



Endometriyal o'tish orqali trombotsitlarga boy plazmani gisteroskopik tomchi bilan yupqa endometriyni davolash: pilot tadqiqot

Qurboniyozova Feruza Zafarjanovna

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O'zbekiston

Annotatsiya

Kirish. Endometriy qalinligi ≥ 7 mm embrion ko'chirish uchun optimal hisoblanadi. Yupqa endometriy kam qon tomirlar bilan ta'minlangan va past VEGF ifodasi tufayli implantatsiya ehtimolini kamaytiradi. Estrogenlar, aspirin, sildenafil va boshqa vositalar bilan davolash cheklangan natijalar beradi. Angiogenez va proliferatsiyani stimullaydigan trombotsitlar va o'sish omillariga (VEGF, EGF, PDGF, TGF) boy plazma - PRP ni bachadon ichiga yuborish istiqbolli usuldir. Endometriy asos va progenitor hujayralar (eMSC, eEP) tufayli qayta tiklanadi. Gisteroskopik PRP qo'llanilishi standart terapiyaga kuchsiz reaksiya bilan endometriy holatni yaxshilaydi.

Maqsad. Yupqa endometriy (≤ 7 mm) tufayli oldingi estrogen terapiyasi va bachadaon ichidagi FRPga qaramay, embrion ko'chirish sikllari qayta-qayta bekor qilingan ayollarda endometriy qalinligi va subendometriyal qon oqimini yaxshilash uchun endometriyal birikmaga trombotsitlarga boy plazma (PRP) ni gisteroskopik tomizish samaradorligini baholash.

Materiallar va usullar. Tadqiqotda Samarqand davlat tibbiyot universiteti klinikasida gisteroskopik PRP instilatsiyasidan o'tkazilgan 32 nafar bepust ayol (27–39 yosh) ishtirok etdi. Qo'shilish mezonlari: oldingi sikllarda endometriy qalinligi ≤ 7 mm, muzlatilgan embrion ko'chishi, tos a'zolarining ultratovush tekshiruvi normal natijalari, genital sil kasalligining yo'qligi. Samaradorlik endometriy qalinligi (> 7 mm) va homiladorlikning oshishi bilan baholandi.

Natijalar. Gisteroskopik PRP instillatsiyasi 75% bemorlarda endometriy qalinligi ≥ 7 mm ga olib keldi va 87,5% da subendometrial qon oqimi yaxshilandi, bu esa 24 ayolga embrion ko'chirish imkonini berdi. Ularning 10 tasida (41,6%) klinik homiladorlik sodir bo'lgan va usul xavfsiz va yaxshi muhosaba qilingan.

Xulosa. Yupqa endometriy yordamchi reproduktiv texnologiyalar amaliyotidagi asosiy muammolardan biri bo'lib qolmoqda va samarali davolash strategiyasini tanlashda jiddiy qiyinchiliklarga olib keladi. Markazimizda ishlab chiqilgan gisteroskopik PRP tomizish usuli quvonarli natijalarni ko'rsatdi, bu esa bepustlik va endometriy qalinligi etarli emasligi sababli ilgari bekor qilingan embrion ko'chirish sikllari bo'lgan ayollarda PRP dan foydalanish uchun yangi istiqbollarni ochdi.

Kalit so'zlar: trombotsitlarga boy plazma (PRP); ingichka endometriy; gisteroskopiya

Treatment of thin endometrium by hysteroscopic instillation of platelet-rich plasma into the endomyometrial junction: a pilot study

Abstract

Introduction. Endometrial thickness ≥ 7 mm is considered optimal for embryo transfer. Thin endometrium reduces the chances of implantation due to poor vascularization and low VEGF expression. Treatment with estrogens, aspirin, sildenafil and other agents gives limited results. A promising method is the intrauterine administration of PRP - plasma rich in platelets and growth factors (VEGF, EGF, PDGF, TGF) that stimulate angiogenesis and proliferation. The endometrium regenerates due to stem and progenitor cells (eMSC, eEP). Hysteroscopic administration of PRP improves the condition of the endometrium with its poor response to standard therapy.

Purpose. To evaluate the efficacy of hysteroscopic instillation of platelet-rich plasma (PRP) into the endometrial junction to improve endometrial thickness and subendometrial blood flow in women with repeated cancelled embryo transfer cycles due to thin endometrium (≤ 7 mm) despite prior estrogen therapy, intrauterine PRP and G-CSF.

