

# Клинические исходы программ ЭКО с ооцитами донора при использовании технологии эндометриального скретчинга у пациенток с умеренным и экстремальным отставанием развития эндометрия

**К. В. Краснопольская**, д.м.н. проф., член-корр. РАН, зав. отделением репродуктологии  
**А. А. Федоров, к.м.н.**, научный сотрудник, врач отделения эндоскопической хирургии  
**И. Ю. Ершова**, аспирант, врач отделения репродуктологии  
**В. Р. Александрова**, аспирант, врач отделения репродуктологии

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва

## *Clinical outcomes of IVF with donor oocytes using endometrial scratching techniques in patients with moderate to extreme backlog of endometrial*

K. V. Krasnopolskaya, A. A. Fyodorov, I. U. Ershova, V. R. Aleksandrova  
Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

### Резюме

Изучалось влияние эндометриального скретчинга, выполняемого в конце первой недели монотерапии эстрогенами у пациенток-реципиентов с признаками умеренного и экстремального отставания развития эндометрия на клинические исходы программ ЭКО с использованием ооцитов донора. Определена частота наступления беременности на перенос эмбрионов (ЧНБ на ПЭ) и частота ранних репродуктивных потерь в программе ЭКО ОД у пациенток с различной толщиной эндометрия после однедельного использования эстрадиола в дозе 4 мг в сутки.

Ключевые слова: ооциты донора, тонкий эндометрий, эндометриальный скретчинг, эстрогены.

### Summary

The effect of endometrial scratching performed at the end of the first week of estrogen monotherapy in patients with signs of the recipient of moderate and extreme backwardness of endometriya on clinical outcomes of IVF-programs using a donor's oocytes. We determined the frequency of pregnancy on embryo transfer and the frequency of early reproductive losses in IVF OD in patients with different endometrial thickness after one week of estradiol use at a dose of 4 mg per day.

Key words: donor's oocytes, thin endometrium, endometrial scratching, estrogens.

В рамках проводящейся программы ЭКО с ооцитами донора (ЭКО ОД) доля пациенток ныне достигает не менее 20–25 % от числа всех женщин, которым выполняют переносы получаемых *in vitro* эмбрионов [1, 2]. Высокая потребность в выполнении ЭКО ОД в женской популяции ассоциируется с последствиями воздействия на овариальный резерв как возрастного фактора (пери- и постменопауза), так и иных причин (резекция яичников, гонадотоксичная терапия и др.), из-за которых у пациентки невозможно получать собственные ооциты, или выделяемые яйцеклетки обладают ненадлежащим качеством.

По последним данным Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), в нашей стране эффективность программ ЭКО ОД по показателю частоты наступления беременности на перенос эмбрионов (ЧНБ

ПЭ) достигает в среднем 43,8 %, что превышает на 5,3 % аналогичный показатель при выполнении стандартного ЭКО [3]. Несмотря на это обстоятельство, для больных, использующих ЭКО ОД, так же как и для всех прочих пациенток, включаемых в любые другие программы ЭКО, традиционную значимость имеет поиск резервов, улучшающих клинические исходы лечения в подгруппах больных, отстающих по показателю ЧНБ ПЭ от среднестатистических значений. Одной из таких подгрупп в общем контингенте пациенток программ ЭКО ОД являются больные с отставанием развития эндометрия, то есть с тонким эндометрием. Тонким принято обозначать эндометрий с толщиной менее 8 мм к моменту завершения фолликулярной фазы (в циклах ЭКО ОД этот момент связан с началом использования прогестерона). Значение

8 мм можно рассматривать как нижнюю границу нормы для толщины преовуляторного эндометрия потому, что у подавляющего большинства фертильных женщин в натуральных циклах ко времени завершения фолликулярной фазы толщина эндометрия колеблется в интервале именно от 8 до 12 мм [4, 5].

