

УДК 618.177-089.888.11-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD43587>

# Возможности применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в репродуктивной медицине

© К.Т. Нгуен<sup>1</sup>, Д.А. Ниаури<sup>1, 2</sup>, Н.И. Тапильская<sup>2, 3</sup>, А.М. Гзгзян<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) —гемопоэтический гликопротеин, который способствует пролиферации, дифференцировке и активации клеток линии гранулоцитов. Присутствие рецепторов G-CSF в различных клетках органов репродуктивной системы женщин предполагает его значение в процессах оогенеза, овуляции, имплантации и развития беременности. В данном обзоре описаны основные аспекты применения G-CSF в репродуктивной медицине, такие как индукция овуляции у женщин с синдромом лютеинизации неовулирующего фолликула, улучшение фолликулогенеза, преодоление повторных неудач имплантации, терапия тонкого эндометрия и привычного невынашивания беременности.

**Ключевые слова:** гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ЭКО/ИКСИ; частота наступления беременности; повторные неудачи имплантации; тонкий эндометрий.

## Как цитировать:

Нгуен К.Т., Ниаури Д.А., Тапильская Н.И., Гзгзян А.М. Возможности применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в репродуктивной медицине // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 2. С. 119–128. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD43587>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD43587>

# Possibilities of using granulocyte colony-stimulating factor in reproductive medicine. A literature review

© Cong T. Nguyen<sup>1</sup>, Dariko A. Niauri<sup>1,2</sup>, Natalya I. Tapilskaya<sup>2,3</sup>, Aleksandr M. Gzgzyan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is a hematopoietic glycoprotein that promotes proliferation, differentiation and activation of myeloid lineage cells. The abundant presence of G-CSF receptors in the female reproductive system highlights its possible importance in oogenesis, ovulation, implantation, and pregnancy development. This literature review describes the main aspects of G-CSF use in reproductive medicine, such as ovulation induction in women with the luteinized unruptured follicle syndrome, the improvement of folliculogenesis, overcoming repeated implantation failures, therapy of thin endometrium and recurrent pregnancy loss.

**Keywords:** granulocyte colony-stimulating factor; IVF / ICSI; pregnancy rate; repeated implantation failures; thin endometrium.

## To cite this article:

Nguyen CT, Niauri DA, Tapilskaya NI, Gzgzyan AM. Possibilities of using granulocyte colony-stimulating factor in reproductive medicine. A literature review. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(2):119–128. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD43587>

Received: 03.09.2020

Accepted: 23.12.2020

Published: 30.04.2021

## Общая характеристика гранулоцитарного колониестимулирующего фактора

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (от англ. granulocyte colony-stimulating factor — G-CSF) является одним из цитокинов группы колониестимулирующего фактора, в которую также входят гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF) и интерлейкин (IL) -3.

G-CSF (CSF-3) — гликопротеин, который способствует пролиферации, дифференцировке и активации клеток линии гранулоцитов. G-CSF был впервые обнаружен в середине 1960-х годов учеными из Австралии [1] и Израиля [2]. В 1983 г. получили очищенный G-CSF из легких мышей после инъекции бактериального эндотоксина [3]. Еще через 2 года был выделен человеческий G-CSF, описанный Nicola и соавт. и Welte и соавт. [3, 4].

Молекула G-CSF человека состоит из 174 аминокислот, молекулярная масса составляет 18–19 кДа. G-CSF кодируется одним геном, содержащим 5 экзонов и 4 интрона, расположенным на хромосоме 17 (q11-22) [5].

В свою очередь, в синтезе G-CSF важную роль играют клетки иммунной системы, такие как макрофаги, моноциты, клетки периферической крови. G-CSF имеет ключевое значение в процессе пролиферации и дифференцировки нейтрофилов. G-CSF стимулирует митогенез и дифференцировку стволовых клеток в зрелые полиморфноядерные лейкоциты (PMNL — polymorphonuclear leukocytes) [6]. Более того, G-CSF влияет на функции зрелых нейтрофилов, связанные с экспрессией CD11b/CD18, CD64, CD14, rTNFR, IL-1 R $\alpha$ ; повышением хемотаксиса, фагоцитоза и ADCC (от англ. antibody-dependent cellular cytotoxicity); задержкой апоптоза [7]. Исследования последнего десятилетия показали, что G-CSF участвует и в регуляции функции Т-клеток иммунной системы. В экспериментальных условиях ученые из Австралии доказали, что защита организма животного донора в реакции «трансплантат против хозяина» в ответ на введение G-CSF достоверно улучшается [6].

В обзорном исследовании, опубликованном в The journal of Immunology в 2005 г., S. Rutella и соавт. продемонстрировали вклад G-CSF в стимуляцию дифференцировки регулярных Т-клеток (Treg) и доказали, что эффективность применения G-CSF связана с усилением продукции IL-10 Т-клетками [8]. Вместе с тем G-CSF снижает токсичность клеток естественных киллеров (NK-клеток) различными путями: за счет уменьшения генерации предшественников NK-клеток (CD34<sup>+</sup>/CD2<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>/CD7<sup>+</sup>, CD34/CD10<sup>+</sup>); снижения экспрессии активирующих рецепторов (например, рецептора NKG2D) и ингибирующих рецепторов (например, KIR2DL1 или KIR2DL2), ослабления синтеза цитокинов [интерферона- $\gamma$ , (TNF- $\alpha$ ), GM-CSF, IL-6 и IL-8] [9].

G-CSF реализует свое действие посредством специфического рецептора, расположенного в разных тканях и клетках: миелопролиферативные ткани и их клетки (макрофаги, NK-клетки, Т-клетки и тромбоциты). Кроме того, рецепторы G-CSF содержатся в лютеинизированных клетках гранулезы яичников [10], в клетках плацентарной ткани [11] и трофобласта [12]. Это предполагает активное участие G-CSF в регуляции функции репродуктивной системы. Рецепторы к G-CSF найдены также практически во всех тканях плода [13, 14]. Более того, Liu и соавт. обнаружили рецепторы G-CSF в стволовых клетках кроветворных органов и нервной системы [15].

