

Тонкий эндометрий в клинике вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы)

А.И.Афян, Н.В.Долгушина

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва

Резюме

Адекватная толщина и структура эндометрия в период окна имплантации считается одним из основных требований для успешного наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Однако значение прогностической роли толщины эндометрия, а также его пороговое значение, определяющее эффективность имплантации, до сих пор является спорным вопросом.

Цель настоящего обзора – проведение систематического анализа данных, имеющихся в современной литературе, по изучению значения и диагностики тонкого эндометрия в клинике вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: тонкий эндометрий, бесплодие, рецептивность эндометрия, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение.

Thin endometrium in ivf practice (literature review)

A.I.Afyan, N.V.Dolgushina

Summary

Thickness and structure of endometrium during the implantation window is one of the main characteristics of IVF efficacy. However, the prediction role and the threshold of endometrial thickness, which contributes to implantation success, is still the controversial question.

Objectives. To study the role and diagnosis of thin endometrium in IVF practice on the base of systematic literature review.

Key words: thin endometrium, infertility, endometrial receptivity, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization.

Сведения об авторах

Афян Арmine Ишхановна – аспирант отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова.
E-mail: a_afyan@orapina4.ru

Долгушина Наталья Витальевна – д-р мед. наук, рук. Службы научно-организационного обеспечения ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова.
E-mail: n_dolgushina@orapina4.ru

Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения бесплодия, суммарная результативность достижения беременности с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) не превышает 30% [1]. Конечный результат экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) во многом определяется успехом фазы имплантации, поэтому изучение ультраструктуры и функции эндометрия, а также улучшение его рецептивности являются вопросами большого научного и клинического интереса. Толщина эндометрия – значимый фактор, часто используемый в качестве диагностического маркера для принятия решения о переносе эмбрионов (ПЭ). Однако значение прогностической роли толщины эндометрия, а также его пороговое значение, определяющее эффективность имплантации, до сих пор являются спорными вопросами [2].

Понятие тонкого эндометрия было впервые применено Y.Gonen в 1989 г., который описал его как эндометрий толщиной менее 8 мм в конце пролиферативной – начале секреторной фазы менструального цикла (МЦ) [3]. Это определение было введено в связи с выявленной связью между недостаточной толщиной эндометрия и бесплодием или невынашиванием беременности [4]. При появлении ВРТ были проведены исследования, в которых была выявлена связь между толщиной эндометрия и эффективностью ЭКО [5–7]. Затем было опубликовано большое количество работ, в которых авторы описывали пороговую величину толщины эндометрия, определяющую эффективность наступления беременности, в качестве которой рассматривалась толщина от 6 до 8 мм [8–10]. Но до сих пор порог толщины эндометрия, определяющий тонкий эндометрий, остается спорным [2]. В одном из последних крупных исследований I.Miwa и соавт. (2009 г.) частота наступления беременности в программах ВРТ у пациенток с эндометрием 8 мм и менее была значительно ниже, чем у пациенток с толщиной эндометрия более 8 мм (5,9% по сравнению с 22,4%) [11]. В результате проведенных работ исследователи пришли к заключению, что в клинической практике для успешной имплантации толщина эндометрия 8 мм является

пороговой. Такого же мнения придерживаются и другие ученые [12].

На толщину эндометрия оказывают влияние день цикла в программе ВРТ, а также схема стимуляции овуляции и дозы вводимых лекарственных средств. В ряде проведенных исследований толщина эндометрия оценивалась в разные дни индуцированного цикла: за день до введения триггера овуляции, в день проведения трансвагинальной пункции яичников и в день ПЭ; в неиндуцированных циклах ВРТ: в естественном цикле, переносе криоконсервированных и затем размороженных эмбрионов, при проведении программы с донорскими ооцитами. Также толщина эндометрия измерялась в зависимости от применения длинного или короткого протоколов, агонистов (аг-ГнРГ) или антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, применения кломифена цитрата. При этом авторы отмечали частое возникновение тонкого эндометрия в стимулированных циклах [13–17]. Эти факты трудно объяснить, так как уровень эстрадиола в крови пациенток при овариальной стимуляции значительно превышает этот уровень в естественном цикле.