Выраженность степени отставания толщины преовуляторного эндометрия от нижней границы нормы может быть различной и, соответственно, это может по-разному отражаться на эффективности ЭКО. Так, имеются сообщения о том, что достоверное ухудшение результатов ЭКО имеет место лишь при экстремально низкой толщине преовуляторного эндометрия. При его умеренном отставании от нижней нормативной границы (7–8 мм) клинические исходы ЭКО оказываются такими же, как

и у женщин с нормальной толщиной эндометрия ( $\geq 8$  мм) в этот период времени [6].

Заслуживает внимания, что факт отставания развития эндометрия (определяемый по его толщине) в естественных и стимулированных циклах можно устанавливать не только в конце фолликулярной фазы, но и в ее середине [7, 8]. Что касается циклов ЭКО ОД, то в них за первые семь дней монотерапии эстрогенами (имитирующими фолликулярную фазу) толщина эндометрия у женщин-реципиентов должна возрастать до значений не менее 7 мм. То есть к концу первой недели использования эстрогенов у пациенток программ ЭКО ОД толщина эндометрия должна не отличаться от цифр, которые отмечаются к концу первой недели применения гонадотропинов в стандартных программах ЭКО или в середине фолликулярной фазы в натуральных циклах. Если к этому сроку толщина эндометрия оказывается меньшей, то это можно трактовать как отставание его развития, которое эхографически проявляется в виде тонкого эндометрия [7, 8]. Возможность ранней диагностики отставания развития эндометрия в стандартных программах ЭКО и программах ЭКО ОД имеет важное практическое значение, поскольку это позволяет начать проводить ту или иную терапию, ставящую целью увеличение толщины и (или) рецептивности преовуляторного эндометрия в том же самом цикле.

В циклах ЭКО ОД при гормональной подготовке эндометрия в случаях раннего выявления отставания развития эндометрия принято увеличивать используемую дозу эстрогенов [9, 10]. Однако интенсивная эстрогенная поддержка в случаях слишком выраженной задержки развития эндометрия, по данным ряда авторов [11], не обеспечивает соответствия достигаемой толщины эндометрия хотя бы его минимальному нормативному значению к моменту завершения фолликулярной фазы и не улучшает клинические исходы ЭКО.

Другим возможным подходом к увеличению рецептивности тонкого эндометрия является использование

технологии эндометриального скретчинга, суть которой состоит в нанесении дозированного ятрогенного повреждения внутреннего слоя матки. При таком повреждении имеет место активная секреция многочисленных ростовых факторов и цитокинов, способствующих повышению рецептивности эндометрия [12, 13]. К настоящему времени накоплено много сообщений, согласно которым применение скретчинга обеспечивает улучшение клинических исходов в программах ЭКО у пациенток с повторными неудачами имплантации, отмечаемыми на фоне нормальной толщины эндометрия [14–17]. Однако пока не было попыток использования скретчинга в программах ЭКО ОД для улучшения рецептивности тонкого эндометрия, имеющего значения толщины, указывающие на умеренное и экстремальное отставание от минимального нормативного значения, что, собственно, и определяет актуальность выполнения такого исследования.

### Материал и методы

Исследование выполнено на базе отделения репродуктологии МОНИИАГ в 2014–2016 годах. При его проведении оценивали показатели ЧНБ ПЭ и частоты репродуктивных потерь в I триместре у 166 женщин, которые были распределены в следующие группы с учетом толщины эндометрия к концу однонедельного применения эстрогенов и фактора использования или неиспользования эндометриального скретчинга при наличии тонкого эндометрия в указанный период (на восьмой день цикла):

- группа А (контроль) — 92 женщины с нормальной толщиной эндометрия;
- группа Б1 — 30 женщин с умеренно тонким эндометрием, скретчинг не выполнялся;
- группа Б2 — 22 женщины с умеренно тонким эндометрием, скретчинг выполнялся;
- группа В1 — 8 женщин с экстремально тонким эндометрием, скретчинг не выполнялся;
- группа В2 — 14 женщин с экстремально тонким эндометрием, скретчинг выполнялся.