## Роль гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в репродуктологии

### *Роль G-CSF в индукции овуляции у женщин с синдромом лютеинизации неовулирующего фолликула*

Многие типы клеток репродуктивной системы также участвуют в синтезе G-CSF [16]. Прежде всего источниками G-CSF являются гранулезные, лютеальные клетки и NK-клетки, особенно NK-клетки эндометрия (CD56<sup>bright</sup>). Интенсивность синтеза G-CSF в течение менструального цикла различна. Так, J.V. Fahey и соавт. при исследовании в условиях *in vitro* эпителиальных клеток эндометрия, эндоцервикса и маточной трубы пришли к заключению, что эпителиальные клетки женских половых органов могут секретировать различные цитокины, в том числе G-CSF [17]. Во время беременности G-CSF синтезируется децидуальными клетками, а также клетками ворсин хориона. Высокая концентрация G-CSF наблюдается в I триместре беременности, уменьшается во II триместре и снова увеличивается перед родами. Кроме того, будучи провоспалительным цитокином, G-CSF играет важную роль в реализации самого процесса овуляции. В некоторых исследованиях было показано, что концентрация G-CSF в плазме крови у женщин с нормальной менструальной функцией изменяется на протяжении менструального цикла и достигает наибольших значений в преовулярной фазе.

В 80-х годах прошлого века проводились исследования о применении препаратов G-CSF у женщин с синдромом лютеинизации неовулирующего фолликула (ЛНФ). Введение G-CSF 16 женщинам с синдромом ЛНФ позволило повысить частоту овуляции с 53,5 до 88,9 % [18]. Японские ученые T. Shibata и соавт. изучали влияние G-CSF на стимуляцию яичников путем подкожного введения 68 женщинам с синдромом ЛНФ и подтвердили положительные результаты. Лютеинизация неовулирующего фолликула повторилась только в трех циклах (3/68 = 4,4 %) среди женщин, которым вводили G-CSF, что достоверно реже по сравнению с аналогичным показателем у женщин, не получавших G-CSF

13 циклов ( $13/68 = 19,1\%$ ). Авторы сделали вывод, что G-CSF можно рассматривать в качестве терапевтического средства синдрома ЛНФ [19]. В 2013 г. R. Fujii и соавт. опубликовали результаты подкожного введения G-CSF женщинам, проходившим индукцию овуляции кломифена цитратом и хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) с ультразвуковыми маркерами синдрома ЛНФ. Сравнительный анализ показал, что применение G-CSF позволяет повысить частоту овуляции по сравнению с предыдущими циклами, в которых препарат не вводили. При этом не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов. У 4 из 63 включенных в исследование женщин наступила беременность [20]. Таким образом, можно заключить, что G-CSF положительно влияет на результаты индукции овуляции у женщин с синдромом ЛНФ.

### **Роль G-CSF в фолликулогенезе**

По мнению многих специалистов, существует положительная корреляционная связь между концентрацией G-CSF в крови и фолликулярной жидкости и количеством зрелых ооцитов и морфологически качественных эмбрионов в протоколах ЭКО. A. Salmassi и соавт. определяли концентрацию G-CSF в плазме крови и фолликулярной жидкости у 93 женщин (метод ELISA). Они установили, что концентрация G-CSF в фолликулярной жидкости выше, чем в плазме крови ( $p < 0,01$ ), увеличивается до максимальных значений в момент введения триггера овуляции, затем постепенно уменьшается. Более того, выявлена достоверная корреляция между концентрацией G-CSF в фолликулярной жидкости и интенсивностью ответа яичников на стимуляцию ( $p < 0,001$ ) и частотой наступления беременности. Авторы заключили, что G-CSF участвует в развитии растущих фолликулов, а концентрация G-CSF в плазме крови и фолликулярной жидкости может служить предиктором эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) [21]. Результаты французских исследователей N. Fraudman и соавт. показали, что в протоколах IVF/ICSI концентрация G-CSF (высокая, средняя и низкая) в фолликулярной жидкости у женщин четко коррелирует с частотой наступления беременности и родов живыми детьми: частота наступления беременности — 14; 43; 54 % ( $p = 0,003$  и  $p = 0,006$ ) и частота родов — 0; 8; 51 % ( $p = 0,002$  и  $p = 0,001$ ) соответственно [22]. Значение G-CSF в процессе роста фолликулов и его влияние на качество ооцитов и эмбрионов доказаны в различных работах.

Lédée и соавт. на основании полученных данных разработали классификацию оценки ооцитов по концентрации G-CSF в фолликулярной жидкости: класс I — концентрация FF G-CSF  $>30$  пг/мл; класс II — концентрация FF G-CSF  $\leq 30$  и  $\geq 18,4$  пг/мл; класс III — концентрация FF G-CSF  $<18,4$  пг/мл. Эмбрионы, полученные от ооцитов I класса, характеризуются более высокой частотой

имплантации (36 %), чем эмбрионы от ооцитов II (16,6 %) и III (6 %) классов ( $p < 0,001$ ). Более того, частота имплантации эмбрионов от ооцитов I класса с оптимальной морфологией достигает 54 % [23]. Можно предположить, что определение концентрации G-CSF в фолликулярной жидкости позволяет проводить дополнительную селекцию эмбрионов для последующего переноса. К аналогичным выводам пришли бельгийские авторы, отметившие, что наряду с качеством эмбрионов, определяемым по морфологическим признакам, предиктором успеха ЭКО/ИКСИ является концентрация G-CSF в фолликулярной жидкости [24].

В 2009 г. на основании результатов исследований, проведенных учеными из Италии, сообщалось, что у 18 женщин со слабым ответом на стимуляцию яичников, вступивших в протокол ЭКО/ИКСИ, при подкожном введении G-CSF увеличилось количество и улучшилось качество полученных ооцитов с последующим улучшением исхода BPT по сравнению с результатами в контрольной группе. Кроме этого, авторы отметили, что концентрация G-CSF в фолликулярной жидкости коррелировала с качеством ооцитов и их способностью к оплодотворению [25]. В то же время в исследовании L. Nole и соавт. не было обнаружено корреляционной связи между концентрацией G-CSF в фолликулярной жидкости, степенью зрелости полученных ооцитов и способностью эмбрионов к имплантации [26].

### **Роль G-CSF в преодолении повторных неудач имплантации**

Известно, что G-CSF синтезируют многие клетки органов репродуктивной системы, в том числе клетки эндометрия и трофобласта. Рецепторы G-CSF обнаружены на клетках плацентарной ткани и трофобласта. Все это может свидетельствовать о возможной роли G-CSF в процессе имплантации и пролонгирования беременности. Терапевтический эффект G-CSF у женщин с повторными неудачами ЭКО представлен в исследовании W. Würfel и соавт. Согласно данным авторов частота наступления беременности была значимо выше у женщин, принимавших G-CSF (filgrastim 34 мIU), чем среди женщин, которым G-CSF не вводили (50,7 и 19,8 % соответственно) [27]. В последнем Кокрановском обзоре 2020 г., подготовленном M.S. Kamath и соавт., также отмечен положительный эффект применения препаратов G-CSF у женщин с повторными неудачами ЭКО (ОР 2,11; 95 % ДИ 1,56–2,85) [28].

