но они могут давать беременность и увеличивать количество эмбрионов, пригодных для использования в цикле ВРТ. Таким образом, это обеспечивает дополнительные возможности для пациентов, особенно в случае сниженного овариального резерва и бедного ответа при контролируемой овариальной стимуляции (КОС) [9, 10]. Механизмы, лежащие в основе замедленного развития таких бластоцист, пока неизвестны. В настоящее время недостаточно информации о потенциале бластоцист, замороженных на 7-й день [9-11], хотя установлено, что, наряду с бластоцистами 5-го дня развития, бластоцисты, сформировавшиеся на 7-й день, переносят процедуру биопсии трофэктодермы и среди них выявляются эуплоидные эмбрионы по результатам ПГТ-А [12]. В литературных источниках пока недостаточно информации об эффективности использования эмбрионов с поздней бластуляцией, также не определена тактика использования таких эмбрионов [13]. Основной проблемой большинства исследований является недостаточное количество материала (маленькие выборки).

Цель исследования – определение общей тактики в отношении эмбрионов с поздней бластуляцией (164 часа

культивирования *in vitro*), а также эффективности использования таких эмбрионов.

Материал и методы: Описанное ретроспективное, когортное исследование было проведено в клинике АВА ПЕТЕР с 2013 по 2022 гг. с участием пациенток после переноса размороженных витрифицированных blastocyst 7-го дня развития. Средний возраст пациенток – 35,6 лет. Всего перенесено 52 blastocyst.

В качестве контроля использованы данные по переносам 1769 blastocyst, замороженных на 5-й день развития. Для релевантности были выбраны циклы, в которых перенесли только один эмбрион. Средний возраст пациенток в контрольной группе – 32,4 года.

В исследовании пациентки были разделены на 3 возрастные группы: первая группа – до 34 лет включительно, вторая группа – 35-39 лет и третья группа – 40 лет и старше.

Для анализа генетического статуса эмбрионов приведены данные генетической лаборатории за пятилетний период с 2018 по 2022 гг. В исследование был включен 91 эмбрион с полным хромосомным тестированием. Контрольную группу составили 3985 эмбрионов 5-го дня развития. ПГТ-А проводили методом сравнительной геномной гибридизации (CGH) на клетках трофобластической оболочки (TE) при биопсии blastocyst.

КОС проводили препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) в протоколах с антагонистами ГнРГ и длинном протоколе с агонистами ГнРГ. Стартовая и суммарная доза препаратов определялись показателями овариального резерва (количество антральных фолликулов, выявленных при УЗ-исследовании перед началом КОС, уровень АМГ, ФСГ, ЛГ на 2-4-й день цикла), возрастом пациенток и ответом на КОС в предшествующих программах ВРТ (если таковые были). Стартовая и суммарная дозы рФСГ, количество дней КОС достоверно не различались во всех используемых протоколах стимуляции у пациенток в соответствующих возрастных группах. В качестве триггера овуляции применялись препараты рекомбинантного хорионического гонадотропина человека (р-ХГЧ). Трансвагинальную пункцию фолликулов выполняли через 36 часов после ведения триггера овуляции и культивировали полученные ооциты в среде Oligio. Через 3-5 часов после пункции ооциты оплодотворяли методами ЭКО или ИКСИ. Для манипуляции с ооцитами вне инкубатора использовали среды с буфером NEPES. Культивирование проводили в инкубаторах MINC – 1000 при газовой фазе 6%-CO₂, 5%-O₂ и 89% N₂ и температуре 37°C. Культивирование продолжалось 164 часа с момента оплодотворения. За этот период времени замену среды для культивирования эмбрионов не производили.