Materials and methods. The study included 32 infertile women (27–39 years old) who underwent hysteroscopic PRP instillation at the clinic of Samarkand State Medical University. Inclusion criteria: endometrial thickness ≤ 7 mm in previous cycles, frozen embryo transfer, normal pelvic ultrasound results, absence of genital tuberculosis. Efficiency was assessed by increasing the endometrial thickness (> 7 mm) and the onset of pregnancy.

Results. Hysteroscopic PRP instillation resulted in an endometrial thickness of ≥ 7 mm in 75% of patients and improved subendometrial blood flow in 87.5%, which allowed embryo transfer in 24 women. Clinical pregnancy occurred in 10 of them (41.6%), and the method was safe and well tolerated.

Conclusion. Thin endometrium remains one of the key problems in the practice of assisted reproductive technologies and causes serious difficulties in choosing an effective treatment strategy. The method of hysteroscopic PRP instillation developed in our center demonstrated encouraging results, opening up new prospects for the use of PRP in women with infertility and previously canceled embryo transfer cycles due to insufficient endometrial thickness.

Key words: platelet-rich plasma (PRP); thin endometrium; hysteroscopy

Лечение тонкого эндометрия путем гистероскопической инстиляции плазмы, обогащенной тромбоцитами, в эндомиометриальный переход : пилотное исследование

Курбаниязова Феруза Зафаржановна

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Резюме

Введение. Толщина эндометрия ≥ 7 мм считается оптимальной для переноса эмбриона. Тонкий эндометрий снижает шансы имплантации из-за слабой васкуляризации и низкой экспрессии VEGF. Лечение эстрогенами, аспирином, силденафилом и другими средствами даёт ограниченные результаты. Перспективным методом является внутриматочное введение PRP — плазмы, богатой тромбоцитами и факторами роста (VEGF, EGF, PDGF,

TGF), стимулирующими ангиогенез и пролиферацию. Эндометрий регенерирует благодаря стволовым и прогениторным клеткам (eMSC, eEP). Гистероскопическое введение PRP улучшает состояние эндометрия при его слабом ответе на стандартную терапию.

Цель. Оценить эффективность гистероскопической инстилляцией плазмы, обогащённой тромбоцитами (PRP), в область эндомиометриального соединения для улучшения толщины эндометрия и субэндомиометриального кровотока у женщин с повторно отменёнными циклами переноса эмбрионов из-за тонкого эндометрия (≤ 7 мм), несмотря на предшествующую терапию эстрогенами, внутриматочным введением PRP и G-CSF.

Материалы и методы. В исследование включили 32 женщин с бесплодием (27–39 лет), которым проводили гистероскопическую инстилляцию PRP в клинике Самаркандского государственного медицинского университета. Критерии включения: толщина эндометрия ≤ 7 мм в предыдущих циклах, перенос замороженных эмбрионов, нормальные результаты УЗИ малого таза, отсутствие генитального туберкулеза. Эффективность оценивали по увеличению толщины эндометрия (> 7 мм) и наступлению беременности.

Результаты. Гистероскопическая инстиляция PRP привела к достижению толщины эндометрия ≥ 7 мм у 75% пациенток и улучшению субэндомиометриального кровотока у 87,5%, что позволило провести перенос эмбрионов у 24 женщин. Клиническая беременность наступила у 10 из них (41,6%), при этом метод оказался безопасным и хорошо переносимым.

Заключение. Тонкий эндометрий остаётся одной из ключевых проблем в практике вспомогательных репродуктивных технологий и вызывает серьёзные трудности в выборе эффективной тактики лечения. Разработанный в нашем центре метод гистероскопической инстилляцией PRP продемонстрировал обнадеживающие результаты, открыв новые перспективы применения PRP у женщин с бесплодием и ранее отменёнными циклами переноса эмбрионов вследствие недостаточной толщины эндометрия.

Ключевые слова: плазма, обогащённая тромбоцитами (PRP); тонкий эндометрий; гистероскопия

Введение. Оптимальная толщина эндометрия для переноса эмбриона, как предполагается, составляет около 7 мм или более [1–3]. Тонкий эндометрий был определен как важный фактор неудачи имплантации [4–6], поскольку он характеризуется высоким сопротивлением кровотоку радиальных артерий маточной сосудистой сети, слабым ростом эпителия, сниженной экспрессией сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и слабым развитием сосудов [7]. Различные исследования показали улучшение толщины эндометрия при использовании пролонгированного эстрадиола валерата, аспирина, силденафил цитрата, L-аргинина и пентоксифиллина, но консенсуса по этому поводу пока не достигнуто [8–10]. Внутриматочная инфузия гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) также неэффективна [11]. Некоторые исследования показали лучшую толщину эндометрия (ЕТ) после внутриматочной плазмы, обогащённой тромбоцитами (PRP) [3], что побудило нас использовать этот новый подход у пациенток, которые не реагировали на вышеупомянутые методы.