В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании A. Aleyasin и соавт. подкожно вводили G-CSF перед имплантацией 56 женщинам с повторными неудачами ЭКО и полученные результаты сравнили с данными от 56 женщин, не получавших G-CSF. Оказалось, что частота имплантации (18 vs. 7,2 %; ОШ 2,63; 95 % ДИ 1,09–6,96;  $p = 0,007$ ), частота наступления клинической беременности (37,5 vs. 14,3 %; ОШ 2,94;

95 % ДИ 1,23–8,33;  $p = 0,005$ ) значительно выше у женщин с применением G-CSF по сравнению с контрольной группой [29]. В этой связи интересны результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного среди 89 женщин с повторными неудачами ЭКО. Полученные результаты доказали значимое повышение частоты наступления беременности у женщин ( $16/45 = 42,2\%$ ), применявших G-CSF ежедневно со дня переноса эмбрионов до дня теста на  $\beta$ -ХГЧ и до 40 дней, если тест был положительным, по сравнению с данными, полученными у женщин, которым G-CSF не вводили ( $7/44 = 15,9\%$ ). При этом уровень  $\beta$ -ХГЧ через 14, 21, 28, 35 дней после переноса эмбрионов у женщин с использованием G-CSF оказался выше, чем в контрольной группе [30].

F. Davari-Tanha и соавт. доказали, что внутриматочная инфузия 1 мл (300 мкг) G-CSF во время пункции ооцитов у женщин с повторными неудачными попытками ЭКО повышает частоту имплантации и наступления биохимической беременности, но частота клинической беременности при этом не увеличивается и не уменьшается частота самопроизвольных аборт [31]. Появились также сообщения, что применение G-CSF путем внутриматочной инфузии женщинам с несколькими неудачами имплантации повышает частоту имплантации и наступления клинической беременности [32]. Однако в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приведены данные, свидетельствующие о том, что внутриматочная инфузия G-CSF женщинам, проходившим лечение бесплодия по программам ЭКО (129 женщин), в том числе с переносом криоконсервированных эмбрионов (12 женщин), не влияет на частоту имплантации  $33/224$  (14,73 %) vs.  $35/219$  (15,98 %) и частоту наступления беременности (ОР 0,99; 95 % ДИ 0,54–1,80) [33].

Недавний метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 1016 циклов переноса эмбрионов при ЭКО (521 цикл у женщин, использовавших G-CSF, и 495 циклов в контрольной группе), показал, что G-CSF значительно повышает частоту наступления клинической беременности (ОР 1,89; 95 % ДИ 1,53–2,33). Более того, в данном исследовании было установлено, что подкожный путь введения более эффективен (ОР 2,23; 95 % ДИ 1,68–2,95), чем внутриматочная инфузия (ОР 1,46; 95 % ДИ 1,04–2,05). В целом авторы пришли к заключению, что системное применение и локальная инфузия G-CSF в любом случае улучшают исход ВРТ, особенно для женщин с повторными неудачными имплантациями [34]. Комбинированный путь (подкожный и внутриматочный) введения препаратов G-CSF или использование G-CSF в сочетании с обогащенной тромбоцитами плазмой позволяет повысить эффективность ЭКО у женщин с повторными неудачами [35, 36]. В доступной литературе можно встретить также сообщения о том, что концентрация G-CSF в uterine

flushing, полученная в день пункции, является предиктором исхода программ ВРТ у женщин с повторными неудачами ЭКО/ИКСИ. Кривая ROC, представленная авторами, продемонстрировала чувствительность 87,5 % и специфичность 94,3 % с пороговым значением CSF, равным 0,151 [37].

### ***Роль G-CSF в терапии привычного невынашивания беременности***

Существуют данные, подтверждающие способность G-CSF позитивно влиять на адгезию эмбриона, миграцию клеток, тканевое ремоделирование и ангиогенез во время имплантации, что позволяет реализовать его терапевтическое действие в клинических наблюдениях у женщин с привычным выкидышем. Еще 20 лет назад в рандомизированном контролируемом исследовании F. Scarpellini и соавт. доказали, что частота рождения здоровых детей у женщин, применявших rG-CSF (Filgrastim) с шестого дня после овуляции и до 9-недельного срока беременности, значительно выше по сравнению с контрольной группой ( $29/35 = 82,8\%$  vs.  $16/33 = 48,5\%$ ; ОШ 5,1; 95 % ДИ 1,5–18,4;  $p = 0,0061$ ) [38]. Получены данные, что введение G-CSF женщинам с повторным спонтанными абортами повышает число Тreg-клеток в периферической крови.

В рандомизированном исследовании, проведенном немецкими коллегами, представлен результат сравнительного анализа эффективности G-CSF и медикаментозных препаратов из различных фармакологических групп, рутинно применяемых для лечения привычного невынашивания после программ ВРТ. Согласно их результатам высокая терапевтическая эффективность G-CSF проявляется не только в сравнении с показателями в контрольной группе (частота наступления беременности 47 vs. 24 %,  $p = 0,016$ ; частота родов живыми детьми 32 vs. 13 %,  $p = 0,016$ ), но и в группе сравнения, где применялись традиционные схемы лечения (частота наступления беременности 47 vs. 27 %,  $p = 0,016$ ; частота родов живыми детьми 32 vs. 14 %,  $p = 0,006$ ) [39]. Таким образом, есть основания полагать, что G-CSF может стать одним из методов терапии женщин с повторными спонтанными абортами после программы ВРТ.

Однако результаты рандомизированного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного коллегами из Великобритании, не подтвердили сообщения, что подкожное введение G-CSF женщинам с привычным невынашиванием беременности положительно влияет на ее пролонгирование свыше 20-недельного срока и частоту рождения жизнеспособных плодов по сравнению с женщинами, не применявшими G-CSF (59,2 vs. 64,9%; ОР 0,9; 95 % ДИ 0,7–1,2;  $p = 0,48$ ). При этом в отличие от предыдущих исследований авторы вводили G-CSF в более поздние сроки — от 3 до 5 недель беременности [40]. В то же время в рандомизированном исследовании эффективности

G-CSF при терапии привычного невынашивания было показано, что применение внутриматочной инфузии G-CSF не оказывает значимого влияния на частоту биохимической, клинической беременности, имплантации и самопроизвольного аборта [41]. Применение короткой схемы лечения (две подкожные инъекции G-CSF — в день переноса и через 2 дня) G-CSF, по данным некоторых авторов, также не сказывалось на результативности программ ЭКО/ИКСИ [42].