Через 16-17 часов после контроля оплодотворения эмбрионы продолжали культивировать до пятого дня развития, достигших стадии blastocyst эмбрионы оценивали по классификации Гарднера и переносили в полость матки или замораживали методом витрификации, остальные продолжали культивировать до 6-го дня, а затем и до 7-го с последующей оценкой и заморозкой эмбрионов, достигших стадии blastocyst на 6-й и 7-й дни. Blastocyst по классификации Гарднера с ВКМ качества С (СА, СВ и СС) были исключены как неперспективные и не использовались для переноса и витрификации как на 5-й, так и на 7-й дни развития. Для витрификации использовали среды и криотопы KITAZATO.

Перенос эмбрионов осуществляли с применением общепринятых схем заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при переносе витрифицированных blastocyst. Выживаемость blastocyst 7-го и 5-го дня составила 88% и 94%, соответственно.

При статистическом анализе рассматривались клинические беременности, подтвержденные УЗИ контролем на наличия плодного яйца и сердцебиения (через 4 недели после переноса blastocyst в полость матки).

Все данные проанализированы при помощи критерия хи-квадрат; для выборок, суммарное количество исходов в которых было меньше 10, применялась поправка Йетса. Достоверными считались отличия $p < 0,05$.

Результаты: Показано статистически значимое различие в частоте наступления беременности (ЧНБ) при переносе эмбрионов с blastocyst на 5-й и 7-й день. Так, при переносе blastocyst 7-го дня развития ЧНБ составляла 28,8%, тогда как при переносе blastocyst 5-го дня развития – 50,7% ($p < 0,05$).

Проведено сравнение морфологических особенностей blastocyst 7-го дня с контрольной группой. Так по качеству ТЭ преобладали blastocyst с ТЭ качества В, они составляли 71,4% от общего количества blastocyst в этой группе. Blastocyst с ТЭ качества А и С составляли 17,4% и 10,7%, соответственно. В контрольной группе соотношение blastocyst с ТЭ качества А и В было сравнимо и составляло 45,9% и 50,1%, соответственно. С ТЭ качества С всего 4,1%. По качеству ВКМ получили следующее распределение: ВКМ качества А – 19%, а ВКМ качества В – 81%. В контрольной группе ВКМ качества А и В составила 59,4% и 40,6%, соответственно.

Проанализировано как ЧНБ связана с морфологическими характеристиками ТЭ и ВКМ у blastocyst 7-го дня. Показано, что blastocyst 7-го дня с ТЭ качества А не уступают по показателю ЧНБ аналогичным blastocyst 5-го дня развития: для blastocyst 7-го дня ЧНБ составила 50%, для blastocyst 5-го дня – 55,3% ($p > 0,05$). При этом blastocyst с ТЭ качества В достоверно отличались от blastocyst 5-го дня по показателю ЧНБ: для 7-го дня ЧНБ составила 25%, для 5-го дня – 50,6% ($p < 0,05$), а при переносе blastocyst 7-го дня с ТЭ качества С беременности получено не было.

Анализ по качеству ВКМ показал аналогичную картину. Blastocyst 7-го дня с ВКМ качества А по показателю ЧНБ не уступали аналогичным blastocyst 5-го дня: для 7-го дня ЧНБ составила 45,5%, а для 5-го дня – 54,9%, причём различия не были статистически достоверны ($p > 0,05$). При этом blastocyst с ВКМ качества В достоверно отличались по показателю от эмбрионов 5-го дня: для 7-го дня ЧНБ составила 21,3%, для 5-го дня – 49,8% ($p < 0,05$). В анализе отсутствовали переносы эмбрионов с ВКМ качества С, такие эмбрионы не переносили.

Blastocyst 7-го дня также были проанализированы по их генетическому статусу. Доля зуплоидных эмбрионов среди blastocyst 7-го дня развития была достоверно ниже, чем среди blastocyst 5-го дня – 33% против 49,2% ($p < 0,05$).

По возрастным группам женщин, доля зуплоидных эмбрионов среди blastocyst 7 дня развития имела следующие значения: до 34 лет – 52,4%, 35-39 лет – 35,3%, старше 40 лет – 7,4%. Для blastocyst 5-го дня развития эти значения составили 58,2%, 50,2% и 24,9%, соответственно.

