

# Автологічні жирові стовбурові клітини в лікуванні атрофії ендометрія у пацієнток з безплідністю і використанням ДРТ

**І.О. Судома<sup>1,2</sup>, Ю.В. Кременська<sup>1</sup>, Л.Я. Пилип<sup>1</sup>, Я.О. Гончарова<sup>1</sup>, Т.Д. Задорожна<sup>3</sup>, В.Д. Зукін<sup>1,2</sup>, С.Н. Килихевич<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Клініка репродуктивної медицини «Надія», м. Київ

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>3</sup>Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України, м. Київ

Пацієнтки з «тонким ендометрієм» є досить складною групою при лікуванні безплідності з використанням допоміжних репродуктивних технологій. У роботі наведено власний досвід застосування автологічних жирових стовбурових клітин для лікування «тонкого ендометрія» у пацієнток із невдалими спробами запліднення *in vitro*, проаналізовані морфологічні характеристики ендометрія у цих жінок.

**Ключові слова:** невдалі імплантації, тонкий ендометрій, жирові стовбурові клітини.

Одним із вагомих чинників успішності програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є достатні зростання й розвиток ендометрія. Ендометрій – це тканина, що складається зі стромы, епітеліального шару та залоз. Кожна ця складова має свої функції, що забезпечують імплантацію плодового яйця та одночасно захист від занадто глибокого занурення хоріона до стінки матки. Імплантація плодового яйця може настати лише у вузький проміжок часу, що називається імплантаційним вікном. У цей час відбувається перебудова поверхні слизової оболонки: змінюється форма клітин епітеліального шару, активуються поверхневі адгезивні молекули, які дозволяють та активно сприяють прилипанню й подальшому проникненню хоріона в товщу слизового шару [1, 8, 23]. Напередодні відкриття імплантаційного вікна ендометрій досягає своєї найбільшої товщини. Вважається, є критична межа, за якою імплантація зародка малоімовірна або неможлива [4, 5, 7, 15, 19]. Скоріш за все, це обумовлено тим, що хоріон є тканиною з високим ступенем інвазивності, і за умов недостатньої товщини ендометрія виникає небезпека надто глибокого проростання стінки матки. Приблизна концепція взаємодії всіх компонентів ендометрія є такою: епітелій дозволяє плодовому яйцю імплантуватись лише після того, як отримає сигнали із стромы, що вже досягнуто потрібної безпечної товщини. Конкретні механізми цієї взаємодії наразі залишаються невідомими.

У практичній діяльності в програмах ДРТ для оцінки стану слизового шару матки використовується ультразвукове вимірювання його товщини. У науковій літературі точаться суперечки щодо того, яку товщину ендометрія варто вважати оптимальною, і щодо впливу «тонкого ендометрія» на успішність програм ДРТ [2, 4–7, 11, 15, 18, 19, 21, 26, 28], в той час як інші не відтворюють цих знахідок [2, 6, 21, 26]. Більшість лікарів переконані: якщо товщина ендометрія не перевищує 6 мм, настання вагітності в програмі ДРТ мало ймовірне, а при ендометрії менше 5 мм – неможливе. Описані лише поодинокі випад-

ки, коли вагітність було досягнуто на тонкому ендометрії (4–6 мм) [9, 25]. У 2011 р. було повідомлення про успішну вагітність у жінки зі зменшеним яєчниковим резервом і товщиною ендометрія 3,7 мм [3]. Самі автори публікації назвали свій випадок анекдотичним, маючи на увазі, що іноді трапляються і неймовірні речі.

Ендометрій – це унікальна тканина, яка впродовж життя жінки проходить тисячі циклів росту, диференціації та відшарування. Схоже, що відповідальними за таку високу регенеративну здатність слизової оболонки є стовбурові клітини, що містяться у базальному шарі ендометрія, який залишається в матці після місячних [10, 13, 17]. Останнім часом групи вчених із Австралії вдалось виявити та ідентифікувати популяцію мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) та епітеліальних клітин-попередників в ендометрії людини [10]. Можливо, що відсутність, недостатня кількість або дефектність МСК призводять до того, що ендометрій не відновлюється, є тонким і недостатнім для забезпечення імплантації зародка.

МСК ендометрія є дорослими стовбуровими клітинами, які мають здатність до мультипотентної диференціації, подібними до тих, що містяться в інших тканинах організму. Тому в разі їх недостатності чи відсутності є логічним припустити, що ендометріальну нішу можна заселити власними стовбуровими клітинами іншого походження, тобто з інших тканин. У деяких сферах медицини автологічні стовбурові клітини вже використовуються в клінічній практиці для відновлення ушкоджених тканин і органів, хоча ці методики наразі мають експериментальний характер [12, 22]. Джерелами стовбурових клітин можуть бути тканини, які легко отримати і з яких можна виділити достатню кількість стовбурових клітин. До недавнього часу основним джерелом автологічних стовбурових клітин був кістковий мозок. Але останнім часом все більшу популярність набуває жирова тканина – завдяки тому, що процедура отримання жирових стовбурових клітин (ЖСК) – відсмоктування підшкірного жиру є менш травматичною і краще сприймається пацієнтами порівняно, наприклад, з пункцією губчастих кісток для отримання кісткового мозку [16]. Вперше МСК були отримані з жиру при його косметичному відсмоктуванні у 2001 р. [27]. Ці «жирові», тобто отримані з жиру, мезенхімальні стовбурові клітини мають достатньо високу здатність до диференціації (плюрипотентність) та до проліферації.