### **Роль G-CSF в терапии тонкого эндометрия**

В последние годы возрастает актуальность проблемы так называемого резистентного тонкого эндометрия. Согласно накопленному опыту в такой ситуации лечение бесплодия в программе ВРТ отличается очень низкой эффективностью [43]. Для решения этой проблемы использовали различные методы: применение гормона роста, силденафила, плазмы, обогащенной тромбоцитами, в том числе введение G-CSF [44, 45]. В 2011 г. N. Gleicher и соавт. сообщили, что под влиянием внутриматочной перфузии G-CSF у четырех женщин с тонким эндометрием увеличилась толщина эндометрия и после переноса 1 или 2 эмбрионов наступила клиническая беременность [46]. Тем не менее ряд исследователей, которые не подтвердили положительного эффекта внутриматочной перфузии G-CSF на изменение толщины эндометрия, показали, что в этих условиях у женщин с тонким эндометрием (<7 мм) по сравнению с контрольной группой повышается частота наступления биохимической (39,3 vs. 14,3 %) и клинической (32,1 vs. 12 %) беременности после переноса криоконсервированных эмбрионов [47].

В 2015 г. китайские коллеги Bin Xu и соавт. провели проспективное когортное исследование, в котором выявили значительное увеличение толщины эндометрия в циклах с внутриматочной перфузией G-CSF и, более того, доказали, что в криопротоколах внутриматочная перфузия G-CSF улучшает результативность у женщин с тонким эндометрием по сравнению с женщинами, не получавшими G-CSF (частота имплантации 31,5 vs. 13,9 %;  $p < 0,01$  и частота наступления беременности 48,1

vs. 25 %;  $p < 0,038$ ) [48]. Об аналогичных результатах на основании метаанализа, включавшего 11 источников, сообщили Y. Xie и соавт. [49]. В последние годы эти данные были также подтверждены несколькими исследованиями [44, 50, 51]. Однако дискуссия о терапевтической роли внутриматочного введения G-CSF у женщин с тонким эндометрием продолжается и для решения вопроса необходимо проведение рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [52, 53].

### **Безопасность применения G-CSF во время беременности**

Активно обсуждаются вопросы безопасности применения препаратов G-CSF во время беременности. M. Cruz и соавт. по результатам сравнения биометрических параметров (масса, длина тела) и гестационного срока у 33 новорожденных от женщин, получавших G-CSF в первой половине беременности, по сравнению с аналогичными данными 3798 детей от женщин, которые не получали G-CSF, значительной разницы не обнаружили. Не было также выявлено достоверных отличий указанных параметров при анализе частоты преждевременных родов в сроке до 32 нед., до 36 нед. и частоты рождения детей с массой тела <2500 и <1500 г [54]. Интересны результаты исследования из США о применении G-CSF по поводу хронической нейтропении во время беременности без нежелательных последствий для плода [55]. Безусловно, окончательно подтвердить безопасность использования препаратов G-CSF во время беременности могут только результаты дальнейших многоцентровых контролируемых рандомизированных проспективных исследований.

Таким образом, перспектива применения препаратов G-CSF при ведении пациентов с нарушениями репродуктивной функции очевидна. В то же время в дизайне дальнейших исследований, посвященных изучению эффективности препаратов G-CSF, необходимо предусмотреть и принципиальную возможность получить убедительные доказательства безопасности этих препаратов в долгосрочном периоде для здоровья женщин и новорожденных.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Metcalf D. Clonal extinction of myelomonocytic leukemic cells by serum from mice injected with endotoxin // *Int. J. Cancer*. 1980. Vol. 25. No. 2. P. 225–233. DOI: 10.1002/ijc.2910250210
2. Sachs L. The molecular control of blood cell development // *Science*. 1987. Vol. 238. No. 4832. P. 1374–1379. DOI: 10.1126/science.3317831
3. Nicola N.A., Metcalf D., Matsumoto M., Johnson G.R. Purification of a factor inducing differentiation in murine myelomonocytic leukemia cells. Identification as granulocyte colony-stimulating factor // *J. Biol. Chem*. 1983. Vol. 258. No. 14. P. 9017–9023.
4. Welte K., Platzer E., Lu L. et al. Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1985. Vol. 82. No. 5. P. 1526–1530. DOI: 10.1073/pnas.82.5.1526
5. Le Beau M.M., Lemons R.S., Carrino J.J. et al. Chromosomal localization of the human G-CSF gene to 17q11 proximal to the breakpoint of the t(15;17) in acute promyelocytic leukemia // *Leukemia*. 1987. Vol. 1. No. 12. P. 795–799.
6. Root R.K., Dale D.C. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: comparisons and potential for use in the treatment of infections in nonneutropenic patients // *J. Infect. Dis*. 1999. Vol. 179 Suppl 2:S342–S352. DOI: 10.1086/513857
7. Morris E.S., MacDonald K.P., Rowe V. et al. Donor treatment with pegylated G-CSF augments the generation of IL-10-producing regulatory T cells and promotes transplantation tolerance // *Blood*. 2004. Vol. 103. No. 9. P. 3573–3581. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2864