Проведено сравнение результатов переноса эмбрионов 7-го дня развития после проведенного ПГТ-А и без него. С ПГТ-А, ЧНБ для blastocyst 7-го дня составила 21,4%, а без ПГТ-А – 30%, различия не были статистически достоверны ($p > 0,05$). Для blastocyst 5-го дня ЧНБ с ПГТ-А составила 59,3%, а без ПГТ-А – 51,8%.

Обсуждение: Blastocyst, сформировавшиеся на 7-й день, жизнеспособны и в своем развитии могут достигать высокого морфологического класса, быть зуплоидными и приводить к здоровому живорождению. Доля таких blastocyst в общей когорте небольшая – от 2% до 8%, в среднем – 5%, но она является клинически значимой [9, 14]. В нашем исследовании ЧНБ при переносе эмбрионов, достигших стадии blastocyst на 7-й день, составила 28,8%. По литературным данным, ЧНБ составляет от 20% до 56%, а живорождение – от 11% до 42%, однако фактическое число живорождений остается низким, т.к. число переносов blastocyst 7-го дня неболь-

шое [15]. По данным J. Huang et al. [15] и K. Murakami et al. [16], бластоцисты 7-го дня развития не приводят к неблагоприятному акушерскому исходу по сравнению с эмбрионами 3-го, 5-го и 6-го дней развития. Средний возраст пациенток в группе 7-го дня, по нашим данным, выше, чем у пациенток в группе 5-го дня. С накоплением материала необходимо более масштабное исследование перинатальных исходов при переносе бластоцист 7-го дня развития.

Бластоцисты 7-го дня развития по морфологическим характеристикам уступают бластоцистам 5 дня, среди них преобладают бластоцисты с ВКМ и ТЭ качества В по Гарднеру.

В короте бластоцист 7-го дня бластоцисты качества ВВ согласно классификации по Гарднеру обладают при переносе более низкой ЧНБ, чем бластоцисты такого же качества 5-го дня развития, в то время как бластоцисты 7-го дня качества АА не отличаются по ЧНБ от бластоцист такой же морфологии 5-го дня. Таким образом, можно

сделать вывод, что морфологические качества эмбрионов 7-го дня значительно влияют на ЧНБ.

Среди бластоцист 7-го дня развития доля эуплоидных эмбрионов ниже, чем среди бластоцист 5-го дня (33% и 49,2%, соответственно), при этом наши данные согласуются с литературными данными. В нашем исследовании доля эуплоидных эмбрионов составляла 33%, в литературе – 40,5% [17] и 32% [18]. Проведение ПГТ-А для бластоцист 7-го дня не влияет на наступление беременности. ЧНБ после переноса бластоцист 7-го дня развития достоверно уступала ЧНБ после переноса эмбрионов 5-го дня вне зависимости от проведенной генетической диагностики. Заключение: Бластоцисты 7-го дня развития могут быть рекомендованы к переносу в полость матки, при этом предпочтение следует отдавать бластоцистам с морфологией АА, АВ и ВА. Проведение генетического тестирования не увеличивает ЧНБ у бластоцист 7-го дня развития. Требуется дальнейшее продолжение и накопление данных по бластоцистам, сформировавшимся на 7-й день развития *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА

- Sills E.S., Palermo G.D. Human blastocyst culture *in vitro*: current laboratory applications in reproductive medicine practice // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2010. – Vol. 51(3). – P. 441-445.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20809018/>
- Glujovsky D., Farquhar C. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology // *Fert. Steril.* – 2016. – Vol. 106(2). – P. 244-250
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.029>
- Sciorio R., Tramontano L., Catt J. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) and genetic testing for aneuploidy (PGT-A): status and future challenges // *Gynecol. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 36 (1). – P. 6-11.
<https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1641194>
- Sunkara S.K., Siozos A., Bolton V.N., Khalaf Y., Braude P.R., El-Toukhy T. The influence of delayed blastocyst formation on the outcome of frozen-thawed blastocyst transfer: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25 (8). – P. 1906-1915.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deq143>
- Полумискова А.О., Тевкин С.И., Джусубалиева Т.М., Шишиморова М.С. Влияние переноса размороженных бластоцист, экспандированных на пятые или шестые сутки на эффективность программ ВРТ // *Репрод. Мед.* – 2021. – №2(47). – С. 68-74
Polumiskova A.O., Tevkin S.I., Dzhusubalieva T.M., Shishimorova M.S. Vliyanie perenosa razmorozhennykh blastocist, e'kspandirovannykh na pyatye ili shestye sutki na e'ffektivnost' programm VRT // *Reprod. Med.* – 2021. – №2(47). – S. 68-74 (in Russ.).
<https://doi.org/10.37800/RM2021-2-7>
- Hammond E.R., Cree L.M., Morbeck D.E. Should extended blastocyst culture included Day 7? // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 33 (6). – P. 991-997.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dey091>
- The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators // *RBMO.* – 2017. – Vol. 35 (5). – P. 494-510.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.015>
- The Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society Assisted Reproductive Technology. Blastocyst culture and transfer in clinical-assisted reproduction: a committee opinion // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99. – P. 667-672.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.087>
- Kovalevsky G., Morrison L.S., Boylan C.F., Neithardt A.B., Feinberg R.F., Should embryos developing to blastocyst on day 7 be cryopreserved and transferred: an analysis of pregnancy and implantation rates // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 100 (4). – P. 1008-1012.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.021>
- Corti L., Cermisoni G.C., Alteri A., Pagliardini L., Ambrosini G., Andrisani A., Papaleo E., Vigano P., Noventa M. Clinical Outcomes Deriving from Transfer of Blastocysts Developed in Day 7: Systematic Review and Meta-analysis of Frozen-Thawed IVF Cycles // *Reprod. Sci.* – 2022. – Vol. 29 (1). – P. 43-53.
<https://doi.org/10.1007/s43032-020-00424-y>
- Whitney J.B., Balloch K., Anderson R.E., Nugent N., Schiewe M.C. Day 7 blastocyst euploidy supports routine implementation for cycles using preimplantation genetic testing // *JBRA Assist. Reprod.* – 2019. – Vol. 23 (1). – P. 45-50.
<https://doi.org/10.5935/1518-0557.20180089>
- Su Y., Li J.J., Haddad G., Wang W.H. Aneuploidy analysis in day 7 human blastocyst produced *in vitro* fertilization // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 14. – P. 20.
<https://doi.org/10.1186/s12958-016-0157-x>
13. Cimadomo D., Forman E., Morbeck D.E., Liperis G., Miller K., Zaninovic N., Sturmei R., Rienzi L. Day 7 and low-quality blastocysts: opt in or opt out? A dilemma with important clinical implications // *Fert. Ster.* – 2023. – Vol. 120(6). – P. 1151-1159.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.10.016>
- Lana S.L., Reed L., Schoolcraft W.B., Katz-Jaffe M.G. Euploid day 7 blastocysts of infertility patients with only slow embryo development have reduced implantation potential // *RBMO.* – 2022. – Vol. 44 (5). – P. 858-865.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.08.027>
- Huang J., Yang X., Wu J., Kaung Y., Wang Y. Impact of day 7 blastocyst transfer on obstetric and perinatal outcome of singletons born after vitrified-warmed embryo transfer // *Front. Physiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 74.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00074>

16. Murakami K., Tsuji H., Kitasaka H., Fukunaga N., Asada Y. Follow-up survey of deliveries derived from Day 7 blastocysts // *Hum. Reprod.* – 2023. – Vol. 38, Issue Suppl. – P. 168.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dead093.531>
17. Hernandez-Nieto C., Lee J.A., Slifkin R., Sandler B., Copperman A.B., Flisser E. What is the reproductive potential of day 7 euploid embryos? // *Hum. Reprod.* – 2019. – Vol. 34 (9). – P. 1697-1706.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dez129>
18. Brolinson M., Lui X., Bergen M., Jahandideh S., Devine K., Hill M., DtChemey A.H., Romanski P.A., Harris B.S. What is the reproductive potential of euploid day 6 and day-7 blastocysts compared to euploid day-5 blastocysts? // *Fert. Ster.* – 2023. – Vol. 120(4), Supp. E65.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.08.737>