У всех включенных в исследование женщин отслеживали результаты лечения при однократном выполнении ЭКО. Для исключения искажающего влияния на получаемые результаты эмбрионального фактора во всех случаях выполняли перенос не менее двух свежеполученных эмбрионов хорошего качества от доноров, отобранных соответственно приказу Минздрава России № 107н от 30 августа 2012 года.

Толщину эндометрия (М-эхо) оценивали по данным трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) матки. Анализировали данные, полученные при эхографической оценке М-эхо в день завершения первой недели монотерапии чистыми эстрогенами (первое контрольное измерение на восьмой день цикла) и в день начала использования прогестерона (второе контрольное измерение в день трансвагинальной пункции [ТВП] фолликулов у женщины-донора ооцитов). Тонким считали эндометрий, который не достигал при первом контрольном измерении толщины 6 мм, а при втором контрольном измерении толщины 8 мм. У женщин с тонким эндометрием уточняли степень отставания толщины эндометрия от минимального норматива, которое расценивали как умеренное или экстремальное:

- на восьмой день цикла умеренное и экстремальное отставание роста констатировали при его толщине, равной соответственно 5–6 мм и до 4 мм;
- в день начала использования прогестерона умеренное и экстремальное отставание роста констатировали при его толщине, равной соответственно 6–8 мм и до 5 мм.

Подготовку эндометрия у пациенток-реципиентов с аменореей в циклах ЭКО ОД со свежими эмбрионами выполняли по следующей схеме (начало использования эстрогенов со второго дня СЦ у донора ооцитов):

- первые шесть дней эстрогенной стимуляции назначаемая *per os* доза эстрадиола (препарат Прогинова) составляла 4 мг в сутки;
- если при УЗ-оценке состояния эндометрия на седьмой день ис-

пользования стартовой дозы эстрогенов (восьмой день цикла) его толщина достигала 7 мм и более, стимуляцию эстрогенами продолжали в той же дозе до дня ТВП у донора;

- при констатации недостаточной (менее 7 мм) толщины эндометрия к моменту завершения стартовой стимуляции суточную дозу эстрогенов пошагово (на 2 мг в сутки) увеличивали до максимального значения 12 мг, используя ее до ТВП донора;
- со дня ТВП донора до дня ПЭ назначали препараты прогестерона (Утрожестан в дозе 400 мг в сутки) и прогестерона 2,5 % по 2 мг в сутки, сохраняя прежнюю дозировку используемых эстрогенов;
- со дня ПЭ суточную дозу препаратов прогестерона и суточную дозу эстрогенов сохраняли независимо от толщины эндометрия к этому сроку. В таком режиме гормональную поддержку продолжали до дня оценки уровня  $\beta$ -чХГ (14-й день после ПЭ). У пациенток с подтвержденной биохимической беременностью аналогичную гормональную поддержку продолжали до клинического (по данным УЗИ) подтверждения беременности (28-й день после ПЭ).

У пациенток-реципиентов с сохраненной функцией яичников при использовании ЭКО ОД со свежими эмбрионами предварительно проводили синхронизацию циклов донора и реципиента с помощью оральных контрацептивов или гестагенов. Препараты донору и реципиенту назначали так, чтобы после их отмены день начала цикла у них совпадал. Последующие этапы программы ЭКО ОД со свежими эмбрионами выполняли так же, как и у пациенток с аменореей.

Процедуру эндометриального скретчинга у пациенток-реципиентов выполняли при подтверждении умеренного (группа В2) или экстремального (группа В2) отставания развития эндометрия к концу однонедельного применения эстрогенов, то есть на 7–8-й день цикла. С этой целью использовали офисную гисте-

роскопию, при проведении которой наносили микрощипцами восемь продольных царапин (каждая длиной 20 мм и глубиной 2 мм) на обеих боковых и задней поверхностях матки.

