



ОЦЕНКА ТРАНСКРИПТОМА ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ПОВТОРНЫХ НЕУДАЧАХ ИМПЛАНТАЦИИ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Н.О. Богданова^{1, 2}✉, Е.Н. Лапина¹, И.Ю. Коган²

¹ ООО «Международный Центр Фертильности»; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; Россия, г. Санкт-Петербург

Резюме	<p>Цель обзора: рассмотреть опубликованные результаты научных исследований, посвященных особенностям рецептивности эндометрия у пациенток с повторными неудачами имплантации.</p> <p>Основные положения. Нами освещены проблемы рецептивности эндометрия и значение ее определения у пациенток с повторными неудачами имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Приведены текущие данные литературы, подтверждающие влияние различных патологических состояний женского организма на нарушение процессов имплантации, своевременное распознавание которых позволит клиницистам лучше понять и оптимизировать материнскую среду в период имплантации. Проанализированы опубликованные работы по исследуемой теме как отечественных, так и зарубежных авторов в системах поиска eLIBRARY и PubMed с 2011 г. по 2021 г. Для этого использованы следующие ключевые слова: «рецептивность эндометрия», «повторные неудачи имплантации». В течение анализируемого периода в системе eLIBRARY опубликованы 294 работы, в системе PubMed — 1537 работ. В обзор литературы вошли статьи, посвященные поиску причин повторных неудач имплантации, а также исследованию рецептивных свойств эндометрия с применением молекулярно-генетического теста (ERA-test). Описано влияние органической и соматической патологии материнского организма (в частности эндометриоза, хронического эндометрита, ожирения) на рецептивность эндометрия.</p> <p>Заключение. Современные молекулярно-генетические технологии в сочетании с комплексным подходом к лечению пациенток могут стать методом выбора в определенных клинических ситуациях. Необходимы дальнейшие исследования возможностей транскриптомного анализа для реализации репродуктивной функции у пациенток с повторными неудачами имплантации.</p> <p><i>Ключевые слова:</i> рецептивность эндометрия, повторные неудачи имплантации, окно имплантации, ERA-test.</p>
Для цитирования	<p>Богданова Н.О., Лапина Е.Н., Коган И.Ю. Оценка транскриптома эндометрия при повторных неудачах имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Женское здоровье и репродукция. 2023; 1(56). URL: https://whfordoctors.ru/statyi/ocenka-transkriptoma-jendometrija-pri-povtornyh-neudachah-implantacii-v-programmah-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologij/ (дата обращения: дд.мм.гггг).</p>
Авторы	<p>Богданова Нина Олеговна✉ — соискатель ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; врач-репродуктолог клиники «Международный Центр Фертильности». 191002, Россия, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 18/2. https://orcid.org/0000-0003-1790-7787. Email: bogdanova-no@mail.ru</p>

Лапина Елена Николаевна — к. м. н., медицинский директор, врач-репродуктолог клиники «Международный Центр Фертильности». 191002, Россия, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 18/2. <https://orcid.org/0000-0002-7535-6381>. Email: lapinagyn@mail.ru

Коган Игорь Юрьевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия д. 3. <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>. E-mail: ikogan@mail.ru

TRANSCRIPTOME ANALYSIS OF ENDOMETRIAL TISSUE IN WOMEN WITH RECURRENT IMPLANTATION FAILURES UNDERGOING ASSISTED REPRODUCTIVE TREATMENT

N.O. Bogdanova^{1,2}✉, E.N. Lapina¹, I.Yu. Kogan²

¹ International Centre for Reproductive Medicine; 18/2 Zagorodny Ave., St. Petersburg, Russian Federation 191002

² Federal State Budgetary Scientific Institution “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”; 3 Mendeleev line, St. Petersburg, Russian Federation 199034

Abstract

Objective of the Review: A review the results of published scientific research on the special characteristics of endometrium in women with recurrent implantation failures.

