



УДК: 618.177-089.888.11

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2025.637>

Маркеры рецептивности эндометрия: современные представления и клиническое значение (обзор литературы)

*И.М. Жылкыбаева¹, Д.А. Ключев¹, А.В. Огизбаева¹,
Д.Е. Омертаева¹, Е.К. Камышанский¹*

¹НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Изучение рецептивности эндометрия имеет принципиальное значение для понимания механизмов имплантации и оптимизации программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Значительная часть попыток экстракорпорального оплодотворения заканчивается неудачей, и одна из ключевых причин — несоответствие времени переноса эмбриона индивидуальному окну имплантации. Поэтому изучение рецептивности эндометрия является фундаментальной задачей. Выявление специфических маркеров рецептивности эндометрия открывает путь к персонализированной медицине: позволит точно определить оптимальное время для подсадки эмбриона, что значительно повысит шансы на успех. Это делает данную область исследований крайне важной для будущего применения ВРТ.

Цель исследования — систематизировать современные данные о существующих маркерах рецептивности эндометрия, их диагностической ценности и перспективах применения.

Материалы и методы: Проведён анализ публикаций в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar и Web of Science, включающий оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы. Рассмотрены работы, оценивающие молекулярные, генетические, протеомные и морфофункциональные маркеры рецептивности, а также исследования, посвящённые персонализации времени переноса эмбриона с использованием тестов эндометриальной рецептивности.

Результаты: Современные данные свидетельствуют о том, что рецептивность эндометрия определяется комплексом взаимосвязанных факторов, включая экспрессию генов и цитокинов, гормональный фон, состояние стромы и эпителия, а также иммунологические параметры. Ни один из рассмотренных в данном обзоре маркеров не обладает достаточной дискриминационной способностью, чтобы рассматриваться в качестве диагностического теста рецептивности эндометрия, позволяющего надёжно прогнозировать вероятность наступления клинической беременности.

Заключение: Рецептивность эндометрия — это многофакторное состояние, включающее морфологические, молекулярные и иммунные изменения, однако на сегодняшний день ни один маркер в отдельности не является универсальным предиктором успешной имплантации. Необходимы дальнейшие масштабные качественные исследования в данной области. Разработка надёжных биомаркеров для выявления дефектов рецептивности эндометрия может стать перспективным инструментом для увеличения числа успешных имплантаций в программах ВРТ.

Ключевые слова: рецептивность эндометрия, окно имплантации, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), повторная неудача имплантации (RIF).

Для цитирования: Жылкыбаева И., Ключев Д., Огизбаева А., Омертаева Д., Камышанский Е. Маркеры рецептивности эндометрия: современные представления и клиническое значение (обзор литературы). *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2025;4:637

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2025.637>

Markers of endometrial receptivity: Modern concepts and clinical significance (A literature review)

*I.M. Zhylykybayeva¹, D.A. Klyuyev¹, A.V. Ogizbayeva¹,
D.Y. Omertayeva¹, Y.K. Kamyshansky¹*

¹NJSC "Karaganda Medical University", Karaganda, Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: The study of endometrial receptivity is fundamental to understanding implantation mechanisms and optimizing assisted reproductive technology (ART) programs. A substantial proportion of in vitro fertilization (IVF) cycle attempts end in failure, and one of the key reasons is the discrepancy between embryo transfer timing and the patient-specific implantation window. Therefore, investigating endometrial receptivity is critical. Identification of specific markers of endometrial receptivity paves the way for personalized medicine, enabling precise timing of embryo transfer and significantly increasing the chances of success. This makes research in this area highly relevant for the future of ART.

The study aimed to systematize current data on existing markers of endometrial receptivity, their diagnostic value, and potential clinical applications.

Materials and Methods: A literature search was conducted in PubMed, Scopus, Google Scholar, and Web of Science, including original research, systematic reviews, and meta-analyses. Studies assessing molecular, genetic, proteomic, and morphofunctional markers of endometrial receptivity, as well as research on personalized timing of embryo transfer using endometrial receptivity tests, were reviewed.

Results: Current evidence indicates that endometrial receptivity is determined by a complex interplay of factors, including gene and cytokine expression, hormonal environment, stromal and epithelial status, and immunological parameters. The most extensively

studied markers include Leukemia Inhibitory Factor (LIF), Homeobox A10 (HOXA10), integrins, Interleukin-1 beta (IL-1 β), mucins, and genetic panels, including the Endometrial Receptivity Array (ERA). Clinical studies show that individualizing the timing of embryo transfer based on endometrial receptivity assessment can improve ART outcomes in certain patient groups, particularly in cases of recurrent implantation failure (RIF).

Conclusion: Endometrial receptivity is a multifactorial condition involving morphological, molecular, and immunological changes; however, no single marker currently serves as a universal predictor of successful implantation. Further large-scale, high-quality studies are needed. The development of reliable biomarkers to detect defects in endometrial receptivity could be a promising tool to increase implantation success rates in ART programs.

Keywords: endometrial receptivity, implantation window, assisted reproductive technology (ART), in vitro fertilization (IVF), recurrent implantation failure (RIF).

How to cite: Zhylybayeva I, Klyuyev D, Ogizbayeva A, Omertayeva D, Kamyschansky Y. Markers of endometrial receptivity: Modern concepts and clinical significance (A literature review). *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2025;4:637. Russian. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2025.637>

Эндометрий рецептивтілігінің маркерлері: заманауи түсініктер және клиникалық маңызы (әдебиетке шолу)

И.М. Жылқыбаева¹, Д.А. Ключев¹, А.В. Огизбаева¹,
Д.Е. Омертаева¹, Е.К. Камышанский¹

¹«Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Эндометрияның рецептивтілігін зерттеу имплантация механизмдерін түсіну және қосалқы репродуктивті технология (ҚРТ) бағдарламаларын оңтайландыру үшін өте маңызды. Экстракорпоральды ұрықтандыру (ЭҚҰ) әрекеттерінің елеулі бөлігі сәтсіздікке ұшырайды және негізгі себептердің бірі эмбрионды тасымалдау уақытының жеке имплантация терезесіне сәйкес келмеуі болып табылады. Сондықтан эндометрияның рецептивтілігін зерттеу негізгі міндет болып табылады. Эндометрияның рецептивтілігінің нақты маркерлерін анықтау жекелендірілген медицинаға жол ашады: бұл эмбрионды тасымалдау оңтайлы уақытын дәл анықтауға және сәттілік мүмкіндігін арттыруға мүмкіндік береді. Бұл зерттеу бағыттары қосалқы репродуктивтік технологиялардың (ҚРТ) болашағы үшін өте маңызды болып табылады.

Зерттеудің мақсаты – эндометрий рецептивтілігінің бар маркерлері, олардың диагностикалық құндылығы және болашақта қолдану мүмкіндіктері туралы қазіргі заманғы деректерді жүйелеу.

Материалдар мен әдістері: PubMed, Scopus, Google Scholar және Web of Science дерекқорларындағы жарияланымдарға талдау жүргізілді, оған түпнұсқа зерттеулер, жүйелі шолулар және мета-талдаулар кірді. Рецептивтіліктің молекулалық, генетикалық, протеомдық және морфофункционалды маркерлерін бағалайтын жұмыстар, сондай-ақ эндометриялық рецептивтілік сынақтарын пайдалана отырып, эмбрионды тасымалдау уақытын жекелендіруге арналған зерттеулер қарастырылады.

Нәтижелері: Қазіргі дәлелдер эндометрияның рецептивтілігі гендер мен цитокиндердің экспрессиясын, гормоналды фонды, строма мен эпителий күйін және иммунологиялық параметрлерді қоса алғанда, өзара байланысты факторлар кешенімен анықталатынын көрсетеді. Ең көп зерттелген маркерлердің ішінде Leukemia Inhibitory Factor (LIF), Homeobox A10 (HOXA10), интегриндер, Interleukin-1 beta (IL-1 β), муциндер, сондай-ақ Endometrial Receptivity Array (ERA) қоса генетикалық панельдер бар. Клиникалық зерттеулер эмбрионды тасымалдау сәтін рецептивтілікті бағалау негізінде даралау пациенттердің белгілі бір топтарында, әсіресе имплантацияның қайталанған сәтсіздіктерінде (RIF) ҚРТ нәтижелерін жақсартатынын көрсетеді.

Қорытынды: эндометриялық рецептивтілік - бұл морфологиялық, молекулалық және иммундық өзгерістерді қамтитын көп факторлы жағдай, бірақ бүгінгі күнге дейін бірде-бір маркер сәтті имплантацияның әмбебап болжаушысы емес. Осы салада одан әрі ауқымды сапалы зерттеулер қажет. Эндометриялық рецептивтіліктің ақауларын анықтау үшін сенімді биомаркерлерді әзірлеу көмекші репродуктивті технология бағдарламаларында сәтті имплантация санын көбейтудің перспективасы құралы бола алады.

Түйін сөздер: эндометриялық рецептивтілік, имплантация терезесі, қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ), экстракорпоральды ұрықтандыру (ЭҚҰ), қайталанатын имплантация сәтсіздігі (RIF).

Введение: Эндометрий играет ключевую роль в процессе имплантации эмбриона, обеспечивая формирование так называемого окна имплантации — ограниченного периода, в течение которого слизистая матки приобретает рецептивные свойства [1]. В этот промежуток происходят морфологические изменения (появление пиноподий, децидуализация стромы), активация молекулярных механизмов (экспрессия адгезивных молекул, факторов роста и цитокинов) и формирование иммунологической толерантности, необходимой для принятия генетически чужеродного эмбриона. Эндометрий выступает не пассивным субстратом, а активным регулятором успешного

начала беременности, осуществляя двусторонний диалог с развивающейся бластоцистой.