Стимуляцию яичников у женщин-доноров выполняли либо с использованием длинного протокола down-регуляции (с назначением агониста ГнРГ с 21-го дня предшествующего цикла), либо с применением короткого протокола с антагонистом ГнРГ (назначаемым в СЦ при достижении лидирующим фолликулом диаметра 12 мм). При достижении лидирующим фолликулом диаметра 18–20 мм вводили 5–10 тысяч МЕ триггера овуляции человеческого хорионического гонадотропина (чХГ), и через 34–36 часов выполняли трансвагинальную пункцию всех фолликулов диаметром более 15 мм. Выделение ооцитов, их инсеминацию, культивирование и перенос эмбрионов выполняли в соответствии с существующими стандартными рекомендациями [1].

При анализе собранного фактического материала при определении показателя ЧНБ ПЭ учитывали только клинически подтвержденную маточную беременность (МБ). Соответственно показатель частоты ранних репродуктивных потерь рассчитывали исключительно от числа зарегистрированных МБ.

Полученные результаты обрабатывали с использованием методов вариационной статистики, представленных в программе Statistica 6.0. Различия частот анализируемого признака при парных сравнениях считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

При анализе зависимости клинических исходов ЭКО от толщины эндометрия к концу однонедельного использования эстрогенов было установлено (табл. 1), что у пациенток без отклонений (группа А) и с умеренным (группа В1) отставанием развития эндометрия показатели ЧНБ ПЭ достоверно не различались ( $p = 0,994$ ), составляя соответственно 46,7 и 46,6 %. Также эти группы достоверно не различались

и по показателю репродуктивных потерь в I триместре, которые у лиц с нормальной толщиной эндометрия и с его умеренным недоразвитием составляли соответственно 16,7 и 21,4 % ( $p = 0,664$ ).

У женщин с экстремальным отставанием толщины эндометрия от минимального норматива при первом контрольном измерении (группа В1) показатель ЧНБ ПЭ составил лишь 12,5 % (всего одна клиническая беременность), что в процентном выражении было почти в четыре раза ниже, чем у женщин с нормальной толщиной эндометрия и с умеренным отставанием его развития. Эта единственная беременность у пациентки с экстремальным отставанием развития эндометрия при последующем наблюдении оказалась неразвивающейся, что означает 100-процентный уровень ранних репродуктивных потерь в группе В1.

При изучении влияния эндометриального скретчинга на клинические исходы ЭКО в приложении к больным с умеренно отстающим в развитии эндометрием было установлено (табл. 1), что по показателям ЧНБ ПЭ и частоты ранних репродуктивных потерь группы В1 и В2 достоверно не различались и при этом были сопоставимы с контрольной группой А. Из полученных данных следует, что у пациенток с умеренно тонким эндометрием фактор использования или неиспользования скретчинга никак не влиял на эффективность ЭКО, причем результаты лечения в обоих случаях оказывались фактически такими же, как и у женщин с нормальной толщиной эндометрия.

Аналогичное исследование влияния эндометриального скретчинга на результаты ЭКО у больных с экстремально тонким эндометрием показало (табл. 1), что в группе В2 в сравнении с группой В1 имело место возрастание ЧНБ ПЭ (21,4 % против 12,5 %) и снижение частоты репродуктивных потерь в I триместре (33 % против 100 %). Данные различия не были достоверными, что объясняется слишком малым числом единиц наблюдений (зарегистрированных беременностей) в группах В1