Key points. Endometrial receptivity and the importance of its analysis in women with recurrent implantation failures undergoing assisted reproductive treatment were considered. We analysed the current literature data confirming that various pathological conditions of the woman’s body may disturb the implantation process. Timely identification of such conditions may help clinical physicians to better understand and improve the state of the woman’s organism during the implantation window. Relevant published articles by Russian and international authors in the eLIBRARY and PubMed search systems from 2011 to 2021 were analysed. The following key words were used in the search: “endometrial receptivity”, “recurrent implantation failures”. Within the analysed timeframe, 294 articles were published in eLIBRARY and 1,537 articles were published in PubMed. Literature review covered the research on finding the causes of recurrent implantation failures and studying endometrial receptivity characteristics with the use of the molecular genetic test (ERA-test). The impact of organic and somatic pathology in the woman’s body (in particular, endometriosis, chronic endometritis, obesity) and its affect on the endometrial receptivity were described.

Conclusions. Modern molecular and genetic technologies combined with a comprehensive treatment approach may be the method of choice in certain clinical situation. Further studies have to be done to identify possibilities of transcriptomic analysis for the implementation of reproductive function in patients with recurrent implantation failures.

Keywords: endometrial receptivity, recurrent implantation failures, implantation window, ERA-test.

Термин «повторные неудачи имплантации» (ПНИ) относится к области ВРТ. Под ним подразумевается такая клиническая ситуация, при которой после нескольких попыток переноса эмбрионов хорошего качества не происходит имплантация и развитие беременности [1]. Несмотря на большое количество публикаций по этой теме, до сих пор не достигнут консенсус в критериях ПНИ [2]. Большинство авторов считают, что о ПНИ можно говорить после трех переносов эмбрионов хорошего качества или зуплоидных. В литературе также встречаются данные, где авторы говорят о диагнозе ПНИ после

переноса 10 эмбрионов хорошего качества [3–6]. Согласно клиническим рекомендациям (протоколу лечения) «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация» Минздрава России 2019 года, такую клиническую ситуацию называют «Повторные неудачные попытки переноса эмбрионов (имплантации)» и относят к ней случаи трех неудачных попыток селективного (eSET или eDET) переноса свежих или размороженных эмбрионов у женщин моложе 35 лет и двух у женщин 35 лет и старше при отсутствии каких-либо факторов, снижающих шансы наступления беременности [7].

ПНИ в программах ЭКО у пациенток с бесплодием представляют особый научный интерес во всем мире [8–10]. Это обусловлено несколькими факторами.

Во-первых, подобная клиническая проблема встречается довольно часто. Так, примерно в 60% случаев протокол ЭКО не приводит к наступлению беременности. Более того, у 20% пациенток беременность не наступает после использования трех протоколов ЭКО [11]. Даже при переносе зуплоидного эмбриона в протоколах ЭКО с применением технологии предимплантационного генетического тестирования частота беременности составляет в среднем 50–60% [12, 13]. По данным литературы, примерно 1/3 зуплоидных эмбрионов, имеющих хорошие морфологические характеристики, не способны имплантироваться [14].

Во-вторых, ПНИ объясняется многими факторами, поэтому диагностика причин нарушений имплантации сложна. Действительно, нарушения имплантации, являющиеся причиной бесплодия, неэффективного протокола ЭКО и невынашивания беременности ассоциированы с нарушениями на разных уровнях регуляции репродуктивного процесса: органном, тканевом, клеточном и субклеточном (молекулярном) [15].

В-третьих, имплантация сильно зависит от интактности молекулярных механизмов функционального взаимодействия эмбриона и эндометрия, что диктует применение дополнительных методов детекции таких нарушений, которые пока не применяются в рутинной клинической практике. Большое значение придается функциональному потенциалу эмбриона, который прежде всего ассоциирован с его плоидностью и рядом иных характеристик, многие из которых еще не до конца изучены. Второй детерминантой процесса имплантации является морфофункциональное состояние эндометрия в период, который условно обозначается как окно имплантации, или рецептивность эндометрия [16, 17].

