



Г.Н. Мошкалова<sup>2,3</sup>, Г.Ж. Анартаева<sup>1</sup>, А.М. Курманова<sup>1,2</sup>, Н.М. Мамедалиева<sup>2</sup>, А.Р. Аимбетова<sup>2</sup>,  
А.А. Салкенова<sup>1</sup>, Д.Е. Сейітқазы<sup>1</sup>, М.С. Амануллаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Қазақстанның ұлттық медицина университеті им. аль-Фараби, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup> НЦАГП, Алматы, Қазақстан

<sup>3</sup> Қазақстанның Медициналық Университеті «ВШОЗ», Алматы, Қазақстан

Gaukhar N.Moshkalova-<https://orcid.org/0000-0002-0358-4094>

Gainy.Zh. Anartayeva- <https://orcid.org/0000-0003-2398-8640>

Almagul M. Kurmanova - <https://orcid.org/0000-0002-1859-3903>

Nagima M. Mamedalievaa- <https://orcid.org/0000-0001-6301-415X>

Aliya R.Aimbetova -<https://orcid.org/0000-0001-9809-2019>

Салкенова Айым Айдарғалиевна, <https://orcid.org/0000-0003-0753-9028>

Сейітқазы Динара Ерқазықызы, <https://orcid.org/0000-0001-6538-3602>

Амануллаева Маржан Серікқызы, <https://orcid.org/0000-0002-1058-8552>

## ОЦЕНКА РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ (ОБЗОР)

**Резюме.** Одним из основных направлений преодоления репродуктивных потерь является диагностика эндометриальной дисфункции, ассоциированной с нарушением рецептивности и репаративного потенциала эндометрия. Настоящий обзор посвящен анализу состояния проблемы нарушения рецептивности эндометрия как причина репродуктивных потерь и современным методам диагностики. Для определения рецептивности эндометрия разработаны используются различные методы. Наиболее перспективными методами диагностики периода «имплантационного окна» представляются подходы, основанные на объединенном изучении (мультиомика) генотипа (транскрипционный анализ) и фенотипа маркеров иммунного ответа (CD фенотипирование).

**Ключевые слова:** репродуктивные потери, рецептивность эндометрия, невынашивание, неудачи имплантации, мультиомика.

Г.Н. Мошкалова<sup>2,3</sup>, Г.Ж. Анартаева<sup>1</sup>, А.М. Курманова<sup>1,2</sup>, Н.М. Мамедалиева<sup>2</sup>, А.Р. Аимбетова<sup>2</sup>,  
А.А. Салкенова<sup>1</sup>, Д.Е. Сейітқазы<sup>1</sup>, М.С. Амануллаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ал-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup> НЦАГП, Алматы, Қазақстан

<sup>3</sup> "ҚДСЖМ" Қазақстандық Медицина Университеті, Алматы, Қазақстан

## ЭНДОМЕТРИЯНЫҢ РЕЦЕПТИВТІЛІГІН БАҒАЛАУ: ЗАМАНАУИ ТӘСІЛДЕР (ШОЛУ)

**Түйін.** Репродуктивті шығындарды азайтудағы ең негізгі бағыттардың бірі эндометрийдің рецептивтілігі мен репаративті потенциалының бұзылысымен ассоцирленген эндометриалды дисфункциялардың диагностикасы болып табылады. Бұл шолуда репродуктивті шығындардың себебі эндометрийдің рецептивтілігінің бұзылысы мәселелері ретінде және заманауи диагностика әдістеріне арналған. Эндометрийдің рецептивтілігін анықтауға әр түрлі жаңа әдістер өңделген және кеңінен қолданылады. «Имплантациялық терезе» кезеңінің диагностикасының ең перспективті әдістеріне генотипті және иммундық жауаптың маркерлерінің фенотипін (CD фенотиптеу) қосарланған зерттеу (мультиомика) әдістері жатады.

**Кілттік сөздер:** репродуктивті шығындар, эндометрийдің рецептивтілігі, жүктілікті көтере алмаушылық, имплантацияның нәтижесіздігі, мультиомика.