**Таблица 1**  
**Клинические исходы программ ЭКО ОД у пациенток сравнивавшихся групп**

| Сравнивавшиеся группы |                                                                    |                          | Клиническая беременность |        |            | Репродуктивные потери в I триместре |            |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|------------|-------------------------------------|------------|
| Группа                | Толщина эндометрия к концу 1-недельной монотерапии эстрогенами, мм | Использование скретчинга | Абс.                     | ЧНБ ПЭ | Р от гр. А | Процент от МБ                       | Р от гр. А |
| А контроль (n = 92)   | ≥ 7                                                                | Нет                      | 43                       | 46,7   | –          | 16,7                                | –          |
| Б1 (n = 30)           | 5–6                                                                | Нет                      | 14                       | 46,6   | 0,994      | 21,4                                | 0,664      |
| Б2 (n = 22)           | 5–6                                                                | Да                       | 10                       | 45,5   | 0,914      | 20,0                                | 0,498      |
| В1 (n = 8)            | ≤ 4                                                                | Нет                      | 1                        | 12,5   | 0,046      | 100,0                               | 0,027      |
| В2 (n = 14)           | ≤ 4                                                                | Да                       | 3                        | 21,4   | 0,066      | 33,3                                | 0,476      |

**Таблица 2**  
**Частота задержки развития эндометрия к моменту начала использования прогестерона у пациенток с тонким эндометрием, диагностированным к концу однедельной монотерапии эстрогенами**

| Сравнивавшиеся группы | Пациентки с сохранением отставания толщины эндометрия от минимального норматива в день начала использования прогестерона |                  |       |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------|
|                       | Абс.                                                                                                                     | Процент в группе | Р     |
| Б1                    | 26                                                                                                                       | 86,7             | 0,633 |
| Б2                    | 18                                                                                                                       | 81,8             |       |
| В1                    | 8                                                                                                                        | 100,0            | 1,000 |
| В2                    | 14                                                                                                                       | 100,0            |       |

и В2. Тем не менее заметная процентная разница между анализируемыми показателями в этих группах указывает на вполне определенную тенденцию к улучшению клинических исходов ЭКО при выполнении скретчинга у пациенток с экстремально тонким эндометрием.

При изучении влияния интенсивной эстрогенной поддержки на процесс роста эндометрия в имитируемой фолликулярной фазе было установлено (табл. 2), что к моменту второго контрольного измерения, то есть к началу использования прогестерона в группах Б1 и Б2 доля лиц с умеренно тонким эндометрием (6–8 мм) сохранялась на уровне 86,7 и 81,8 % соответственно. В группах В1 и В2 все 100 % наблюдаемых ко дню назначения прогестерона сохраняли признак экстремально тонкого эндометрия (до 5 мм). Из полученных данных следует, что прием высоких доз эстрадиола способен обеспечить возрастание толщины эндометрия до нормативных значений к моменту начала использования прогестерона лишь у очень небольшого процента больных с умеренно тонким эндо-

метрием в конце однедельного использования эстрогенов в стартовой дозировке. У пациенток с экстремальным отставанием развития эндометрия, подтвержденным после первых семи дней применения эстрадиола, последующее увеличение его суточной дозы не только не обеспечивало возрастания толщины эндометрия до 8 мм и более (до нормы), но даже до 6–8 мм, то есть до уровня умеренного отставания от нижней нормативной границы.

### Обсуждение

Полученные нами данные указывают на то, что представляется неоправданным рассматривать всех пациенток с тонким эндометрием в середине и конце фолликулярной фазы как единый контингент при анализе зависимости клинических исходов ЭКО от толщины преовуляторного эндометрия, как это практикуется многими исследователями. Очевидно, что среди всех больных с тонким эндометрием следует выделять группы женщин с умеренно тонким и экстремально тонким эндометрием, поскольку эф-

фективность ЭКО зависит от того, насколько именно отстает от нижней нормативной границы толщина пролиферирующего функционального слоя матки. Здесь можно еще раз напомнить, что нижней границей нормы для толщины пролиферирующего эндометрия являются значения, равные 6–7 мм в середине фолликулярной фазы [7] и 8 мм в преовуляторном периоде [4, 5]. В циклах ЭКО ОД середине фолликулярной фазы, имитируемой у женщин-реципиентов с помощью экзогенных эстрогенов, соответствует момент завершения однедельной монотерапии эстрадиолом.

