

Новый взгляд на проблему «тонкого» эндометрия

З.А. Абусуева¹, К.Л. Сейдалиева¹, Н.А. Стефанын¹, С.З. Алиева¹, А.А. Алиева¹, М.А. Исаев¹, Н.А. Алиева¹

¹ФБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 367005, г.Махачкала, пл.Ленина 1

Реферат. Введение. «Тонкий» эндометрий определяется как толщина эндометрия менее 7 мм в середине лютеиновой фазы. Толщина эндометрия <7 мм ассоциирована с бесплодием и с отрицательными результатами вспомогательных репродуктивных технологий. Согласно данным научных публикаций, до 67% неудачных имплантаций в программах вспомогательных репродуктивных технологий обусловлены нарушением рецептивности эндометрия, которая напрямую коррелирует с его морфофункциональными характеристиками, включая толщину. **Цель.** Анализ литературы, изучение современных методик лечения «тонкого» эндометрия и обобщение всех имеющихся данных по данной проблеме. **Материалы и методы.** Был произведен поиск исследований по российским и международным базам данных с 2005 по 2025 год. **Результаты и их обсуждение.** Представлен анализ литературы, включающий систематические обзоры и рандомизированные клинические исследования, изучающие методики коррекции толщины эндометрия у пациенток с «тонким» эндометрием. Основные терапевтические стратегии лечения «тонкого» эндометрия: медикаментозная гормональная терапия, медикаментозная вазоактивная терапия, использование стволовых клеток, аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста и смеси углекислого газа и азота. **Выводы.** На данный момент разработано огромное количество методик лечения «тонкого» эндометрия, однако вопрос об их эффективности останется всё еще открытым и в мировой практике продолжается поиск путей для эффективного лечения данной патологии.

Ключевые слова: «тонкий» эндометрий, стволовые клетки, аутологичная плазма, обогащенной тромбоцитами, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста, тамоксифен, силденафил.

Для цитирования: Абусуева З.А., Сейдалиева К.Л., Стефанын Н.А., [и др.]. Новый взгляд на проблему «тонкого» эндометрия // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 3. – С. 98–105.

DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(3).98-105.

Rethinking the problem of “thin” endometrium

Zukhra A. Abusueva¹, Kira L. Seydalieva¹, Natella A. Stefanyan¹, Svetlana Z. Aliyeva¹, Abidat A. Aliyeva¹, Magomed A. Isaev¹, Nuriyana A. Aliyeva¹

¹Dagestan State Medical University, 1 Lenin Sq., 367005 Makhachkala, Russia

Abstract. Introduction: “Thin” endometrium is defined as an endometrial thickness of less than 7 mm in the mid-luteal phase. Endometrial thickness <7 mm is associated with infertility and negative outcomes in assisted reproductive technologies (ART). According to scientific publications, up to 67% of failed implantations in ART programs are due to impaired endometrial receptivity, which directly correlates with its morpho-functional characteristics, including thickness. **Aim.** To review the literature, analyze modern treatment methods of “thin” endometrium, and summarize available data on this issue. **Materials and Methods.** A search of studies was conducted in Russian and international databases covering the period from 2005 to 2025. **Results and Discussion.** The literature analysis included systematic reviews and randomized clinical trials investigating methods to improve endometrial thickness in patients with “thin” endometrium. The main therapeutic strategies for treating “thin” endometrium include hormonal therapy (e.g., estrogen, tamoxifen), vasoactive drug therapy, stem cell therapy, autologous platelet-rich plasma, granulocyte colony-stimulating factor, and mixtures of carbon dioxide and nitrogen. **Conclusions.** Currently, a wide range of treatment methods for “thin” endometrium have been developed; however, the question of their efficacy remains open. The global medical community continues to search for effective approaches to treat this pathology.

Keywords: thin endometrium, stem cells, autologous plasma, platelet-rich plasma, granulocyte colony-stimulating factor, tamoxifen, sildenafil.

For citation: Abusueva, Z.A.; Seydalieva, K.L.; Stefanyan, N.A.; et al. Rethinking the problem of “thin” endometrium. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2025, 18 (3), 98-105. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(3).98-105.

Введение. Имплантация эмбриона зависит от двух основных факторов: восприимчивости эндометрия и развития эмбриона. Восприимчивость эндометрия – это способность эмбриона к контакту и последующему имплантированию в эндометрий. Имплантация эмбриона осуществляется в так называемый период «окна имплантации», который соот-

ветствует 20-24 дням нормального менструального цикла или 5-10 дням после овуляции. Именно в этот период вероятность инвазии эмбриона в эндометрий наивысшая [1,2].

Ультразвуковая диагностика служит основным методом определения толщины эндометрия, которая является важным прогностическим критерием

его рецептивности и успешности имплантации эмбриона. Несмотря на отсутствие единого консенсуса, большинство экспертов определяют «тонкий» эндометрий при его толщине менее 7 мм в периовуляторный период [3].

Клинические исследования демонстрируют, что снижение толщины эндометриального слоя до 7 мм и менее ассоциировано с уменьшением частоты наступления беременности, снижением эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и повышением риска ранних репродуктивных потерь.

Согласно данным научных публикаций, до 67% неудачных имплантаций в программах ВРТ обусловлены нарушением рецептивности эндометрия, которая напрямую коррелирует с его морфофункциональными характеристиками, включая толщину [4,5].

Распространенность гипопластичных изменений эндометрия имеет четкую возрастную зависимость: пик заболеваемости отмечается среди пациенток старше 40 лет (до 30% случаев) [6]. В структуре женского бесплодия данная патология составляет около 5% [7].