8. Rutella S., Zavala F., Danese S. et al. Granulocyte colony-stimulating factor: a novel mediator of T cell tolerance // *J. Immunol.* 2005. Vol. 175. No. 11. P. 7085–7091. DOI: 10.4049/jimmunol.175.11.7085
9. Würfel W. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor in patients with repetitive implantation failures and/or recurrent spontaneous abortions // *J. Reprod. Immunol.* 2015. Vol. 108. P. 123–135. DOI: 10.1016/j.jri.2015.01.010
10. Salmassi A., Schmutzler A.G., Huang L. et al. Detection of granulocyte colony-stimulating factor and its receptor in human follicular luteinized granulosa cells // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. Suppl. 1. P. 786–791. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.039
11. Larsen A., Davis T., Curtis B.M. et al. Expression cloning of a human granulocyte colony-stimulating factor receptor: a structural mosaic of hematopoietin receptor, immunoglobulin, and fibronectin domains // *J. Exp. Med.* 1990. Vol. 172. No. 6. P. 1559–1570. DOI: 10.1084/jem.172.6.1559
12. Uzunaki H., Okabe T., Sasaki N. et al. Identification and characterization of receptors for granulocyte colony-stimulating factor on human placenta and trophoblastic cells // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1989. Vol. 86. No. 23. P. 9323–9326. DOI: 10.1073/pnas.86.23.9323
13. Calhoun D.A., Donnelly W.H. Jr., Du Y. et al. Distribution of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and G-CSF-receptor mRNA and protein in the human fetus // *Pediatr. Res.* 1999. Vol. 46. No. 3. P. 333–338. DOI: 10.1203/00006450-199909000-00015
14. Calhoun D.A., Lunoe M., Du Y., Christensen R.D. Granulocyte colony-stimulating factor is present in human milk and its receptor is present in human fetal intestine // *Pediatrics.* 2000. Vol. 105. No. 1. P. e7. DOI: 10.1542/peds.105.1.e7
15. Liu H., Jia D., Fu J. et al. Effects of granulocyte colony-stimulating factor on the proliferation and cell-fate specification of neural stem cells // *Neuroscience.* 2009. Vol. 164. No. 4. P. 1521–1530. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.09.045
16. Cai L., Jeong Y.W., Jin Y.X. et al. Effects of human recombinant granulocyte-colony stimulating factor treatment during *in vitro* culture on porcine pre-implantation embryos // *PLoS One.* 2020. Vol. 15. No. 3. P. e0230247. DOI: 10.1371/journal.pone.0230247
17. Fahey J.V., Schaefer T.M., Channon J.Y., Wira C.R. Secretion of cytokines and chemokines by polarized human epithelial cells from the female reproductive tract // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. No. 6. P. 1439–1446. DOI: 10.1093/humrep/deh806
18. Makinoda S., Hirosaki N., Waseda T. et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in the mechanism of human ovulation and its clinical usefulness // *Curr. Med. Chem.* 2008. Vol. 15. No. 6. P. 604–613. DOI: 10.2174/092986708783769740
19. Shibata T., Makinoda S., Waseda T. et al. Granulocyte colony-stimulating factor as a potential inducer of ovulation in infertile women with luteinized unruptured follicle syndrome // *Transl. Res.* 2016. Vol. 171. P. 63–70. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.10.003
20. Fujia R., Shibata T., Neyatania N. et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) prevents luteinized unruptured follicle (LUF) caused clomiphene treatment // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 100. No. 3. Suppl. P. S258. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1087
21. Salmassi A., Schmutzler A.G., Schaefer S. et al. Is granulocyte colony-stimulating factor level predictive for human IVF outcome? // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. No. 9. P. 2434–2440. DOI: 10.1093/humrep/dei071
22. Frydman R., Osipova A., Piccinni M.P. et al. The predictive role of granulocyte colony-stimulating factor and other cytokines in follicular fluid on the embryo implantation. *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 92. Suppl. 1. P. S249. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.07.1631
23. Lédée N., Gridelet V., Ravet S. et al. Impact of follicular G-CSF quantification on subsequent embryo transfer decisions: a proof of concept study // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. No. 2. P. 406–413. DOI: 10.1093/humrep/des354
24. Tournaye H., D'Hooghe T., Verheyen G. et al. Clinical performance of a specific granulocyte colony stimulating factor ELISA to determine its concentration in follicular fluid as a predictor of implantation success during *in vitro* fertilization // *Gynecol. Endocrinol.* 2020. Vol. 36. No. 1. P. 44–48. DOI: 10.1080/09513590.2019.1631283
25. Scarpellini F., Sbracia M., Patella A. G-CSF pharmacologic supplementation in the ART (Assisted Reproductive Technologies) treatment cycles of low responder women // *J. Reprod. Immunol.* 2009. Vol. 81. No. 2. P. 158–159. DOI: 10.1016/j.jri.2009.06.222
26. Noël L., Donneau A.F., Jouan C. et al. Absence of correlation between follicular fluid volume and follicular granulocyte colony-stimulating factor, a predictor of embryo implantation and successful delivery // *Gynecol. Endocrinol.* 2020. Vol. 36. No. 3. P. 268–272. DOI: 10.1080/09513590.2019.1650341
27. Würfel W. Approaches to better implantation // *J. Assist Reprod. Genet.* 2000. Vol. 17. P. 473
28. Kamath M.S., Kirubakaran R., Sunkara S.K. Granulocyte-colony stimulating factor administration for subfertile women undergoing assisted reproduction // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. Vol. 1. No. 1. P. CD013226. DOI: 10.1002/14651858.CD013226.pub2
29. Aleyasin A., Abediasl Z., Nazari A., Sheikh M. Granulocyte colony-stimulating factor in repeated IVF failure, a randomized trial // *Reproduction.* 2016. Vol. 151. No. 6. P. 637–642. DOI: 10.1530/REP-16-0046
30. Scarpellini F., Sbracia M. The use of G-CSF for implantation failure in IVF: a clinical trial // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 96. No. 3. Suppl. P. S93. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.359
31. Davari-Tanha F., Shahrokh Tehraninejad E., Ghazi M., Shahraki Z. The role of G-CSF in recurrent implantation failure: A randomized double blind placebo control trial // *Int. J. Reprod. Biomed.* 2016. Vol. 14. No. 12. P. 737–742. DOI: 10.29252/ijrm.14.12.737
32. Eftekhari M., Miraj S., Farid Mojtahedi M., Neghab N. Efficacy of Intrauterine infusion of granulocyte colony stimulating factor on patients with history of implantation failure: A randomized control trial // *Int. J. Reprod. Biomed.* 2016. Vol. 14. No. 11. P. 687–690. DOI: 10.29252/ijrm.14.11.687
33. Barad D.H., Yu Y., Kushnir V.A. et al. A randomized clinical trial of endometrial perfusion with granulocyte colony-stimulating factor in *in vitro* fertilization cycles: impact on endometrial thickness and clinical pregnancy rates // *Fertil. Steril.* 2014;101(3):710–715. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.016
34. Zhang L., Xu W.H., Fu X.H. et al. Therapeutic role of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for infertile women under *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET) treatment: a meta-analysis // *Arch Gynecol Obstet.* 2018. Vol. 298. No. 5. P. 861–871. DOI: 10.1007/s00404-018-4892-4
35. Zeyneloglu H.B., Tohma Y.A., Onalan G., Moran U. Granulocyte colony-stimulating factor for intracytoplasmic sperm injection patients with repeated implantation failure: which route is best? // *J. Obstet. Gynaecol.* 2020. Vol. 40. No. 4. P. 526–530. DOI: 10.1080/01443615.2019.1631772
36. Dieamant F., Vagnini L.D., Petersen C.G. et al. New therapeutic protocol for improvement of endometrial receptivity (PRIMER)

for patients with recurrent implantation failure (RIF) — A pilot study // *JBRA Assist. Reprod.* 2019. Vol. 23. No. 3. P. 250–254. DOI: 10.5935/1518-0557.20190035