G.N. Moshkalova<sup>2,3</sup>, G.Zh. Anartaeva<sup>1</sup>, A.M. Kurmanova<sup>1,2</sup>, N.M. Mammadalievaa<sup>2</sup>, A.R. Aimbetova<sup>2</sup>,  
A.A. Salkenova<sup>1</sup>, D.E. Seitkazy<sup>1</sup>, M.S. Amanullayeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup> NCAGP, Almaty, Kazakhstan

<sup>3</sup> Kazakhstan Medical University "HSE", Almaty, Kazakhstan

## EVALUATION OF ENDOMETRIAL RECEPTIVITY: MODERN APPROACHES (REVIEW)

**Resume** Diagnostics of endometrial dysfunction associated with impaired receptivity and reparative potential of the endometrium are one of the main ways to overcome reproductive losses. In this review, we evaluate the current state of the problem of impaired endometrial receptivity as a cause of reproductive losses, as well as modern diagnostic methods. To determine the receptivity of the endometrium, a variety of methods have been developed. The most promising methods for diagnosing the "implantation window" period are based on the combined analysis (multiomics) of the genotype (transcriptional analysis) and the phenotype of immune response markers (CD phenotyping).

**Key words:** reproductive losses, endometrial receptivity, miscarriage, implantation failures, multiomics.

Под термином «репродуктивные потери» понимают: первичное и вторичное бесплодие, неудачи имплантации в программах вспомогательных

репродуктивных технологий, невынашивание в анамнезе, набирает все больше научных дискуссий в области репродуктологии [1]. По данным ВОЗ,



встречаемость бесплодия в современном мире балансирует до 15% и не имеет тенденции к снижению [2]. Среди причин ранних репродуктивных потерь следует выделять понятие «маточный фактор», который представлен истончением эндометрия, «незрелостью» за счёт нарушения рецептивности и гемодинамики в сосудистом русле матки. Одной из глобальных проблем являются нарушения процессов имплантации, обусловленные дефектом морфологического субстрата и дисфункцией эндометрия [3].

На сегодняшний день актуальной проблемой при хроническом эндометрите является нарушение механизмов имплантации, ассоциированное с угнетением рецептивности эндометрия [4]. Выраженные отклонения морфологических, гемодинамических, ультраструктурных, иммунологических и молекулярно-генетических параметров, характеризующих нормальное прегравидарное состояние эндометрия, могут обуславливать снижение его рецептивности [5]. Перечисленные параметры эндометриального гомеостаза потенциально могут рассматриваться как маркеры эндометриальной рецептивности, которые можно использовать как для прогноза наступления индуцированной беременности, так и для контроля эффективности любой терапии, ставящей целью улучшение свойств эндометрия [6].

Для прогнозирования имплантационной способности матки роль ультразвуковой диагностики возросла благодаря использованию ультрасонографической технологии высокого разрешения. В качестве неинвазивных маркеров рецептивности эндометрия предложены измерение толщины эндометрия, структуры эндометрия, цветная доплерометрия и измерение объема [7].

Толщина эндометрия - расстояние между эхопозитивными границами на стыке эндометрия и миометрия, измеренное в срединном участке во время ультразвукового исследования, является одним из наиболее часто используемых косвенных предикторов. У подавляющего числа фертильных женщин толщина эндометрия к моменту овуляции составляет от 8-12 мм [8].

Принято считать, что толщина эндометрия в период предполагаемого «имплантационного окна» менее 7 мм дает минимальные шансы на продуктивное зачатие. В настоящее время под понятием «тонкого» эндометрия подразумевается эндометрий с толщиной менее 7 мм к моменту завершения естественной и искусственной (при применении индукторов фолликулогенеза) или имитируемой фолликулярной фазы. Однако, есть сообщения об успешной имплантации с минимальными пороговыми значениями эндометрия 4-5 мм и 6 мм, демонстрирующие, что «тонкий» эндометрий не обязательно исключает вероятность наступления беременности. Тем не менее, вероятность клинической беременности при толщине эндометрия  $\leq 7$  мм была значительно ниже по сравнению со случаями толщины эндометрия  $> 7$  мм (23,3 и 48,1% соответственно) [9].

Механизм отрицательного влияния «тонкого эндометрия», возможно, связан с тем, что бластоциста в процессе имплантации очень близко соприкасается со спиральными артериями и находится в области высокой концентрации кислорода, что негативно отражается на ее способности к нидации, а также

создаются предпосылки для отклонений в метаболизме многочисленных биологических субстанций, которые контролируют тканевый гомеостаз в эндометрии и соответственно влияют на его рецептивность [10].

Наряду с толщиной эндометрия важнейшим показателем его состоятельности считаются эхографические признаки трехслойной структуры. Было показано, что даже при толщине эндометрия менее 7 мм наличие трехслойной структуры может обеспечить наступление беременности (24,4%) и низкую частоту выкидышей в первом триместре, тогда как при отсутствии признаков трехслойной структуры беременностей не наблюдалось [11].