REFERENCES

1. Sills ES, Palermo GD. Human blastocyst culture in vitro: current laboratory applications in reproductive medicine practice. *Rom J Morphol Embryol.* 2010;51:3:441-445.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20809018/>
2. Glujovsky D, Farquhar C. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Fert Steril.* 2016;106:2:244-250.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.029>
3. Sciorio R, Tramontano L, Catt J. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) and genetic testing for aneuploidy (PGT-A): status and future challenges. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36:1:6-11.
<https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1641194>
4. Sunkara SK, Siozos A, Bolton VN, Khalaf Y, Braude PR, El-Toukhy T. The influence of delayed blastocyst formation on the outcome of frozen-thawed blastocyst transfer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2010;25:8:1906-1915.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deq143>
5. Полумискова А.О., Тевкин С.И., Джусубалиева Т.М., Шишиморова М.С. Влияние переноса размороженных бластоцист, экспандированных на пятые или шестые сутки на эффективность программ ВРТ. *Репрод. Мед.* 2021;2(47):68-74.
Polumiskova AO, Tevkin SI, Dzhusubalieva TM, Shishimorova MS. Influence on the outcome of ART programs of frozen-thawed blastocysts expanded on five or six day. *Reprod. Med.* 2021;2(47):68-74. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37800/RM2021-2-7>
6. Hammond ER, Cree LM, Morbeck DE. Should extended blastocyst culture included Day 7? *Hum Reprod.* 2018;33:6:991-997.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dey091>
7. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. *RBMO.* 2017;35:5:494-510.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.015>
8. The Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society Assisted Reproductive Technology. Blastocyst culture and transfer in clinical-assisted reproduction: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2013;99:667-672.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.087>
9. Kovalevsky G, Morrison LS, Boylan CF, Neithardt AB, Feinberg RF. Should embryos developing to blastocyst on day 7 be cryopreserved and transferred: an analysis of pregnancy and implantation rates. *Fertil Steril.* 2013;100:4:1008-1012.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.021>
10. Corti L, Cermisoni GC, Alteri A, Pagliardini L, Ambrosini G, Andrisani A, Papaleo E, Vigano P, Noventa M. Clinical Outcomes Deriving from Transfer of Blastocysts Developed in Day 7: Systematic Review and Meta-analysis of Frozen-Thawed IVF Cycles. *Reprod Sci.* 2022;29:1:43-53.
<https://doi.org/10.1007/s43032-020-00424-y>
11. Whitney JB, Balloch K, Anderson RE, Nugent N, Schiewe MC. Day 7 blastocyst euploidy supports routine implementation for cycles using preimplantation genetic testing. *JBRA Assist Reprod.* 2019;23:1:45-50.
<https://doi.org/10.5935/1518-0557.20180089>
12. Su Y, Li JJ, Haddad G, Wang WH. Aneuploidy analysis in day 7 human blastocyst produced in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* – 2016. – Vol. 14. – P. 20.
<https://doi.org/10.1186/s12958-016-0157-x>
13. Cimadomo D, Forman E, Morbeck DE, Liperis G, Miller K, Zaninovic N., Sturmey R., Rienzi L. Day 7 and low-quality blastocysts: opt in or opt out? A dilemma with important clinical implications // *Fert. Ster.* – 2023. – Vol. 120(6). – P. 1151-1159
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.10.016>
14. Lana SL, Reed L, Schoolcraft WB, Katz-Jaffe MG. Euploid day 7 blastocysts of infertility patients with only slow embryo development have reduced implantation potential. *RBMO.* 2022;44:5:858-865.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.08.027>
15. Huang J, Yang X, Wu J, Kaung Y, Wang Y. Impact of day 7 blastocyst transfer on obstetric and perinatal outcome of singletons born after vitrified-warmed embryo transfer. *Front Physiol.* 2020;11:74.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00074>
16. Murakami K, Tsuji H, Kitasaka H, Fukunaga N, Asada Y. Follow-up survey of deliveries derived from Day 7 blastocysts. *Hum Reprod.* 2023;38(suppl):168.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dead093.531>
17. Hernandez-Nieto C, Lee JA, Slifkin R, Sandler B, Copperman AB, Flisser E. What is the reproductive potential of day 7 euploid embryos? *Hum Reprod.* 2019;34:9:1697-1706.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dez129>
18. Brolinson M, Lui X, Bergen M, Jahandideh S, Devine K, Hill M, DtChemey AH, Romanski P.A., Harris B.S. What is the reproductive potential of euploid day-6 and day-7 blastocysts compared to euploid day-5 blastocysts? *Fert Ster.* 2023;120:4(suppl):e65.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.08.737>