Учитывая негативное влияние «тонкого» эндометрия на частоту имплантации и риск самопроизвольного прерывания беременности, разработка эффективных методов коррекции этого состояния остается приоритетным направлением репродуктивной медицины.

В клинической практике применяются различные стратегии, направленные на: стимуляцию пролиферации эндометрия, улучшение его васкуляризации, повышение рецептивности.

В данном обзоре представлен анализ существующих методик, включая инновационные и традиционные способы восстановления морфофункционального состояния эндометрия.

Цель исследования. Проведение систематического анализа литературных данных с последующим обобщением информации о современных методах диагностики «тонкого» эндометрия, эффективных терапевтических стратегиях и перспективных направлениях в лечении данной патологии.

Материалы и методы. Был произведен поиск по российским и международным базам данных: PubMed, SCOPUS, Google scholar, Lancet, КиберЛенинка, РИНЦ, Библиотека Кокрейна, по ключевым словам: «тонкий» эндометрий, аутологичная плазма, обогащенной тромбоцитами, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста, тамоксифен, силденафил, стволовые клетки, эстрогенотерпия соматотропин, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, антиоксиданты, низкочастотная ультразвуковая терапия, смесь углекислого газа и кислорода. Рассматривались исследования с 2005 по 2025 год.

Результаты и их обсуждение.

Медикаментозная терапия. Гормональная терапия.

Эстрогенотерапия. В фолликулярную фазу цикла наблюдается физиологическое увеличение выработки эстрогена, который связывается с эстрагеновыми рецепторами и стимулирует пролиферацию и регенерацию эндометриальных клеток (ЭК) [8].

Эстроген способен влиять на имплантацию через эстрагеновые рецепторы и через цитокины, например, IL-6. Было выявлено, что уровень эстрадиола до 1000 пг/мл коррелирует с ростом ЭК, однако значимой корреляции между ростом эндометрия и уровнем эстрадиола выше 1000 пг/мл выявлено не было [9]. Физиологические дозировки эстрогена зачастую неэффективны, так как преимущественно пациентки с ТЭ имеют недостаточное количество эстрогеновых рецепторов либо наблюдается их дисфункция [10]. Пероральный прием препаратов эстрогена самый удобный, но при трансвагинальном приеме наблюдается наивысшая концентрация препарата и скорость пролиферации эндометрия [11]. Учитывая возможность побочных эффектов, эндометрий следует «защищать» приемом прогестинов, за исключением случаев, когда они противопоказаны. Роль эстрогенов в пролиферации эндометрия остается спорной, а способы введения и дозировки требуют дальнейшего изучения.

Соматотропин. Соматотропин (СТГ), известный как гормон роста, представляет собой полипептидное соединение, синтезируемое передней долей гипофиза. Молекулы-рецепторы к этому гормону широко распространены в различных тканях организма, включая эндометриальный слой матки [12]. Физиологическое действие СТГ в эндометрии реализуется через несколько механизмов – это усиление васкуляризации тканей, активация транскрипции генов, стимуляция синтеза специфических белков и индукция продукции инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) [13].

Клинические исследования подтверждают, что применение рекомбинантного соматотропина в программах вспомогательных репродуктивных технологий увеличивает частоту успешной имплантации на 15-20%, повышает вероятность наступления клинической беременности, способствует улучшению морфологических характеристик эндометрия [14].

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (АГнРГ) – это препараты первой линии при ВРТ. Препараты этого ряда связываются с рецепторами ГнРГ, локализованными в гипофизе, и способствуют выделению лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, которые, в свою очередь, приводят к «всплеску» эстрогена в крови и стимулируют выработку цитокинов, способствующих имплантации.

Особенно эффективны препараты данного ряда при сочетании с приемом заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [15]. Таким образом, повышается толерантность эндометрия и вероятность возникновения беременности.

Тамоксифен. Тамоксифен – это селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, который одновременно обладает и антиэстрогенным эффектом, и эстрогеноподобным. Характер действия зависит от органов-мишеней: используется как противоопухолевый препарат при опухолях молочной железы, но одновременно с этим приводит к гиперплазии эндометрия. В ходе исследований было выявлено, что комбинация тамоксифена и ЗГТ приводила к большему повышению толщины

эндометрия, чем изолированный прием ЗГТ. Однако статистически значимых различий в клинических исходах беременности выявлено не было [16,17].

В исследовании, проведенном Sharma S. и соавторами, был проведен сравнительный анализ эффективности различных фармакологических подходов у пациенток с гипоплазией эндометрия. Согласно полученным данным, терапевтические схемы с применением гонадотропинов и тамоксифена демонстрировали сопоставимые результаты по частоте успешной имплантации (15% и 17% соответственно). В то же время, использование кломифена цитрата ассоциировалось с достоверно более низкими показателями эффективности (4%) [18].

Полученные результаты позволяют сделать вывод о неоднозначной терапевтической ценности кломифена цитрата в коррекции гипопластических изменений эндометрия. При этом комбинация гонадотропных препаратов с тамоксифеном представляется более перспективным направлением фармакотерапии данного состояния.

Повышение кровотока эндометрия.

Аспирин. Ацетилсалициловая кислота – это ингибитор циклооксигеназы, который способен снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний. Данный препарат не способен напрямую воздействовать на эндометрий. Однако, при его применении улучшается перфузия и морфология эндометрия и повышается частота возникновения беременностей. Было проведено рандомизированное исследование среди пациенток с толщиной эндометрия <8мм, воспользовавшихся ВРТ, в ходе которого было выявлено, что прием аспирина увеличил частоту наступления беременности и улучшил состояние эндометрия [19]. Другое исследование выявило, что приём аспирина способствовал росту толщины и восстановлению морфоструктуры эндометрия путём адгезиолиза матки [20].