**37.** Obidniak D., Gzgyzan A., Kalugina A., Niauri D. Concentration of colony-stimulating growth factor (CSF) in uterine flushing as prognostic criterion of IVF cycle outcome in patients with recurrent implantation failure // *Fertil. Steril.* 2018. Vol. 110. No. 4. Suppl. P. e91. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.07.275

**38.** Scarpellini F., Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial // *Hum. Reprod.* 2009. Vol. 24. No. 11. P. 2703–2708. DOI: 10.1093/humrep/dep240

**39.** Santjohanser C., Knieper C., Franz C. et al. Granulocyte-colony stimulating factor as treatment option in patients with recurrent miscarriage // *Arch. Immunol. Ther. Exp (Warsz)*. 2013. Vol. 61. No. 2. P. 159–164. DOI: 10.1007/s00005-012-0212-z

**40.** Eapen A., Joing M., Kwon P. et al. Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in women with unexplained recurrent pregnancy losses: a randomized clinical trial // *Hum. Reprod.* 2019. Vol. 34. No. 3. P. 424–432. DOI: 10.1093/humrep/dey393

**41.** Zafardoust S., Akhondi M.M., Sadeghi M.R. et al. Efficacy of intrauterine injection of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) on treatment of unexplained recurrent miscarriage: A pilot RCT study // *J. Reprod. Infertil.* 2017. Vol. 18. No. 4. P. 379–385.

**42.** Farimani M., Mehrabi N., Pirdehghan A., Bahmanzadeh M. The effects of subcutaneous administration of granulocyte colony-stimulating factor on pregnancy outcome after assisted reproductive technology: Clinical trial // *Avicenna J. Med. Biochem.* 2018. Vol. 6. No.2. P. 31–36. DOI: 10.15171/ajmb.2018.08

**43.** Liu K.E., Hartman M., Hartman A. et al. 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. Vol. 33. No. 10. P. 1883–1888. DOI: 10.1093/humrep/dey281

**44.** Liu K.E., Hartman M., Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society // *Reprod. Biomed. Online.* 2019. Vol. 39. No. 1. P. 49–62. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.02.013

**45.** Ranisavljevic N., Raad J., Anahory T. et al. Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019. Vol. 36. No. 11. P. 2217–2231. DOI: 10.1007/s10815-019-01576-w

**46.** Gleicher N., Vidali A., Barad D.H. Successful treatment of unresponsive thin endometrium // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. No. 6. P. 2123.e13–2123.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.143

**47.** Eftekhari M., Sayadi M., Arabjahani F. Transvaginal perfusion of G-CSF for infertile women with thin endometrium in frozen ET program: A non-randomized clinical trial // *Iran. J. Reprod. Med.* 2014. Vol. 12. No. 10. P. 661–666

**48.** Xu B., Zhang Q., Hao J., Xu D., Li Y. Two protocols to treat thin endometrium with granulocyte colony-stimulating factor during frozen embryo transfer cycles // *Reprod. Biomed. Online.* 2015. Vol. 30. No. 4. P. 349–358. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.12.006

**49.** Xie Y., Zhang T., Tian Z. et al. Efficacy of intrauterine perfusion of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for infertile women with thin endometrium: A systematic review and meta-analysis // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2017. Vol. 78. No. 2. DOI: 10.1111/aji.12701

**50.** Sarvi F., Arabahmadi M., Alleyassin A. et al. Effect of increased endometrial thickness and implantation rate by granulocyte colony-stimulating factor on unresponsive thin endometrium in fresh *in vitro* fertilization cycles: A randomized clinical trial // *Obstet. Gynecol. Int.* 2017. Vol. 2017. P. 3596079. DOI: 10.1155/2017/3596079

**51.** Kunicki M., Łukaszuk K., Liss J. et al. Granulocyte colony stimulating factor treatment of resistant thin endometrium in women with frozen-thawed blastocyst transfer // *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2017. Vol. 63. No. 1. P. 49–57. DOI: 10.1080/19396368.2016.1251505

**52.** Li Y., Pan P., Chen X., Li L., Li Y., Yang D. Granulocyte colony-stimulating factor administration for infertile women with thin endometrium in frozen embryo transfer program // *Reprod. Sci.* 2014. Vol. 21. No. 3. P. 381–385. DOI: 10.1177/1933719113497286

**53.** Kalem Z., Namli Kalem M., Bakirarar B. et al. Intrauterine G-CSF administration in recurrent implantation failure (RIF): An Rct // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. No. 1. P. 5139. DOI: 10.1038/s41598-020-61955-7

**54.** Cruz M., Alecsandru D., García-Velasco J.A., Requena A. Use of granulocyte colony-stimulating factor in ART treatment does not increase the risk of adverse perinatal outcomes // *Reprod. Biomed. Online.* 2019. Vol. 39. No. 6. P. 976–980. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.09.008

**55.** Boxer L.A., Bolyard A.A., Kelley M.L. et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor during pregnancy in women with chronic neutropenia // *Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 125. No. 1. P. 197–203. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000602

## REFERENCES

**1.** Metcalf D. Clonal extinction of myelomonocytic leukemic cells by serum from mice injected with endotoxin. *Int J Cancer.* 1980;25(2):225–233. DOI: 10.1002/ijc.2910250210

**2.** Sachs L. The molecular control of blood cell development. *Science.* 1987;238(4832):1374–1379. DOI: 10.1126/science.3317831

**3.** Nicola NA, Metcalf D, Matsumoto M, Johnson GR. Purification of a factor inducing differentiation in murine myelomonocytic leukemia cells. Identification as granulocyte colony-stimulating factor. *J Biol Chem.* 1983;258(14):9017–9023

**4.** Welte K, Platzer E, Lu L, et al. Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;82(5):1526–1530. DOI: 10.1073/pnas.82.5.1526

**5.** Le Beau MM, Lemons RS, Carrino JJ, et al. Chromosomal localization of the human G-CSF gene to 17q11 proximal to the breakpoint of the t(15;17) in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia.* 1987;1(12):795–799

**6.** Root RK, Dale DC. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: comparisons and potential for use in the treatment of infections in nonneutropenic patients. *J Infect Dis.* 1999;179 Suppl 2:S342–S352. DOI: 10.1086/513857

**7.** Morris ES, MacDonald KP, Rowe V, et al. Donor treatment with pegylated G-CSF augments the generation of IL-10-producing regulatory T cells and promotes transplantation tolerance. *Blood.* 2004;103(9):3573–3581. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2864