В основе развития «тонкого» эндометрия лежит высокий уровень импеданса кровотока в артериях матки. Для оценки кровотока в сосудах матки и эндометрия используют цветное доплеровское картирование и спектральную доплерометрию [12]. При исследовании маточной гемодинамики обращают внимание на особенности васкуляризации миометрия, визуализации артерий матки, величину индексов сопротивления - пульсационного индекса (PI), индекса резистентности (IR); систоло-диастолическое соотношение (S/D). Изучение доплерометрических параметров сопротивления при спонтанной физиологически протекающей беременности у здоровых женщин выявило достоверное снижение IR и PI маточных, аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артерий на ранних сроках по сравнению с аналогичными показателями у женщин с беременностью, завершившейся самопроизвольным абортom [13].

Гемодинамические показатели сосудов матки на 2-3 дни менструального цикла не отражают имплантационную способность эндометрия в циклах ЭКО. Наиболее эффективным в отношении прогноза наступления беременности явилось определение гемодинамических показателей в спиральных и базальных артериях матки в день введения триггера овуляции и IR базальных и PI спиральных артерий в день переноса эмбрионов. Однако, исследование базальных и спиральных артерий не всегда представляется возможным как в день введения триггера овуляции, так и в день переноса эмбрионов. Поэтому, наиболее перспективным является комплексная оценка рецептивности эндометрия с применением доплерометрических показателей гемодинамики сосудов матки, иммуногистохимических и иммунологических маркеров имплантации [14].

Гистероскопия или пайпель-биопсия с последующим гистологическим исследованием эндометрия в период «окна имплантации» позволяет определить значительные ультраструктурные изменения в морфологии эндометриальных эпителиальных клеток. При электронном сканировании поверхности эпителия в период его максимальной рецептивности выявляются эктоплазматические пиноподии, функциональная роль которых заключается в облегчении прикрепления бластоцисты к поверхностному слою эндометриальных эпителиальных клеток. Несмотря на то, что пиноподии рассматриваются как специфический ультраструктурный маркер рецептивности эндометрия, в случаях снижения рецептивности эндометрия не наблюдалось нарушения функции пиноподий. В связи с чем, образование пиноподий не



может быть точным маркером, характеризующим рецептивность эндометрия [15].

Снижение рецептивности эндометрия связывают с дисфункцией регуляции гормонов на всех уровнях системы «гипоталамус-гипофиз-яичники-эндометрий». Существуют исследования, демонстрирующие у пациентов с гипоплазией эндометрия снижение экспрессии рецепторов эстрогена (РЭ) в стромальных клетках во время пролиферативной и секреторной фаз, тогда как в железистых эпителиальных клетках - только во время пролиферативной фазы.

Исследование клеточного иммунитета при оценке рецептивности эндометрия показало, что отсутствие имплантации часто ассоциируется с обнаруживаемыми в крови и биоптате эндометрия отклонениями фракций иммунокомпетентных клеток. Уровень экспрессии CD56+ клеток в периимплантационном эндометрии снижен у пациенток с невынашиванием беременности и недостаточностью лютеиновой фазы по сравнению с пациентками с невынашиванием беременности и нормальным циклом [16].

Имунопатологическое состояние проявляется не только уменьшением общего количества иммунокомпетентных клеток, но и нарушением кооперационных связей между субпопуляциями клеток иммунной системы.

При синдроме «тонкого» эндометрия особую значимость придают специализированным регуляторным лимфоцитам T-regs (CD4+CD25+FoxP3). Эта субпопуляция контролирует иммунный ответ, тормозит высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления, поддерживая толерантность к имплантирующейся бластоцисте и развивающемуся плоду [17].

Факторы роста и цитокины - это синтезируемые клетками полипептиды и белки, имеющие способность связываться со специфическими рецепторами клеточных поверхностей и выступать в качестве потенциальных внутриклеточных сигналов, регулирующих функции клеток эндометрия. Они регулируют клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз посредством аутокринных, паракринных и эндокринных механизмов. Цитокины, синтезируемые слизистой оболочкой матки и эмбрионом, усиливают рецептивность эндометрия за счет регуляции экспрессии 29 проадгезивных и контрадгезивных протеинов.