Развитие тонкого эндометрия нередко наблюдается на фоне некоторых эндокринных нарушений и заболеваний матки. При синдроме поликистозных яичников характерны изменения в эндометрии в виде нарушения соотношения эстрогеновых и андрогеновых рецепторов. В исследовании K.Arpaço и соавт. (2002 г.) отмечали увеличение в сыворотке крови андрогенов и экспрессии в эндометрии андрогеновых рецепторов, что негативно влияло на толщину и рецептивность эндометрия [18]. Преждевременная недостаточность яичников обычно приводит к развитию тонкого эндометрия вследствие дефицита эстрогенов. Стандартные препараты для заместительной гормонотерапии (ЗГТ) подавляют менопаузальные симптомы, однако недостаточны для обеспечения нормального объема матки, толщины эндометрия и маточного кровотока. В исследовании R.O'Donnell и соавт. (2011 г.) продемонстрировали увеличение толщины эндометрия до 5 мм после длительной (12 мес) гормонотерапии с высоким содержанием гормонов (ЗГТ с дополнительным введением препаратов

эстрогенов и гестагенов, близким к физиологическим уровням) по сравнению с 3 мм при применении стандартной схемы ЗГТ [19].

Хронический эндометрит является значимой причиной возникновения тонкого эндометрия [20]. Однако диагностика данного состояния затруднительна, так как оно не сопровождается характерной клинической симптоматикой. Даже при проведении гистероскопии диагноз часто остается сомнительным или незамеченным [21]. J.Kasius и соавт. (2012 г.) предложили проводить гистероскопию с биопсией эндометрия всем пациенткам с неоднократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе в связи с большой неточностью других методов диагностики этого состояния [22]. Хроническое воспаление полости матки, а также травмы слизистой оболочки матки при инструментальном воздействии на эндометрий могут способствовать развитию синдрома Ашермана, который обычно сопровождается развитием тонкого эндометрия. В результате воспалительной реакции в месте травмы происходит разрастание соединительной ткани, которая вызывает деформацию, а иногда и облитерацию полости матки. При этом нормальный эндометрий полностью или частично подвергается атрофическим изменениям. Синехии хорошо диагностируются при трансвагинальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) эндометрия во II фазу МЦ в виде нерегулярного прерывистого контура эндометрия и нарушения маточной перфузии [23].

Рецептивность эндометрия

Причиной неудач имплантации при развитии тонкого эндометрия, по-видимому, является нарушение его рецептивности. P.Kovacs и соавт. (2003 г.) и K.Richter и соавт. (2007 г.) выявили, что рецептивность эндометрия улучшается с увеличением его толщины [2, 9]. Были получены данные о нарушении соотношения рецепторов эстрогенов и прогестерона у пациенток с толщиной эндометрия менее 7 мм [22, 24]. Однако четкие диагностические критерии нарушения соотношения рецепторов эстрогенов и прогестерона не определены. Еще одним маркером рецептивности эндометрия являются пиноподии – выросты на поверхности эндометрия, которые обнаруживаются в период окна имплантации. Считается, что именно на поверхности пиноподий происходят начальные этапы адгезии бластоцисты к рецептивному эндометрию [26]. При проведении ряда исследований выяснилось, что в естественном цикле образование пиноподий начинается с 5-го дня после овуляции и достигает максимума на 7-й день, после чего пиноподии исчезают в течение 2 сут. При овариальной стимуляции образование пиноподий начинается на 4-й день после назначения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и достигают пика на 6-е сутки. В циклах ЗГТ, применяемой в программах переноса замороженных эмбрионов и в программах донации ооцитов, пиноподии появляются на 7-й день после назначения прогестерона, достигают максимума на 8-й день, после чего их количество резко уменьшается. Эти данные говорят о возможном смещении окна имплантации в циклах с овариальной стимуляцией [27]. Поэтому попытка внедрить исследование пиноподий в клиническую практику ВРТ не была удачной. Ряд исследователей отмечают, что образование пиноподий не может быть точным маркером окна имплантации и свидетельствовать о качестве эндометрия [28].