**Метою** роботи було вивчити можливість застосування автологічних ЖСК для лікування «тонкого ендометрія» у

Характеристика пацієнок

№ пацієнтки	Вік	Кількість невдалих програм ДРТ	Донорські яйцеклітини	Максимальна товщина ендометрія до лікування, мм	Ймовірна причина тонкого ендометрія
№1	34	16	Ні	4	Невідома
№2	37	8	Так	5	Гістероскопія
№3	41	6	Так	4	Гістероскопія
№4	50	1	Так	2	Емболізація маткових судин
№5	37	2	Ні	2	Лікувально-діагностичне Вишкрібання, Депо-провера
№6		1	Ні	1	Лікувально-діагностичне вишкрібання, Депо-провера
№7	45	3	Ні	3	Гістероскопія
№8	34	5	Ні	4	Невідома

Таблиця 2

Товщина ендометрія (мм) в циклах спостереження після введення стовбурових клітин

№ пацієнтки	1-й цикл	2-й цикл	3-й цикл	4-й цикл	5-й цикл	6-й цикл
№1	5	5	6,5	-	-	-
№2	6	7	7	-	-	-
№3	6	8	8	-	-	-
№4	3	5	4	3	-	-
№5	2	4	2	3	2	-
№6	1	3	3	-	-	-
№7	5	5	5	7	7	7
№8	5	7	7	-	-	-

пацієнок із невдалими програмами ДРТ, проаналізувати морфологічні характеристики ендометрія у цих жінок.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До досліджуваної групи було включено 8 пацієнок із тонким ендометрієм (щонайбільше 5 мм), що лікувались від безплідності методами ДРТ. У 3 пацієнок було проведено 1–2 програми ДРТ із використанням власних яйцеклітин, у 5 жінок були багаторазові (щонайменше 3) невдали програмами ДРТ, з них у 2 – із використанням донорських ооцитів. Характеристика пацієнок представлена в табл. 1.

У жінок зі збереженою функцією яєчників ехографічна товщина ендометрія вимірювалась в наступних після лікування 3–6 природних менструальних циклах, у пацієнок менопаузального віку та з порушеннями оваріальної функції – в 3–6 штучних циклах із застосуванням естрогенів та, за потреби, а-ГТРГ. У всіх штучних циклах (лікувальному – із введенням стовбурових клітин і наступних циклах спостереження) для імітації лютеїнової фази використовувались гестагени.

Усім пацієнткам до лікування аутологічними ЖСК було проведено гістероскопію з гістологічним дослідженням ендометрія.

У всіх пацієнок, що включались в цю програму, були заздалегідь отримані і заморожені ембріони. У 3–6-му

циклах спостереження у тих випадках, коли товщина ендометрія перевищувала 6–7 мм, проводився перенос заморожених-відталених зародків.

**Гістероскопія.** Для діагностичної гістероскопії використовували 5 мм гістероскоп фірми Karl Storz. Дослідження проводили в проліферативну фазу при збереженому менструальному циклі.

**Морфологічне дослідження.** У дослідженні було використано гістологічне дослідження – фарбування гематоксиліном та еозином, а також пікрофуксином за Ван-Гізеном, зрізи досліджувались на мікроскопі «Olympus CX-31».

**Отримання ЖСК.** Жирову тканину отримували шляхом аспірації з передньої черевної стінки. Стромальну васкулярну фракцію виділяли за допомогою розщеплення колагеназою, еритроцити вилучали за допомогою лізуючого буферу, стовбурові клітини відбирали за здатністю до адгезії в культурі та утворення фібробластоподібних колоній. Клітини культивували у середовищі MesenPro RS™ (Gibco), заміну середовища проводили 1 раз на 4 дні, пасажування – за конфлюентності 80%. Для тривалого зберігання клітини кріоконсервували на 2–3 пасажі. Диференційний потенціал МСК оцінювали за здатністю до диференціації у адипогенному, хондрогенному та остеогенному напрямку. Експресію маркерів МСК CD34, CD45 оцінювали імуногістохімічно з використанням антитіл Abscam. Для виключення наявності хромосомних ано-

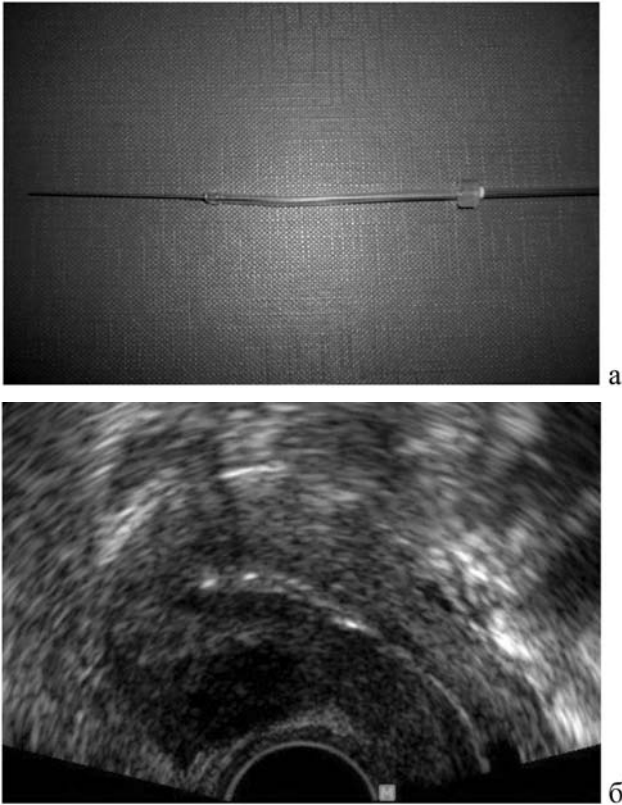


Рис. 1, а, б. Засіб введення ЖСК. Введення ЖСК (ультразвуковий контроль)

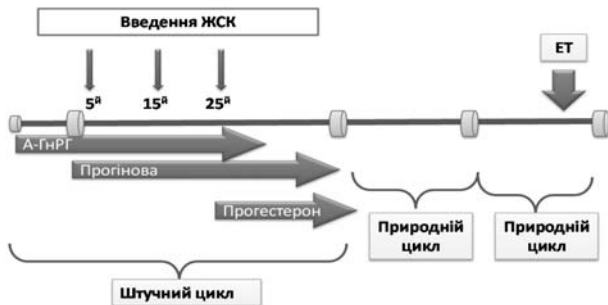


Рис. 2. Схема штучного циклу та час введення ЖСК

малий, що свідчать про злоякісну трансформацію клітин, проводили їх каріотипування.