К провоцирующим факторам истончения эндометрия относят снижение экспрессии цитокинов - ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-11 [18] и факторов роста - лейкемия-ингибирующий фактор (LIF), VEGF, гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста (ГС-ЭФР) [19]. В частности,  $\gamma$ -интерферон и ИЛ-1 рассматриваются как биологически активные факторы, улучшающие процесс децидуализации, продукция цитокина ИЛ-10 улучшает рецептивность эндометрия. Длительный хронический воспалительный процесс постепенно приводит к истощению фагоцитарной системы. Это выражается в снижении функционального резерва и недостаточной продукции ИЛ-1, что влечет за собой нарушение кооперативного взаимодействия моноцитов, нейтрофилов и других клеток, участвующих в иммунном ответе, и является следствием

функционального истощения иммунокомпетентных клеток [20].

При исследовании биоптатов эндометрия предлагают использовать молекулярно-генетические методы (геномика), с помощью которых изучают экспрессию генов, функция которых связана с клеточным метаболизмом, железистой секрецией, дифференцировкой клеток, межклеточной коммуникацией, адгезией, механизмами репарации и регуляции протеолиза.

Структурные изменения эндометрия (образование пиноподий, изменение их морфологии, появление структурных белков на апикальной поверхности эпителиальных клеток, секреция растворимых регуляторных факторов и экспрессия молекулярных маркеров рецептивного эндометрия) возникают вследствие изменения транскрипционной активности генов под влиянием стероидных гормонов. Транскрипционную активность генов определяют по количеству соответствующих мРНК. Представленность единичных молекул мРНК обычно изучают с помощью нозерн-блот анализа (англ. Northern blot) или обратной транскрипции с количественной полимеразной цепной реакцией. Для анализа всего пула молекул мРНК в клетке используют микроматричный анализ или высокопроизводительное секвенирование (next generation sequencing - NGS) - современные генетические технологии, которые в рамках одного эксперимента позволяют исследовать экспрессию сотен и тысячи генов [21-23].

Среди рекомендуемых методов анализа экспрессии генов метод Endometrial Receptive Array (ERA) исследует 238 генов и Receptivity Associated Genes (RAGs) - 179 генов [24]. ERA представляет собой индивидуальный ДНК-микрочип, включающий 238 генов, которые по-разному экспрессируются на разных стадиях эндометриального цикла. Эта комбинированная транскриптомная подпись может затем идентифицировать окно имплантации (window of implantation - WOI). Анализ ERA позволяет оценить восприимчивость или невосприимчивость эндометрия, и его можно использовать для прогнозирования смещения WOI и получения доказательств необходимости индивидуального переноса эмбрионов [25]. Эндометриальный массив восприимчивости (ERA) является уникальным инновационным методом оценки эндометрия, содержит конечное число генов, участвующих в рецептивности эндометрия, таким образом избегая использования полногеномных микрочипов, которые сокращает затраты и упрощает анализ данных. Однако, как новый геномный инструмент, тест ERA имеет свои ограничения, он не может идентифицировать наиболее подходящее время для переноса эмбрионов или обнаружения заболевания матки, влияющие на имплантацию.

С помощью анализа экспрессии мРНК Gene Ontology (GO) было выявлено, что гены с повышенной активностью в «тонком» эндометрии включают ряд генов, связанных с иммунитетом. Анализ Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) показал, что ряд генов, таких как TNFAIP2 и TNFAIP6, индуцирующие IFN- $\gamma$ , FASLG, GZMB и TNF- $\alpha$ , связан с цитотоксичностью натуральных киллеров. При этом было выявлено подавление генов, связанных с метаболизмом и реакцией на окислительный стресс. Эти гены включали PPAR- $\gamma$ , XDH, CBR3, IDH1 и CPT1,



которые играют существенную роль в клеточных реакциях на окислительный стресс. Анализ GO показал снижение генов, связанных с катаболическими процессами, которые необходимы для расщепления больших молекул, таких как полисахариды, липиды и белки, на более мелкие единицы, такие как моносахариды, жирные кислоты и аминокислоты [26].

Достижения в области рецептивности эндометрия в отношении протеомики, эпигенетики, микроматрицы ДНК для мРНК и микроРНК, а также фенотипирования иммунокомпетентных клеток, могут обеспечить потенциал для открытия новых биомаркеров рецептивности эндометрия. Используя ДНК-микрочип в качестве примера, исследования в нормальном и аномальном эндометрии дают растущий список потенциальных биомаркеров, связанных с окном имплантации [27,28]. Виды микроРНК и различия в метилировании ДНК (эпигенетические изменения), каждый из которых может уникальным образом модулировать восприимчивость эндометрия за счет изменений в экспрессии генов у женщин репродуктивными потерями в анамнезе.