Эффективность процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) остаётся ограниченной, даже несмотря на внедрение преимплантационного генетического тестирования, позволяющего отбирать эмбрионы с нормальным хромосомным набором. Показатели наступления клинической беременности и живорождения остаются ограниченными, в первую очередь за счёт недостаточной имплантации эмбриона. Одним из ключевых факторов успешной имплантации является рецептивность эндометрия. Уровень живорождения на одну попытку программы ЭКО не

превышает 30%, кумулятивная вероятность успеха после нескольких попыток до 42,3% [1, 2]. В 2024 году проведено исследование, в котором участвовали 705 пар, при этом результаты не выявили положительного влияния даже у эмбрионов после преимплантационного генетического тестирования на совокупную частоту живорождения у пар, прошедших ЭКО, независимо от возраста матери, но отмечалось снижение показателя биохимической потери беременности [3]. Существует несколько ключевых путей и факторов, которые подрывают подготовку эндометрия к имплантации и нормальную трансформацию стромальной ткани: избыточные андрогены, мешающие росту и функции эндометрия, подавляя его рецептивность; плохую регуляцию зрелости рецепторов прогестерона; инсулино-резистентность и метаболические нарушения, влияющие как на энергетический метаболизм эндометрия, так и на чувствительность к прогестерону [4]. Повторные неудачи имплантации (repeated implantation failure, RIF) остаются нерешённой клинической проблемой, в частности, клеточные характеристики и коммуникация, регулирующие рецептивность и дифференцировку эндометрия, а также нарушения в этих процессах при RIF в «окне имплантации» остаются недостаточно изученными.

Изучение рецептивности эндометрия имеет принципиальное значение для понимания механизмов имплантации и оптимизации программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Несмотря на достижения в области ЭКО, значительная часть попыток остаётся безрезультатной. Одной из ключевых причин является несоответствие переноса эмбриона индивидуальному окну имплантации. Выявление молекулярных и морфологических маркеров рецептивности позволяет не только глубже понять процессы взаимодействия эндометрия и эмбриона, но и разработать персонализированные подходы к переносу, что повышает вероятность успешной имплантации и рождения ребёнка. Таким образом, поиск надёжных маркеров рецептивности представляет собой одно из наиболее перспективных направлений репродуктивной медицины.

Цель данного обзора – систематизировать современные данные о существующих маркерах рецептивности эндометрия, их диагностической ценности и перспективах применения.

Материалы и методы: Проведён анализ публикаций в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar и Web of Science за последние годы, включающий оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы. Рассмотрены работы, оценивающие молекулярные, генетические, протеомные и морфофункциональные маркеры рецептивности, а также исследования, посвящённые персонализации времени переноса эмбриона с использованием тестов эндометриальной рецептивности.

Результаты:

Физиология окна имплантации. Имплантация blastocysts является строго контролируемым процессом, требующим тонкого равновесия между факторами, способствующими и ограничивающими инвазию трофобласта. Для успешного развития беременности и прикрепления blastocysts необходимы динамические и сложные взаимодействия между эмбрионом и материнской средой, известные как фето-материнский интерфейс. Успех имплантации критически зависит от синхронизации развития blastocysts и модификаций эндометрия, которые регулируются многочисленными молекулами, включая гормоны, цитокины и факторы роста. «Окно имплантации» представляет собой период максимальной восприимчивости матки [5], который приходится на 20-й и 24-й дни менструального цикла, во время секреторной фазы, и длится 3-6 дней [6].

У человека имплантация погружная, или интерстициальная: за одни сутки blastocyst погружается в эндометрий почти наполовину, а через 40 часов полностью. Имплантация состоит из трех фаз: прикрепления (аппозиции), прилипания (адгезии) и погружения (инвазии) blastocysts. На рисунке 1 представлены фаза адгезии и фаза инвазии. Гормональная регуляция окна имплантации осуществляется за счёт последовательного действия эстрадиола, подготавливающего эндометрий в пролиферативной фазе, и прогестерона, индуцирующего секреторную трансформацию, которая приводит к морфологическим изменениям: появлению пиноподий на поверхности эпителия, децидуализации стромальных клеток и ремоделированию сосудистого русла с повышением проницаемости капилляров, что обеспечивает условия для адгезии и инвазии эмбриона [7].

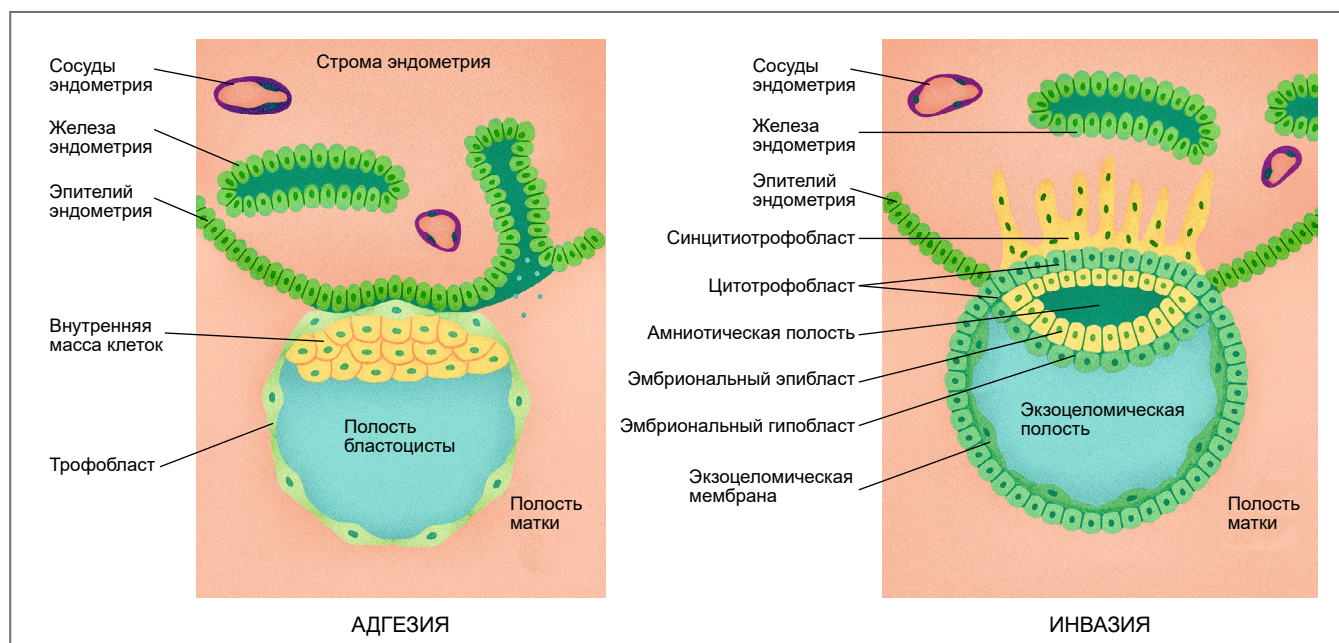


Рисунок 1 – Имплантация blastocysts: фаза 2 – адгезия, фаза 3 – инвазия.

Источник: Изображение создано автором при помощи ChatGPT.

Figure 1 – Blastocyst implantation: phase 2 – adhesion, phase 3 – invasion.

Source: Image created by the author using ChatGPT.

Маркеры рецептивности эндометрия. Маркеры рецептивности эндометрия можно разделить на несколько категорий, представленных в таблице 1.

Таблица 1 – Маркеры рецептивности эндометрия

Категория	Основные показатели	Функция / значение
Маркеры, оцененные с помощью УЗИ	Толщина, объем и структура эндометрия, кровоток в эндометрии, волнообразная активность эндометрия	Отражают степень морфофункциональной зрелости эндометрия, необходимой для успешной имплантации blastocyst и обеспечения условий для её последующего развития
Морфологические маркеры	Пиноподии, децидуализация стромы, васкулярные изменения	Обеспечивают адгезивное взаимодействие с blastocyst и морфофункциональную подготовку эндометрия к имплантации
Гормональные маркеры	Эстроген, прогестерон и их рецепторы (ER/PR)	Регуляция пролиферации, секреторной трансформации и экспрессии генов имплантации, индукция децидуализации
Иммунологические маркеры	CXCL- хемокины, uNK-клетки, Т-клетки, макрофаги, дендритные клетки	Иммунная толерантность к эмбриону, ремоделирование сосудов, децидуализация
Молекулярные и генетические маркеры	Молекулы адгезии (кадгерины, интегрины ($\alpha\beta3$), трофинин и селектин); матриксные металлопротеиназы; цитокины (IL-6, LIF); IGF-I; HOXA10/HOXA11	Поддержка адгезии эмбриона, децидуализации и клеточной коммуникации, регуляция инвазии трофобласта и ремоделирование спиральных артерий, децидуализация, сохранение пиноподий, имплантация, развитие плаценты

Table 1 – Endometrial receptivity markers

Category	Key indicators	Function/meaning
UV markers	Thickness, volume, and structure of the endometrium, blood flow in the endometrium, and wave-like activity of the endometrium	They reflect the degree of morphofunctional maturity of the endometrium, necessary for successful implantation of the blastocyst, and provide conditions for its subsequent development.
Morphological markers	Pinopodia, decidualization of the stroma, vascular changes	Provide adhesive interaction with the blastocyst and morphofunctional preparation of the endometrium for implantation
Hormonal markers	Estrogen, progesterone, and their receptors (ER/PR)	Regulation of proliferation, secretory transformation, and expression of implantation genes, induction of decidualization
Immunological markers	CXCL- chemokines, uNK cells, T cells, macrophages, dendritic cells	Immune tolerance to the embryo, vascular remodeling, and decidualization
Molecular and genetic markers	Adhesion molecules (cadherins, integrins ($\alpha\beta3$), trophinin and selectin); matrix metalloproteinases; cytokines (IL-6, LIF); IGF-I; HOXA10/HOXA11	Maintenance of embryonic adhesion, decidualization, and cellular communication, regulation of trophoblast invasion and spiral artery remodeling, decidualization, maintenance of pinopodia, implantation, and placental development

Маркеры рецептивности эндометрия, оцененные с помощью УЗИ. К ультразвуковым маркерам рецептивности эндометрия относят его толщину, объем, экоструктуру, параметры кровотока по данным доплерометрии, а также характер эндометриальной сократительной активности. Оптимальная толщина эндометрия является важным условием успешной имплантации, тогда как адекватный объем, однородная структура и удовлетворительная васкуляризация обеспечивают необходимые условия для питания и дальнейшего развития имплантированного эмбриона.