Матка с ее эндометрием подвергается циклическим процессам регенерации, дифференциации и отторжения в рамках менструального цикла [12]. Эндометрий обладает огромной способностью к регенерации на протяжении всей репродуктивной жизни: будь то после родов, выскабливания или у женщин в менопаузе, начинающих заместительную гормональную терапию, в большинстве случаев наблюдается пролиферация эндометрия под влиянием эстрогена. Стволовые или прогениторные клетки, по-видимому, отвечают за этот процесс регенерации. Вклад стволовых клеток в регенерацию эндометрия был впервые описан в 2004 году [13,14]. Было показано, что как прогениторные клетки в эндометрии,

так и мультипотентные клетки из костного мозга способствуют росту эндометрия [15]. Доказательства существования взрослых стволовых и прогениторных клеток в эндометрии человека и мышцы становятся очевидными, поскольку функциональные анализы стволовых клеток применяются к клеткам и тканям матки [12]. Мезенхимальные стволовые клетки эндометрия CD140b+, CD146+ или SUSD2+ (eMSC) и эндометриальные эпителиальные клетки-предшественники N-кадгерина (eEP) — это всего лишь несколько примеров, касающихся типов стволовых/прогениторных клеток, которые были идентифицированы [16].

Гистероскопическая инстиляция PRP в субэндометриальную область является новым подходом к лечению рефрактерного эндометрия. PRP представляет собой аутологичную плазму, полученную из свежей цельной крови, обогащенной тромбоцитами. Она готовится путем сбора крови из периферических вен и содержит несколько факторов роста, таких как VEGF, эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF) и другие цитокины, которые стимулируют пролиферацию и рост [3,17]. В эндометрии ангиогенез является важнейшей предпосылкой для роста эндометрия после менструации и достижения васкуляризованного рецептивного эндометрия для имплантации [18–20]. Ряд исследований показали, что VEGF экспрессируется в человеческом эндометрии и регулирует васкуляризацию в этом месте [7]. PRP, благодаря высокому содержанию факторов роста, способствует улучшению толщины эндометрия.

Материалы и методы. В этом исследовании 32 женщины в возрасте от 27 до 39 лет, страдающие первичным или вторичным бесплодием, были отобраны для гистероскопической инстиляции PRP в многопрофильной клинике Самаркандского государственного медицинского университета, Самарканд, Узбекистан. Было три пациентки с одним живым ребенком и вторичным бесплодием, пять пациенток с предыдущим анамнезом аборт и 24 пациентки с первичным бесплодием. Исследование проводилось в течение 11 месяцев с 20 июля по 22 июня 2019 года. Были включены переносы на третий день, а также переносы бластоцист. Целью исследования было оценить, улучшает ли инъекция PRP в эндомиометриальное соединение под контролем гистероскопии толщину эндометрия и васкуляризацию в случаях ранее отмененного переноса эмбрионов из-за тонкого эндометрия.

Эндометриальный и субэндометриальный кровоток измерялся с помощью цветного доплера в режиме 2D при трансвагинальном сканировании с использованием аппарата GE Voluson S6. Эндометриальный кровоток определялся по интраэндометриальной или прилегающей субэндометриальной области в пределах 10 мм от экзогенных границ эндометрия. У пациенток, у которых после инстиляции PRP определялся как эндометриальный, так и субэндометриальный кровоток, наблюдалось улучшение кровотока в эндометрии. До инстиляции PRP видимый эндометриальный/субэндометриальный кровоток не определялся.

Включение Критерии

1. Пациентки, у которых перенос эмбрионов был отменен в предыдущих циклах из-за тонкого эндометрия (≤ 7 мм), несмотря на прием эстрогенов в возрастающих дозах, внутриматочное введение PRP, внутриматочное введение G-CSF и т. д.
2. У 7 пациенток дополнительно была введена PRP внутриматочно, но у них не наблюдалось адекватного улучшения толщины эндометрия; поэтому перенос эмбриона был отменен.