С помощью микроматриц или NGS стало возможным провести одновременный анализ сразу большого количества транскриптов, но не было выявлено одного или нескольких ключевых генов, способных влиять на рецептивность эндометрия. Рецептивный статус эндометрия рассматривают как результат координированной экспрессии сразу большого количества генов, без доминирующей роли какого-то одного или нескольких факторов. Гены, показывающие существенное увеличение или снижение активности по результатам полногеномного анализа, не обязательно ключевые для успешной имплантации. Поэтому результаты полногеномных исследований не всегда совпадают с результатами анализа единичных транскриптов [29].

Винтегративной биомедицине используются различные подходы, основанные на анализе нескольких слоев данных о регуляции генов (генетические варианты, транскрипты РНК, профили метилирования ДНК, концентрации белков, метки хроматина) [29-31]. Это позволяет суммировать и анализировать общедоступные данные, полученные различными научными группами из отдельных омических подходов, посредством метаанализа мульти-исследований [32].

Учитывая, что у пациенток с привычным невынашиванием и синдромом «тонкого» эндометрия причина эндометриопатий связана с хроническим

эндометритом, поэтому перспективными методами диагностики дисфункций является изучение гено- и фенотипа маркеров иммунного ответа [33]. Благодаря объединенному измерению экспрессии РНК и белков клеток иммунной системы можно получить результаты с большей статистической мощностью по сравнению с отдельными анализами [34,35]. Целевые подходы экономят как затраты на секвенирование, так и время анализа, позволяя исследователям лучше использовать ресурсы для других иммунных исследований.

Таким образом, изучение генов иммунного ответа, участвующих в образовании цитокинов и хемокинов, секрети, передачи сигналов интерлейкина и факторов транскрипции при дифференцировке и созревании клеток, а также белков клеточной поверхности (CD-типирование), даст понимание того, как эти процессы функционируют в норме. В случаях нарушения регуляции будут иметь основополагающее значение для диагностики патологических состояний, в том числе при репродуктивных потерях.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов** – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

**Финансирование** – не проводилось.

**Авторлардың үлесі.** Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

**Мүдделер қақтығысы** – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

**Қаржыландыру** жүргізілмеді.

**Authors' Contributions.** All authors participated equally in the writing of this article.

**No conflicts of interest** have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

**Funding** – no funding was provided.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Базина, М.И. Предгравидарная подготовка женщин при репродуктивных неудачах: автореф. дис. к-та мед. наук: 14.00.01 / Базина Марина Ивановна. – М.: 2016. – 2-11 с.
- 2 Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev.* 2014;35:851-905.
- 3 Mahajan N. Endometrial receptivity array: clinical application. *J Hum Reprod Sci.* 2015;8(3):121-9.
- 4 Edwards RG. Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? *ReprodBioMed Online.* 2006;13:887-904. doi: 10.1016/S1472-6483(10)61039-5

- 5 Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Ершова И.Ю. Современные подходы к оценке рецептивности эндометрия (обзор литературы). // Проблемы репродукции. – 2016. - №5. - С. 61-69.
- 6 Kasius A et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):530-541. doi: 10.1093/humupd/dmu011
- 7 Самойлович Я.А. Особенности ВРТ при бесплодии, ассоциированном с патологией матки и эндометрия // Репродуктивная медицина. – 2018. - 3 (36). - С. 28.
- 8 Russell P. et al. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with



recurrent reproductive failure. III: Further observations and reference ranges // *Pathology*. 2013 Jun; 45(4). – P.393-401.

9 Zhang X et al. Increased endometrial thickness in associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. 2005;83:336-340. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.09.020

10 Casper RF. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil Steril*. 2011;96:519-521. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.109

11 Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Endometrial pattern, thickness and growth in predicting outcome following. *Reprod BioMed Online*. 2014;29(3):291-298. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.05.011

12 Kuc P et al. The dynamics of endometrial growth and the triple layer appearance in three different controlled ovarian hyperstimulation protocols and their influence on IVF outcomes. *Gynecol Endocrinol*. 2011;11:867-873. doi: 10.3109/09513590.2010.540602

13 Persona-Sliwińska A. et al. Transvaginal color Doppler study of the uteroplacental circulation in early pregnancy // *Ginekol. Pol.* - 1998. - R. 9. - S. 682-692.