Данные авторов:

Кондаурова А.Ю. (корреспондирующий автор) – эмбриолог, Клиника АВА-Петер, Санкт-Петербург, Россия, тел.: 8(996)3814397, e-mail: kondaurova-ayu@avaclinic.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0029-5154>

Бобров К.Ю. – к.м.н., заведующий отделением репродукции, Клиника АВА-Петер, Санкт-Петербург, Россия, тел.: 8(981)8333000, e-mail: bobrov-KY@avaclinic.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-1057-6676>

Архангельская И.Б. – к.б.н., научный консультант лаборатории эмбриологии, Клиника АВА-Петер, Санкт-Петербург, Россия, тел.: 8(921)9928091, e-mail: arkhangelskaya-ib@avaclinic.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9255-7778>

Адрес для корреспонденции: Кондаурова А.Ю., Клиника АВА-Петер, Россия, Санкт-Петербург, 191014, Литейный проспект, 55А.

Вклад авторов:

Вклад в концепцию – **Архангельская И.Б.**

Научный дизайн – **Бобров К.Ю., Кондаурова А.Ю.**

Исполнение заявленного научного исследования – **Кондаурова А.Ю.**

Интерпретация заявленного научного исследования – **Бобров К.Ю.**

Создание научной статьи – **Архангельская И.Б.**

Финансирование: Исследование профинансировано на средства Клиники АВА-Петер, Санкт-Петербург, Россия.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Authors' details:

Kondaurova A.Yu. (corresponding author) – embryologist, AVA-Peter Clinic Ltd., St. Petersburg, Russia, tel. 8(996)3814397, e-mail: kondaurova-ayu@avaclinic.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0029-5154>

Bobrov K.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Reproduction, AVA-Peter Clinic Ltd., St. Petersburg, Russia, tel. 8(981)8333000, e-mail: bobrov-KY@avaclinic.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-1057-6676>

Arkhangelskaya I.B. – Ph.D., Embryology Laboratory Scientific Consultant, AVA-Peter Clinic Ltd., St. Petersburg, Russia, tel. 8(921)9928091, e-mail: arkhangelskaya-ib@avaclinic.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9255-7778>

Address for correspondence: Kondaurova A.Yu., AVA-Peter Clinic, Liteiny Prospekt 55A, St. Petersburg 191014, Russia.

Authors' contributions:

Contribution to the concept – Arkhangelskaya I.B.

Study design – Bobrov K.Yu., Kondaurova A.Yu.

Execution of the study – Kondaurova A.Yu.

Interpretation of the study – Bobrov K.Yu.

Preparation of the manuscript – Arkhangelskaya I.B.

Funding: The study was funded by the AVA-Peter Clinic, St. Petersburg, Russia.

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

Study transparency: The authors are solely responsible for the content of this article.