Ангиогенез

Помимо изучения рецепторов половых стероидов и пиноподий проводится множество исследований, направленных на поиск других маркеров качества эндометрия, которые обуславливают его рост и рецептивность, в частности факторов ангиогенеза и регенерации эндометрия. Большая часть работ по ангиогенным маркерам эндометрия посвящена изучению эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) [29]. В ходе исследований выяснилось, что VEGF присутствует в стромальных и железистых клетках эпителия эндометрия на протяжении всех этапов МЦ и действует, связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецептором-1 и 2

VEGF), активируя их. Рецепторы экспрессируются клетками эндотелия стенки кровеносных сосудов. Связывание VEGF с этими рецепторами запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге стимулирует рост и пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов. Эндотелиальные клетки участвуют в таких разнообразных процессах, как вазоконстрикция и вазодилатация. Таким образом, стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет центральную роль в процессе ангиогенеза [30]. Ангиогенез необходим для поддержки роста эндометрия в пролиферативной фазе цикла, способствуя росту и дифференцировке эндометрия и обеспечивая васкуляризацию. Недостаточный рост эндометрия может быть связан с нарушением ангиогенеза [31]. Также VEGF стимулирует проницаемость мелких кровеносных сосудов, которая необходима для успешной имплантации. В исследовании I.Miwa и соавт. (2009 г.) было выявлено, что тонкий эндометрий (менее 8 мм) характеризуется слабым ростом железистого эпителия, снижением уровня экспрессии VEGF и, соответственно, плохим развитием сосудов [11].

Одним из особенностей эндометриальной ткани является его циклическая дегенерация и регенерация в каждом МЦ. Для реконструкции соединительной ткани эндометрия, на котором базируется цилиндрический эпителий функционального слоя, необходима деградация и реформирование внеклеточного матрикса. Разрушение внеклеточного матрикса происходит под действием протеолитических ферментов, составляющих класс матричных металлопротеиназ (ММП). Регуляция экспрессии ММП во внеклеточном матриксе и VEGF-опосредованный ангиогенез регулируются половыми гормонами [32]. Нарушение регуляции половых стероидов вызывает изменение экспрессии ММП, в частности ММП-2 и ММП-9, что способствует снижению регенерации эндометрия и его низкой рецептивности. В группе пациенток со множественными неудачными попытками ЭКО, идиопатическим бесплодием и невынашиванием беременности было выявлено значимое повышение концентрации ММП-2 и ММП-9 по сравнению с показателями у рожавших женщин контрольной группы [33, 34]. Несмотря на полученные научные данные, свидетельствующие о нарушении процессов ангиогенеза и регенерации у пациенток с патологией эндометрия, на сегодняшний день продолжается поиск точных маркеров качества эндометрия, которые пока не внедрены в клиническую практику.

Диагностические тесты

С появлением технологий микрочипов в последние 10 лет изучалась функциональная геномика эндометрия в естественных циклах и во время контролируемой стимуляции яичников [35, 36]. На основе конкретных транскриптомных показателей, идентифицирующих рецептивность эндометрия в окне имплантации, был разработан молекулярный диагностический тест (тест эндометриальной восприимчивости) и создан компьютерный алгоритм выявления времени окна имплантации в эндометрии. Этот тест оказался более точным и последовательным, чем гистологическое исследование эндометрия, однако еще не получил широкого внедрения в клиническую практику [37].

Таким образом, несмотря на то что иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования являются высокотехнологичными методами диагностики патологии эндометрия, их применение ограничено в практике ВРТ вследствие инвазивности метода и отсутствия четких диагностических критериев нарушения рецептивности эндометрия.

Ультразвуковой мониторинг

Именно поэтому в клинике ВРТ в качестве неинвазивного диагностического метода определения толщины и структуры эндометрия широко используется ультразвуковой (УЗ) мониторинг. Толщина эндометрия при УЗИ определяется как минимальное расстояние между передней и задней стенкой миометрия, измеренное в плоскости, проходящей через центральную продольную ось тела матки. УЗ-толщина эндометрия составляет от 1 до 4 мм в фазе ран-

ней пролиферации, от 4 до 8 мм – в середине фазы пролиферации, от 8 до 14 мм – в конце фолликулярной фазы, и от 7 до 14 мм – в секреторную фазу МЦ. Помимо толщины при УЗ-исследовании возможно оценить структуру эндометрия и состояние субэндометриального кровотока. Эндометрий при УЗИ имеет трехслойную структуру и состоит из центральной экзогенной линии, соответствующей полости матки; внешних линий, соответствующих базальному слою эндометрия; относительно гипоехогенной области между двумя внешними линиями и центральной линией, соответствующей функциональному слою эндометрия [38]. УЗ-картина структуры эндометрия меняется в течение МЦ. В фазе ранней пролиферации нормальный эндометрий имеет низкую плотность и однородную структуру, толщина его в среднем составляет 5 мм. В стадии средней и поздней пролиферации толщина слизистой постепенно увеличивается до 11–12 мм, наблюдаются повышение ее эхогенности и трехслойность структуры. В стадии ранней и средней секреции толщина эндометрия может достигать 15–16 мм, плотность продолжает увеличиваться и возрастать от краев к центру. Четкая тонкая линия повышенной плотности почти полностью визуальнo исчезает. В стадии поздней секреции толщина эндометрия может несколько снижаться. Эндометрий имеет высокую плотность и неоднородную структуру, что визуальнo приводит к полному исчезновению линии стенок лепестков оболочки [38].