Близько 1 млн розморожених аутологічних ЖСК поміщали в 1 мл культурального середовища. Вони вводились під ендометрій черезпіхвовим доступом під ехографічним контролем (рис. 1, а, б).

Введення стовбурових клітин проводилось тричі з інтервалом 7–10 днів на тлі застосування естрогенів (прогінова в дозі від 2 до 6 мг впродовж 15 днів) у штучному циклі із пригніченням гіпофіза а-ГнРГ у жінок репродуктивного віку та без використання а-ГнРГ у пацієток в менопаузі. Схема штучного циклу та час введення ЖСК представлена на рис. 2.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ехографічне вимірювання товщини ендометрія в 3 циклах спостереження представлено в табл. 2.

Результати гістероскопії та гістологічного дослідження ендометрія представлені в табл. 3.

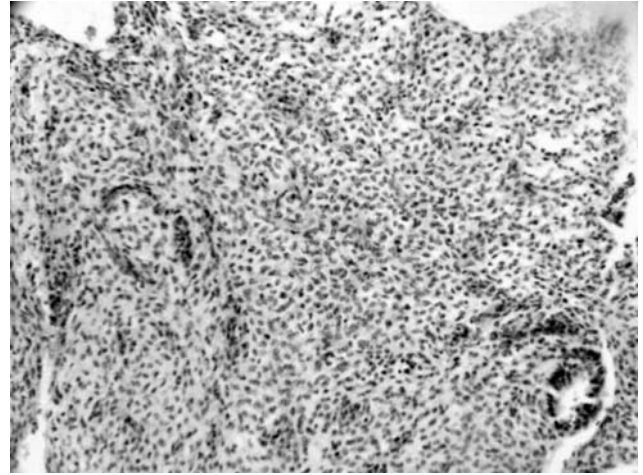


Рис. 3. Атрофічний ендометрій, поодинокі залози з кубоїдальним епітелієм. Мікрофото. Окраска гематоксилином та еозином. Ок.10; об.10

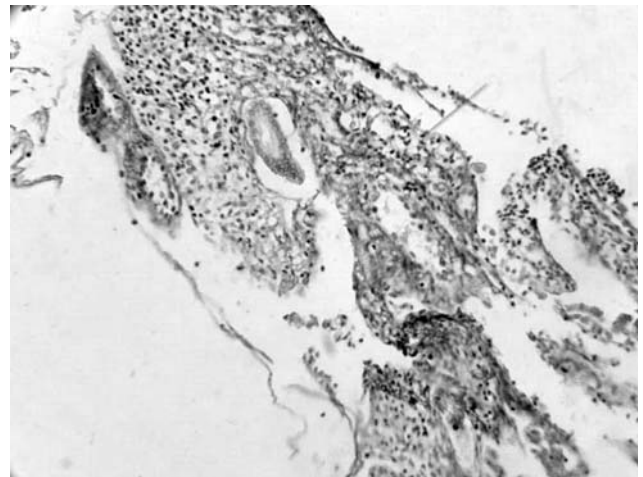


Рис. 4. Гіпотрофія з вогнищами атрофії ендометрія; залози без підтримки строми. Мікрофото. Окраска гематоксилином та еозином. Ок.10; об.20

З представлених даних табл. 3 видно, що у більшості пацієток спостерігалась виразна атрофія ендометрія з притаманними цьому стану рисами: відсутність поділу на базальний та функціональний шари; зменшення кількості та розмірів (до 10–20 мк) залоз ендометрія, розташування залоз паралельно до стінки матки, плоский, зрідка кубоїдальний епітелій залоз, строма із підвищеним вмістом колагенових волокон (рис. 3). У частини жінок виявлялись ознаки гіпотрофічного ендометрія, зберігався поділ на функціональний та базальний шари, кількість і розмір залоз були зменшеними, але епітелій у частини залоз мав ознаки функціонального – з фігурами мітозу та псевдостратифікацією.

Перенос зародків було проведено 5 жінкам (№1, №2, №3, №7, №8). Дані щодо програм з перенесення заморожених-відталених (кріо-) зародків представлені в табл. 4.

В двох випадках (№2 та №3) було досягнуто настання вагітності. У жінки №2 – імплантувалось 2 плодових яйця, але в маленькому терміні (близько 7 тиж гестації) один ембріон завмер і відбулася самостійна редукція одного плодового яйця. Вагітність в подальшому розвивалась як одноплодова, закінчилась кесаревим розтином у терміні 37 тиж, народився здоровий хлопчик масою

Дані гістероскопії та гістологічного дослідження ендометрія

№ пацієнтки	Гістероскопія	Гістологічні знахідки
№1	Атрофічний ендометрій	Атрофічний ендометрій
№2	Атрофічний ендометрій	Атрофічний ендометрій
№3	Гіпопластичний ендометрій, аденоміоз, синехії (незначні)	Атрофія ендометрія, відсутність залоз
№4	Атрофія ендометрія	Атрофія ендометрія, одиничні залози без строми
№5	Відсутність ендометрія у дні матки, нижній третині матки, в середніх відділах – атрофія ендометрія	Атрофія ендометрія, одиничні залози, строма ендометрія з виразним фіброзом
№6	Відсутній ендометрій, рубцеві зміни, залишки слизової оболонки у вигляді поліпоподібних виростів у кутах матки	Строма ендометрія з виразним фіброзом, ендометріальні залози не виявляються
№7	Вогнищеві розростання ендометрія (вогнищева гіперплазія) на тлі тонкого ендометрія, синехії	Комплексна гіперплазія ендометрія, гіпопластичний ендометрій, вогнища атрофії ендометрія
№8	Гіпоплазія ендометрія	Гіпоплазія ендометрія, зниження пропорції залози – строма, атрофічна кістозна гіпотрофія