Цитрат силденафила. Цитрат силденафила представляет собой ингибитор фосфодиэстеразы-5, который способен усиливать сосудорасширяющее действие оксида азота на стенку сосудов. Сочетанная терапия силденафила и эстрогенов приводит к эстрогензависимой пролиферации эндометрия. По одной из версий истончение эндометрия может быть вызвано высоким сопротивлением в маточных артериях, а вагинальное введение силденафила может нормализовать ток крови, увеличить толщину эндометрия и вероятность возникновения беременности [20]. Для доказательства эффективности силденафила было проведено рандомизированное исследование, в ходе которого было выявлено, что у женщин, получавших силденафила цитрат, количество биохимических беременностей было в два раза больше, чем у женщин, получавших плацебо. Эта разница была и клинически, и статистически значимой [21,22].

Ботулинический токсин А. Ботулинический токсин А – вещество, активно используемое в рамках пластической хирургии. За последние годы спектр использования ботулинического токсина значительно возрос. Его используют для лечения косоглазия, болевого синдрома, мигрени, бруксизма

и при мышечной спастичности. Кроме того, существуют данные, согласно которым он усиливает ангиогенез клеток эндотелия [23]. Были проведены эксперименты на животных с внутриматочным введением ботулинического токсина А. В ходе исследования были сделаны следующие выводы: ботулинический токсин А усиливает ангиогенез за счет влияния на IGFBP3 и улучшает состояние эндометрия, повышая его толерантность. Эти данные позволяют рассматривать ботулинический токсин А как потенциальную терапевтическую стратегию при лечении «тонкого» эндометрия [24]. Однако, данная теория нуждается в подкреплении клиническими испытаниями и исследованиями.

Витамин Е. Витамин Е – это один из четырех жирорастворимых витаминов. Продуктом его распада является токоферол, который способен повысить уровень эндогенного эстрогена и повысить фертильность. Токоферол является естественным антиоксидантом, который препятствует образованию активных форм кислорода и радикалов во время окислительных процессов. Витамин Е также способен ограничивать повреждение хромосом, вызываемое активными формами кислорода и свободными радикалами, что способствует формированию здорового потомства. В рамках ретроспективного исследования пациенткам с неудачами после ЭКО и с толщиной эндометрия <7 мм было проведено лечение витамином Е и пентоксифиллином. Применение комплексного подхода продемонстрировало значительное улучшение морфометрических показателей эндометрия, включая увеличение его толщины и объема. Особый интерес представляет пентоксифиллин – препарат с выраженными антиоксидантными свойствами, который также оказывает вазодилатирующее действие, способствуя усилению периферического кровообращения в эндометриальной ткани [25,26].

Низкочастотная ультразвуковая кавитация.

Среди современных методов коррекции эндометриальной недостаточности особое место занимает технология низкочастотной ультразвуковой кавитации. Данный метод основан на способности ультразвуковых волн определенной частоты модулировать биологические процессы в тканях [3].

В рамках специального исследования была проведена оценка уровня $\alpha 2$ -микроглобулина фертильности у пациенток с анамнезом неразвивающейся беременности. Важно отметить, что данное состояние часто сопровождается развитием хронического воспалительного процесса и последующим нарушением морфофункционального состояния эндометрия. Комплексное лечение с применением кавитационного орошения матки приводит к значительному увеличению уровня $\alpha 2$ -микроглобулина фертильности и к нормализации морфофункционального состояния эндометрия, которое оценивалось посредством УЗИ [3,27].

Кроме того, применение комплексного лечения, включающее в себя низкочастотное ультразвуковое воздействие у женщин с хроническим эндометритом, который является самой частой причиной невынашивания беременности и «тонкого» эндометрия,

продemonстрировало свою эффективность в 59% случаев [28,29].

Применение комплексного протокола, включающего орошение хлоргексидина биглюконата (1 курс) и цитохрома С (2 курса) в сочетании с гормональной терапией, продемонстрировало следующие результаты: достоверное увеличение толщины эндометрия у 87,5% пациенток, повышение уровня $\alpha 2$ -микроглобулина фертильности (по данным исследования [30]).

Метод ультразвуковой кавитации характеризуется следующими терапевтическими эффектами: восстановление морфофункциональных характеристик эндометрия, улучшение рецептивных свойств слизистой оболочки матки и снижение частоты неудачных попыток ЭКО.

Преимущества технологии ультразвукового орошения заключается в том, что оказывает локальное воздействие на эндометриальную ткань, снижает медикаментозную нагрузку и сокращение продолжительности лечения в 2-3 раза [31-33].

Стволовые клетки в регенеративной медицине

Современные подходы к восстановлению эндометрия включают применение стволовых клеток, обладающих уникальными свойствами – это способность к дифференцировке, регенеративный потенциал и замещение поврежденных клеточных элементов. Наибольшее клиническое применение нашли мезенхимальные стволовые клетки и гемопоэтические стволовые клетки. Эти клеточные популяции служат источником для формирования различных клеточных линий в пределах одной ткани [34].

Мезенхимальные стволовые клетки. Мезенхимальные стволовые клетки – это наиболее изученный тип стволовых клеток, которые способны к мультилинейной дифференцировке. Мезенхимальные стволовые клетки можно получить из различных источников: из костного мозга, подкожной жировой клетчатки, пуповины, эндометрия и из менструальных тканей.

Ряд исследований подтвердило положительное влияние мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного мозга, на пролиферацию эпителиальных железистых клеток и, следовательно, на толщину эндометрия. Были проведены эксперименты на крысах, которым подсаживали мезенхимальные стволовые клетки, полученные из костного мозга, в ходе эксперимента было выявлено восстановление нормальной структуры эндометрия, уменьшение площади фиброза и улучшение фертильности [35,36].