В проведенном большом систематическом анализе с включением 163 работ (88 834 женщины), из которых 96 исследований были включены в метаанализ, оценивалась эффективность применения УЗИ при оценке рецептивности эндометрия [8]. При этом получены были следующие результаты:

1. Пороговое значение > 6 мм (4 исследования, 28 868 циклов) обладало максимальной чувствительностью (99,63%) и минимальной специфичностью (0,98%), тогда

как порог > 17 мм (1 исследование, 25 433 цикла) показал противоположный результат: минимальную чувствительность (2,68%) при максимальной специфичности (97,79%);

2. объем эндометрия > 2 мл (чувствительность 93%, специфичность 7%, 125 женщин в 1 исследовании) до > 4 мл (чувствительность 68,89%, специфичность — 44,83% (103 женщины в 1 исследовании); Важно отметить, что, несмотря на использование этих пороговых значений в отдельных исследованиях, не обнаружено существенной разницы в объеме эндометрия между беременными и небеременными женщинами в циклах ЭКО со свежим переносом эмбрионов

3. структура эндометрия - для рецептивного эндометрия: тройная линия (чувствительность 87%, специфичность 15%, 15 653 женщины в 11 исследованиях); Низкая специфичность указывает на то, что большинство циклов, не завершившихся беременностью, все равно классифицируются как "рецептивные" из-за наличия тройной линии.



4. кровоток в эндометрии в день инъекции ХГЧ - для рецептивного эндометрия: кровоток присутствует (чувствительность 100%, специфичность 8%, 181 женщина в 1 исследовании). Крайне низкая специфичность указывает на то, что большинство женщин, у которых беременность не наступила, также имели «присутствующий кровоток».

5. волнообразная активность эндометрия - для рецептивного эндометрия: сокращения отсутствуют (чувствительность 7%, специфичность 94%, 283 женщины в 1 исследовании). Несколько исследований подтверждают биологический градиент: более низкая частота сокращений матки (менее 3–5 сокращений/мин) в пери-переносном периоде положительно ассоциирована с более высокими показателями беременности.

Толщина эндометрия является одним из наиболее изученных ультразвуковых показателей, используемых для оценки его рецептивности. Тем не менее результаты исследований демонстрируют её ограниченную прогностическую ценность: значимых различий в толщине эндометрия между женщинами с наступившей и ненаступившей беременностью после ВМИ и ЭКО не выявлено. Эти данные согласуются с результатами ранее проведённых мета-анализов, которые также не подтвердили клиническую информативность толщины эндометрия как независимого предиктора беременности [9].

Средняя разница в толщине эндометрия между женщинами, достигшими клинической беременности, и женщинами, не достигшими её, колебалась от –0,5 до 1,16 мм в различные сроки во время ВМИ и ЭКО, и её можно считать клинически незначимой, поэтому можно сделать вывод, что толщина эндометрия не связана с клинической беременностью и демонстрирует ограниченную пользу в контексте рецептивности эндометрия.

Другие маркеры рецептивности эндометрия, измеряемые с помощью УЗИ (объём эндометрия, структура эндометрия, кровоток (по данным доплеровского исследования), волнообразная активность эндометрия), были подтверждены низким или очень низким качеством доказательств из-за смещения (отсутствие поправки на важные прогностические факторы), непоследовательности (значительная гетерогенность) и неточности (вызванной небольшим количеством участников и событий) [8].

Морфологические маркеры рецептивности эндометрия. Морфологическая структура является одним из основных признаков зрелости эндометрия и одновременно критериями прогноза успешного наступления беременности, на которые ориентируются в клинической практике [10]. Морфологические критерии рецептивности эндометрия традиционно включают формирование пиноподий на апикальной поверхности эпителия, децидуализацию стромы и сосудистую перестройку с повышением капиллярной проницаемости. В середине секреторной фазы, когда уровень прогестерона высок, стромальные клетки эндометрия человека претерпевают трансформацию. Они дифференцируются в крупные эпителиально подобные децидуальные клетки посредством процесса, известного как децидуальная реакция. Эти децидуализированные клетки создают среду, подходящую для успешной имплантации эмбриона. Аналогичным образом, неадекватная децидуализация эндометрия может привести к аномальной имплантации/плацентации и неблагоприятным исходам беременности. Аномальная плацентация часто проявляется как недостаточное ремоделирование материнских спиральных артерий (известное как shallow endovascular invasion). Если это ремоделирование происходит неадекватно, фетоплацентарная единица будет испытывать дефицит кровоснабжения, что приводит к плацентарной дисфункции и неблагоприятным исходам беременности. Предполагается, что именно качество децидуализации является основным фактором, определяющим здоровое протекание беременности [11].

По некоторым данным в норме при готовности ткани эндометрия к имплантации наблюдается равномерное отложение фибриллярных белков, однако при привычном невынашивании беременности/первичным бесплодием регистрируются участки избыточного фиброза, локальное уплотнение и дезорганизация волокон, что свидетельствует о нарушении процессов децидуализации [12, 13].

Что касается оценки формирования пиноподий, некоторые исследования показали, что эти признаки не обладают достаточной специфичностью: пиноподии могут отсутствовать у фертильных женщин или выявляться вне окна имплантации, их развитие ограничено кратким временным промежутком и варьирует межиндивидуально. Кроме того, патологические состояния (поликистоз яичников, аденомиоз, возрастные изменения) сопровождаются снижением числа и зрелости пиноподий, а также изменениями сосудистого ремоделирования. В связи с этим морфологическая оценка рецептивности считается ограниченной по диагностической ценности и применяется преимущественно в комбинации с молекулярными и иммуногистохимическими методами [1].

Гормональные маркеры рецептивности эндометрия. Эстроген и прогестерон, а также их соответствующие рецепторы, являются одними из первых факторов, которые влияют на матку и подготавливают её среду к имплантации. Повышение уровня эстрогена во время роста фолликула отвечает за пролиферацию эндометрия, толщину миометрия и увеличение кровоснабжения: все это факторы, способствующие успешной имплантации [14]. Эстроген стимулирует пролиферацию эндометрия и усиливает экспрессию рецептора прогестерона (progesterone receptor, PGR). Однако чрезмерная активность эстрогена может нарушить рецептивность эндометрия. Уровень рецептора эстрогена альфа (ERα/ESR1) повышается в ответ на эстроген во время пролиферативной фазы менструального цикла, но индуцированное прогестероном снижение уровня ESR1 имеет решающее значение во время секреторной фазы для имплантации эмбриона. После овуляции прогестерон запускает значительные клеточные изменения, способствующие формированию рецептивного эндометрия и сохранению беременности на ранних сроках [15]. Прогестероновая сигнализация имеет решающее значение для децидуализации; прогестерон действует через свой ядерный рецептор PGR, транскрипционно перепрограммируя эмбриональные стволовые клетки человека во время децидуальной реакции [4]. К примеру, у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) уровень эстрогена находится в пределах нормы, но наблюдается снижение уровня прогестерона из-за олиго-/ановуляции, что нарушает баланс эстрогена и прогестерона, влияя на фертильность и увеличивая риск выкидыша [16].

Нормальная подготовка эндометрия к имплантации эмбриона зависит от сбалансированного и своевременного действия прогестерона. Его главная функция — «отключить» рецепторы к эстрогенам и собственным рецепторам в эпителии матки, создавая тем самым окно имплантации — короткий период, когда эндометрий готов принять эмбрион, что подтверждается появлением маркера рецептивности (интегрин $\alpha\beta 3$) именно в этот момент [17]. Прогестерон секретируется желтым телом во время лютеиновой фазы менструального цикла и подавляет пролиферацию, вызванную эстрогенами, обеспечивая благоприятные условия для развития эмбриона в матке. У женщин с СПКЯ, а также с необъяснимым бесплодием, экспрессия ESR1 значительно повышена в эндометрии в середине секреторной фазы (окно имплантации) [18]. Также, к примеру, при таких состояниях, как эндометриоз, СПКЯ возникает «резистентность к прогестерону» [19]. При СПКЯ резистентность к прогестерону является следствием как прямых гормональных аномалий (ановуляция, гиперандрогения, нарушение экспрес-

сии прогестерона и НОХА10), так и функционального подавления действия прогестерона через каскад молекулярных сигналов (включая PI3K/AKT-путь), вызванный сопутствующим хроническим воспалением и инсулинорезистентностью [20]. Таким образом, успешная имплантация требует не просто наличия прогестерона, а правильной "читаемости" его сигналов клетками эндометрия, что нарушается при хронических воспалительных заболеваниях. Классические методы оценки рецептивности, включая иммуногистохимический анализ рецепторов эстрогенов и прогестерона, обладают низкой прогностической ценностью, так как они недостаточны для объективной характеристики эндометрия, являющегося сложным и многофакторным процессом, что обуславливает переход к транскриптомному профилированию (ERA) для персонализированной и объективной диагностики «окна имплантации», использующего образец эндометрия, полученный в стандартное время (например, на LH+7 в естественном цикле или на P+5 в цикле ЗГТ), что позволяет выявить смещение окна имплантации или резистентность к прогестерону [1, 21].