3. 13 пациенткам в дополнение к терапии эстрогенами внутриматочно вводили Г-КСФ, но адекватного улучшения толщины эндометрия не наблюдалось; поэтому перенос эмбриона был отменен.

4. Пациенты, проходящие циклы переноса замороженных эмбрионов.

5. Женщины с нормальными результатами трансвагинального ультразвукового исследования и отсутствием клинически значимых отклонений в матке или придатках.

6. Отрицательный результат посева на кислотоустойчивые бактерии (КУБ) при генитальном туберкулезе.

Первичный результат был определен как толщина эндометрия >7 мм на момент начала приема прогестерона, что привело к переносу эмбриона. Вторичным результатом был положительный уровень бета-ХГЧ и клиническое подтверждение беременности.

Аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами (A-PRP), представляет собой препарат, содержащий высокую концентрацию факторов роста тромбоцитов, значительно превышающую нормальные уровни в крови. A-PRP вырабатывается из аутологичной крови и поэтому по своей сути безопасен и не вызывает трансмиссивных заболеваний, таких как ВИЧ или гепатит. Концентрация тромбоцитов в PRP обеспечивает большое количество факторов роста в биологически определенных соотношениях, что отличает это вещество от рекомбинантного фактора роста. PRP содержит тромбоциты и фактор роста в концентрациях от 80% до 98% и широко используется для улучшения восстановления тканей и роста волос.

Результаты. Инстиляция PRP не вызывала побочных эффектов и хорошо переносилась всеми пациентами. В последующем цикле, отслеживаемом до 15-го дня, ЕТ была 7 мм или толще у 24 из 32 пациентов и 6-7 мм у 4 из 32 пациентов.

Прогестерон был начат в день, когда эндометрий достиг толщины 7 мм или более.

Субэндометриальный кровоток значительно увеличился у 28 из 32 пациенток. Среднее увеличение ЕТ составило 1,5–2 мм. Затем 24 пациентки прошли перенос замороженных эмбрионов. У 8 пациенток (25%) циклы были отменены, поскольку они не достигли оптимальной толщины эндометрия. Более того, 12 пациенток перенесли эмбрионы на 3-й день, а 12 пациенток перенесли две бластоцисты на 5-й день. Поддержка лютеиновой фазы была оказана всем 24 пациенткам. Кроме того, из 12 из 24 пациенток, которым был проведен перенос эмбрионов, у 10 наступила клиническая беременность с визуализацией сердечной деятельности на 6 неделе, а у двух была биохимическая беременность. У 8 из 10 беременных пациентки, беременность прогрессировала без происшествий.

Клиническое применение плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), значительно возросло за последнее десятилетие. PRP широко используется для регенерации волос и тканей в косметической дерматологии и гинекологии.

PRP — это аутологичная плазма крови, обогащенная тромбоцитами в четыре-пять раз более высокого уровня, чем в циркулирующей крови. PRP стимулирует пролиферацию и регенерацию с большим количеством факторов роста и цитокинов, включая PDGF, TGF, VEGF, EGF, фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста I, II (IGF I, II), интерлейкин 8 (IL-8) и фактор роста соединительной ткани (CTGF) [3]. Мы проанализировали гистероскопическую инстиляцию PRP в эндометриальный переход для улучшения толщины эндометрия для переноса эмбриона в последующем цикле. Таким образом, 75% пациенток достигли толщины эндометрия 7 мм или более, прошли перенос эмбриона, и 50% пациенток забеременели.

Обсуждение. Принимая во внимание эти результаты, возникает вопрос о возможных причинах непролиферирующего эндометрия. При этом у 25% пациенток толщина