Как позволяют заключить наши наблюдения, в программе ЭКО ОД достоверное ухудшение результатов ЭКО по показателям ЧНБ ПЭ и частоты ранних репродуктивных потерь имеет место лишь у женщин с экстремально тонким эндометрием к концу однедельного приема препаратов эстрогенов. У пациенток с определяемым в эти же сроки умеренно тонким эндометрием клинические исходы ЭКО не ухудшаются, то есть оказываются такими же, как и у женщин с нормальной толщиной эндометрия.

Дополнительное выполнение эндометриального скретчинга у больных с умеренно тонким эндометрием в сравнении с такими же пациентками, не использовавшими скретчинг, не улучшало клинических исходов ЭКО по определявшимся показателям, которые в том и другом случае оказывались такими же, как у женщин без признаков отставания развития эндометрия. Это наблюдение указывает на то, что эндометриальный скретчинг не влияет на рецептивность умеренно

тонкого эндометрия, которая исходно является фактически такой же, как у женщин без признаков задержки развития эндометрия.

Иная картина имела место у пациенток с экстремально тонким эндометрием. Выполнение эндометриального скретчинга у таких больных в сравнении с женщинами с аналогичным состоянием эндометрия, не использовавшими эту технологию, сопровождалось почти двухкратным возрастанием ЧНБ ПЭ и трехкратным снижением репродуктивных потерь в I триместре. Тем не менее достигнутые благодаря процедуре скретчинга показатели эффективности ЭКО в процентном выражении все же заметно уступали результатам, наблюдаемым у женщин с нормальной толщиной эндометрия. Из этих результатов следует, что при экстремальной задержке развития эндометрия использование технологии скретчинга в состоянии улучшить эндометриальную рецептивность, хотя и не может восстановить ее до уровня, наблюдаемого у женщин с нормальной толщиной эндометрия.

Отдельно следует рассмотреть значимость интенсивной эстрогенной поддержки у пациенток с экстремально тонким эндометрием к моменту завершения однонедельной монотерапии со стартовой дозой эстрадиола, составлявшей 4 мг в сутки. У таких больных последующее увеличение суточной дозы эстрадиола (до максимум 12 мг в сутки) ко дню начала использования прогестерона не обеспечивало возрастания толщины эндометрия не только до нижней границы норматива, но даже до уровня, соответствующего умеренно тонкому эндометрию. Эти данные подтверждают сообщения специалистов [11], а также наши собственные более ранние наблюдения [8], констатирующие безрезультатность попыток наращивания толщины экстремально тонкого эндометрия путем увеличения применяемой дозы эстрогенов. При этом клинические исходы ЭКО ОД у больных с выраженным отставанием развития эндометрия характеризовались крайне незначительной вероятностью наступления беременности и еще более низкой (фактически нулевой) возможностью ее успешного вынашивания. Однако,

как отмечено выше, ситуация изменялась в лучшую сторону, если у таких больных выполнялся эндометриальный скретчинг. Сопоставляя эти данные, можно заключить, что для увеличения рецептивности экстремально тонкого эндометрия достаточно выполнять скретчинг на фоне продолжающегося применения эстрогенов в стартовой дозировке.

## Выводы

1. В программах ЭКО ОД достоверное ухудшение результатов лечения по показателям ЧНБ ПЭ и частоте ранних репродуктивных потерь отмечается только у пациенток с экстремальным, но и с умеренным отставанием толщины пролиферирующего эндометрия от норматива, определяемого при завершении однонедельного использования эстрадиола в стартовой дозировке 4 мг в сутки.
2. Выполнение скретчинга у женщин с экстремально тонким эндометрием обеспечивает улучшение его рецептивных свойств, что проявляется у данного контингента больных в почти двухкратном возрастании ЧНБ ПЭ и трехкратном сокращении ранних репродуктивных потерь.
3. При гормональной подготовке женщин-реципиентов с экстремально тонким эндометрием увеличение суточной дозы эстрогенов в дополнение к скретчингу представляется излишним, поскольку сама по себе интенсивная эстрогенная поддержка не приводит к восстановлению нормальных значений толщины эндометрия и не оказывает никакого влияния на клинические исходы в программах ЭКО ОД.