8. Rutella S, Zavala F, Danese S, et al. Granulocyte colony-stimulating factor: a novel mediator of T cell tolerance. *J Immunol.* 2005;175(11):7085–7091. DOI: 10.4049/jimmunol.175.11.7085
9. Würfel W. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor in patients with repetitive implantation failures and/or recurrent spontaneous abortions. *J Reprod Immunol.* 2015;108:123–135. DOI: 10.1016/j.jri.2015.01.010
10. Salmassi A, Schmutzler AG, Huang L, et al. Detection of granulocyte colony-stimulating factor and its receptor in human follicular luteinized granulosa cells. *Fertil Steril.* 2004;81 Suppl 1:786–791. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.039
11. Larsen A, Davis T, Curtis BM, et al. Expression cloning of a human granulocyte colony-stimulating factor receptor: a structural mosaic of hematopoietin receptor, immunoglobulin, and fibronectin domains. *J Exp Med.* 1990;172(6):1559–1570. DOI: 10.1084/jem.172.6.1559
12. Uzumaki H, Okabe T, Sasaki N, et al. Identification and characterization of receptors for granulocyte colony-stimulating factor on human placenta and trophoblastic cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(23):9323–9326. DOI: 10.1073/pnas.86.23.9323
13. Calhoun DA, Donnelly WH Jr, Du Y, et al. Distribution of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and G-CSF-receptor mRNA and protein in the human fetus. *Pediatr Res.* 1999;46(3):333–338. DOI: 10.1203/00006450-199909000-00015
14. Calhoun DA, Lunoe M, Du Y, Christensen RD. Granulocyte colony-stimulating factor is present in human milk and its receptor is present in human fetal intestine. *Pediatrics.* 2000;105(1):e7. DOI: 10.1542/peds.105.1.e7
15. Liu H, Jia D, Fu J, et al. Effects of granulocyte colony-stimulating factor on the proliferation and cell-fate specification of neural stem cells. *Neuroscience.* 2009;164(4):1521–1530. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.09.045
16. Cai L, Jeong YW, Jin YX, et al. Effects of human recombinant granulocyte-colony stimulating factor treatment during *in vitro* culture on porcine pre-implantation embryos. *PLoS One.* 2020;15(3):e0230247. DOI: 10.1371/journal.pone.0230247
17. Fahey JV, Schaefer TM, Channon JY, Wira CR. Secretion of cytokines and chemokines by polarized human epithelial cells from the female reproductive tract. *Hum Reprod.* 2005;20(6):1439–1446. DOI: 10.1093/humrep/deh806
18. Makinoda S, Hirosaki N, Waseda T, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in the mechanism of human ovulation and its clinical usefulness. *Curr Med Chem.* 2008;15(6):604–613. DOI: 10.2174/092986708783769740
19. Shibata T, Makinoda S, Waseda T, et al. Granulocyte colony-stimulating factor as a potential inducer of ovulation in infertile women with luteinized unruptured follicle syndrome. *Transl Res.* 2016;171:63–70. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.10.003
20. Fujii R, Shibata T, Neyatania N, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) prevents luteinized unruptured follicle (LUF) caused clomiphene treatment. *Fertil Steril.* 2013;100(3, Suppl):S258. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1087
21. Salmassi A, Schmutzler AG, Schaefer S, et al. Is granulocyte colony-stimulating factor level predictive for human IVF outcome? *Hum Reprod.* 2005;20(9):2434–2440. DOI: 10.1093/humrep/dei071
22. Frydman R, Osipova A, Piccinni MP, et al. The predictive role of granulocyte colony-stimulating factor and other cytokines in follicular fluid on the embryo implantation. *Fertil Steril.* 2009;92(Suppl. 1):S249. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.07.1631
23. Lédée N, Gridelet V, Ravet S, et al. Impact of follicular G-CSF quantification on subsequent embryo transfer decisions: a proof of concept study. *Hum Reprod.* 2013;28(2):406–413. DOI: 10.1093/humrep/des354
24. Tournaye H, D'Hooghe T, Verheyen G, et al. Clinical performance of a specific granulocyte colony stimulating factor ELISA to determine its concentration in follicular fluid as a predictor of implantation success during *in vitro* fertilization. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(1):44–48. DOI: 10.1080/09513590.2019.1631283
25. Scarpellini F, Sbracia M, Patella A. G-CSF pharmacologic supplementation in the ART (Assisted Reproductive Technologies) treatment cycles of low responder women. *J Reprod Immunol.* 2009;81(2):158–159. DOI: 10.1016/j.jri.2009.06.222
26. Noël L, Donneau AF, Jouan C, et al. Absence of correlation between follicular fluid volume and follicular granulocyte colony-stimulating factor, a predictor of embryo implantation and successful delivery. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(3):268–272. DOI: 10.1080/09513590.2019.1650341
27. Würfel W. Approaches to better implantation. *J Assist Reprod Genet.* 2000;17:473.
28. Kamath MS, Kirubakaran R, Sunkara SK. Granulocyte-colony stimulating factor administration for subfertile women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):CD013226. DOI: 10.1002/14651858.CD013226.pub2
29. Aleyasin A, Abediasl Z, Nazari A, Sheikh M. Granulocyte colony-stimulating factor in repeated IVF failure, a randomized trial. *Reproduction.* 2016;151(6):637–642. DOI: 10.1530/REP-16-0046
30. Scarpellini F, Sbracia M. The use of G-CSF for implantation failure in IVF: a clinical trial. *Fertil Steril.* 2011;96(3 Suppl.):S93. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.359
31. Davari-Tanha F, Shahrokh Tehraninejad E, Ghazi M, Shah-raki Z. The role of G-CSF in recurrent implantation failure: A randomized double blind placebo control trial. *Int J Reprod Biomed.* 2016;14(12):737–742. DOI: 10.29252/ijrm.14.12.737
32. Eftekhari M, Miraj S, Farid Mojtahedi M, Neghab N. Efficacy of Intrauterine infusion of granulocyte colony stimulating factor on patients with history of implantation failure: A randomized control trial. *Int J Reprod Biomed.* 2016;14(11):687–690. DOI: 10.29252/ijrm.14.11.687
33. Barad DH, Yu Y, Kushnir VA, et al. A randomized clinical trial of endometrial perfusion with granulocyte colony-stimulating factor in *in vitro* fertilization cycles: impact on endometrial thickness and clinical pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2014;101(3):710–715. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.016
34. Zhang L, Xu WH, Fu XH, et al. Therapeutic role of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for infertile women under *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET) treatment: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(5):861–871. DOI: 10.1007/s00404-018-4892-4
35. Zeyneloglu HB, Tohma YA, Onalan G, Moran U. Granulocyte colony-stimulating factor for intracytoplasmic sperm injection patients with repeated implantation failure: which route is best? *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(4):526–530. DOI: 10.1080/01443615.2019.1631772
36. Dieamant F, Vagnini LD, Petersen CG, et al. New therapeutic protocol for improvement of endometrial receptivity (PRIMER) for patients with recurrent implantation failure (RIF) — A pilot study. *JBRA Assist Reprod.* 2019;23(3):250–254. DOI: 10.5935/1518-0557.20190035