Иммунологические маркеры рецептивности эндометрия. Во время инвазии бластоцисты происходит вторжение клеток трофобласта, окруженных иммуномодулированной средой, которая толерантна к эмбриону несмотря на то, что половина генов чужеродна для материнского организма, поскольку они имеют отцовское происхождение [22]. Успешная имплантация предполагает материнскую иммунную толерантность к полуаллогенной эмбриональной ткани. Только подавление активности материнской иммунной системы, которая влияет на различные популяции клеток, такие как естественные киллеры или Т-хелперы, обеспечивает успешную имплантацию [23].

В период окна имплантации динамические изменения материнских иммунных клеток могут играть центральную роль в процессе обновления и дифференцировки тканей, а также участвовать в трансформации в рецептивный эндометрий [24]. Сигнальные пути хемокинов CXCL индуцируют миграцию лимфоцитов, поддерживают иммунную толерантность [25], регулируют миграцию, инвазию и пролиферацию трофобласта [26], положительно влияют на пролиферацию эндотелиальных клеток [27] и стимулируют децидуальный ангиогенез [28]. Снижение активности сигнального пути хемокинов CXCL играет отрицательную роль в модуляции эндометриальных иммунных клеток, трофобластов и эпителиальных клеток.

Естественные киллерные клетки матки (uterine natural killer, uNK) являются основным компонентом эндометриальных иммунных клеток, которые обладают меньшей цитотоксичностью и поддерживают инвазию трофобласта [29]. На ранних сроках беременности uNK-клетки инфильтрируют и накапливаются вокруг спиральных артерий и участвуют в регуляции плацентации и инвазии трофобласта [30]. Потеря беременности может быть вызвана как недостаточным, так и избыточным привлечением естественных киллерных клеток в эндометрий вследствие нарушения регуляции цитокиновой сигнализации. Децидуальные естественные киллерные клетки человека высоко экспрессируют гранулизин и избирательно уничтожают патогены, не убивая трофобласт на ранних сроках беременности [31].

Т-клетки составляют вторую по величине группу, улучшающую рецептивность эндометрия. Регуляторные Т-клетки активно привлекаются вместе с нейтрофилами, дендритными клетками, макрофагами и тучными клетками в эндометрий во время имплантации эмбриона [32]. Макрофаги CD68+ и CD163+ играют решающую роль в создании рецептивности эндометрия для имплантации эмбриона и в процессе децидуализации эндометрия. Увеличение количества макрофагов CD68+ было связано с выкидышем. Дендритные клетки играют ключевую роль

в успешной беременности благодаря своей роли в презентации антигена, помогая иммунной системе решать, отторгнуть или толерантно относиться к бластоцисте [33]. CD8+ Т-клетки как ключевой механизм иммунного гомеостаза и толерантности подвергаются смещению в патологических ситуациях, таких как преэклампсия, выкидыш и задержка внутриутробного развития [34]. Патогенез невынашивания беременности тесно связан с иммунологической подготовкой эндометрия и дефектами децидуализации. Децидуальная оболочка (decidua) представляет собой сложную, динамичную и гетерогенную ткань, богатую иммунными клетками. Эти иммунные клетки, включая макрофаги и маточные натуральные киллеры (uNK), а также Т-клетки, играют критически важную роль в иммунном гомеостазе и обеспечении толерантности к плоду.

В исследованиях показывают, что человеческие децидуальные CD8(+) Т-клетки обладают смешанной сигнатурой активации и дисфункции, что позволяет им обеспечивать как толерантность, так и иммунитет в системе мать-плод. Эти клетки участвуют в ремоделировании сосудов: макрофаги и uNK-клетки играют критическую роль в посредничестве процесса трансформации спиральных артерий в первые 20 недель беременности, индуцируя первоначальные структурные изменения, секретирова цитокины и хемокины, и способствуя действиям вневорсинчатых цитотрофобластов.

Таким образом, нарушение иммунологического прайминга эндометрия, которое включает дисфункцию или аномальное количество/активацию децидуальных Т-клеток, приводит к срыву перимплантационных механизмов, поскольку децидуализация предполагает подавление генов, участвующих в провоспалительной реакции, и стимулирование толерантности и ангиогенеза [11].

Молекулярные и генетические маркеры рецептивности эндометрия. Молекулы адгезии. Кадгерины, интегрины ($\alpha\beta3$), трофинин и селектин – лишь несколько примеров молекул адгезии, отвечающих за адгезию и необходимое физическое взаимодействие между эндометрием и бластоцистой (рисунок 2). Кадгерины представляют собой суперсемейство, состоящее из более чем 100 Са 2+-зависимых молекул межклеточной адгезии. Что касается ранних репродуктивных событий, кадгеринам отведена роль в процессах оплодотворения, эмбриогенеза и имплантации. Две основные функции интегринов – участие в межклеточной адгезии и прикрепление клеток к белкам внеклеточного матрикса, включая ламинин, коллаген, витронектин и фибронектин. К примеру, интегрин $\alpha\beta3$ взаимодействуют с белком внеклеточного матрикса остеопонтином, облегчая миграцию и прикрепление к эпителию матки. Трофинины, по-видимому, являются особенно важными молекулами адгезии для прикрепления трофобласта к эндометрию матки у человека. На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что молекулы адгезии играют фундаментальную роль в ранних репродуктивных матриксах, которые приводят к прикреплению трофобласта к матке, началу имплантации и развитию беременности [35].

Матриксные металлопротеиназы. Взаимодействие клеток между клетками и между клетками и внеклеточным матриксом, приводит к успешной имплантации [35]. Матриксные металлопротеиназы (ММП) играют важную роль в деградации внеклеточного матрикса (ВКМ) во время процесса имплантации. Исследования показали, что ММП-2 и ММП-9 являются основными триггерами имплантации бластоцисты. ММП-7 также обычно экспрессируется в эпителиальных клетках эндометрия и играет важную роль в процессе имплантации и рецептивности эндометрия [36]. Экспрессия ММП в эндометрии была снижена у пациенток с СПКЯ, что может привести к снижению способности бластоцисты к инвазии и повлиять на рецептивность эндометрия [37].

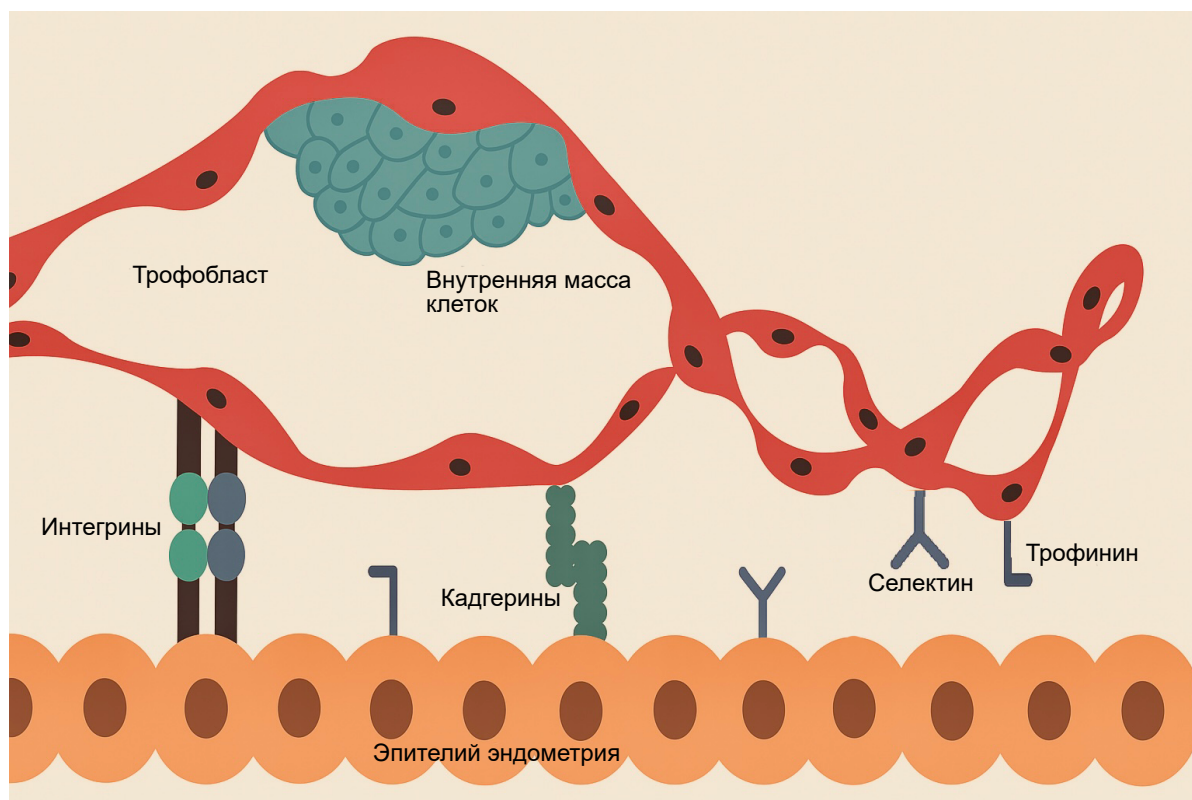


Рисунок 2 – Схематическое изображение молекул межклеточной адгезии.