Патель и др. сообщили о весьма примечательном случае, когда у пациентки после нескольких курсов гормональной терапии толщина эндометрия была недостаточной и циклы ЭКО не завершались успехом, но впоследствии этой пациентке была назначена терапия мезенхимальными стволовыми клетками. Терапия включала в себя инъекции мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного мозга, в маточную артерию под контролем интервенционной радиологии. После инъекций бы-

ла назначена заместительная гормональная терапия на 3 месяца с последующим ЭКО. Результатом лечения стала беременность и рождение здорового ребенка [37].

Впоследствии подобное лечение было проведено на небольшой выборке женщин. Во всех случаях наблюдалось значимое улучшение состояния эндометрия. Однако для данной методики необходима предварительная биопсия, последующая сортировка клеток и помощь интервенционной радиологии, что делает данную методику весьма дорогой. Кроме того, способность к дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток из костного мозга зависит от возраста пациенток [38]. Эти факторы ограничивают использование данной методики.

Терапия стволовыми клеткам из пуповинной ткани. Стволовые клетки из пуповинной ткани довольно легко культивируются и данные клетки способны к разноплановой дифференцировке, имеют короткий цикл пролиферации и низкую иммуногенность, из-за этих факторов они активно используются в трансплантологии. Были проведены исследования на мышах, которые доказали эффективность данной методики [39]. Так же были исследования и на людях, в ходе которых было выявлено, что стволовые клетки из пуповинной ткани способствуют пролиферации эндотелиальных клеток, активируют противовоспалительные и подавляют провоспалительные факторы, подавляют избыточный фиброз и способствуют восстановлению структуры и функций матки [40]. Однако, клиническое применение данной методики остается спорным из-за аллогенности материала.

Эмбриональные стволовые клетки. Эмбриональные стволовые клетки – это плюрипотентные клетки, которые обладают наиболее широким спектром дифференцировки. Данные по применению эмбриональных стволовых клеток разнятся. Ряд исследований продемонстрировал восстановление поврежденного эндометрия и рост его толщины. Другие исследования продемонстрировали образование опухолевидных наростов (состоящих из жира, хрящей и других тканей) в матках мышей, которым проводили терапию с использованием эмбриональных стволовых клеток [41,42]. Данный факт ограничивает использование эмбриональных стволовых клеток в стратегии терапии «тонкого» эндометрия у женщин.

Современные исследования подтверждают значительный потенциал применения стволовых клеток в регенеративной медицине, однако данная методика имеет ряд существенных ограничений, связанных с техническими сложностями, с инвазивностью процедуры забора биоматериала и длительностью, и затратностью процесса культивирования клеток. Данный способ имеет следующие потенциальные риски: возможность иммунологического отторжения, риск неконтролируемой дифференцировки с образованием тератом, потенциальная онкологическая опасность.

Терапевтический потенциал гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF). Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

роста участвует в росте и формировании фолликул, в процессе овуляции и беременности и выполняет регуляторную функцию в обменных процессах между материнским организмом и эмбрионом. Исследования на мышах продемонстрировали повышение толерантности эндометрия, его неоваскуляризации и пролиферацию при использовании колониестимулирующего фактора роста. Были проведены исследования и на людях, но с небольшими выборками [43,44].

В исследование Глейхера было включено 4 женщины, после использования данной методики у всех наблюдалось увеличение толщины эндометрия >7 мм и наступление беременности. По проведенным ранее исследованиям можно сделать вывод, что гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста положительно влияет на состояние эндометрия. Однако исследования с этим препаратом проводились на небольших выборках людей и требуются масштабные рандомизированные исследования для подтверждения данной терапевтической стратегии [45].

Аутологичная плазма, богатая тромбоцитами. Аутологичная плазма, богатая тромбоцитами, представляет собой плазму крови, в котором содержание тромбоцитов в 4-5 раз выше. Получают ее путём центрифугирования крови. Данная методика используется еще с 70-ых годов прошлого века в пластической хирургии, дерматологии, трихологии, однако ее использование в акушерстве и гинекологии находится в зачаточном состоянии. Аутологичная плазма, богатая тромбоцитами, играет важную роль в процессах дифференцировки, пролиферации и регенерации, так как содержит факторы роста – VEGF, TGF, EGF, PDGF и другие. Факторы роста способствуют неоваскуляризации и повышению толерантности эндометрия, об этом можно судить по повышению Ноха-1 – основной маркер толерантности эндометрия. Существуют различные способы введения препарата: инъекции через маточный катетер, введение в эндометрий через эндоскопическую иглу под контролем гистероскопической визуализации, капельные инъекции в узлы эндометрия под контролем гистероскопии [46,47]. Результаты когортного исследования продемонстрировали, что внутриматочная инъекция аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, с помощью катетера на 10 день менструального цикла или цикла ЗГТ эффективна для повышения частоты имплантации [48]. Роль аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении «тонкого» эндометрия становится всё более значимой и активно проводятся исследования, доказывающие положительное влияние данного терапевтического метода лечения.

Смесь углекислого газа и азота. Новый подход к терапии гипопластичного эндометрия разработан в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова. Специалистами научного центра была предложена инновационная методика локального воздействия на эндометрий с применением газовой смеси, состоящей из диоксида углерода и молекулярного азота. Данный подход демонстрирует выраженное положительное влияние

на васкуляризацию и пролиферацию эндометриальной ткани.

Механизм терапевтического действия сводится к следующим факторам: диоксид углерода вызывает дилатацию сосудов, что приводит к улучшению перфузии эндометрия, активации кислородного обмена в тканях и стимуляции регенеративных процессов, а молекулярный азот, являясь физиологически значимым элементом поддерживает оптимальное парциальное давление в тканях и участвует в клеточном метаболизме [49].