эндометрия не достигла 7 мм или более. Анатомические или структурные аномалии, такие как синдром Ашермана, например, могут быть причиной отсутствия пролиферации эндометрия. Внутриматочные спайки с такими симптомами, как гипоменорея /аменорея, снижение фертильности или аномальная плацентация, известны под термином синдром Ашермана. Возможными причинами могут быть поражение базального слоя эндометрия (например, после выскабливания), гистероскопическая операция или эмболизация маточных артерий [21]. Кроме того, можно обсудить неспецифические факторы, такие как возраст, раса, статус питания и предыдущие инфекции. Тем не менее, история травмы, по-видимому, является определяющим фактором [22]. Другой возможной причиной менее пролиферируемого эндометрия может быть отсутствие специальных молекул-маркеров, которые считаются характерными для восприимчивости эндометрия. Немецкая исследовательская группа [23] проанализировала фактор ингибирования лейкемии (LIF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и β 3 интегрин, которые являются молекулами-маркерами восприимчивости эндометрия. Было обнаружено, что эти молекулы-маркеры недостаточно выражены или полностью отсутствуют в образцах эндометриальной ткани определенной группы субфертильных пациенток с подозрением на дефицит эндометрия [23]. Человеческий эндометрий имеет свою собственную иммуночувствительность к половым стероидным гормонам. Существуют различные концентрации рецепторов эстрогена и прогестерона в эндометрии на протяжении всего менструального цикла [24]. Молекулярные и клеточные события, опосредующие эти изменения, до конца не изучены. Установление нормальной восприимчивости эндометрия, по-видимому, тесно связано с подавлением регуляции эпителиального рецептора прогестерона [24,25].

Гистологический анализ эндометриальной ткани может быть проведен для оценки концентрации рецепторов эстрогена. Низкие концентрации рецепторов эстрогена, по-видимому, связаны с низкими показателями беременности [26].

Maekawa et al. [27] обнаружили aberrantный баланс Th1-провоспалительный/Th2-противовоспалительный и повышенное цитотоксическое состояние у пациенток с тонким эндометрием. Анализ экспрессии мРНК по всему геному использовался для того, чтобы показать различные профили экспрессии, которые существуют у пациенток с тонким эндометрием по сравнению с контрольной группой с эндометрием ≥ 7 мм [27]. Было обнаружено, что в тонком эндометрии присутствует повышенная активация uNK - клеток и цитотоксическая/Th1-провоспалительная среда, что связано с неудачей имплантации [27]. Возможные ограничения нашего исследования основаны на ранее цитированных исследованиях. Мы не обследовали наших пациенток более подробно на предмет возможных причин тонкого эндометрия и не исследовали маркерные молекулы на восприимчивость эндометрия, а также не проводили анализ экспрессии мРНК. Еще одним пунктом критики является то, что число случаев с 32 пациентками может быть расширено, и не был проведен анализ подгрупп в отношении первичного и вторичного бесплодия, привычного выкидыша и рецидивирующей неудачи имплантации. Это следует учитывать и интегрировать в дальнейшие исследования. Для дальнейшего доказательства преимущества метода применения (инстиляция против инфузии PRP) в дальнейшем исследовании было бы желательно следующее: группа случая получила бы гистероскопическую инстилляцию PRP, в то время как контрольная группа получила бы инфузию PRP в полость матки.

соединительной зоны на возможную микротравму и, следовательно, развитие эндометриоза. Тем не менее, многие из текущих исследований, касающихся PRP, охватывают небольшое количество случаев и имеют разные дизайны исследований. Прежде чем PRP можно будет рекомендовать в клинической практике, необходимо провести дополнительные крупные проспективные рандомизированные контролируемые

исследования (РКИ) высокого качества и выявить женщин, которые получают наибольшую пользу от PRP [30]. PRP — это новый вариант для улучшения толщины эндометрия у женщин с тонким эндометрием; его использование считается безопасным, поскольку он получен из собственной крови пациентки. Наш подход к инъекции PRP в субэндометриальную область согласуется с гистологически доказанной регенерацией эндометрия из эндомиометриального соединения. Инстиляция PRP за несколько недель до переноса эмбриона, а не внутриматочная инстиляция на 10 или 12 день того же цикла, обеспечивает максимальную пользу для пациентки. Во многих предыдущих исследованиях инфузию PRP приходилось повторять из-за отсутствия изменений в толщине эндометрия [28]. Несмотря на использование PRP при травмах опорно-двигательного аппарата, в стоматологии и других областях медицины, включая вспомогательную репродукцию человека, метод подготовки PRP для клинического использования далек от стандартизации [29]. Кроме того, ограниченный объем клинических данных по этому вопросу в значительной степени получен из нерандомизированных испытаний. Нам нужны хорошо спланированные рандомизированные исследования и фундаментальные исследования на клеточном и молекулярном уровне, чтобы улучшить наше понимание PRP, а также определить конкретные клинические ситуации для ее использования.

Выводы. Тонкий эндометрий озадачил врачей ВРТ во всем мире и по-прежнему является проблемой с точки зрения лечения. Метод улучшения толщины эндометрия путем гистероскопической инстиляции PRP, разработанный в нашем центре, дал многообещающие результаты и создал новые возможности использования PRP у бесплодных женщин с ранее отмененными циклами из-за тонкого эндометрия.