Источник: Изображение создано автором при помощи ChatGPT

Figure 2 – Schematic representation of intercellular adhesion molecules.

Source: Image created by the author using ChatGPT

Цитокины. Цитокины, которые продуцируются различными эффекторными клетками и играют важную роль в системе врожденного и адаптивного иммунитета человека [38]. Хрупкий баланс и сложные взаимоотношения про- или противовоспалительных цитокинов обусловлены их перекрывающейся биологической активностью; любое изменение одного цитокина, вероятно, повлияет на другие. В имплантации эмбриона участвуют IL-1, IL-11, IL -8 и IL-15, однако ключевую роль играют IL-6 и фактор ингибирования лейкемии (Leukemia inhibitory factor, LIF) [6].

Интерлейкин-6 (IL-6), принадлежащий к семейству лейкемия ингибирующего фактора (LIF), экспрессируется различными популяциями клеток маточно-плацентарного интерфейса в первом триместре. К этим клеточным популяциям относятся децидуальные стромальные клетки, иммунные клетки децидуальной оболочки, синцитиотрофобласт, вневорсинчатый трофобласт и цитотрофобласт плаценты [7].

В лютеиновую фазу, в период «окна имплантации», IL-6 обнаруживается в высоких концентрациях [39] и выступает в качестве паракринного регулятора, участвующего в фазе аппозиции бластоцисты. Он необходим для развития ранней беременности, регулируя инвазию трофобласта и ремоделирование спиральных артерий.

Роль IL-6 в процессе имплантации является строго регулируемой и двойственной. С одной стороны, недостаточная экспрессия или низкие концентрации IL-6 нарушают инвазию трофобласта и ремоделирование спиральных артерий, что приводит к повышению риска ранней потери беременности. С другой стороны, избыточная экспрессия отражает персистирующее провоспалительное состояние децидуальной ткани, что также негативно ассоциировано с риском ранней потери беременности.

Успешная имплантация требует тонкого пространственно-временного баланса: кратковременной активации IL-6 в начале для инициации процессов имплантации, сменяющейся последующим подавлением для формирования иммунной толерантности. Эта супрессия может быть опосредована, например, трансформирующим фактором роста- β (TGF- β), который снижает выработку IL-6.

Несмотря на критическую роль цитокина, клиническая значимость определения IL-6 в качестве предиктивного критерия рецептивности эндометрия остаётся спорной (нет единого мнения), поскольку исследования его содержания в различных биологических жидкостях дают противоречивые результаты, что препятствует выделению надёжных пороговых значений [13].

Фактор ингибирования лейкемии LIF также принадлежит к семейству IL-6. LIF вырабатывается эндометриальными железами, чтобы сделать эндометрий восприимчивым к прикреплению бластоцисты. Наибольшие концентрации регистрируются во время формирования бластоцисты непосредственно перед имплантацией. Повышение уровня эстрогена во время менструального цикла может быть стимулятором экспрессии LIF [40]. LIF отвечает за децидуализацию стромы для имплантации и за развитие плаценты; поддерживает развитие пиноподий и, таким образом, отвечает за прикрепление эмбриона, за которым следует инвазия; важен для формирования материнских децидуальных и гигантских клеток трофобласта, а также для взаимодействия фето-материнских кровеносных сосудов [13, 40].

Повышение экспрессии мРНК LIF наблюдали в биоптатах эндометрия, полученных из рецептивного эндометрия, по сравнению с биоптатами из пререцептивного эндометрия у здоровых женщин [13, 41]. По данным некоторых исследований, у фертильных женщин наблю-



дается повышение секреции LIF в секреторную фазу по сравнению с пролиферативной фазой (в 2,2 раза выше), когда у бесплодных женщин уровень LIF снижался в секреторную фазу, также у женщин с рецидивирующей неудачей имплантации наблюдались более низкие уровни LIF в пролиферативной фазе по сравнению с фертильными женщинами [14]. Эти данные свидетельствуют о том, что низкий уровень LIF в фазе пролиферации также может быть частично ответственным за RIF [8]. По данным других исследований, гормональный дисбаланс при СПКЯ, в частности пролонгированная эстрогенная стимуляция без надлежащего переключения на прогестероновую фазу, нарушают эндометриальный цикл [20]. Это связано с ановуляцией, отсутствием жёлтого тела, недостаточной секрецией прогестерона что ведёт к нарушению экспрессии ключевых маркеров рецептивности прогестерона и LIF, которые имеют решающее значение для рецептивности эндометрия и имплантации [42].

Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-I). Предполагается, что успешная имплантация эмбриона также зависит от действия инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I), он вносит значительный вклад в пролиферацию, дифференцировку и васкуляризацию эндометрия, а также играет роль в подготовке эндометрия к имплантации эмбриона. IGF-I потенциально регулирует ангиогенез, повышая экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста и активирует интегрины, которые участвуют в рецептивности [43]. Более высокий уровень IGF-I играет решающую роль в проницаемости сосудов, децидуализации и активации маркеров имплантации [44]. Низкий уровень IGF-I в эндометрии у женщин с СПКЯ по сравнению со здоровыми фертильными женщинами может привести к неудаче имплантации у этих пациенток [37].

Гены NOX. Экспрессия гена NOX (Nobox) регулируется половыми стероидами. NOXA10 и NOXA11 – это основные гены адгезии окна имплантации, участвующие в децидуализации, высоко экспрессируемые в стромальных клетках во время децидуальной реакции, необходимые для эмбрионального морфогенеза и клеточной дифференцировки [45]. У людей экспрессия мРНК NOXA10 и NOXA11 увеличивается в децидуализирующей эндометриальной строме во время секреторной фазы. При успешной имплантации децидуальная оболочка на ранних сроках беременности сохраняет высокую экспрессию мРНК NOXA10 и NOXA11 [46]. В эндометриальных биоптатах, полученных от женщин с СПКЯ, повышенная секреция андрогенов и aberrantная сигнализация прогестерона снижали экспрессию NOXA10 во время секреторной фазы менструального цикла по сравнению с нормальными фертильными женщинами, что приводило к нарушению децидуализации [4]. У пациенток с истонченным эндометрием выявлено значительное снижение экспрессии генов адгезии NOXA10, NOXA11 [47]. Снижение экспрессии NOXA10 и NOXA11 в секреторную фазу приводит к низкой частоте имплантации эмбриона, это наблюдается при нескольких гинекологических заболеваниях, приводящих к бесплодию, включая эндометриоз, СПКЯ, миому матки и гидросальпинкс. Изменения экспрессии генов NOXA вызывают бесплодие у людей, в первую очередь из-за дефектов рецептивности эндометрия и нарушений имплантации [48].

Современные диагностические системы в области молекулярной и генетической диагностики. В настоящее время среди всех коммерчески доступных тестов для оценки рецептивности эндометрия наиболее изученным и широко используемым в клинической практике является тест на эндометриальную рецептивность (Endometrial Receptivity Array, ERA), впервые представленный в 2011 году [49]. ERA представляет собой

ДНК-микрочип, предназначенный для идентификации транскриптного профиля 238 генов, экспрессия которых различается при переходе эндометрия из пререпрезентивного состояния в репрезентивное. Этот тест определяет оптимальное время переноса эмбриона в матку и повышает шансы на успешную беременность при ЭКО [48, 49]. Данные более 10 ретроспективных клинических исследований (только в некоторых из которых использовалась контрольная группа, проходящая стандартные протоколы ЭКО) позволяют предположить, что тест ERA может быть полезен как для пациенток с RIF, так и для населения в целом. Однако недавний систематический обзор проанализировал только исследования, в которых первоначально сообщалось о репродуктивных результатах пациентов, прошедших зуплоидный перенос эмбрионов под контролем ERA, чтобы исключить влияние качества эмбрионов. Было выявлено, что ERA не может оптимизировать репродуктивные результаты ни в общей популяции бесплодных женщин, ни у пациенток с анамнезом неудачных переносов эмбрионов. Что касается эффективности, согласно метаанализу 2022 г., авторы которого проанализировали 17 исследований и не выявили увеличения частоты клинической беременности после применения ERA, разве что при первом переносе эмбрионов. Однако этот эффект не воспроизводился в последующих циклах, что подчёркивает отсутствие убедительных данных о способности ERA улучшать репродуктивные исходы в крупных выборках [49]. Следует также отметить, что тест ERA не выявляет аномалий у 75% пациенток с RIF. Поскольку 40–50% зуплоидных эмбрионов не имплантируются, весьма вероятно, что существуют другие аномалии, связанные с имплантацией, не измеряемые тестом ERA [1]. Помимо ограниченных и противоречивых подтвержденных данных, подтверждающих эффективность ERA, к другим недостаткам этого теста относятся его высокая стоимость, малодоступность для мониторинга бесплодия и необходимость дополнительного цикла переноса эмбрионов и процедуры биопсии.

В исследовании A. He et al. неинвазивный тест на рецептивность эндометрия (non-invasive RNA-sequencing-based endometrial receptivity test, nirsERT) на основе РНК-секвенирования генов-биомаркеров (высокопроизводительное секвенирование нового поколения) позволил проанализировать транскриптомный профиль 144 образцов маточной жидкости с тремя различными статусами рецептивности от 48 пациенток, участвовавших в протоколах ЭКО. Ретроспективное наблюдение небольшой когорты показало, что у 77,8% пациенток, прошедших ЭКО с прогнозируемым нормальным окном имплантации, наступила успешная маточная беременность, в то время как ни у одной из 3 пациенток со смещенным окном имплантации беременность не наступила. Авторы считают, что метод nirsERT позволяет относительно точно предсказать период окна имплантации, обеспечивает персонализированный перенос эмбрионов и служит неинвазивным методом оценки рецептивности эндометрия. Тест nirsERT неинвазивен, что является явным преимуществом по сравнению с биопсией ERA, исследуется образец маточной жидкости, что снижает дискомфорт пациентки, также может быть проведен в том же цикле, что и перенос эмбрионов. С другой стороны, тест по-прежнему дорогой, требует дополнительных исследований для подтверждения достоверности и валидации, также требует более совершенных методов сбора образцов для предотвращения деградации РНК. Данный метод перспективный, но пока не вошел в повседневную практику [50].