В многоцентровом исследовании с участием 420 пациенток, рефрактерных к стандартным методам терапии, было установлено: достоверное увеличение толщины как базального, так и функционального слоев эндометрия и статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой [50].

Выводы. Рецептивные свойства эндометриальной ткани играют ключевую роль в процессах имплантации и дальнейшего гестационного развития. Гипоплазия эндометрия создает существенные препятствия для успешной инвазии бластоцисты и снижает эффективность программ вспомогательной репродукции.

Несмотря на существующий арсенал терапевтических методик, проблема лечения гипопластичных состояний эндометрия остается актуальной. Современные исследования продолжают поиск оптимальных способов коррекции данной патологии, что подтверждает необходимость дальнейших научных изысканий в этом направлении.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мирзаева Д.М., Абусуева З.А. Способ реабилитации пациенток с «тонким» эндометрием после неудач ЭКО. Патент № 2792572С1. 22.03.2023г. [Mirzaeva DM, Abusueva ZA. Sposob reabilitacii pacientok s «tonkim» endometriem posle neudach EKO [Method of rehabilitation of patients with "thin" endometrium after IVF failures]. Patent № 2792572S1 ot 22/03/2023 goda [Patent № 2792572C1 from 22/03/2023g]. 2023. [(in Russ.)]. Режим доступа [URL]: <https://patenton.ru/patent/RU2792572C1?ysclid=mbhmfledyv184962695>
2. Bulletti FM, Sciorio RA, Conforti AE, et. al. Causes of embryo implantation failure: A systematic review and metaanalysis of procedures to increase embryo implantation potential. Front Endocrinol (Lausanne). 2025 Feb 14; 15: 1429193. DOI: 10.3389/fendo.2024.1429193
3. Омарпашаева М.И., Дикке Г.Б., Абусуева З.А., Хашаева Т.Х.-М. Восстановление рецептивности эндометрия у женщин после несостоявшегося выкидыша // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 1. – С.109-116. [Omarpashaeva MI, Dikke GB, Abusueva ZA, Khashaeva THM. Vosstanovlenie receptivnosti endometriya u zhenshchin posle nesostoyavshegosya vykidysya