Таблиця 4

Показники і наслідки програм на кріо-зародках

№ пацієнтки	Власні ооцити (В)/донорські ооцити (Д)	Кількість перенесених зародків	День культивування ембріонів	Стадія розвитку ембріонів	Якість ембріонів: відмінна (А), гарна (В), задовільна (С)	Настання вагітності	Наслідки
№1	В	3	5	Бластоцисти	В,В,В	ні	-
№2	Д	3	4	Морули	А,А,А*	так	Народження живої дитини
№3	Д	2	5	Бластоцисти	А,А	так	Переривання вагітності в 24 т.в.
№7	В	1	5	Бластоциста	А	ні	-
№8	В	2	5	Бластоцисти	С,С	ні	-

Примітка: \* – оцінювались на 3-тю добу.

2370 г, довжиною 46 см, з оцінкою за шкалою Аргар 8 балів. У пацієнтки №3 настала одноплодова вагітність, яка перервалася у 24 тиж на тлі шийкової недостатності (довжина шийки матки була 1,5 см) та передчасного розриву плодових оболонок. Обидві вагітності настали у циклах із використанням донорських ооцитів. У решти пацієнток, яким проводився перенос ембріонів, використовувались власні яйцеклітини.

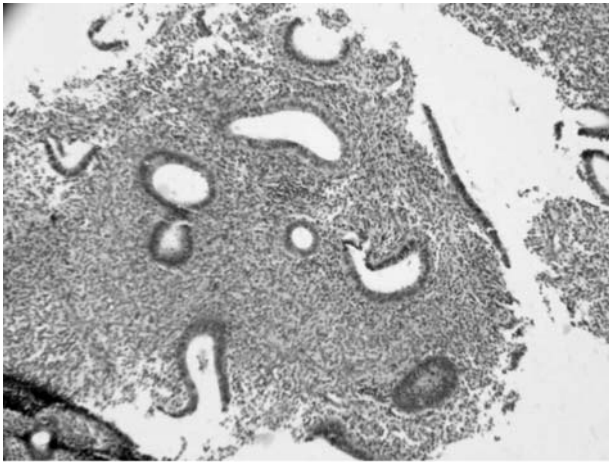
Нами було проаналізовано дані гістероскопії та гістологічного дослідження залежно від дієвості лікування аутологічними ЖСК. Ми розподілили пацієнток на три групи: до першої увійшли 3 пацієнтки (№4, №5, №6), у котрих не відзначалося збільшення товщини ендометрія після введення ЖСК, до другої – 3 жінки (№1, №7, №8), в яких спостерігалось збільшення товщини ендометрія, але не наставали вагітності після переносу ембріонів; до третьої – 2 пацієнтки (№2, №3), в яких товщина ендометрія збільшилась і настала вагітність після переносу зародків.

У всіх трьох пацієнток першої групи при гістероскопії було виявлено, що ендометрій зберігся лише на окремих ділянках порожнини матки. У всіх цих жінок гістологічно

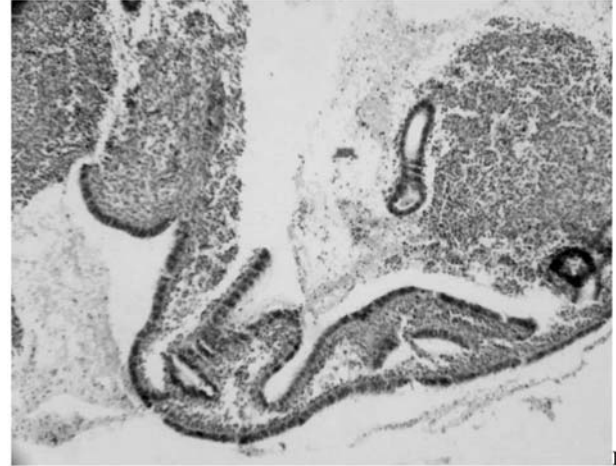
виявлялись найтяжчі форми атрофії ендометрія. В одній з них (№4) строма ендометрія була практично відсутня, виявлялись поодинокі «ізолювані», без підтримки строми, залози (рис. 4), а в іншій (№6) у біопсійному матеріалі виявлялась лише строма з виразним фіброзом, а залози були відсутні.

У жінок другої групи при гістероскопії не виявлялось «голих» стінок матки, на тлі дуже тонкої слизової оболонки виявлялись окремі ділянки більш високого ендометрія, іноді поліпоподібні вирости, мікрополіпи. Морфологічно у пацієнток цієї групи також переважав атрофічний ендометрій, але зустрічались ділянки гіпотрофії, де кількість залоз була більша. У одній пацієнтки (№7) на тлі гіпотрофічної слизової оболонки виявлялись цистозно розширені залози та структури «залоза в залозі», які були розцінені, як комплексна гіперплазія без атипії. У пацієнтки №8 виявлялось багато цистозно розширених, з плоским епітелієм залозистих утворень, що були розцінені, як ознаки атрофічної цистозної гіпотрофії (рис. 5, а, б, в, г).