Данное свойство эндометрия формируется у женщины в течение секреторной фазы менструального цикла, в среднем через 7 дней после овуляторного пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) в естественном цикле или через 5 дней использования прогестерона в циклах заместительной гормональной терапии. Предполагается, что длительность фазы рецептивности индивидуальна, и у большинства женщин репродуктивного возраста она составляет 12–48 ч, реже — до 3 дней [18–20].

Фаза рецептивности характеризуется особым профилем экспрессии целого комплекса генов, ответственных за экспрессию сотен факторов (факторов роста, цитокинов, хемокинов, других белков пролиферации, апоптоза, дифференцировки и т. д.), что обеспечивает взаимодействие с эмбрионом и имплантацию.

Исследования рецептивности эндометрия последнего десятилетия связаны с применением омиксных технологий, позволяющих проводить анализ совокупности молекул определенного типа в биологическом образце (биоптате эндометрия или эндометриальной жидкости). Омиксные

технологии основаны на выявлении различных молекулярных структур (белковых, липидных, гликановых), которые принимают участие в формировании рецептивности эндометрия. Это направление имеет большой потенциал для разработки новых диагностических панелей и методик оценки состояния эндометрия [19, 21].

Одной из активно развивающихся областей омиксных технологий является транскриптомика. Транскриптомика позволяет охарактеризовать экспрессию генов на уровне мРНК, определяя тем самым молекулярный профиль или его «транскриптомную сигнатуру» для каждого полученного образца индивидуально. Для исследования чаще всего используются микрочипы или секвенирование нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) с последующим анализом полученных данных с помощью методов биоинформатики.

Анализ мРНК помогает определить экспрессию белок-кодирующих генов в эндометрии в разные фазы менструального цикла [22, 23]. Исследование подобного профиля эндометрия позволило по-новому взглянуть на проблематику рецептивности эндометрия и получить больше информации об этом физиологическом явлении. Сформулировано предположение, что нерекцептивное состояние эндометрия может быть одной из причин идиопатического бесплодия или ПНИ.

На основании полученной информации в мире были созданы диагностические панели, базирующиеся на анализе мРНК в эндометрии с помощью технологии NGS. Так, в 2011 г. P. Díaz-Gimeno и соавт. представили научному сообществу первый подобный диагностический инструмент — ERA-test (Endometrial receptivity array), основанный на анализе экспрессии 238 генов, для диагностики статуса рецептивности эндометрия у пациенток с бесплодием. Для этих генов показано статистически значимое различие уровня экспрессии при анализе образцов рецептивного, пререкцептивного, пострецептивного эндометрия [24]. Руководствуясь результатами теста, можно выполнить перенос эмбриона в строго лимитированные сроки, когда предполагаемое окно имплантации будет синхронизировано с временем переноса эмбриона.

Для реализации данной методики необходимо выполнить пайпель-биопсию эндометрия. Забор ткани эндометрия можно осуществить в различных вариантах цикла — в натуральном цикле ЛГ + 7 (через 7 дней (168 часов) после фиксации пика ЛГ с использованием мочевых тестов или в сыворотке крови) и в цикле заместительной гормональной терапии П + 5 (через 5 полных дней (120 часов) использования экзогенного прогестерона после предварительного приема эстрадиола). После выполнения биопсии образец эндометрия требуется немедленно погрузить в контейнер, содержащий РНК-стабилизатор, и затем контейнер необходимо разместить в холодильнике при температуре 4°C в течение 4 часов, после выполнения данных условий материал может быть передан в лабораторию для проведения транскриптомного анализа. Полученный результат теста

показывает состояние эндометрия на день выполнения биопсии в рамках выбранного типа цикла.

При рецептивном статусе эндометрия профиль экспрессии генов соответствует благоприятному временному промежутку для имплантации эмбриона, т. е. период предполагаемого окна имплантации приходится на момент выполнения биопсии. При получении такого результата цикл персонализированного переноса эмбриона важно выполнять в полном соответствии с протоколом при подготовке к исследованию с учетом типа цикла.