- [Restoration of endometrial receptivity in women after a failed miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2019; 1: 109-116 (in Russ) DOI: 10.18565/aig.2019.1.109-116
4. Shu JX, Liu XE, Li RM. Editorial: Impaired receptivity of thin endometrium: the mechanism, hormone intervention and strategies. *Frontiers in endocrinology*. 2024; 15: 1432284. DOI: 10.3389/fendo.2024.1432284
 5. Ata BA, Mathyk BC, Telek SE, et al. Walking on thin endometrium. *Current opinion in obstetrics gynecology*. 2024; 36(3): 186–191. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000948
 6. Zheng YA, Chen BJ, Dai JM, et al. Thin endometrium is associated with higher risks of preterm birth and low birth weight after frozen single blastocyst transfer. *Frontiers in endocrinology*. 2022; 13: 1040140. DOI: 10.3389/fendo.2022.1040140
 7. Zhao JC, Zhang TS, Li Yu. The influence of the thickness and structure of the endometrium measured by ultrasound on the outcome of pregnancy during IVF-ET cycles. *Reproductive biology and endocrinology*. 2012; 10: 100. DOI: 10.1186/1477-7827-10-100
 8. Vartanyan EK, Tsaturova KA, Devyatova EB. Thin endometrium problem in IVF programs. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2022; 36 (suppl 1): 24–27. DOI: 10.1080/09513590.2020.1816724
 9. Wang YB, Tang ZA, Teng XN. New advances in the treatment of thin endometrium. *Frontiers in endocrinology*. 2024; 15: 1269382. DOI: 10.3389/fendo.2024.1269382
 10. Chen MJ, Yang JH, Peng FH, et al. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2006; 23(7-8): 337–342. DOI: 10.1007/s10815-006-9053-1
 11. Wei CZ, Wu HA, Yu YA, et al. Effect of estrogen exposure on pregnancy outcomes in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2024; 40(1): 2352142. DOI: 10.1080/09513590.2024.2352142
 12. Li WZ, Cao ZA, Yu XM, et al. Effect of growth hormone on thin endometrium via intrauterine infusion. *Annals of translational medicine*. 2021; 9(16): 1325. DOI: 10.21037/atm-21-3583
 13. Hosseini AS, Ghasemzadeh AC, Farzadi LB, et al. Growth Hormone: A Potential Treatment of Patients with Refractory Thin Endometrium: A Clinical Trial Study. *International journal of fertility & sterility*. 2022; 16(4): 251–255. DOI: 10.22074/ijfs.2022.541389.1210
 14. Cui NE, Li AM, Luo ZY, et al. Effects of growth hormone on pregnancy rates of patients with thin endometrium. *Journal of endocrinological investigation*. 2019; 42(1): 27–35. DOI: 10.1007/s40618-018-0877-1
 15. Wei LO, Tian BN, Wang SA, et al. Gonadotropin Releasing Hormone Agonists Combined with Hormone Replacement Therapy Significantly Improves Reproductive Outcomes for Patients with Thin Endometrium and Intramural Fibroids in Frozen Embryo Transfer Cycles. *Drug design, development and therapy*. 2025; 19: 173–183. DOI: 10.2147/DDDT.S501809
 16. Ji MA, Fu XM, Huang DE, et al. Effect of tamoxifen in patients with thin endometrium who underwent frozen-thawed embryo transfer cycles: a retrospective study. *Frontiers in endocrinology*. 2023; 14: 1195181. DOI: 10.3389/fendo.2023.1195181
 17. Sharma SA, Rani GB, Bose GA, et al. Tamoxifen is Better than Low-Dose Clomiphene or Gonadotropins in Women with Thin Endometrium (<7 mm) after Clomiphene Intrauterine Insemination Cycles: A Prospective Study. *Journal of human reproductive sciences*. 2018; 11(1): 34–39. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_9_17
 18. Reynolds K, Khoury J, Sosnowski J, Thie J, Hofmann G. Comparison of the effect of tamoxifen on endometrial thickness in women with thin endometrium (<7mm) undergoing ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2010; 93: 2091–2093. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.08.038.
 19. Hsieh YY, Tsai HD, Chang CC, et al. Low-dose aspirin for infertile women with thin endometrium receiving intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2000; 17(3): 174–177. DOI: 10.1023/a:1009474307376
 20. Kayali ZA, Obaydo RH, Alhaj SA. Spider diagram and sustainability evaluation of UV-methods strategy for quantification of aspirin and sildenafil citrate in the presence of salicylic acid in their bulk and formulation. 2023; *Heliyon*, 9(4), e15260. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15260
 21. Moini AE, Zafarani FI, Jahangiri NA, et al. Influence of vaginal use of sildenafil on the results of cycles of assisted reproductive technologies in patients with repeated implantation failures: a randomized placebo-controlled study. *Int J Fertil Steril*. 2020; 13: 289–95. DOI: 10.22074/ijfs.2020.5681
 22. Li XA, Luan TY, Zhao CC, et al. Effect of sildenafil citrate on treatment of infertility in women with a thin endometrium: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of international medical research*. 2020; 48(11): 300060520969584. DOI: 10.1177/0300060520969584
 23. Lee DE, Ahn JY, Koo HS. Intrauterine botulinum toxin A administration promotes endometrial regeneration mediated by IGFBP3-dependent OPN proteolytic cleavage in thin endometrium. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2023; 80(1): 26. DOI: 10.1007/s00018-022-04684-6
 24. Shi QY, Huang CE, Liu JI, et al. Hormone replacement therapy alone or in combination with tamoxifen in women with thin endometrium undergoing frozen-thawed embryo transfer: A retrospective study. *Frontiers in endocrinology*. 2023; 14: 1102706. DOI: 10.3389/fendo.2023.1102706
 25. Acharya SC, Yasmin EB, Balen AH. The use of a combination of pentoxifylline and tocopherol in women with a thin endometrium undergoing assisted conception therapies—a report of 20 cases. *Human fertility (Cambridge, England)*. 2020; 12(4): 198–203. DOI: 10.3109/14647270903377178
 26. Krif FA, Simon SM, Goldstein RD, et al. Effectiveness of combined therapy with tocopherol and pentoxifylline in women undergoing assisted reproductive therapy with poor endometrial development: a retrospective cohort study involving 143 patients. *Hum Fertil (Cambridge)*. 2021; 24:367–75. DOI: 10.1080/14647273.2019.1673906
 27. Омарпашаева М.И., Абусуева З.А., Хашаева Т.Х. [и др.]. Возможности реабилитации после прерывания неразвивающейся беременности: комплексное воздействие низкочастотной ультразвуковой кавитации и пелоидотерапии на состояние цитокинового статуса // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С.103-107. [Omarpashayeva MI, Abusueva ZA, Hashayeva TX et al. Vozmozhnosti reabilitatsii posle preryvaniya nerazvivayushcheysya beremennosti: kompleksnoe vozdeystvie nizkochastotnoj ul'trazvukovoy kavitatsii i peloidoterapii na sostoyanie citokinovogo statusa // *Ural'skiy medicinskiy zhurnal* [Ural Medical Journal]. 2018; 1: 103-107] (in Russ.).]