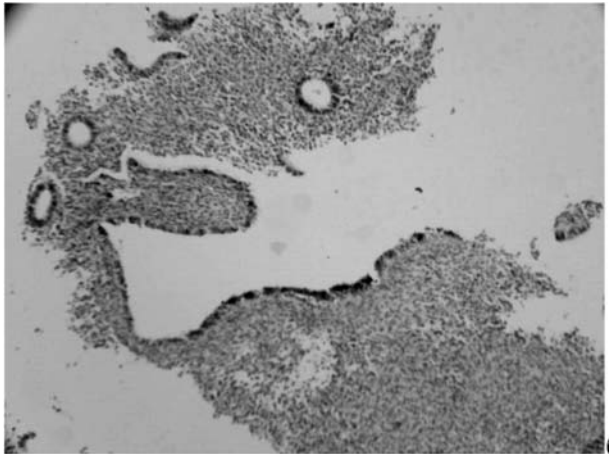
У жінок третьої групи при гістероскопії не спостерігалось «голих» ділянок, ендометрій був тонким, але



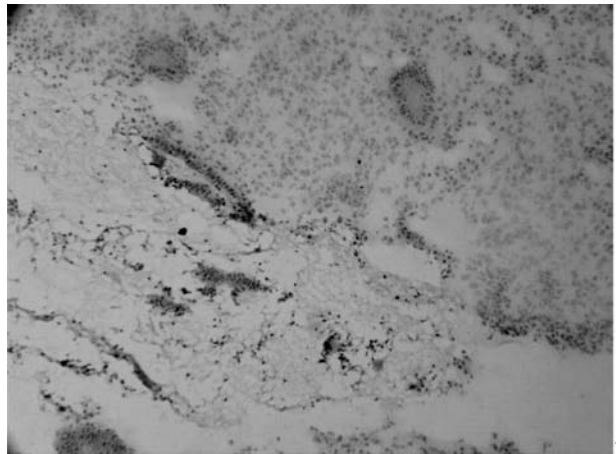
а



б



в



г

Рис. 5, а, б, в, г. Нерівномірний розвиток залоз ендометрія зі зменшенням їх пропорції в стромі

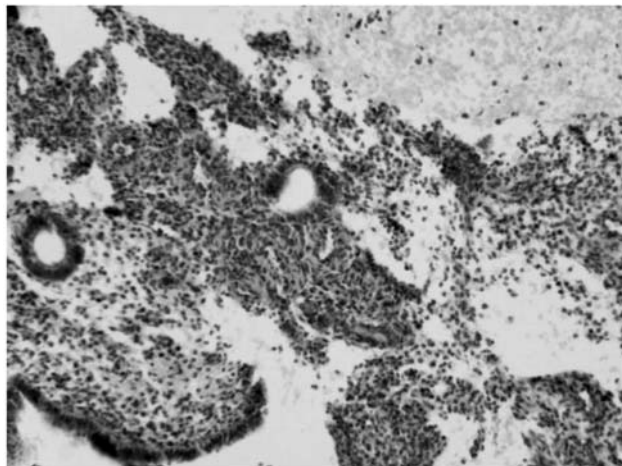


Рис. 6. Перевага стромы, вогнища фіброзу. Мікрофото. Окраска пікрофуксином за Ван-Гізеном. Ок.10; об.10

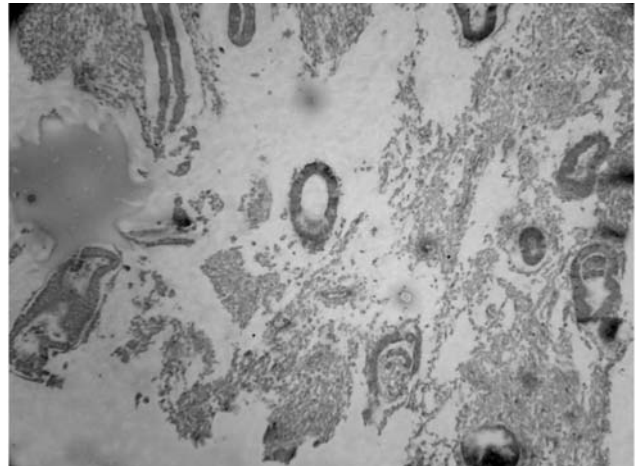


Рис. 7. Вогнища гіпотрофії. Мікрофото. Окраска гематоксилином та еозином. Ок.10; об.10

нерівним, іноді з дрібними поліподібними розростаннями. Гістологічно у цих жінок на тлі атрофії і гіпотрофії виявлялись нерівномірно розташовані у стромі функціональні залози (з фігурами мітозу, псевдоатрифікації в циліндричному епітелії), цистозно-розширені залози, поліподібні вирости стромы (рис. 6–12).

Механізм дії ЖСК на тканини і органи достеменно невідомий. ЖСК є різновидом МСК. МСК є похідними стромы, їх можна отримати з багатьох тканин: плаценти, жирової тканини, легеневої тканини, кісткового мозку,

крові, Вартонових драглів пуповини, пульпи зубів та інших [20]. Вважається, що кожен орган має так звані ніші стовбурових клітин, звідки ці клітини «виходять», проліферують, диференціюються, забезпечуючи таким чином відновлення тканин при ушкодженнях. Доведено, що МСК можуть перетворюватись у «потрібні» клітини в ділянці ураження, мають здатність мігрувати до зони ураження. Усе це дозволяє думати, що при введенні місцево або системно вони можуть заселити нішу і замінити ушкоджений резерв місцевих стовбурових клітин. Окрім цього,

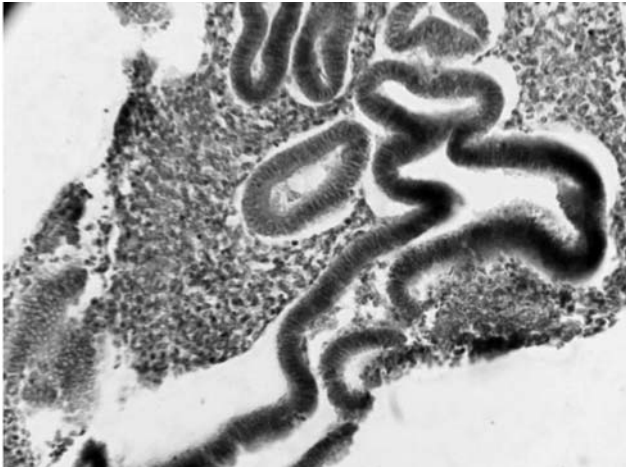


Рис. 8. Цистозно змінені поодинокі залози. Мікрофото. Окраска пікрофуксином за Ван-Гізоном. Об.10; ок.20