37. Obidniak D, Gzgzyan A, Kalugina A, Niauri D. Concentration of colony-stimulating growth factor (CSF) in uterine flushing as prognostic criterion of IVF cycle outcome in patients with recurrent implantation failure. *Fertil Steril*. 2018;110(4 Suppl.):e91. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.07.275
38. Scarpellini F, Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. *Hum Reprod*. 2009;24(11):2703–2708. DOI: 10.1093/humrep/dep240
39. Santjohanser C, Knieper C, Franz C, et al. Granulocyte-colony stimulating factor as treatment option in patients with recurrent miscarriage. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2013;61(2):159–164. DOI: 10.1007/s00005-012-0212-z
40. Eapen A, Joing M, Kwon P, et al. Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in women with unexplained recurrent pregnancy losses: a randomized clinical trial. *Hum Reprod*. 2019;34(3):424–432. DOI: 10.1093/humrep/dey393
41. Zafardoust S, Akhondi MM, Sadeghi MR, et al. Efficacy of intrauterine injection of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) on treatment of unexplained recurrent miscarriage: A pilot RCT study. *J Reprod Infertil*. 2017;18(4):379–385
42. Farimani M, Mehrabi N, Pirdehghan A, Bahmanzadeh M. The effects of subcutaneous administration of granulocyte colony-stimulating factor on pregnancy outcome after assisted reproductive technology: Clinical trial. *Avicenna J Med Biochem*. 2018;6(2):31–36. DOI: 10.15171/ajmb.2018.08
43. Liu KE, Hartman M, Hartman A, et al. 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):1883–1888. DOI: 10.1093/humrep/dey281
44. Liu KE, Hartman M, Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(1):49–62. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.02.013
45. Ranisavljevic N, Raad J, Anahory T, et al. Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(11):2217–2231. DOI: 10.1007/s10815-019-01576-w
46. Gleicher N, Vidali A, Barad DH. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil Steril*. 2011;95(6):2123.e13–2123.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.143
47. Eftekhari M, Sayadi M, Arabjehani F. Transvaginal perfusion of G-CSF for infertile women with thin endometrium in frozen ET program: A non-randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med*. 2014;12(10):661–666.
48. Xu B, Zhang Q, Hao J, Xu D, Li Y. Two protocols to treat thin endometrium with granulocyte colony-stimulating factor during frozen embryo transfer cycles. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(4):349–358. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.12.006
49. Xie Y, Zhang T, Tian Z, et al. Efficacy of intrauterine perfusion of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for Infertile women with thin endometrium: A systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(2). DOI: 10.1111/aji.12701
50. Sarvi F, Arabahmadi M, Alleyassin A, et al. Effect of increased endometrial thickness and implantation rate by granulocyte colony-stimulating factor on unresponsive thin endometrium in fresh *in vitro* fertilization cycles: A randomized clinical trial. *Obstet Gynecol Int*. 2017;2017:3596079. DOI: 10.1155/2017/3596079
51. Kunicki M, Łukaszuk K, Liss J, et al. Granulocyte colony stimulating factor treatment of resistant thin endometrium in women with frozen-thawed blastocyst transfer. *Syst Biol Reprod Med*. 2017;63(1):49–57. DOI: 10.1080/19396368.2016.1251505
52. Li Y, Pan P, Chen X, Li L, Li Y, Yang D. Granulocyte colony-stimulating factor administration for infertile women with thin endometrium in frozen embryo transfer program. *Reprod Sci*. 2014;21(3):381–385. DOI: 10.1177/1933719113497286
53. Kalem Z, Namli Kalem M, Bakirarar B, et al. Intrauterine G-CSF administration in recurrent implantation failure (RIF): An Rct. *Sci Rep*. 2020;10(1):5139. DOI: 10.1038/s41598-020-61955-7
54. Cruz M, Alecsandru D, Garcia-Velasco JA, Requena A. Use of granulocyte colony-stimulating factor in ART treatment does not increase the risk of adverse perinatal outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(6):976–980. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.09.008
55. Boxer LA, Bolyard AA, Kelley ML, et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor during pregnancy in women with chronic neutropenia. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):197–203. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000602

## ОБ АВТОРАХ

\***Конг Туан Нгуен**, аспирант;  
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,  
Университетская наб., д. 7–9;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4665-9025>;  
[dr.tuan99999@gmail.com](mailto:dr.tuan99999@gmail.com)

**Дарико Александровна Ниаури**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1556-248X>;  
eLibrary SPIN: 4384-9785; e-mail: [d.niauri@mail.ru](mailto:d.niauri@mail.ru)

**Наталья Игоревна Тапильская**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>;  
e-mail: [tapnatalia@yandex.ru](mailto:tapnatalia@yandex.ru)

**Александр Мкртичевич Гзгзян**, д-р мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3917-9493>;  
eLibrary SPIN: 6412-4801; e-mail: [agzgzyan@gmail.com](mailto:agzgzyan@gmail.com)

## AUTHORS INFO

\***Cong Tuan Nguyen**, MD, Post-Graduate Student;  
address: 7-9, Universitetskaya nab.,  
Saint Petersburg, 199034, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4665-9025>;  
[dr.tuan99999@gmail.com](mailto:dr.tuan99999@gmail.com)

**Dariko A. Niauri**, MD, PhD, DSci (Medicine), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1556-248X>;  
eLibrary SPIN: 4384-9785; e-mail: [d.niauri@mail.ru](mailto:d.niauri@mail.ru)

**Natalya I. Tapilskaya**, MD, PhD, DSci (Medicine), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>;  
e-mail: [tapnatalia@yandex.ru](mailto:tapnatalia@yandex.ru)

**Aleksandr M. Gzgzyan**, MD, PhD, DSci (Medicine);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3917-9493>;  
eLibrary SPIN: 6412-4801; e-mail: [agzgzyan@gmail.com](mailto:agzgzyan@gmail.com)