28. Омарпашаева М.И., Абусуева З.А., Хашаева Т.Х.-М. [и др.]. Хронический эндометрит при невынашивании беременности: возможности восстановительного лечения // Медицинский алфавит. – 2022. – № 4. – С.23-26. [Omarpashayeva MI, Abusueva ZA, Hashayeva TX. Hronicheskij endometrit pri nevyynashivanii beremennosti: vozmozhnosti vosstanovitel'nogo lecheniya [Chronic endometritis in miscarriage: possibilities of restorative treatment]. *Medicinskij alfavit* [Medical Alphabe]. 2022; 4: 23-26. (in Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-4-23-26
29. Омарпашаева М.И., Абусуева З.А., Хашаева Т.Х. [и др.]. Новые аспекты в реабилитации пациенток после прерывания неразвивающейся беременности // Медицинский алфавит. – 2018. – № 2 (31). – С.37-40. [Omarpashayeva MI, Abusueva ZA, Hashayeva TX. Novye aspekty v reabilitacii pacientok posle preryvaniya nerazvivayushchejsya beremennosti [New aspects in the rehabilitation of patients after termination of an undeveloped pregnancy]. *Medicinskij alfavit* [The medical alphabet]. 2018;2(31): 37-40. (in Russ.)].
30. Мирзаева Д.М., Абусуева З.А., Хашаева Т.Х. [и др.]. Оптимизация ведения женщин с «тонким» эндометрием и репродуктивными неудачами при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению // Проблемы репродукции. – 2022. – № 28 (6). – С.63-71. [Mirzayeva DM, Abusueva ZA, Hashayeva TH, et al. Optimizaciya vedeniya zhenshchin s «tonkim» endometriem i reproduktivnymi neudachami pri podgotovke k ekstrakorporal'nomu oplodotvoreniju [Optimization of management of women with “thin” endometrium and reproductive failures in preparation for in vitro fertilization]. *Problemy reprodukcii* [Problems of reproduction]. 2022; 28 (6): 63-71. (in Russ.)].
31. Омарпашаева М.И., Абусуева З.А., Хашаева Т.Х.-М. [и др.]. Сочетанное влияние низкочастотной ультразвуковой кавитации и пелоидотерапии на содержание цитокинов и состояние микробиоты половых путей после неразвивающейся беременности // Проблемы репродукции. – 2018. – № 24(4). – С.102-107. [Omarpashayeva MI, Abusueva ZA, Hashayeva TX. Sochetannoe vliyaniye nizkochastotnoj ul'trazvukovoj kavitacii i peloidoterapii na sodержание citokinov i sostoyaniye mikro bioty polovyh putej posle nerazvivayushchejsya beremennosti [Combined effect of low-frequency ultrasound cavitation and peloidotherapy on cytokine content and the state of the genital tract microbiota after termination of an undeveloped pregnancy]. *Problemy reprodukcii* [Problems of reproduction]. 2018; 24 (4): 102-107. (in Russ.)].
32. Омарпашаева М.И., Абусуева З.А., Хашаева Т.Х.-М. Способ комплексной реабилитации женщин после прерывания неразвивающейся беременности. – Патент № 2703548 от 21.10.2019г. [Omarpashayeva MI, Abusueva ZA, Hashayeva TX. Sposob kompleksnoj reabilitacij zhenshchin posle preryvaniya nerazvivayushchejsya beremennosti [A method of comprehensive rehabilitation of women after termination of an undeveloped pregnancy]. Patent № 2703548 ot 21/10/2019 goda [Patent № 2703548 from 10/21/2019]. 2019. (in Russ.)]. Режим доступа [URL]: <https://patents.google.com/patent/RU2703548C1/ru>
33. Мирзаева Д.М., Абусуева З.А., Стефанян Н.А. [и др.]. К вопросу о ведении пациентов с «тонким» эндометрием после вакуум-аспирации полости матки по поводу несостоявшегося выкидыша // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2023. – № 4 (49). – С.32-37. [Mirzayeva DM, Abusueva ZA, Stefanyan NA, et al. K voprosu o vedenii pacientov s «tonkim» endometriem posle vakuum-aspiracii polosti matki po povodu nesostoyavshegosya vykidysya [On the issue of managing patients with “thin” endometrium after vacuum aspiration of the uterine cavity due to a failed miscarriage]. *Vestnik Dagestanskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii* [Bulletin of the Dagestan State Medical Academy]. 2023; 4 (49): 32-37. (in Russ.)].
34. Wang YZ, Tang ZA, Teng XB. New advances in the treatment of thin endometrium. *Frontiers in endocrinology*. 2024; 15: 1269382. DOI: 10.3389/fendo.2024.1269382
35. Saad-Naguib MH, Kenfack YD. Impaired receptivity of thin endometrium: therapeutic potential of mesenchymal stem cells. *Frontiers in endocrinology*. 2024; 14: 1268990. DOI: 10.3389/fendo.2023.1268990
36. Wang YD, Zhao YF, Liu YS, et al. Effects of mesenchymal stem cells on repair of injured endometrium in mice. Advance online publication. *Tissue & cell*. 2025; 95: 102827. DOI: 10.1016/j.tice.2025.102827
37. Patel NH, Jadeja YD, Patel HA, et al. Birth of a healthy child after bone marrow cell therapy. *Clinical and experimental reproductive medicine*. 2021; 48:268–72. doi: 10.5653/cerm.2020.04252
38. Tersoglio AE, Tersoglio SA, Salatino ME, et al. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy. *JBRA assisted reproduction*. 2020; 24(2): 118–127. DOI: 10.5935/1518-0557.20190061
39. Zhang LA, Li YS, Dong YC, et al. Transplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promotes the recovery of thin endometrium in rats. *Scientific reports*. 2022; 12(1): 412. DOI: 10.1038/s41598-021-04454-7
40. Zhou SA, Lei YM, Wang PA, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Encapsulated with Pluronic F-127 Enhance the Regeneration and Angiogenesis of Thin Endometrium in Rat via Local IL-1 β Stimulation. *Stem cells international*. 2022; 2022: 7819234. DOI: 10.1155/2022/7819234
41. Rodríguez-Eguren AB, Bueno-Fernandez CA, Gómez-Álvarez M.D, et al. Evolution of biotechnological advances and regenerative therapies for endometrial disorders: a systematic review. *Human reproduction update*. 2024; 30(5), 584–613. DOI: 10.1093/humupd/dmae013
42. Wang YH QJ, Lv YF, Jiang YP. Preliminary study of embryonic stem cells transplanted into the injured endometrium of mouse. *J Int Reprod Health/Fam Plan*. 2012; 31: 434-503. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1889.2012.06.002
43. Ding JA, Wang JS, Cai XA, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in reproductive-related disease: Function, regulation and therapeutic effect. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2022; 150: 112903. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112903
44. Kunicki MA, Łukaszuk KL, Liss JA, et al. Granulocyte colony stimulating factor treatment of resistant thin endometrium in women with frozen-thawed blastocyst transfer. *Systems biology in reproductive medicine*. 2017; 63(1): 49–57. DOI: 10.1080/19396368.2016.1251505
45. Gleicher NB, Vidali AD, Barad DH. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil Steril*. 2011; 95: 2123.e13–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.143
46. Dogra YA, Singh NF, Vanamail PG. Autologous platelet-rich plasma optimizes endometrial thickness and pregnancy outcomes in women with refractory thin endometrium of varied aetiology during fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles. *JBRA assisted reproduction*. 2022; 26(1): 13–21. DOI: 10.5935/1518-0557.20210037
47. Liu XA, Qian CB, Jiang XD, et al. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of thin endometrium: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC pregnancy and childbirth*. 2024; 24(1): 567. DOI: 10.1186/s12884-024-06741-3
48. Gangaraju BA, Mahajan PG, Subramanian SC. Lyophilized Platelet-rich plasma for the management of thin endometrium and facilitation of in-vitro fertilization. *JBRA*