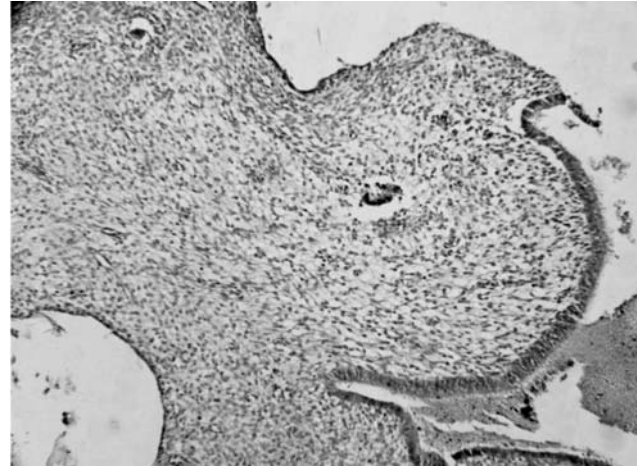
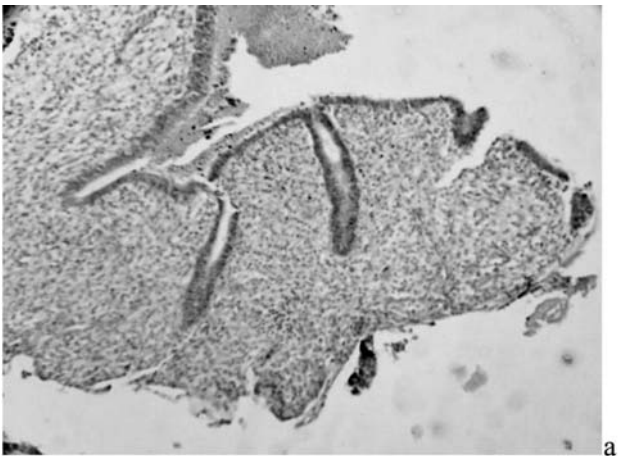
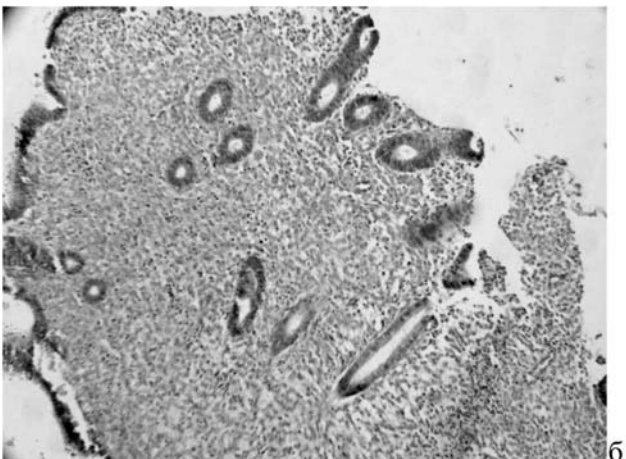


Рис. 10. Вогнища поліпоподібних структур. Мікрофото. Окраска пікрофуксином за Ван-Гізоном. Об.10; ок.10



а

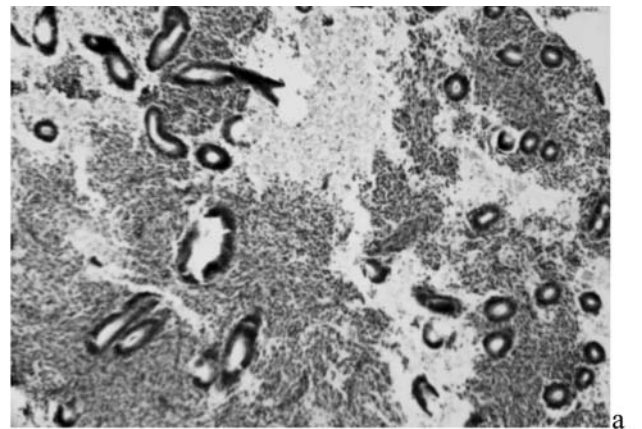


б

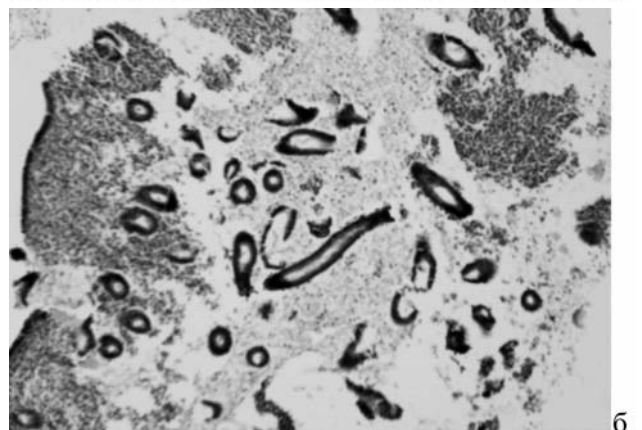
Рис. 9, а, б. Залози з наявністю мітозів в епітелії, псевдостратифікація. Мікрофото. Окраска пікрофуксином за Ван-Гізоном. Ок.10; об.10

вони здатні впливати на інші чинники, підсилюючи та стимулюючи судиноутворення, пригнічуючи апоптоз та сприяючи проліферації клітин. Вважається також, що ці клітини мають імуномодулюючі властивості [20].