В проспективном исследовании G.Sher и соавт. (1991 г.) выявили высокую частоту наступления беременности (33%) после ПЭ в полость матки у пациенток с гипоехогенным эндометрием в поздней пролиферативной фазе по сравнению с женщинами с гиперэхогенным эндометрием (7%) [39]. A.Lindhard и соавт. (2006 г.) изучали структуру эндометрия в день введения ХГЧ и пункции фолликулов и выявили высокий потенциал имплантации у пациенток с трехслойной структурой по сравнению с группой, в которой у пациенток наблюдался гиперэхогенный эндометрий. При сравнении структуры эндометрия у пациенток, страдающих бесплодием, и у фертильных пациенток в день пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) было выявлено, что беременность не развивалась при гиперэхогенной структуре эндометрия в день пика ЛГ, который в программе ЭКО может быть сравним с днем введения ХГЧ [40]. V.Puerto и соавт. (2003 г.) представили данные о том, что полностью гомогенная гиперэхогенная структура эндометрия без центральной экзогенной линии (не трехслойная структура) в день ПЭ ассоциируется с успешной имплантацией в циклах ЭКО [41].

Важно отметить, что частота наступления беременности уменьшается у пациенток с низким маточным кровотоком, что свидетельствует о тесной взаимосвязи между кровоснабжением матки и рецептивностью эндометрия [42, 43]. При оценке кровоснабжения матки и придатков используют такие показатели, как максимальная систолическая скорость, конечно-диастолическая скорость и угол-независимые индексы периферического сопротивления (индекс резистентности – ИР, пульсационный индекс – ПИ и систолидиастолическое отношение – СДО). При этом оценивается изменение показателей как скорости, так и резистентности кровотока, причем в зависимости не только от калибра сосуда, но и от фазы МЦ. СДО, ИР и ПИ являются показателями сопротивления периферической части сосудистого русла, увеличение которого отражается главным образом на уменьшении диастолического компонента доплеровского спектра кривой кровотока, что приводит к повышению численных значений перечисленных индексов. У большинства женщин в пролиферативную фазу цикла в маточных артериях регистрируется небольшой конечный диастолический кровоток. C.Steer и соавт. (1995 г.) представили данные, что диастолический кровоток в маточных артериях исчезает в день овуляции [44]. R.Goswamy и соавт. (1989 г.) также обнаружили возрастание ИР и СДО во время постовуляторного падения концентрации эстрадиола в плазме крови [45]. Спустя 3 дня после пика ЛГ отмечается повышение импеданса маточных артерий. При этом, по данным M.Sholtes и соавт. (1989 г.), наиболее высокие значения ПИ в маточных артериях наблюдаются на 16-й

день цикла [46]. Эти данные могут объясняться повышением сократимости матки и компрессией сосудов, расположенных в толще миометрия, вследствие чего уменьшается диаметр артерий, что оказывается причиной последующего повышения сопротивления кровотоку. В течение нормального МЦ в секреторной фазе имеется отчетливое повышение скорости диастолического кровотока по сравнению с пролиферативной фазой. Интересно, что наименьшие показатели резистентности совпадают по времени с максимальной функциональной активностью желтого тела, во время которого имплантация наиболее вероятна. Логично, что снабжение матки кровью должно быть наибольшим в средней лютеиновой фазе, как и было установлено. В ановуляторных циклах эти изменения не происходят, и регистрируются постоянно повышенные значения ИР [46]. Тем не менее целесообразность изменения маточного кровотока для предикции качества эндометрия остается спорной. Группа исследователей E.Ng и соавт. (2006 г.) исследовала возможную диагностическую значимость измерения субэндометриального венозного кровотока для определения качества эндометрия и исхода в программах переноса криоэмбрионов. Изучались индекс маточной пульсации и индекс резистентности маточных сосудов. В результате ученые сошлись во мнении, что васкуляризация эндометрия и субэндометриального слоя, измеренных трехмерным УЗ-доплером, не является хорошим предиктором наступления беременности в программах ВРТ, так как трехмерные индексы доплеровского потока мощности были похожи у небеременных и беременных пациенток [47].