Список литературы/References

1. Richter K.S., Bugge K.R., Bromer J.G., Levy M.J. 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(1): 53-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.064>.
2. Kasius A., Smit J.G., Torrance H.L., Eijkemans M.J., Mol B.W., Opmeer B.C. et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2014; 20(4): 530-41. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmu011>.
3. Liu K.E., Hartman M., Hartman A., Luo Z.C., Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum. Reprod.* 2018; 33(10): 1883-8. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey281>.
4. Tandulwadkar S.R., Naralkar M.V., Surana A.D., Selvakarthick M., Kharat A.H. Autologous intrauterine platelet-rich plasma instillation for suboptimal endometrium in frozen embryo transfer cycles: A pilot study. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2017; 10(3): 208-12. https://dx.doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_28_17.
5. Zadehmodarres S., Salehpour S., Saharkhiz N., Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA Assist. Reprod.* 2017; 21(1): 54-6. <https://dx.doi.org/10.5935/1518-0557.20170013>.
6. Molina A., Sánchez J., Sánchez W., Vielma V. Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium. *JBRA Assist. Reprod.* 2018; 22(1): 42-8. <https://dx.doi.org/10.5935/1518-0557.20180009>.

7. Amable P.R., Carias R.B.V., Teixeira M.V.T., da Cruz Pacheco Í., do Amaral R.J.F.C., Granjeiro J.M. et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res. Ther.* 2013; 4(3): 67. <https://dx.doi.org/10.1186/scrt218>.
8. Aghajanova L., Houshdaran S., Balayan S., Manvelyan E., Irwin J.C., Huddleston H.G., Giudice L.C. In vitro evidence that platelet-rich plasma stimulates cellular processes involved in endometrial regeneration. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018; 35(5): 757-70. <https://dx.doi.org/10.1007/s10815-018-1130-8>.
9. Nazari L., Salehpour S., Hoseini S., Zadehmodarres S., Ajori L. Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: A pilot study. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2016; 14(10): 625-8.
10. Chang Y., Li J., Wei L.N., Pang J., Chen J., Liang X. Autologous platelet-rich plasma infusion improves clinical pregnancy rate in frozen embryo transfer cycles for women with thin endometrium. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(3): e14062. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000014062>.
11. Gardner D.K., Schoolcraft W.B. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1999; 11(3): 307-11. <https://dx.doi.org/10.1097/00001703-199906000-00013>.
12. Приказ Минздрава России №107н от 30 августа 2012г «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
13. Liu K.E., Hartman M., Hartman A., Luo Z.C., Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum. Reprod.* 2018; 33(10): 1883-8. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey281>.
14. Абдурахманова Н.Ф., Гвоздева А.Д., Зиганшина М.М., Долгушина Н.В. Результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с «тонким» эндометрием. *Гинекология*. 2019; 21(1): 23-7.
15. Kim H., Shin J.E., Koo H.S., Kwon H., Choi D.H., Kim J.H. Effect of autologous platelet-rich plasma treatment on refractory thin endometrium during the frozen embryo transfer cycle: A pilot study. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 61. <https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00061>.
16. Nazari L., Salehpour S., Hoseini S., Zadehmodarres Sh., Azargashb E. Effects of autologous platelet-rich plasma on endometrial expansion in patients undergoing frozen-thawed embryo transfer: A double-blind RCT. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2019; 17: 443-8. <https://dx.doi.org/10.18502/ijrm.v17i6.4816>.
17. Chang Y., Li J., Chen Y., Wei L., Yang X., Shi Y., Liang X. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(1): 1286-90.
18. Wang X., Liu L., Mou Sh., Zhao H., Fang J., Xiang Y. et al. Investigation of platelet-rich plasma in increasing proliferation and migration of endometrial mesenchymal stem cells and improving pregnancy outcome of patients with thin endometrium. *J. Cell. Biochem.* 2018; Dec. 3. <https://dx.doi.org/10.1002/jcb.28014>.
19. Urman B., Boza A., Balaban B. Platelet-rich plasma another add-on treatment getting out of hand? How can clinicians preserve the best interest of their patients? *Hum. Reprod.* 2019; 34(11): 2099-103. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dez190>.
20. Marx R.E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001; 10(4): 225-8. <https://dx.doi.org/10.1097/00008505-200110000-00002>.