В таблице 2 представлено сравнение сильных и слабых сторон рецептивности эндометрия.



Таблица 2 – Сравнение сильных и слабых сторон маркеров рецептивности эндометрия

Категория маркеров	Сильные стороны (Преимущества)	Слабые стороны (Ограничения)
УЗИ-маркеры (толщина, структура, кровоток)	Наиболее изученные показатели [9]. Отражают морфофункциональную зрелость эндометрия. Неинвазивны.	Ограниченная прогностическая ценность. Не выявлено значимых клинических различий в толщине эндометрия между беременными и небеременными женщинами. Другие УЗИ-маркеры (объем, структура, кровоток) имеют низкое или очень низкое качество доказательств из-за низкой специфичности или неточности [8].
Морфологические маркеры (Пиноподии, децидуализация стромы)	Являются традиционными признаками зрелости и прогноза успешного наступления беременности [10]. Децидуализация – основной фактор, определяющий здоровое протекание беременности. Обеспечивают адгезивное взаимодействие с бластоцистой.	Низкая диагностическая ценность. Пиноподии обладают недостаточной специфичностью, могут отсутствовать у фертильных женщин или появляться вне «окна имплантации» [1]. Применяются преимущественно в комбинации с другими методами.
Гормональные маркеры (Эстроген, Прогестерон и их Рецепторы)	Являются одними из первых факторов, регулирующих пролиферацию и секреторную трансформацию эндометрия [14]. Прогестерон играет решающую роль в децидуализации и создании «окна имплантации» [17].	Классические методы оценки (ИГХ) обладают низкой прогностической ценностью, так как не могут объективно охарактеризовать сложный многофакторный процесс рецептивности [17].
Иммунологические маркеры (uNK-клетки, Т-клетки, цитокины)	Критически важны для материнской иммунной толерантности к эмбриону [22]. Участвуют в ремоделировании сосудов и процессе децидуализации эндометрия [23].	Нарушение регуляции или аномальное количество/активация клеток (например, uNK или Т-клеток) приводит к срыву перимплантационных механизмов [30,31].
Молекулярные/Генетические маркеры (Интегрины, LIF, NOXA10, IGF-1)	Играют фундаментальную роль в ключевых процессах: адгезия (интегрины), деградация внеклеточного матрикса [35], регуляция инвазии и децидуализация (LIF, IL-6, NOXA10).	Тестирование отдельных молекул может быть недостаточным для описания всей сложности рецептивности эндометрия [8]. Клиническая значимость многих отдельных цитокинов (например, IL-6) остается спорной из-за противоречивых результатов [13].
Современные транскриптомные тесты (ERA)	Позволяет определить транскриптомный профиль 238 генов. Используется для идентификации персонализированного окна имплантации [49].	Высокая стоимость и малодоступность [49]. Требуется инвазивной процедуры биопсии вне цикла переноса [8]. Ограниченные и противоречивые данные об эффективности, особенно в отношении увеличения частоты живорождения при переносе зуплоидных эмбрионов. Не выявляет аномалий у 75% пациенток с повторными неудачами имплантации (RIF) [49].
Неинвазивные транскриптомные тесты (nirsERT)	Неинвазивный метод (анализ маточной жидкости). Снижает дискомфорт пациентки и может быть проведен в том же цикле, что и перенос эмбрионов [50].	Дорогостоящий. Требуется дополнительных исследований для подтверждения достоверности и валидации. Нуждается в более совершенных методах сбора образцов [50].



Table 2 – Comparison of strengths and weaknesses of endometrial receptivity markers

Marker category	Strengths (Advantages)	Weaknesses (Limitations)
Ultrasound markers (thickness, structure, blood flow)	The most studied indicators [9]. Reflect the morphofunctional maturity of the endometrium. Non-invasive.	Limited predictive value. No significant clinical differences in endometrial thickness were found between pregnant and non-pregnant women. Other ultrasound markers (volume, texture, blood flow) are of low or very low quality of evidence due to low specificity or imprecision [8].
Morphological markers (Pinopodia, decidualization of the stroma)	They are traditional signs of maturity and a prognosis for successful pregnancy [10]. Decidualization is the main factor determining the healthy course of pregnancy. They ensure adhesive interaction with the blastocyst.	Low diagnostic value. Pinopodia lack specificity and may be absent in fertile women or appear outside the “implantation window” [1]. They are used primarily in combination with other methods.
Hormonal markers (Estrogen, Progesterone, and their receptors)	They are among the first factors regulating the proliferation and secretory transformation of the endometrium [14]. Progesterone plays a crucial role in decidualization and the creation of the “implantation window” [17].	Classical assessment methods (IHC) have low prognostic value, since they cannot objectively characterize the complex, multifactorial process of receptivity [17].
Immunological markers (uNK cells, T cells, cytokines)	They are critically important for maternal immune tolerance to the embryo [22]. They participate in vascular remodeling and the process of endometrial decidualization [23].	Dysregulation or abnormal numbers/activation of cells (e.g., uNK or T cells) leads to failure of peri-implantation mechanisms [30,31].
Molecular/Genetic Markers (Integrins, LIF, HOXA10, IGF-1)	They play a fundamental role in key processes: adhesion (integrins), extracellular matrix degradation [35], and regulation of invasion and decidualization (LIF, IL-6, HOXA10).	Testing individual molecules may be insufficient to fully capture the complexity of endometrial receptivity [8]. The clinical significance of many individual cytokines (e.g., IL-6) remains controversial due to inconsistent results [13].
Modern transcriptome assays (ERA)	Allows determination of the transcriptomic profile of 238 genes. Used to identify a personalized implantation window [49].	High cost and limited availability [49]. Requires an invasive biopsy procedure outside the transfer cycle [8]. Limited and conflicting data on efficacy, particularly regarding increased live birth rates with euploid embryo transfer. Fails to detect abnormalities in 75% of patients with repeated implantation failures (RIF) [49].
Non-invasive transcriptomic testing (nirsERT)	A non-invasive method (uterine fluid analysis). It reduces patient discomfort and can be performed in the same cycle as embryo transfer [50].	Expensive. Requires additional research to confirm reliability and validation. Needs more sophisticated sample collection methods [50].

Обсуждение: Успешная беременность требует правильного взаимодействия между отдельными гормонами и их соответствующими рецепторами. Кроме того, молекулы адгезии отвечают за необходимое физическое взаимодействие между эндометрием и бластоцистой, и, наконец, иммунные клетки и сигнальные пути цитокинов действуют как медиаторы в так называемом фето-материнском интерфейсе. Нарушение регуляции или неадекватная экспрессия в одном из этих трех участков может привести к неудаче имплантации или потере беременности [35].

На сегодняшний день не существует золотого стандарта диагностики рецептивности эндометрия. Несмотря на множество исследований рецептивности эндометрия и факторов, влияющих на нее, в результате этих иссле-

дований не было получено убедительных доказательств клинического применения исследования определенных маркеров. Проведенные исследования неоднородны: использование различной аппаратуры и методов измерения; включение различных популяций (тип нарушений репродуктивной функции, длительность бесплодия, стадия эмбриона на момент переноса, качество эмбрионов, количество перенесенных эмбрионов или количество предыдущих неудачных циклов); небольшие размеры выборок; использование различных протоколов обработки тканей/образцов (временные рамки сбора образцов материал - плазма, ткань, маточная жидкость или конкретная популяция клеток). Сложная взаимосвязь между всеми перечисленными факторами означает, что изменение одного фактора, вероятно, повлияет на другие, все это за-



трудняет изучение их роли в имплантации [14]. Ни один из маркеров рецептивности эндометрия, включенных в настоящий обзор, не обладает достаточной дискриминационной ценностью, чтобы служить диагностическим тестом рецептивности эндометрия, основанным на их способности предсказывать клиническую беременность.

Оценка рецептивности традиционно требует биопсии эндометрия — инвазивной процедуры, которая выполняется вне цикла переноса. Аспирация эндометриальной жидкости менее инвазивна и может быть выполнена до переноса эмбриона, не оказывая негативного влияния на исход беременности, к тому же анализ аспирата эндометриальной жидкости коррелирует с результатами биопсии эндометрия. Динамичная, циклическая природа эндометрия предполагает, что может быть трудно и надежно оценить функцию эндометрия на основе только одного теста. Тестирование отдельных молекул может быть недостаточным для описания сложности рецептивности эндометрия, и транскриптомные профили могут быть более надежными. Секвенирование нового поколения открывают беспрецедентную возможность для исследования новых маркеров рецептивности эндометрия [8].

Перспективным направлением дальнейших исследований, с потенциальным применением в клинической практике является внедрение мультимедийных технологий — протеомики, метаболомики и интегративной системной биологии. Объединение данных о белковом, метаболите-

ском и транскриптомном профилях позволяет более точно характеризовать эндометриальное микроокружение. Использование современных AI-моделей и алгоритмов машинного обучения для анализа таких комплексных данных уже демонстрирует потенциал в прогнозировании окна имплантации [50] и может стать основой для разработки более точных и неинвазивных диагностических подходов к оценке рецептивности эндометрия.