В связи с тем, что порог нормальной толщины эндометрия не определен, а связь толщины эндометрия с его рецептивностью полностью не доказана, пациентки с тонким эндометрием представляют для врача-репродуктолога сложную задачу: следует ли проводить подготовку эндометрия перед циклом ЭКО в случае его недостаточной толщины? В большинстве клиник ВРТ, если выявлен у пациентки тонкий эндометрий, особенно при наличии неудачных попыток ЭКО в анамнезе или привычного невынашивания беременности, врачи предпочитают провести дополнительную подготовку эндометрия. Поэтому активно проводятся исследования, направленные на изучение эффективности разных методов терапии нарушения роста и рецептивности эндометрия.

Варианты лечения

Применение эстрогенов является одним из успешных вариантов лечения тонкого эндометрия. M.Chen и соавт. (2006 г.) оценили эффект длительного введения эстрадиола валерата в циклах контролируемой гиперстимуляции яичников и обнаружили, что толщина эндометрия увеличилась с 6,7 до 8,6 мм в результате назначения эстрогенов в течение 14–82 дней. Частота наступления беременности при этом была значительно выше, чем в группе, не получавшей эстрогены (38,5% по сравнению с 4,3%) [48].

Интересные данные были получены при изучении применения вагинального силденафила цитрата (Виагры) у пациенток с бесплодием. Известно, что силденафила цитрат улучшает эндометриальный кровоток посредством влияния на фосфодиэстеразу-5, которая усиливает сосудорасширяющие эффекты местного оксида азота. Было выявлено, что суппозитории вагинальные силденафила цитрата положительно влияют на увеличение толщины эндометрия и тем самым на частоту наступления беременности [49].

Существует большое число исследований, касающихся влияния низких доз аспирина на частоту наступления беременности. В исследовании Y.Hsieh и соавт. (2000 г.) у пациенток, получивших низкие дозы аспирина (100 мг/сут) с 1-го дня МЦ до положительного теста ХГЧ, в циклах, индуцированных кломифена цитратом, был отмечен значительно более высокий процент частоты наступления беременности (18,4% по сравнению с 9,0%) [50].

Реальную пользу пациенткам с повторными неудачами ЭКО и тонким эндометрием может оказать перфузия эндометрия гранулоцитстимулирующим фактором роста (G-CSF). Влияние G-CSF на эндометрий происходит через

НК-клетки. Его механизм до конца неизвестен. Полученные данные свидетельствуют о том, что G-CSF может быть ингибитором активности НК-лимфоцитов. Предметом дальнейшего изучения остается зависимость эффекта G-CSF на НК-клетки от наличия либо отсутствия НК-клеточных рецепторов у пациенток с повторными неудачами ЭКО [51].

Поддержка лютеиновой фазы является обычной практикой в лечении бесплодия методом ЭКО. В ряде исследований было сообщено, что аг-ГнРГ улучшают частоту наступления беременности при введении их в лютеиновой фазе. Так, J.Tesarik и соавт. (2006 г.) в серии исследований сообщили о значительно более высоких показателях имплантации и частоты наступления беременности в группе женщин, получивших аг-ГнРГ по сравнению с плацебо [52]. H.Qublah и соавт. (2008 г.) провели рандомизированное контролируемое исследование, в котором определили влияние аг-ГнРГ, введенных в лютеиновую фазу цикла, на имплантацию и частоту наступления беременности у женщин с толщиной эндометрия менее 7 мм во время пункции фолликулов. Ученые отметили, что в группе пациенток, получивших аг-ГнРГ, увеличились уровни эстрадиола, прогестерона, толщина эндометрия, частота имплантации и беременности. Оценив результаты, ученые предположили, что более высокие из них обусловлены прямым эффектом аг-ГнРГ на эндометрий и желтое тело. Кроме того, было сообщено, что аг-ГнРГ индуцируют значительное повышение в сыворотке крови уровня ЛГ, который способствует активации эндокринно-паракринных путей и синтез ангиогенных факторов роста, цитокинов и молекул адгезии, которые участвуют в процессе имплантации [53].