В случае нерецептивного статуса эндометрия результат свидетельствует о смещении предполагаемого окна имплантации. Анализ транскриптомного профиля образца эндометрия позволяет сделать предположение о временном промежутке смещения окна имплантации относительно дня биопсии. Рекомендованное время коррекции для достижения рецептивного статуса может варьировать от ± 12 часов до $\pm 1, 2$ и даже 3 дня.

Считается, что результат транскриптомного статуса эндометрия действителен на протяжении достаточно длительного времени (до 29–40 месяцев), что, вероятно, свидетельствует об относительной стабильности окна имплантации [25].

В последующем были предложены другие аналогичные коммерческие диагностические комплексы от разных компаний по всему миру под разными аббревиатурами и с разной доказательной базой, например Wintest, основанный на определении экспрессии мРНК 13 генов с помощью технологии RT-qPCR (количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией). На данный момент опубликовано небольшое количество статей, демонстрирующих транскриптомную и клиническую доказательность данной методики [26].

ER Map/ER Grade и ERPeak — в обоих случаях исследователи выделяют 40 генов эндометрия, активность которых изменяется в период предполагаемого окна имплантации. Технология детекции экспрессии мРНК определяется также с помощью методики количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. При сравнении результатов с тестом ERA получено совпадение для 97,59% тестовых образцов и для 91,67% экспериментальных образцов. Интересно, что только 7 генов совпадают в этих двух вариантах анализа [27].

H. Teder и соавт. предложили тест beREADY, основанный на анализе экспрессии 57 генов с помощью NGS. По их мнению, также существует отдельный пул генов, отвечающих за формирование фазы рецептивности эндометрия в период окна имплантации [23, 28].

Все вышеперечисленные тесты позволяют верифицировать в исследуемых образцах эндометрия разное количество генов с применением разных технологий определения мРНК. При этом во всех предложенных тестах, как и в тесте ERA, статус рецептивности эндометрия может быть определен как рецептивный, пре- и пострецептивный. Однако оценка транскриптома с помощью методики количественной полимеразной цепной реак-

ции с обратной транскрипцией является более трудоемкой и способна охарактеризовать лишь небольшой участок транскриптома, в то время как технология оценки транскриптома с помощью NGS обладает большей пропускной способностью и в рамках одного исследования позволяет исследовать экспрессию сотен и даже тысячи генов [29].

Несмотря на разнородность данных, все исследователи приходят к выводу, что определение транскриптомного профиля эндометрия играет большую роль в преодолении неудач имплантации. В связи с этим требуются дальнейшие масштабные исследования во всем мире для поиска «идеального» молекулярно-генетического метода определения рецептивности эндометрия.

В России, на сегодняшний день мы не имеем отечественного теста для оценки рецептивности эндометрия, поэтому отечественные исследования базируются на одном из вышеприведенных тестов.

К настоящему времени опубликован ряд исследований, посвященных использованию ERA-test у пациенток с ПНИ, в том числе в протоколах ВРТ с применением предимплантационного генетического тестирования эмбрионов. В частности, показано, что нерецептивный эндометрий у пациенток с ПНИ встречается в 26–36,8% случаев. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что смещение окна имплантации встречается у более трети женщин, столкнувшихся с неудачами имплантации. При выполнении персонализированного переноса эмбриона частота наступления беременности составила 50%, а частота имплантации — 38,5% [30–32].

При этом нужно отметить тот факт, что результаты применения теста оценки рецептивности эндометрия являются неоднозначными. С одной стороны, имеется ряд работ, в которых установлен факт повышения частоты имплантации и клинической беременности у пациенток с ПНИ при переносе эмбрионов с учетом результатов ERA-test по сравнению с таковой при стандартном подходе [33–35]. Показатели эффективности подобных протоколов ВРТ были достаточно высокими. По данным J. Tan и соавт. (2018), частота имплантации и прогрессирующей беременности при переносе зуплоидных эмбрионов у пациенток с ПНИ составила соответственно 66,7 и 44,4%.