З представлених даних видно, що з 8 пацієнок у 5 введення ЖСК субендометріально призвело до збільшення товщини ендометрія, а в 3 жодних позитивних зрушень не спостерігалось. В останніх за даними гістероскопії та гістологічного дослідження були виявлені найважчі форми ат-



а



б

Рис. 11, а, б. Залози відповідають фолікуліновій фазі менструального циклу, епітелій циліндричний, наявність мітозів псевдостратифікації, строма з нерівномірним набряком, крововиливи. Мікрофото. Окраска гематоксиліном та еозином. Ок.10; об.10

рофії ендометрія, площа збереженого ендометрія в них була суттєво меншою, а фіброзні й рубцеві зміни – більшими.

В останніх двох групах функціональність ендометрія була збережена більше: виявлялися залози і строма, що відповідали фазі циклу, цистозно-розширені функціонально активні залози, поліпоподібні вирости строми. Рубцеві зміни в стромі також були не такими значущими, як у пацієнок першої групи. Найімовірніше, ефективність процедури (здатність сприймати її впливи, що несуть ЖСК) залежить від рівня збережен-

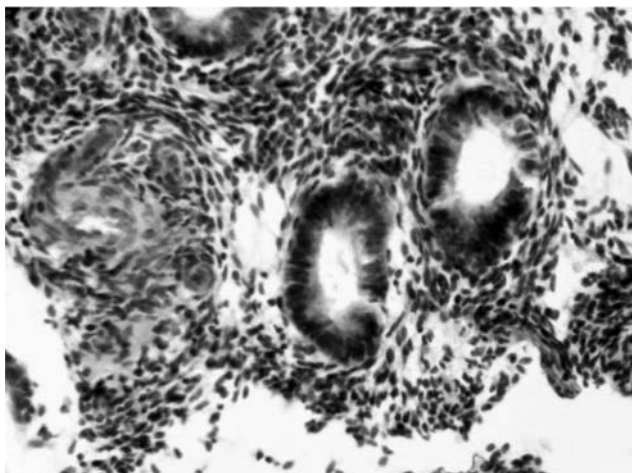


Рис. 12. Те саме. 36.400

ня функціональності, рецептивного апарату клітин ендометрія та ступеня руйнації ніші стовбурових клітин.

Після здійснених 5 переносів вагітність настала у двох випадках. В обох цих жінок використовувались донорські яйцеклітини. Тобто в цих випадках вірогіднішою є відсутність «ембріонального фактора» невдач попередніх програм. Серед жінок, в яких вагітність не настала, дві були поганими відповідачами (одна в силу вікового зменшення яєчникового резерву, інша – внаслідок перенесених оперативних втручань). У таких випадках значною є ймовірність хромосомних поломок та зниження енергетичного потенціалу яйцеклітин. Третя пацієнтка із негативним результатом переносу мала в анамнезі оперативне видалення одного яєчника та маткової труби після позаматкової вагітності, гарну відповідь яєчника, морфологічно гарні зародки в попередніх (до лікування ЖСК) і останній (після введення ЖСК) програмах. Так, в останній програмі їй було розморожено 5 дводобових зародків, культивовано їх до стадії бластоцисти і отримано одну бластоцисту відмінної якості (ЗАА за класифікацією Гарднера) та 2 ранні бластоцисти. Але навіть з цією пацієнткою ми не можемо бути впевнені, що ембріони не мали яких-небудь хромосомних перебудов чи інших вад. Окрім того, ендометрій у цієї пацієнтки, хоч і суттєво збільшився після лікування ЖСК, однак його товщина не досягла 7 мм (до лікування – 3–4 мм, після лікування – 6,5 мм). У решти пацієнток, яким проводився перенос зародків, ендометрій був більше 7 мм.

Наскільки нам відомо з доступних джерел, це перші випадки настання вагітності та народження живої дитини після використання аутологічних ЖСК для відновлення ендометрія. Вони вже були описані нами у 2012 р. [24]. У

2011 р. інша група дослідників досягла настання вагітності після використання стовбурових клітин кісткового мозку у жінки із тонким ендометрієм [14].

### ВИСНОВКИ

1. Місцеве (субендометріальне) введення аутологічних стовбурових клітин, отриманих із жиру, у пацієнток з тонким ендометрієм в програмах ДРТ може призводити до збільшення товщини слизового шару матки.

2. У жінок з тонким ендометрієм є можливим досягнення вагітностей після лікування аутологічними ЖСК у тих випадках, коли використовуються ембріони гарної якості.

3. У випадках значного ушкодження слизової оболонки (відсутність елементів ендометрія, рубцеві зміни стінки матки) лікування аутологічними ЖСК згідно із запропонованою методикою є неефективним.

4. Потрібні подальші дослідження для визначення критеріїв (гістероскопічних, морфологічних та ін.) придатності пацієнток для такого лікування та визначення можливих ризиків його застосування.

### Аутологические жировые стволовые клетки в лечении атрофии эндометрия у пациенток с бесплодием и использованием ВРТ

**И.А. Судома, Ю.В. Кременская, Л.Я. Пилип, Я.А. Гончарова, Т.Д. Задорожная, В.Д. Зукин, С.Н. Килихевич**

Пацієнтки с «тонким эндометрием» являются достаточно сложной группой при лечении бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. В работе приведен собственный опыт применения аутологических жировых стволовых клеток для лечения «тонкого эндометрия» у пациенток с неудачными попытками оплодотворения in vitro, проанализированы морфологические характеристики эндометрия у этих женщин.

**Ключевые слова:** неудачные имплантации, тонкий эндометрий, жировые стволовые клетки.

### The autologous fat stem cells in the treatment of atrophic endometrium in women with infertility and the use of ART

**I.A. Sudoma, Y.V. Kremenskaya, L.Y. Pilip, I.A. Goncharova, T.D. Zadorozhnaja, V.D. Zukin, S.N. Kilihevich**

Patients with «thin endometrium» are a challenge group for the treatment of infertility using assisted reproductive technologies. In the paper the own experience of autologous fat stem cells application for the treatment of «thin endometrium» in patients with IVF failures are presented, morphological characteristics of the endometrium in these women are analyzed.