Заключение: Рецептивность эндометрия — это многофакторное состояние, включающее морфологические, молекулярные и иммунные изменения, однако на сегодняшний день ни один маркер в отдельности не является универсальным предиктором успешной имплантации. Необходимы дальнейшие масштабные качественные исследования в данной области. Разработка надежных биомаркеров для выявления дефектов рецептивности эндометрия может стать перспективным инструментом для увеличения числа успешных имплантаций в программах ВРТ.

Получено/Received/Жиберилди: 23.11.2025

Одобрено/Approved/Маққулданган: 11.12.2025

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтга жарияланган: 31.12.2025

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Lessey BA, Young SL What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril*. 2019;111(4):611-617. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.009>
2. Gulersen M, Peyser A, Kim J, Ferraro A, Goldman R, Mullin C, Li X, Krantz D, Bornstein E, Rochelson B. The impact of preimplantation genetic testing for aneuploidy on reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):394-421. <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0495>
3. Yanaihara A, Yorimitsu T, Nakamura Y, Yamada K. Clinical outcome of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) in 705 IVF cycles: a retrospective study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024;22:12. <https://doi.org/10.5653/cerm.2023.06394>
4. Matsuyama S, Whiteside S, Li S-Y. Implantation and decidualization in PCOS: unraveling the complexities of pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1203. <https://doi.org/10.5653/cerm.2023.06394>
5. Duc-Goiran P, Mignot TM, Bourgeois C, Ferré F. Embryo-maternal interactions at the implantation site: a delicate equilibrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999 Mar;83(1):85-100. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(98\)00310-8](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(98)00310-8)
6. Mrozkiewicz AE, Ozarowski M, Jedrzejczak P. Biomolecular Markers of Recurrent Implantation Failure—A Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22:82. <https://doi.org/10.3390/ijms25021203>
7. Аскар Е., Рыбина А., Абшекенова А., Локшин В., Карибаева Ш., Валиев Р. Экспрессия LIF у женщин с повторными неудачами имплантации и хроническим эндометритом. *Репродуктивная медицина*. 2023;1(54):25-28. Askar E, Rybina A, Abshekenova A, Lokshin V, Karibaeva Sh, Valiev R. Expression of LIF in women with recurrent implantation failure and chronic endometritis. *Reproductive Medicine* 2023;1(54):25-28. Russian. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2023.25-28>
8. Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens JJ, Coomarasamy A. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 Mar 1;25(2):202-223. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy044>
9. Gadalla MA, Huang S, Wang R, Norman RJ, Abdullah SA, El Saman AM, Ismail AM, van Wely M, Mol BWJ. Effect of clomiphene citrate on endometrial thickness, ovulation, pregnancy and live birth in anovulatory women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51:64-76. <https://doi.org/10.1002/uog.18933>
10. Мамедалиева Н., Курманова А., Анартаева Г. Интерфероновый статус эндометрия у пациенток, страдающих невынашиванием беременности и синдромом тонкого эндометрия. *Репродуктивная медицина*. 2020;4(45):29-33. Mamedaliev N, Kurmanova A, Anartaeva G. Interferon status of the endometrium in patients with recurrent pregnancy loss and thin endometrium. *Reproductive Medicine*. 2020;4(45):29-33. Russian. <https://doi.org/10.37800/RM2020-1-33>

11. Ng SW, Norwitz GA, Pavlicev M, Tilburgs T, Simón C, Norwitz ER. Endometrial Decidualization: The Primary Driver of Pregnancy Health. *Int J Mol Sci.* 2020;21:4092.
<https://doi.org/10.3390/ijms21114092>
12. Ошахтиева НМ, Камышанский ЕК, Гатин РФ, Махамбетова КШ, Ыбырайымбек АК, Беженарь ВФ, Механцева ИВ. Методы комплексной оценки эндометрия с акцентом на внеклеточный матрикс: обзор литературы. *Репродуктивная медицина.* 2025;2:52–60.
Oshakhtieva NM, Kamyshansky EK, Gatin RF, Makhambetova KSh, Ybyraiymbek AK, Bezhenar VF, Mekhantseva IV. Comprehensive methods for endometrial assessment with emphasis on the extracellular matrix: a literature review. *Reproductive Medicine.* 2025;2:52–60. Russian.
<https://doi.org/10.37800/RM.2.2025.488>
13. Sharfi Y.N. Cytokines and growth factors as markers of endometrium implantation capacity in IVF // *Journal of obstetrics and women's diseases.* - 2013. - Vol. 62. - N. 4. - P. 88-96.
<https://doi.org/10.17816/JOWD62488-96>
14. Günther V, Allahqoli L, Deenadayal-Mettler A, Maass N, Mettler L, Gitas G, Andresen K, Schubert M, Ackermann J, von Otte S, Alkatout I. Molecular Determinants of Uterine Receptivity: Comparison of Successful Implantation, Recurrent Miscarriage, and Recurrent Implantation Failure. *Int J Mol Sci.* 2023;24:17616.
<https://doi.org/10.3390/ijms242417616>
15. Blanco-Breindel MF, Singh M, Kahn J. Endometrial Receptivity. In StatPearls; StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island, FL, USA, 2023.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587449/>
16. Hu M, Li J, Zhang Y, Li X, Brännström M, Shao LR, Billig H. Endometrial progesterone receptor isoforms in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Transl Res.* 2018;10(8):2696–2705.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6129510/>
17. Wetendorf M, Wu SP, Wang X, Creighton CJ, Wang T, Lanz RB, Hilsenbeck SG, Demayo FJ, Lydon JP. Decreased epithelial progesterone receptor A at the window of receptivity is required for preparation of the endometrium for embryo attachment. *Biol Reprod.* 2017;96:313–326.
<https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.144410>
18. Dorostghoal M, Ghaffari HO, Marmazi F, Keikhah N. Overexpression of Endometrial Estrogen Receptor-Alpha in The Window of Implantation in Women with Unexplained Infertility. *Int J Fertil Steril.* 2018;12:37–42.
<https://doi.org/10.22074/ijfs.2018.5118>
19. Xue Z, Li J, Feng J, Han H, Zhao J, Zhang J, Han Y, Wu X, Zhang Y. Research Progress on the Mechanism Between Polycystic Ovary Syndrome and Abnormal Endometrium. *Front Physiol.* 2021;12:788772.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.788772>
20. Yoo JY, Kim TH, Fazleabas AT, Palomino WA, Ahn SH, Tayade C, Schammel DP, Young SL, Jeong J-W, Lessey BA. KRAS activation and over-expression of SIRT1/BCL6 contributes to the pathogenesis of endometriosis and progesterone resistance. *Sci Rep.* 2017;7:6765.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-04577-w>
21. Díaz-Gimeno P, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Simón C. Transcriptomics of the human endometrium. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):12830.
<https://doi.org/10.3390/ijms232112830>
22. Gunther V, Alkatout I, Meyerholz L, Maass N, Gorg S, von Otte S, Ziemann M. Live Birth Rates after Active Immunization with Partner Lymphocytes. *Biomedicines.* 2021;9:1350.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines9101350>
23. Gunther V, Alkatout I, Junkers W, Maass N, Ziemann M, Gorg S, von Otte S. Active Immunisation with Partner Lymphocytes in Female Patients Who Want to Become Pregnant—Current Status. *Geburtsh Frauenheilkd.* 2018;78:260–273.
<https://doi.org/10.1055/s 0044 101609>
24. Xie J, Gu A, He H, Zhao Q, Yu Y, Chen J, Cheng Z, Zhou P, Zhou Q, Jin M. Autoimmune thyroid disease disrupts immune homeostasis in the endometrium of unexplained infertility women—a single-cell RNA transcriptome study during the implantation window. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jul 12;14:1185147.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1185147>
25. Yoon MS, Pham CT, Phan MT, Shin DJ, Kim S-K, Kim S, Cho D. Irradiation of breast cancer cells enhances Cxcl16 ligand expression and induces the migration of natural killer cells expressing the Cxcr6 receptor. *Cytotherapy.* 2016;18(12):1532–1542.
<https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2016.08.006>
26. Wang H, Wang T, Dai L, Cao W, Ye L, Gao L, Zhang J, Sun P, Zhang L, Liu Z. Effects of Cxcl3 on migration, invasion, proliferation and tube formation of trophoblast cells. *Placenta.* 2018;66:47–56.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.05.004>
27. Złotkowska A, Andronowska A. Modulatory effect of chemokines on porcine endometrial stromal and endothelial cells. *Domest Anim Endocrinol.* 2020;72:106475.
<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2020.106475>
28. Ma C, Liu G, Liu W, Xu W, Li H, Piao S, Sui Y, Feng W. Cxcl1 stimulates decidual angiogenesis Via the vegf-a pathway during the first trimester of pregnancy. *Mol Cell Biochem.* 2021;476(8):2989–2998.
<https://doi.org/10.1007/s11010-021-04137-x>
29. Yang F, Zheng Q, Jin L. Dynamic function and composition changes of immune cells during normal and pathological pregnancy at the maternal-fetal interface. *Front Immunol.* 2019;10:2317.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02317>
30. Díaz-Hernández I, Alecsandru D, García-Velasco JA, Domínguez F. Uterine natural killer cells: from foe to friend in reproduction. *Hum Reprod Upd.* 2021;27(4):720–746.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa062>