14 Гзгзян А.М.и др. Доплерометрические показатели сосудов матки в оценке имплантационной способности эндометрия при проведении программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).// *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2013. - №4. – С. 29-36.

15 Quinn C et al. The presence of pinopoides in the human endometrium does not delineate the implantation window. *Fertil Steril*. 2007;87:1015-1021. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.101

16 Gao M et al. Abnormal expression of estrogen receptor is associated with thin endometrium. *Gynecol Endocrinol*. 2019

17 Chen S et al. Expression of the T-regulatory cell transcriptional factor FoxP3 in periimplantation phase endometrium in infertile women with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:34. doi: 10.1186/1477-7827-10-34

18 Achache H, Revel A. Endometrium receptive markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):731-746. doi: 10.1093/humupd/dml004

19 Minici F, Tiberi F, Tropea A, et al. Paracrine regulation of endometriotic tissue. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23:574-580. doi: 10.1080/09513590701581721

20 Долгушин И.И., Телешева Л.Ф., Савочкина А.Ю., Маркина О.В. Провоспалительные цитокины цервикального секрета и сыворотки крови у женщин с генитальной инфекцией // *Журнал микробиологии.* - 2004. - № 4. – С. 12-16.

21 Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod*. 2006; 12 (6): 731-46.

22 Strauss JF III, Lessey BA. The structure, function and

evaluation of the female reproductive tract. In: Strauss JF III, Barbieri RL, editors. *Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management*. New York: W.B. Saunders; 2011.

23 Díaz-Gimeno P, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril*. 2011;95(1):50-60-60.e1-15

24 Bhagwat SR et al. Endometrial receptivity: a revisit to functional genomics studies on human endometrium and creation of HGExERdb. *PLoS One*. 2013;8(3):e58419. doi: 10.1371/journal.pone.005841

25 Wen-bi Zhang, Ph.D.,a Qing Li, B.S.,b Hu Liu, M.S.,b Weijian Chen, Ph.D.,b Chun-lei Zhang, M.S. Transcriptomic analysis of endometrial receptivity for a genomic diagnostics model of Chinese women, 2021

26 Maekawa R et al. Thin endometrium transcriptome analysis reveals a potential mechanism of implantation failure. *Reprod Med Biol*. 2017 Apr 9;16(2):206-227. doi: 10.1002/rmb2.12030. eCollection 2017 Apr.

27 Lessey B.A., Young S.L. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril*. 2019; 111: 611-7

28 The Disorders of Endometrial Receptivity in PCOS and Its Mechanisms Nan-Xing Jiang<sup>1,2</sup> & Xue-Lian Li<sup>1,2</sup> Received: 22 February 2021 /Accepted: 19 May 2021

29 Boeing, S., Williamson, L., Encheva, V., Gori, I., Saunders, R. E., Instrell, R., et al. Multiomic Analysis of the UV-Induced DNA Damage Response. *Cel Rep*. 15, 20161597-1610. doi:10.1016/j.celrep.2016.04.047

30 Saha, S., Matthews, D. A., and Bessant, C. High Throughput Discovery of Protein Variants Using Proteomics Informed by Transcriptomics. *Nucleic Acids Res*. 2018, 46, 4893-4902. doi:10.1093/nar/gky295

31 Mair, F., Erickson, J. R., Voillet, V., Simoni, Y., Bi, T., Tyznik, A. J., et al. (2020). A Targeted Multi-Omic Analysis Approach Measures Protein Expression and Low-Abundance Transcripts on the Single-Cell Level. *Cel Rep*. 31, 107499. doi:10.1016/j.celrep.2020.03.063

32 Cervantes-Gracia K, Chahwan R and Husi H (2022) Integrative OMICS DataDriven Procedure Using a Derivatized Meta-Analysis Approach. *Front. Genet*. 13:828786. doi: 10.3389/fgene.2022.828786

33 Яшук А.Г. и др. Дифференцированный подход к ведению пациенток с синдромом «тонкого» эндометрия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(2):52-56.

34 SakofskyC., JacobsenK., Lopez-SalmeronV, NakamotoM., BrixL., MortimerS. Multiomic characterization of T-cell populations at the single-cell level utilizing sensitive dextramers and BD® AbSeq on the BD Rhapsody™ Single-Cell Analysis system. *The Journal of Immunology* May 1, 2020, 204 (1Supplement) 86.34.

35 Christina Chang, Margaret Nakamoto, Janice Lai, Imteaz Siddique and Stefanie Mortimer. Simultaneous mRNA, protein, and immune-repertoire profiling of thousands of single cells. *J Immunol* May 1, 2019, 202 (1 Supplement) 131.40.