**Key words:** failed implantation endometrium is thin, fat stem cells.

### Сведения об авторах

**Судома Ирина Александровна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Клиника репродуктивной медицины «НАДИЯ», 03037, г. Киев, ул. М. Кривоноса, 19А; тел.: (044) 537-75-97. E-mail: i.sudoma@ivf.com.ua

**Кременская Юлия Валерьевна** – Клиника репродуктивной медицины «НАДИЯ», 03037, г. Киев, ул. М. Кривоноса, 19А; тел.: (044) 537-75-97

**Пилип Лариса Ярославовна** – Клиника репродуктивной медицины «НАДИЯ», 03037, г. Киев, ул. М. Кривоноса, 19А; тел.: (044) 537-75-97

**Гончарова Яна Александровна** – Клиника репродуктивной медицины «НАДИЯ», 03037, г. Киев, ул. М. Кривоноса, 19А; тел.: (044) 537-75-97

**Задорожная Тамара Даниловна** – Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, г. Киев

**Зукин Валерий Дмитриевич** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Клиника репродуктивной медицины «НАДИЯ», 03037, г. Киев, ул. М. Кривоноса, 19А; тел.: (044) 537-75-97

**Килихевич Светлана Николаевна** – Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, г. Киев

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aplin J.D. Embryo implantation: molecular mechanism remains elusive // *Reprod. BioMedicine Online*. – 2006; 13(6): 833–839.
2. Bassil S. Changes in endometrial thickness, width, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in vitro fertilization // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2001; 18: 258–263.
3. Check J.H., Cohen R. Live fetus following embryo transfer in a woman with diminished egg reserve whose maximal endometrial thickness was less than 4 mm *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2011; 38(4): 330–332.
4. Check J.H., Nowroozi K., Choe L. et al. The effect of endometrial thickness and echogenic patterns on pregnancy rates during in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* – 1991; 56: 1173–1175.
5. Check J.H., Nowroozi K., Choe J. et al. The effect of endometrial thickness and echo pattern on in vitro fertilization outcome in donor oocyte-embryo transfer cycle // *Fertil. Steril.* – 1993; 59: 72–75.
6. De Geyter C., Schmitter M., De Geyter M. et al. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1,186 infertile women // *Fertil. Steril.* – 2000; 73: 106–113.
7. Dickey R.P., Olar T.T., Curole D.N. et al. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproductive technologies // *Hum. Reprod.* – 1992; 7: 418–421.
8. Diedrich K., Fauser BCJM., Devroey P. and Griesinger G. The role of the endometrium and embryo in human implantation // *Hum. Reprod. Update.* – 2007; 13(4): 365–377.
9. Dix E., Check J. Successful pregnancies following embryo transfer despite very thin late proliferative endometrium // *Fertil. Steril.* – 2008; 89(4): 16.
10. Gargett C.E. Uterine stem cells: What is the evidence? *Hum // Reprod. Update.* – 2007; 13 (1): 87–101.
11. Grant D.E., Williams D.O. and Frattarelli J.L. Changes in measured endometrial thickness predict in vitro fertilization success // *Fertil. Steril.* – 2007; 88: 74–81.
12. Lindvall O., Kokaia Z. Stem cells for the treatment of neurological disorders // *Nature.* – 2006; 441 (7097): 1094–1096.
13. Maruyama T., Masuda H., Ono M. et al. Human uterine stem/progenitor cells: their possible role in uterine physiology and pathology // *Reproduction.* – 2010; 140: 11–22.
14. Nagori C.B., Panchal S.Y. and Patel H. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2011; 4(1): 43–48.
15. Noyes N., Liu H.C., Sultan K. et al. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization // *Hum. Reprod.* – 1995; 10: 919–922.
16. Ogawa R. The importance of adipose-derived stem cells and vascularized tissue regeneration in the field of tissue transplantation // *Current Stem Cell Research & Therapy.* – 2006; 1: 13–20.
17. Ono M., Maruyama T., Yoshimura Y. Regeneration and adult stem cells in the human female reproductive tract // *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications.* – 2008; 1: 23–29.
18. Richter K.S., Bugge K.R., Bromer J.G. and 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): 53–59.
19. Rinaldi L., Lisi F., Floccari A. et al. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy after in-vitro fertilization but not after intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1996; 11: 1538–1541.
20. Salem H.K., Thiemermann C. Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status // *Stem cells.* – 2010; 28: 585–596.
21. Schield R.L., Knobloch C., Dorn C. et al. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow // *Fertil. Steril.* – 2001; 75: 361–366.
22. Singec I., Jandial R., Crain A. et al. The leading edge of stem cell therapeutics // *Annu. Rev. Med.* – 2007; 58: 313–328.
23. Strowitzki T., Germeyer A., Popovici R. and von Wolff M. The human endometrium as a fertility-determining factor // *Hum. Reprod. Update.* – 2006; 12 (5): 617–630.
24. Sudoma I., Pylyp L., Goncharova Y., Zukin V. Endometrial regeneration with autologous adipose derived stem cells resulting in pregnancy with donated oocyte embryos // *Hum. Reprod.* – 2012 (Abstracts of ESHRE meeting 2012); 27(suppl 2): 342–344.
25. Sundström P. Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of no more than 4 mm // *Hum. Reprod.* – 1998; 13: 1550–1552.
26. Yuval Y., Lipitz S., Dor J. and Achiron R. The relationships between endometrial thickness, and blood flow and pregnancy rates in in-vitro fertilization // *Hum. Reprod.* – 1999; 14: 1067–1071.
27. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H. et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies // *Tissue Engineering* 2001; 7 (2): 211–228.
28. Zhang X., Chen C.H., Confino E. et al. Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer // *Fertil. Steril.* – 2005; 83: 336–340.

Статья поступила в редакцию 07.04.2013