По результатам некоторых работ можно предположить, что у пациенток с повторными неудачами ЭКО и тонким эндометрием могут быть получены позитивные результаты от проведения биопсии эндометрия в цикле, предшествующем ЭКО [54]. В рандомизированном контролируемом исследовании, которое включало 100 пациенток с повторными неудачами ЭКО, проводили биопсию эндометрия в фолликулярной и лютеиновой фазах цикла, предшествующего циклу ПЭ. Авторы сообщили о значительном увеличении частоты наступления клинической беременности (32,7% по сравнению с 13,7%) и рождаемости (22,4% по сравнению с 9,8%) у пациенток, перенесших биопсию, по сравнению с теми, кому процедура не проводилась. Точный механизм благоприятного воздействия незначительной травмы на эндометрий до конца неясен. Однако считается, что травматизация эндометрия вызывает воспалительную реакцию, вследствие чего увеличивается уровень провоспалительных цитокинов, что способствует улучшению компетентности эндометрия к имплантации [55].

Клинический опыт в области ЭКО позволяет предположить, что адекватная толщина и структура перивульварного эндометрия являются одним из необходимых требований для успешного наступления беременности. Определение диагностических маркеров тонкого эндометрия, сопровождающегося нарушением его рецептивности, способствует выявлению пациенток группы риска неудач ЭКО. Несмотря на предложенные методы лечения с целью увеличения толщины и рецептивности эндометрия, реальная эффективность этих вмешательств остается пока недоказанной, поэтому дальнейшие исследования в этом направлении являются актуальной задачей современной репродуктологии.

Литература

1. Отчеты регистра РАРЧ 2002–2011 гг. <http://www.rabr.ru>
2. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril* 2007; 87: 53–9.
3. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: A possible predictor of implantation in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989; 52: 44650.
4. Alam V, Bernardini L, Gonzales J et al. A prospective study of echographic endometrial characteristics and pregnancy rates during hormonal replacement cycles. *JARG* 1993; 10: 215–9.

5. Noyes N, Liu HC, Sultan K et al. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. *J Hum Reprod* 1995; 10 (4): 919–22.
6. Rinaldi L, Lisi F, Floccari AU et al. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy after in-vitro fertilization but not after intracytoplasmic sperm injection. *J Hum Reprod* 1996; 11 (7): 1538–41.
7. Weissman A, Gollieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1999; 71: 147–9.
8. Bassil S. Changes in endometrial thickness, thickness, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 258–63.
9. Kovacs P, Matyas S, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod* 2003; 18 (11): 2337–41.
10. Dain L, Bider D, Levron J et al. Thin endometrium in donor oocyte recipients: enigma or obstacle for implantation? *Fertil Steril* 2013; 100 (5): 1289–95.
11. Miwa I, Tamura H, Takasaki A et al. Pathophysiologic features of «thin» endometrium. *Fertil Steril* 2009; 91: 998–1004.
12. Takasaki A, Tamura H, Taketani T et al. A pilot study to prevent a thin endometrium in patients undergoing clomiphene citrate treatment. *J Ovarian Res* 2013; 6 (1): 94.
13. Esmailzadeh S, Faramarzi M. Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2007; 88: 432–7.
14. Sbarara FI, Lim J, McClamrock HD. Endometrial pattern on the day of oocyte retrieval is more predictive of implantation success than the pattern or thickness on the day of hCG administration. *JARG* 1999; 16: 523–8.
15. Sereepapong W, Suwajanakorn S, Triratnachat S et al. Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women. *Fertil Steril* 2000; 73: 287–9.
16. Isaacs JD Jr, Wells CS, Williams DB et al. Endometrial thickness is a valid monitoring parameter in cycles of ovulation induction with menotropins alone. *Fertil Steril* 1996; 65: 262–6.
17. Kuć P, Kuczyńska A, Topczewska M et al. The dynamics of endometrial growth and the triple layer appearance in three different controlled ovarian hyperstimulation protocols and their influence on IVF outcomes. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27 (11): 867–73.
18. Apparao KBC, Lovely LP, Gui Y et al. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biol Reprod* 2002; 66: 297–304.
19. O'Donnell RL, Warner P, Lee RJ et al. Physiological sex steroid replacement in premature ovarian failure: randomized crossover trial of effect on uterine volume, endometrial thickness and blood flow, compared with a standard regimen. *Hum Reprod* 2012; 27 (4): 1130–8.
20. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Amerycckx L et al. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis. *Fertil Steril* 2009; 91: 9–11.
21. Polissen F, Bambirra EA, Camargos AF. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55: 205–10.
22. Kasius JC, Broekmans FJM, Sie-Go DMDS et al. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Hum Reprod* 2012; 27: 153–8.
23. Schlaff WD, Hurst BS. Preoperative sonographic measurement of endometrial pattern predicts outcome of surgical repair in patients with severe Asberman's syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63: 410–3.
24. Le AW, Wang ZH, Yuan R et al. Association of the estrogen receptor-β gene RsaI and AluI polymorphisms with human idiopathic thin endometrium. *Genet Mol Res* 2013; 12 (4): 5978–85.
25. Godinjak Z, Bilalovic N. Estrogen and progesterone receptors in endometrium in women with unexplained infertility. *Mater Sociomed* 2014; 26 (1): 51–2.
26. Nikas G. Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice. *Hum Reprod* 1999; 2: 99–106.
27. Bentin-Ley U, Sjögren A, Nilsson L et al. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro. *Hum Reprod* 1999; 14: 515–20.
28. Quinn C, Ryan E, Claessens EA et al. The presence of pinopodes in the human endometrium does not delineate the implantation window. *Fertil Steril* 2007; 87: 1015–21.
29. Kasbida S, Sugino N, Takiguchi S et al. Regulation and role of vascular endothelial growth factor in the corpus luteum during mid-pregnancy in rats. *Biol Reprod* 2001; 64: 317–23.
30. Torry DS, Torry RJ. Angiogenesis and the expression of vascular endothelial growth factor in endometrium and placenta. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37 (1): 21–9.