#### REFERENCES

1 Bazina, M.I. Predgravidarnaja podgotovka zhenshhin pri reproduktivnyh neudachah: avtoref. dis. k-ta med. nauk: 14.00.01 / Bazina Marina Ivanovna. – M., 2016. – 2-11 s.

2 Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev*. 2014;35:851-905.

3 Mahajan N. Endometrial receptivity array: clinical application. *J Hum Reprod Sci*. 2015;8(3):121-9

4 Edwards RG. Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? *ReprodBioMed Online*. 2006;13:887-904. doi: 10.1016/S1472-6483(10)61039-5

5 Krasnopol'skaja K.V., Nazarenko T.A., Ershova I.Ju. Sovremennye podhody k ocenke receptivnosti jendometrija (obzor literatury) // *Problemy reprodukcii.* - 2016. - №5. - S. 61-69.



- 6 Kasius A et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):530-541. doi: 10.1093/humupd/dmu011
- 7 Samojlovich Ja.A. Osobennosti VRT pri besplodii, associirovannom s patologiej matki i jendometrija // *Reproduktivnaja medicina*. - 2018, 3 (36).- S. 28.
- 8 Russell P. et al. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. III: Further observations and reference ranges // *Pathology*. 2013 Jun; 45(4). - P.393-401.
- 9 Zhang X et al. Increased endometrial thickness in associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. 2005;83:336-340. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.09.020
- 10 Casper RF. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil Steril*. 2011;96:519-521. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.109
- 11 Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Endometrial pattern, thickness and growth in predicting outcome following. *Reprod BioMed Online*. 2014;29(3):291-298. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.05.011
- 12 Kuc P et al. The dynamics of endometrial growth and the triple layer appearance in three different controlled ovarian hyperstimulation protocols and their influence on IVF outcomes. *Gynecol Endocrinol*. 2011;11:867-873. doi: 10.3109/09513590.2010.540602
- 13 Persona-Sliwińska A. et al. Transvaginal color Doppler study of the uteroplacental circulation in early pregnancy // *Ginekol. Pol.* - 1998.- R. 9. - S. 682-692.
- 14 Gzgzjan A.M.i dr. Doplernometricheskie pokazateli sosudov matki v ocenke implantacionnoj sposobnosti jendometrija pri provedenii programm jekstrakorporal'nogo oplodotvorenija (JeKO) // *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*, 2013,4, 29-36
- 15 Quinn C et al. The presence of pinopoides in the human endometrium does not delineate the implantation window. *Fertil Steril*. 2007;87:1015-1021. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.101
- 16 Gao M et al. Abnormal expression of estrogen receptor is associated with thin endometrium. *Gynecol Endocrinol*. 2019
- 17 Chen S et al. Expression of the T-regulatory cell transcriptional factor FoxP3 in perimplantation phase endometrium in infertile women with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:34. doi: 10.1186/1477-7827-10-34
- 18 Achache H, Revel A. Endometrium receptive markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):731-746. doi: 10.1093/humupd/dml004
- 19 Minici F, Tiberi F, Tropea A, et al. Paracrine regulation of endometriotic tissue. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23:574-580. doi: 10.1080/09513590701581721
- 20 Dolgushin I.I., Telesheva L.F., Savochkina A.Ju., Markina O.V. Provospalitel'nye citokiny cervikal'nogo sekreta i syvorotki krovi u zhenshin s genital'noj infekciej // *Zhurnal mikrobiologii*. - 2004. - № 4. - S. 12-16.
- 21 Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod*. 2006; 12 (6): 731-46.
- 22 Strauss JF III, Lessey BA. The structure, function and evaluation of the female reproductive tract. In: Strauss JF III, Barbieri RL, editors. *Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management*. New York: W.B. Saunders; 2011.
- 23 Díaz-Gimeno P, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril*. 2011;95(1):50-60.e1-15
- 24 Bhagwat SR et al. Endometrial receptivity: a revisit to functional genomics studies on human endometrium and creation of HGExERdb. *PLoS One*. 2013;8(3):e58419. doi: 10.1371/journal.pone.005841
- 25 Wen-bi Zhang, Ph.D., a Qing Li, B.S., b Hu Liu, M.S., b Weijian Chen, Ph.D., b Chun-lei Zhang, M.S. Transcriptomic analysis of endometrial receptivity for a genomic diagnostics model of Chinese women, 2021
- 26 Maekawa R et al. Thin endometrium transcriptome analysis reveals a potential mechanism of implantation failure. *Reprod Med Biol*. 2017 Apr 9;16(2):206-227. doi: 10.1002/rmb2.12030. eCollection 2017 Apr.
- 27 Lessey B.A., Young S.L. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril*. 2019; 111: 611-7.
- 28 The Disorders of Endometrial Receptivity in PCOS and Its Mechanisms Nan-Xing Jiang<sup>1,2</sup> & Xue-Lian Li<sup>1,2</sup> Received: 22 February 2021 / Accepted: 19 May 2021
- 29 Boeing, S., Williamson, L., Encheva, V., Gori, I., Saunders, R. E., Instrell, R., et al. Multiomic Analysis of the UV-Induced DNA Damage Response. *Cel Rep*. 15, 2016:1597-1610. doi:10.1016/j.celrep.2016.04.047
- 30 Saha, S., Matthews, D. A., and Bessant, C. High Throughput Discovery of Protein Variants Using Proteomics Informed by Transcriptomics. *Nucleic Acids Res*. 2018, 46, 4893-4902. doi:10.1093/nar/gky295
- 31 Mair, F., Erickson, J. R., Voillet, V., Simoni, Y., Bi, T., Tzysnik, A. J., et al. (2020). A Targeted Multi-Omic Analysis Approach Measures Protein Expression and Low-Abundance Transcripts on the Single-Cell Level. *Cel Rep*. 31, 107499. doi:10.1016/j.celrep.2020.03.063
- 32 Cervantes-Gracia K, Chahwan R and Husi H (2022) Integrative OMICS DataDriven Procedure Using a Derivatized Meta-Analysis Approach. *Front. Genet*. 13:828786. doi: 10.3389/fgene.2022.828786
- 33 Jashuk A.G. i dr. Differencirovannyj podhod k vedeniju pacientok s sindromom «tonkogo» jendometrija. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2019;19(2):52-56.
- 34 Sakofsky C., Jacobsen K., Lopez-Salmeron V, Nakamoto M., Brix L., Mortimer S. Multiomic characterization of T-cell populations at the single-cell level utilizing sensitive dextramers and BD® AbSeq on the BD Rhapsody™ Single-Cell Analysis system. *The Journal of Immunology* May 1, 2020, 204 (1Supplement) 86.34.
- 35 Christina Chang, Margaret Nakamoto, Janice Lai, Imteaz Siddique and Stefanie Mortimer. Simultaneous mRNA, protein, and immune-repertoire profiling of thousands of single cells. *J Immunol* May 1, 2019, 202 (1 Supplement) 131.40.