assisted reproduction. 2023; 27(1): 55–59. DOI: 10.5935/1518-0557.20220021

49. Шнейдерман М.Г., Мишиева Н.Г., Смольникова В.Ю. [и др.]. Лечение «тонкого» эндометрия – негормональное решение проблемы при подготовке к процедуре ЭКО // Гинекология. – 2014. – № 16(3). – С.67-71. [Shneiderman MG, Mishieva NG, Smolnikova Vyu, et al. Lechenie «tonkogo» endometriya - negormonal'noe reshenie problemy pri podgotovke k procedure EKO [Treatment of "thin" endometrium is a non-hormonal solution to the problem in preparation for IVF procedure]. Ginekologiya [Gynecology]. 2014; 16(3): 67-71. (in Russ.)].

50. Шнейдерман М.Г., Шнейдерман М.М. Способ лечения «тонкого» эндометрия в процессе подготовки к программе ЭКО. – Патент №2752541С1. 29.07.2021. [Shneiderman MG, Shneiderman MM. Sposob lecheniya «tonkogo» endometriya v processe podgotovki k programme EKO [Patent is a method of treating "thin" endometrium in preparation for an IVF program]. Patent №2752541S1 ot 29/07/2021 [Patent № 2752541S1 from 29/07/2021]. 2021. (in Russ)]. Режим доступа [URL]: https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002752541_20210729_C1_RU/?ysclid=mbhpd5kn9o982961061

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

АБУСУЕВА ЗУХРА АБУСУЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-7729-1606, докт. мед. наук, профессор, e-mail: zuhraabusueva@mail.ru;

профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 367005, г.Махачкала, пл.Ленина 1, тел: 8(988) 291-51-34.

СЕЙДАЛИЕВА КИРА ЛУКМАНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4303-7546, e-mail: kira_se02@mail.ru;

студент 6 курса ФБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 367005, г.Махачкала, пл.Ленина 1, Тел: 8(920) 566-48-32.

СТЕФАНИЯ НАТЕЛЛА АМЛЕТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6418-5599, канд. мед. наук, доцент, e-mail: amu1972@mail.ru;

доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 367005, г. Махачкала, пл. Ленина 1, тел: 8(928) 670-77-47.

АЛИЕВА СВЕТЛАНА АЙДЕМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-48047484, канд. мед. наук, доцент, e-mail: svetlanaaidemirovna@mail.ru;

доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 367005, г.Махачкала, пл.Ленина 1, тел: 8(928) 866-14-37.

АЛИЕВА АБИДАТ АЛИЕВНА, ORCID ID: 0009-0001-7953-9919, e-mail: abidatalieva600@mail.ru;

студент 6 курса ФБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 367005, г.Махачкала, пл.Ленина 1, тел: 8(918) 847-70-80.

ИСАЕВ МАГОМЕД АЛИАСХАБОВИЧ, ORCID ID: 0009-0002-7453-8711, e-mail: maga_isaev_2017@bk.ru;

студент 6 курса ФБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 367005, г.Махачкала, пл.Ленина 1, тел: 8(967) 392-24-47.

АЛИЕВА НУРИЯНА АБДУСАМАНОВНА, ORCID ID: 0009-0008-2114-4640, e-mail: alievannuriyana03@mail.ru;

студент 5 курса ФБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 367005, г.Махачкала, пл.Ленина 1, тел: 8(992) 999-95-04.

ABOUT THE AUTHORS:

ZUKHRA A. ABUSUEVA, ORCID ID: 0000-0002-7729-1606, Dr. sc. med, Professor, e-mail: zuhraabusueva@mail.ru; Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Dagestan State Medical University, 1 Lenin Sq., 367005 Makhachkala, Russia. Tel.: +7 (988) 291-51-34.

KIRA L. SEYDALIEVA, ORCID ID: 0000-0002-4303-7546, e-mail: kira_se02@mail.ru;

Student, Dagestan State Medical University, 1 Lenin Sq., 367005 Makhachkala, Russia. Tel.: +7 (920) 566-48-32.

NATELLA A. STEFANYAN, ORCID ID: 0000-0002-6418-5599, Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: amu1972@mail.ru;

Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Dagestan State Medical University, 1 Lenin Sq., 367005 Makhachkala, Russia. Tel.: +7 (928) 670-77-47.

SVETLANA A. ALIYEVA, ORCID ID: 0000-0003-4804-7484 Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: svetlanaaidemirovna@mail.ru;

Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Dagestan State Medical University, 1 Lenin Sq., 367005 Makhachkala, Russia. Tel.: +7 (928) 866-14-37.

ABIDAT A. ALIYEVA, ORCID ID: 0009-0001-7953-9919, e-mail: abidatalieva600@mail.ru;

Student, Dagestan State Medical University, 1 Lenin Sq., 367005 Makhachkala, Russia. Tel.: +7 (918) 847-70-80.

MAGOMED A. ISAIEV, ORCID ID: 0009-0002-7453-8711, e-mail: maga_isaev_2017@bk.ru;

Student, Dagestan State Medical University, 1 Lenin Sq., 367005 Makhachkala, Russia. Tel.: +7 (967) 392-24-47.

NURIYANA A. ALIYEVA, ORCID ID: 0009-0008-2114-4640, e-mail: alievannuriyana03@mail.ru;

Student, Dagestan State Medical University, 1 Lenin Sq., 367005 Makhachkala, Russia. Tel.: + 7 (992) 999-95-04.