С другой стороны, результаты других исследований не продемонстрировали преимущества такого подхода. Авторы считают, что вопрос эндометриальной рецептивности все еще открыт и требует дальнейших масштабных исследований [36–38].

Интересную гипотезу выдвинули P. Sebastian-Leon и соавт. (2018). На основании ряда транскриптомных исследований они предложили новую классификацию фенотипов эндометрия у пациенток с ПНИ. По их мнению, повторяющееся отсутствие имплантации может быть вызвано двумя причинами — сдвигом или укорочением окна имплантации или патологическим формированием окна имплантации. Указанные варианты могут существовать изолированно или сочетаться друг с другом. В случае, если не наблюдается ни сдвиг,

ни патология окна имплантации, можно заподозрить другие причины ПНИ. Авторы склоняются к дообследованию и поиску других причин неудач (например, агрессия иммунной системы, нарушение микробиома). Исследователи предположили, что наряду с изменением экспрессии генов и молекулярных нарушений в эндометрии имеет большое значение сопутствующая соматическая патология, которая может играть свою роль в генезе неудач [39].

Данная идея развивается также в исследованиях, посвященных трансформации фазы рецептивности эндометрия при некоторых гинекологических и экстрагенитальных заболеваниях (хроническом эндометрите, в том числе «тонком эндометрии», наружном генитальном эндометриозе, аденомиозе, ожирении). Так, по данным японских исследователей, хронический эндометрит ассоциирован не только с увеличением частоты нерцептивного эндометрия, но и с проблемой неэффективности протоколов ЭКО даже с применением персонализированного переноса эмбрионов, что позволило авторам сделать вывод о целесообразности проведения курса антибактериальной терапии до выполнения ERA-test [40].

Результаты некоторых исследований подтвердили ассоциацию наружного генитального эндометриоза и повреждения фазы рецептивности эндометрия [41–44]. Однако эта позиция подтверждена не во всех работах [45].

У пациенток с аденомиозом выявлена высокая частота нерцептивной фазы эндометрия (47,2%), а при наступлении беременности (с помощью теста

оценки рецептивности эндометрия) — и самопроизвольного аборта (62,5%), что, вероятно, диктует при планировании беременности рассмотрение вопроса лечения основного заболевания [46].

I.A. Comstock и соавт. (2017), J. Bellver и соавт. (2021) показали значительные сдвиги транскриптомного профиля эндометрия у пациенток с ожирением [47, 48].

Заключение

Тест для оценки транскриптома эндометрия построен на концептуальной модели, которая предполагает, что изменение времени или продолжительности окна имплантации может играть главную роль в генезе infertility, в том числе при неоднократных неудачах имплантации эмбрионов хорошего качества и зуплоидных в циклах ВРТ. Применение данного теста в стратегиях ВРТ может стать основой индивидуального подхода к преодолению бесплодия.

При этом в последние годы становится все более очевидным, что воздействие на основную причину нарушения репродуктивной функции в прекоцепционном периоде может существенным образом повлиять на течение постимплантационных стадий развития, обеспечивающих нормальное течение гестационного процесса. Для построения индивидуальной траектории реализации репродуктивной функции с применением транскриптомного анализа необходимы дальнейшие исследования.