#### Сведения об авторах

**Мошкалова Гаухар Надирбековна** PhD докторант Казхстанского Медицинского Университета «ВШОЗ», врач акушер-гинеколог АО НЦАГиП, [gova-29@mail.ru](mailto:gova-29@mail.ru)  
**Анартаева Гайни Жанбулатовна**, PhD докторант КазНУ имени Аль-Фараби, [esomed\\_gaini@mail.ru](mailto:esomed_gaini@mail.ru)  
**Курманова Алмагуль Медеубаевна**, доктор медицинских наук, проф. кафедры клинических специальностей ВШМ

КазНУ имени Аль-Фараби, главный научный сотрудник АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», [alm\\_kurmanova@mail.ru](mailto:alm_kurmanova@mail.ru)  
**Мамедалиева Нагима Мусралиевна**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», профессор кафедры акушерства и гинекологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова [mamedalieva\\_kz@mail.ru](mailto:mamedalieva_kz@mail.ru)



**Аимбетова Алия Робертовна**, доктор медицинских наук, заместитель директора по клинике АО НЦАГиП, [aaimbetova@inbox.ru](mailto:aaimbetova@inbox.ru)

**Салкенова Айым Айдаргалиевна** резидент 2 года обучения кафедры акушерства и гинекологии КазНМУ им.С.Д. Асфендиярова [asalkenova@mail.ru](mailto:asalkenova@mail.ru)

**АмануллаеваМаржан Серікқызы** резидент 2 года обучения кафедры акушерства и гинекологии КазНМУ им.С.Д. Асфендиярова [marjan4ik@mail.ru](mailto:marjan4ik@mail.ru)

**Сейітқазы Динара Ерқазықызы** резидент 2 года обучения кафедры акушерства и гинекологии КазНМУ им.С.Д. Асфендиярова