31. Crespo ÂC, Mulik S, Dotiwala F, Ansara JA, Sen Santara S, Ingersoll K, Tilburgs T, Strominger JL, Lieberman J. Decidual nk cells transfer granulysin to selectively kill bacteria in trophoblasts. *Cell*. 2020;182(5):1125-1139.e18.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.019>
32. Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. T Helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh cells. *Front Immunol*. 2020;11:2025.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02025>
33. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hirata K, Takahashi A, Tsuji S, Takashima A, Amano T, Ono T, Kaku S, Kasahara K, Moritani S, Kushima R, Murakami T. Endometrial Immunity for Embryo Implantation and Pregnancy Establishment. *Tohoku J Exp Med*. 2020;250:49-60.
<https://doi.org/10.1620/tjem.250.49>
34. Hardardottir L, Bazzano MV, Glau L, Gattinoni L, Köninger A, Tolosa E, Solano ME. The new old Cd8+ T cells in the immune paradox of pregnancy. *Front Immunol*. 2021;12:765730.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.765730>
35. D'Occhio MJ, Campanile G, Zicarelli L, Visintin JA, Baruselli PS. Adhesion molecules in gamete transport, fertilization, early embryonic development, and implantation-role in establishing a pregnancy in cattle: A review. *Mol Reprod Dev*. 2020 Feb;87(2):206-222.
<https://doi.org/10.1002/mrd.23312>
36. Altmäe S, Koel M, Võsa U, Adler P, Suhorutšenko M, Laisk-Podar T, Kukushkina V, Saare M, Velthut-Meikas A, Krjutškov K, Aghajanova L, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K, Giudice L, Simón C, Salumets A. Meta-signature of human endometrial receptivity: a meta-analysis and validation study of transcriptomic biomarkers. *Sci Rep*. 2017;7(1):10077.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-10098-3>
37. Amjadi F, Zandieh Z, Mehdizadeh M, Ajdary M, Aghamajidi A, Raoufi E, Aflatoonian R. Molecular signature of immunological mechanism behind impaired endometrial receptivity in polycystic ovarian syndrome. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 May 13;66(3):303-311.
<https://doi.org/10.20945/2359-3997000000476>
38. Jarczak D, Nierhaus A. Cytokine Storm-Definition, Causes, and Implications. *Int J Mol Sci*. 2022;23:11740.
<https://doi.org/10.3390/ijms231911740>
39. Vilotic A, Nacka-Aleksic M, Pirkovic A, Bojic-Trbojevic Z, Dekanski D, Jovanovic Krivokuca M. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. *Int J Mol Sci*. 2022;23:14574.
<https://doi.org/10.3390/ijms232314574>
40. Nicola, N.A.; Babon, J.J. Leukemia inhibitory factor (LIF). *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26:533-544.
<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.07.001>
41. Basatvat S, Russell JM, Saare M, Thurston LM, Salumets A, Fazeli A. Potential innate immunity-related markers of endometrial receptivity and recurrent implantation failure (RIF). *Reprod Biol*. 2021 Dec;21(4):100569.
<https://doi.org/10.1016/j.repbio.2021.100569>
42. Ali R, Ahmed Khan T, Gul H, Rehman R. An interplay of Progesterone, Leukemia Inhibitor Factor and Interleukin-6 in the window of implantation; Impact on fertility. *Cytokine* 2023;170:156332.
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156332>
43. Raheem KA. Cytokines, growth factors and macromolecules as mediators of implantation in mammalian species. *Int J Vet Sci Med*. 2017;6(Suppl):S6-S14.
<https://doi.org/10.1016/j.ijvsm.2017.12.001>
44. Green CJ, Fraser ST, Day ML. Insulin-like growth factor 1 increases apical fibronectin in blastocysts to increase blastocyst attachment to endometrial epithelial cells in vitro. *Hum Reprod*. 2015;30(2):284-98.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deu309>
45. Ersahin A, Celik O, Gungor ND, Celik N, Melil S, Yardim M, Dalkilic S, Ersahin C, Dogukargin E, Celik S, Akkoc RF. Long pentraxin 3 and vitamin D receptor mRNA expression pattern of cumulus granulosa cells isolated from PCOS oocytes at different stages of nuclear maturation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024;22:6.
https://doi.org/10.26355/eurev_202410_36869
46. Kudlay D, Kiselev V, Sukhikh G. HOXA10 and HOXA11 Methylation: Epigenetic Barriers to Endometrial Receptivity in ART. *Genes*. 2025;16:1230.
<https://doi.org/10.3390/genes16101230>
47. Celik O, Ersahin A, Gungor ND, Ulug U, Celik N, Yardim M, Tektemur A, Dalkilic S, Kuloglu T, Ersahin S, Celik S, Akkoc RF. Thin endometrium restricts peri-ovulatory physiological transition between anti-adhesive and adhesive receptivity modulators. *Reprod Biomed Online*. 2025 Aug;51(2):104697.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2024.104697>
48. Rubin SC, Abdulkadir M, Lewis J, Harutyunyan A, Hirani R, Grimes CL. Review of Endometrial Receptivity Array: A Personalized Approach to Embryo Transfer and Its Clinical Applications. *J Pers Med*. 2023;13:749.
<https://doi.org/10.3390/jpm13050749>
49. Аскар Е., Рыбина А., Абшекенова А., Карибаева Ш., Валиев Р., Локшин В. Персонализированный перенос эмбриона у женщин с повторными неудачами имплантации: ретроспективное групповое исследование. *Репродуктивная медицина*. 2023;3(56):7-11.
Askar E, Rybina A, Abshekenova A, Karibaeva Sh, Valiev R, Lokshin V. Personalized embryo transfer in women with recurrent implantation failure: a retrospective group study. *Reproductive Medicine*. 2023;3(56):7-11. Russian.
<https://doi.org/10.37800/RM.3.2023.7-11>
50. He A, Wu H, Zou Y, Wan C, Zhao J, Zhang Q, Liu N, Liu D, Li Y, Fu J, Li H, Huang X, Yang T, Hu C, Hou Z, Sun Y, Dong X, Wu J, Lu S, Li Y. The Role of Transcriptomic Biomarkers of Endometrial Receptivity in Personalized Embryo Transfer for Patients with Repeated Implantation Failure. *J Transl Med*. 2021;19:176.
<https://doi.org/10.1186/s12967-021-02837-y>

Информация об авторах:

Жылкыбаева И.М. (корреспондирующий автор) – PhD докторант, Институт наук о жизни, НАО «Карагандинский медицинский университет», врач репродуктолог клиники ТОО «Ақжан», Караганда, Республика Казахстан, тел: 87474488981, e-mail: ZhylykbaevaI@qmu.kz, Indira_m_86@mail.ru, ORCID ID: 0009-0001-1206-6053

Клюев Д.А. – к.м.н., ассоциированный профессор, проректор по научной работе НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан, тел: 87012508596, e-mail: klyuev@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0003-2012-2227

Огизбаева А.В. – PhD, ассоциированный профессор кафедры скорой медицинской помощи, анестезиологии и реаниматологии, НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан, тел: 87023769496, e-mail: eleusizova.a@kgmu.kz, ORCID ID: 0000-0003-1006-1870.

Омертаева Д.Е. – PhD, ассоциированный профессор кафедры акушерства и гинекологии, НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан, тел: 87019541050, e-mail: omertaeva@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0002-9111-3275.

Камышанский Е.К. – PhD, заведующий патологоанатомическим и лабораторным блоком Клиники НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан, тел: 87089158651, e-mail: kamyshanskiy@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0001-8975-3612

Вклады авторов:

вклад в концепцию – Жылкыбаева И.М., Клюев Д.А.

научный дизайн – Жылкыбаева И.М., Клюев Д.А., Омертаева Д.Е., Камышанский Е.К.

исполнение заявленного научного исследования, создание научной статьи – Жылкыбаева И.М., Огизбаева А.В.

интерпретация заявленного научного исследования – Жылкыбаева И.М., Огизбаева А.В., Омертаева Д.Е.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Information about the authors:

I.M. Zhylykbaeva (corresponding author) – PhD candidate, Life Sciences Institute, Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan; Reproductive specialist at Aqzhan Clinic LLP, Karaganda, Republic of Kazakhstan; Tel: +7 747 448 8981; e-mail: ZhylykbaevaI@qmu.kz, Indira_m_86@mail.ru; ORCID ID: 0009-0001-1206-6053.

D.A. Klyuev – PhD, Associate Professor, Vice-Rector for Research, Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan; Tel: +7 701 250 8596; e-mail: klyuev@qmu.kz; ORCID ID: 0000-0003-2012-2227.

A.V. Ogizbaeva – PhD, Associate Professor, Department of Emergency Medical Care, Anesthesiology and Resuscitation, Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan; Tel: +7 702 376 9496; e-mail: eleusizova.a@kgmu.kz; ORCID ID: 0000-0003-1006-1870.

D.E. Omertaeva – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan; Tel: +7 701 954 1050; e-mail: omertaeva@qmu.kz; ORCID ID: 0000-0002-9111-3275.

E.K. Kamyshanskiy – PhD, Head of Pathology and Laboratory Unit, Clinic of Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan; Tel: +7 708 915 8651; e-mail: kamyshanskiy@qmu.kz; ORCID ID: 0000-0001-8975-3612.

Authors' Contributions

Conceptualization – I.M. Zhylykbaeva, D.A. Klyuev

Study design – I.M. Zhylykbaeva, D.A. Klyuev, D.E. Omertaeva, E.K. Kamyshanskiy

Conducting research and writing the manuscript – I.M. Zhylykbaeva, A.V. Ogizbaeva

Interpretation of results – I.M. Zhylykbaeva, A.V. Ogizbaeva, D.E. Omertaeva

Funding: The authors declare that this research received no specific grant from any funding agency.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Research Transparency: The authors take full responsibility for the content of this article.