Литература

1. Coughlan C., Ledger W., Wang Q., Liu F. et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod. Biomed. Online*. 2014; 28(1): 14–38. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.08.011
2. Maesawa Y., Yamada H., Deguchi M., Ebina Y. History of biochemical pregnancy was associated with the subsequent reproductive failure among women with recurrent spontaneous abortion. *Gynecol. Endocrinol.* 2015; 31(4): 306–8. DOI: 10.3109/09513590.2014.994601
3. Penzias A.S. Recurrent IVF failure: other factors. *Fertil. Steril.* 2012; 97(5): 1033–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.017
4. Fox C., Morin S., Jeong J.-W., Scott R.T. Jr et al. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil. Steril.* 2016; 105(4): 873–84. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.018
5. Koot Y.E.M., Hviid Saxtorph M., Goddijn M., de Bever S. et al. What is the prognosis for a live birth after unexplained recurrent implantation failure following IVF/ICSI? *Hum. Reprod.* 2019; 34(10): 2044–52. DOI: 10.1093/humrep/dez120
6. Shaulov T., Sierra S., Sylvestre C. Recurrent implantation failure in IVF: a Canadian fertility and andrology society clinical practice guideline. *Reprod. Biomed. Online*. 2020; 41(5): 819–33. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.08.007
7. Абубакиров А.Н., Адамян Л.В., Аншина М.Б., Бичева Н.К. и др. Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация. Клинические рекомендации (протокол лечения) от 21 февраля 2019 года, № 15-4/466-07. [Abubakirov A.N., Adamyan L.V., Anshina M.B., Bichevaya N.K. et al. Assisted reproductive technologies and artificial insemination. Clinical guidelines (treatment protocol) dated February 21, 2019 No. 15-4/466-07. (in Russian)]
8. Das M., Holzer H.E.G. Recurrent implantation failure: gamete and embryo factor. *Fertil. Steril.* 2012; 97(5): 1021–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.029
9. Половнева М.И., Корнеева И.Е., Бурменская О.В. Современные методы воздействия, направленные на повышение рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными попытками экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы). *Гинекология*. 2018; 20(3): 66–70. [Polovneva M.I., Korneeva I.E., Bourmenskaya O.V. Modern methods of influence at endometrial receptivity in patients with recurrent implantation failure. *Gynecology*. 2018; 20(3): 66–70. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.66-70
10. Жуковская С.В. (мл.), Жуковская С.В. Рецидивирующие неудачи имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения: этиология и патогенетические механизмы (обзор литературы). *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2019; 9(5): 586–97. [Zhukovskaya S. Jr, Zhukovskaya S. Recurrent implantation failure during in vitro fertilization programs: etiology and pathogenetic mechanisms (literature review). *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2019; 9(5): 586–97. (in Russian)]