31. Meduri G, Bausero P, Perrot-Appianat M. Expression of vascular endothelial growth factor receptors in the human endometrium: modulation during the menstrual cycle. *Biol Reprod* 2000; 62 (2): 439–47.
32. Natoli AK et al. Sex steroids modulate human aortic smooth muscle cell matrix protein deposition and matrix metalloproteinase expression. *Hypertension* 2005; 46: 1129–34.
33. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17: 463–516.
34. Inagaki N, Stern C, McBain J et al. Analysis of intra-uterine cytokine concentration and matrix-metalloproteinase activity in women with recurrent failed embryo transfer. *Hum Reprod* 2003; 18 (3): 608–15.
35. Mirkkin S, Arslan M, Churikov D et al. In search of candidate genes critically expressed in the human endometrium during the window of implantation. *Hum Reprod* 2005; 20: 2104–17.
36. Simon C, Bellver J, Vidal C et al. Similar endometrial development in oocyte donors treated with high- or low-dose GnRH480 antagonist compared to GnRH-agonist treatment and natural cycles. *Hum Reprod* 2005; 12: 3318–27.
37. Dxaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martxnez-Conejero JA. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril* 2011; 95: 50–60.
38. Демидов В.Н., Гус. А.И. Ультразвуковая диагностика гиперпластических и опухолевых процессов эндометрия. Под ред. В.В.Митькова, М.В.Медведева. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. В 3 т. М.: Вудар, 1997; с. 120–31.
39. Sber G, Herbert C, Maassarani G, Jacobs MH. Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Hum Reprod* 1991; 6: 232–7.
40. Lindbard A, Ravn V, Bentin-Ley U et al. Ultrasound characteristics and histological dating of the endometrium in a natural cycle in infertile women compared with fertile controls. *Fertil Steril* 2006; 86: 1344–55.
41. Puerto B, Creus M, Carmona F et al. Ultrasonography as a predictor of embryo implantation after in vitro fertilization: a controlled study. *Fertil Steril* 2003; 79: 101522.
42. Merce LT, Barco MJ, Bau S, Troyano J. Are endometrial parameters by three dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil Stril* 2008; 89: 111–7.
43. Chien LW, Au HK, Chen PL et al. Assessment of uterine receptivity by the endometrial-subendometrial blood flow distribution pattern in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002; 78: 245–51.
44. Steer CV, Williams J, Zaidi J et al. Intra-observer, interobserver, interultrasound transducer and intercycle variation in colour Doppler assessment of uterine artery impedance. *Hum Reprod* 1995; 10 (2): 479–81.
45. Goswamy R, Steptoe PC. Doppler ultrasound studies of the uterine artery in spontaneous ovarian cycles. *Hum Reprod* 1989; 3: 721–5.
46. Scholtes MC, Wladimiroff JW, van Rijen HJ, Hop WC. Uterine and ovarian flow velocity waveforms in the normal menstrual cycle: a transvaginal Doppler study. *Fertil Steril* 1989; 52 (6): 981–5.
47. Ng EH, Chan CC, Tang OS et al. The role of endometrial and subendometrial vascularity measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during frozen-thawed embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 2006; 21: 1612–7.
48. Chen MJ, Yang JH, Peng FH et al. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs. *JARG* 2006; 23: 337–42.
49. Sber G, Fisch JD. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000; 15: 806–9.
50. Hsieh YY, Tsai HD, Chang CC et al. Low-dose aspirin for infertile women with thin endometrium receiving intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *JARG* 2000; 17: 174–7.
51. Schlabs L, Jaimes Y, Blasczyk R, Figueiredo C. Granulocyte colony-stimulatory factor: a strong inhibitor of natural killer cell function. *Transfusion* 2011; 51: 293–305.
52. Tesarik J, Hazout A, Mendoza-Tesarik R et al. Beneficial effect of luteal-phase GnRH agonist administration on embryo implantation after ICSI in both GnRH agonist- and antagonist-treated ovarian stimulation cycles. *Hum Reprod* 2006; 21: 2572–9.
53. Qublab H, Amarín Z, Al-Quda M et al. Luteal phase support with GnRH-antagonist proves implantation and pregnancy rates in IVF cycles with endometrium of 7mm on day of egg retrieval. *Hum Fertil (Camb)* 2008; 11 (11): 43–7.
54. Li R, Hao G. Local injury to the endometrium: its effect on implantation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21: 236–9.
55. Narvekar SA, Gupta N, Shetty N et al. Does local endometrial injury in the nontransfer cycle improve the IVF-ET outcome in the subsequent cycle in patients with previous unsuccessful IVF? A randomized controlled pilot study. *J Hum Reprod Sci* 2010; 3: 15–9.



Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. Н. Пирогова
 Pirogov Russian National Research Medical University

X Международная (XIX Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых
 X International Pirogov Scientific Medical Conference for Students and Young Scientists



Молодежное научное общество Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета (РНИМУ) имени Н.Н.Пирогова приглашает студентов и молодых ученых до 35 лет принять участие в работе X Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции, которая состоится в Москве 19 марта 2015 года. Тезисы научных работ будут опубликованы в специальном выпуске журнала "Вестник РГМУ", имеющего аттестацию ВАК. Электронная версия журнала будет размещена на сайте конференции. Подробную информацию вы можете получить на сайте <http://pirogovka.rsmu.ru> или по электронной почте sno.rsmu@gmail.com

СЕКЦИИ КОНФЕРЕНЦИИ:

«Акушерство и гинекология»	«Медицинская психология и психиатрия»
«Внутренние болезни»	«Педиатрия и неонатология»
«Общая хирургия»	«Сердечно-сосудистая хирургия»
«Детская хирургия»	«Медицинские микробиотезисы, молекулярная биология и генетика»
«Общественное здоровье, экономика здравоохранения и гуманитарные науки»	«Медико-биологические проблемы»
«Стоматология»	«Фармация»
	«Офтальмология»

Формы участия в Конференции:

1. Только публикация тезисов
2. Публикация тезисов и устный доклад
3. Публикация тезисов и стендовый доклад (постер)

Подача тезисов до 01 января 2015 года пройти электронную регистрацию

1. Наберите в командной строке Вашего Интернет-браузера адрес <http://pirogovka.rsmu.ru>
2. Выберите раздел [Оформление заявки]->[Ваша секция]->[Регистрационная форма]
3. Заполните все поля в соответствии с подсказками и нажмите [Отправить]
4. В течение суток Вы получите подтверждение по электронной почте, что Ваши тезисы получены и направлены на рассмотрение.

ТЕЗИСЫ, ОТПРАВЛЕННЫЕ НЕ ЧЕРЕЗ САЙТ КОНФЕРЕНЦИИ ЛИБО ПОЗДНЕЕ 01.01.2015, К РАССМОТРЕНИЮ ПРИНИМАТЬСЯ НЕ БУДУТ.