## Список литературы

1. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Диагностические и терапевтические программы с использованием методов восстановления естественной фертильности и вспомогательных репродуктивных технологий: руководство. Под ред. Краснополской К. В., Назаренко Т. А. М.: ГЭОТАР-Медиа 2013.
2. Ginsburg E. S., Racowsky C. (eds). In *Vitro Fertilization: A comprehensive guide*. New York: Springer + BusinessMedia. — New York; 2012.
3. Корсак В. С., Смирнова А. А., Шурыгина О. В. ВРТ в России. Отчет за 2013 год. Проблемы репродукции. 2015; 21 (6): 17–19.

4. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. Под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова, Л. Н. Кузминой. М.: Медицинское информационное агентство; 2005. 373–384.
5. Gardner D. K. *In vitro fertilization: a practical approach*. New York — London: Inform. Healthcare USA, Inc.; 2007.
6. Kasius A., Smit J. G., Torrance H. L. et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*. 2014; 20 (4): 530–541. doi.org/10.1093/humupd/dmu011.
7. Wiser Amir, Baum Micha, Hourwitz Ariel H. et al. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology. *Fertil. Steril.* 2007; 87 (4): 799–804. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.002.
8. Краснополская К. В., Назаренко Т. А., Левиашвили М. М., Ершова И. Ю. Клинические исходы программ ЭКО у пациенток с ультразвуковыми признаками «тонкого» эндометрия и влияние на его рецептивность интенсивной поддержки эстрогенами. // Проблемы репродукции. — 2016. — Т. 22. — № 3. — с. 57–62. doi: 10.17116/repro201622357-62.
9. Chen M. J., Yang J. H., Peng F. H. et al. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization program. // *J. Ass. Reprod. Genet.* 2006; 23 (7): 337–342. doi.org/10.1007/s10815-006-9053-1.
10. Paulson R. J. Hormonal induction of endometrial receptivity. // *Fertil. Steril.* 2011; 96 (3): 530–535. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.1097.
11. Demir B., Dilbaz S., Cinar O. et al. Estradiol supplementation in intracytoplasmic sperm injection cycles with thin endometrium. // *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 29 (1): 42–45. doi.org/10.3109/09513590.2012.705381.
12. Almog B., Shalom-Paz E., Dufort D., Tulandi T. Promoting implantation by local injury to the endometrium. *Fertil. Steril.* 2010; 94 (6): 2026–2029. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.12.075.
13. Granot I., Gnainsky Y., Dekel N. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome. *Reproduction*. 2012; 144 (6): 661–668. doi.org/10.1530/rep-12-0217.
14. Potdar N., Mason-Birks S., Elson C. J. et al. Endometrial injury for recurrent implantation failure: how robust is the evidence? *Reprod. Bio Med. Online*. 2012; 25 (6): 561–571. doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.08.005.
15. Shohayeb A., El-Khayat W. Does a single endometrial biopsy regimen (S-EBR) improve ICSI outcome in patients with repeated implantation failure? A randomised controlled trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012; 164 (2): 176–179. doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.06.029.
16. Huang S. Y., Wang C. J., Soong Y. K. et al. Site-specific endometrial injury improves implantation and pregnancy in patients with repeated implantation failures. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011; 9 (1): 140. doi.org/10.1186/1477-7827-9-140.
17. Nossair W., El Behery M., Farag M. Endometrial scratch-suction and implantation failure. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014; 4 (5): 217–227. doi.org/10.4236/ojog.2014.45036.