11. Liu L., Zhou F., Lin X., Li T. et al. Recurrent IVF failure is associated with elevated progesterone on the day of hCG administration. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 171(1): 78–83. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.08.025
12. Forman E.J., Hong K.H., Ferry K.M., Tao X. et al. In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertil. Steril.* 2013; 100(1): 100–7.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.056
13. Dahdouh E.M., Balayla J., García-Velasco J.A. Impact of blastocyst biopsy and comprehensive chromosome screening technology on preimplantation genetic screening: a systematic review of randomized controlled trials. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 30(3): 281–9. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.11.015
14. Yang Z., Liu J., Collins G.S., Salem Sh.A. et al. Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Mol. Cytogenetics.* 2012; 5(1): 24. DOI: 10.1186/1755-8166-5-24
15. Lessey B.A., Young S.L. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil. Steril.* 2019; 111(4): 611–17. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.009
16. Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013; 62(2): 63–74. [Krylova Y.S., Kvetnoy I.M., Aylamazyan E.K. Endometrial receptivity: the molecular mechanisms regulation of implantation. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2013; 62(2): 63–74. (in Russian)]. DOI: 10.17816/JOWD62263-74
17. Митюрин Е.В., Перминова С.Г., Демур Т.А., Галлямова Е.М. Рецептивность эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология.* 2014; 2: 14–20. [Mityurina E.V., Perminova S.G., Demura T.A., Gallyamova E.M. Endometrial receptivity in an in-vitro fertilization program. *Obstetrics and Gynecology.* 2014; 2: 14–20. (in Russian)]
18. Teh W.T., McBain J., Rogers P. What is the contribution of embryo-endometrial asynchrony to implantation failure? *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016; 33(11): 1419–30. DOI: 10.1007/s10815-016-0773-6
19. Коган И.Ю., ред. Эндометрий в репродукции. Оценка функции и возможности коррекции: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 480 с. [Kogan I.Yu., ed. Endometrium in reproduction. Evaluation of the function and the possibility of correction: a guide for doctors. M.: GEOTAR-Media; 2022. 480 p. (in Russian)]. DOI: 10.33029/9704-6608-7-END-2022-1-480
20. Young S.L. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity. *Reprod. Biomed. Online.* 2013; 27(5): 497–505. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.06.010
21. Зиганшина М.М., Абдурахманова Н.Ф., Павлович С.В., Гвоздева А.Д. и др. Гликом эндометрия в менструальном цикле и рецептивность эндометрия. *Акушерство и гинекология.* 2017; 12: 17–24. [Ziganshina M.M., Abdurakhmanova N.F., Pavlovich S.V., Gvozdeva A.D. et al. Endometrial glycome in the menstrual cycle and endometrial receptivity. *Obstetrics and Gynecology.* 2017; 12: 17–24. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2017.12.17-24
22. Cakmak H., Taylor H.S. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum. Reprod. Update.* 2011; 17(2): 242–53. DOI: 10.1093/humupd/dmq037
23. Altmäe S., Koel M., Võsa U., Adler P. et al. Meta-signature of human endometrial receptivity: a meta-analysis and validation study of transcriptomic biomarkers. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 10077. DOI: 10.1038/s41598-017-10098-3
24. Díaz-Gimeno P., Horcajadas J.A., Martínez-Conejero J.A., Esteban F.J. et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil. Steril.* 2011; 95(1): 50–60.e15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.063
25. Díaz-Gimeno P., Ruiz-Alonso M., Blesa D., Bosch N. et al. The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histology as a diagnostic method for endometrial receptivity. *Fertil. Steril.* 2013; 99(2): 508–17. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.046
26. Haouzi D., Entezami F., Torre A., Innocenti C. et al. Customized frozen embryo transfer after identification of the receptivity window with a transcriptomic approach improves the implantation and live birth rates in patients with repeated implantation failure. *Reprod. Sci.* 2021; 28(1): 69–78. DOI: 10.1007/s43032-020-00252-0
27. Enciso M., Carrascosa J.P., Sarasa J., Martínez-Ortiz P.A. et al. Development of a new comprehensive and reliable endometrial receptivity map (ER Map/ER Grade) based on RT-qPCR gene expression analysis. *Hum. Reprod.* 2018; 33(2): 220–8 DOI: 10.1093/humrep/dex370
28. Teder H., Koel M., Paluoja P., Jatsenko T. et al. TAC-seq: targeted DNA and RNA sequencing for precise biomarker molecule counting. *NPJ Genom. Med.* 2018; 3(1): 34. DOI: 10.1038/s41525-018-0072-5
29. Lowe R., Shirley N., Bleackley M., Dolan S. et al. Transcriptomics technologies. *PLoS Computational Biol.* 2017; 13(5): e1005457. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005457
30. Ruiz-Alonso M., Blesa D., Díaz-Gimeno P., Gómez E. et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil. Steril.* 2013; 100(3): 818–24 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.004
31. Mahajan N. Endometrial receptivity array: clinical application. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2015; 8(3): 121–9. DOI: 10.4103/0974-1208.165153
32. Hromadová L., Tokareva I., Veselá K., Trávník P. et al. Endometrial receptivity analysis — a tool to increase an implantation rate in assisted reproduction. *Ceska Gynekol.* 2019; 84(3): 177–83.
33. Tan J., Kan A., Hitkari J., Taylor B. et al. The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018; 35(4): 683–92. DOI: 10.1007/s10815-017-1112-2
34. Hashimoto T., Koizumi M., Doshida M., Toya M. et al. Efficacy of the endometrial receptivity array for repeated implantation failure in Japan: a retrospective, two-centers study. *Reprod. Med. Biol.* 2017; 16(3): 290–6. DOI: 10.1002/rmb2.12041
35. Patel J.A., Patel A.J., Banker J.M., Shah S.I. et al. Personalized embryo transfer helps in improving in vitro fertilization/ICSI outcomes in patients with recurrent implantation failure. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2019; 12(1): 59. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_74_18
36. Bassil R., Casper R., Samara N., Hsieh T.-B. et al. Does the endometrial receptivity array really provide personalized embryo transfer? *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018; 35: 1301–5. DOI: 10.1007/s10815-018-1190-9
37. Cohen A.M., Ye X.Y., Colgan T.J., Greenblatt E.M. et al. Comparing endometrial receptivity array to histologic dating of the endometrium in women with a history of implantation failure. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2020; 66(6): 347–54. DOI: 10.1080/19396368.2020.1824032
38. Riestenberg C., Kroener L., Quinn M., Ching K. et al. Routine endometrial receptivity array in first embryo transfer cycles does not improve live birth rate. *Fertil. Steril.* 2021; 115(4): 1001–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.140
39. Sebastian-Leon P., Garrido N., Remohí J., Pellicer A. et al. Asynchronous and pathological windows of implantation:

- two causes of recurrent implantation failure. *Hum. Reprod.* 2018; 33(4): 626–35. DOI: 10.1093/humrep/dey023
40. Kuroda K., Horikawa T., Moriyama A., Nakao K. et al. Impact of chronic endometritis on endometrial receptivity analysis results and pregnancy outcomes. *Immun. Inflamm. Dis.* 2020; 8(4): 650–8. DOI: 10.1002/iid3.354
41. Маева Н.Х., Хабаров С.В. Опыт применения ERA-теста для диагностики рецептивности эндометрия в криопротоколах у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. *Акушерство и гинекология.* 2021; 12. [Maeva N.Kh., Khabarov S.V. Experience in using ERA-test for diagnosis of endometrial receptivity in frozen embryo transfers in patients with endometriosis. *Obstetrics and Gynecology.* 2021; 12: 128–34. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2021.12.128-134
42. Hwang K.R., Choi Y.M., Kim J.J., Jeon H.W. et al. DNA microarray analysis of gene expression in eutopic endometrium from patients with endometriosis. *Adv. Reprod. Sci.* 2017; 5(4): 75–96. DOI: 10.4236/arsci.2017.54009
43. Benagiano G., Brosens I. Adenomyosis and endometriosis have a common origin. *J. Obstet. Gynecol. India.* 2011; 61(2): 146–52 DOI: 10.1007/s13224-011-0030-y
44. Tamareis J.S., Irwin J.C., Goldfien G.A., Rabban J.T. et al. Molecular classification of endometriosis and disease stage using high-dimensional genomic data. *Endocrinology.* 2014; 155(12): 4986–99. DOI: 10.1210/en.2014-1490
45. Garcia-Velasco J.A., Fassbender A., Ruiz-Alonso M., Blesa D. et al. Is endometrial receptivity transcriptomics affected in women with endometriosis? A pilot study. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 31(5): 647–54. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.07.014
46. Mahajan N., Kaur S., Alonso M.R. Window of implantation is significantly displaced in patients with adenomyosis with previous implantation failure as determined by endometrial receptivity assay. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2018; 11(4): 353. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_52_18
47. Comstock I.A., Diaz-Gimeno P., Cabanillas S., Bellver J. et al. Does an increased body mass index affect endometrial gene expression patterns in infertile patients? A functional genomics analysis. *Fertil. Steril.* 2017; 107(3): 740–8.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.009
48. Bellver J., Marín C., Lathi R.B., Murugappan G. et al. Obesity affects endometrial receptivity by displacing the window of implantation. *Reprod. Sci.* 2021; 28(11): 3171–80. DOI: 10.1007/s43032-021-00631-1 ■