

# МОЖНО ЛИ ПОМОЧЬ ПАЦИЕНТКАМ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ С РЕАЛИЗАЦИЕЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ В ПРОГРАММАХ ЭКО И ПЭ

## В РАМКАХ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОДДЕРЖКИ?

На базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) Московского областного перинатального центра (МОПЦ) было проведено сравнение эффективности базовых программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона (ПЭ), выполненных в условиях государственной поддержки за счет средств Фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС), и комплексных программ с сочетанным финансированием (наряду со средствами ФОМС параллельная оплата донорских ооцитов (ДО), донорских эмбрионов (ДЭ) или донорской программы из собственных средств) у пациенток старшего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом и прогнозом «бедного» и сниженного ответа яичников на контролирующую овариальную гиперстимуляцию (КОГ). Были проанализированы исходы программ, выполненных за счет средств ФОМС на базе отделения ВРТ МОПЦ за 2015 и 2016 гг. у указанных пациенток, которые были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 69 пациенток, которым была проведена базовая программа ЭКО и ПЭ в 2015 г., во 2-ю группу вошли 60 пациенток с проведенными базовой и комплексной программами ЭКО и ПЭ в 2016 г. Во 2-й группе дополнительно была выделена 2а подгруппа – 26 пациенток из 60, которым была проведена комплексная программа ЭКО и ПЭ. По основным показателям овариального резерва, среднему возрасту, анамнестическим данным группы были сопоставимы. Культивирование эмбрионов проводилось до 5 сут, оценка их качества проводилась по шкале Гарднера. Количество полученных ооцитов (из них зрелых на 1 пациентку) составило ( $p < 0,05$ ): в 1-й группе –  $3,7 \pm 1,1 / 2,7 \pm 1,8$ , во 2-й группе –  $4,7 \pm 2,2 / 4,1 \pm 1,2$ , в 2а группе –  $7,7 \pm 3,4 / 5,7 \pm 2,4$ . Количество полученных эмбрионов на 1 пациентку (из них эмбрионов высшего качества) ( $p < 0,05$ ): в 1-й группе –  $2,1 \pm 1,1 / 1,1 \pm 0,4$ , во 2-й группе –  $2,9 \pm 1,4 / 1,8 \pm 0,8$ ; в 2а группе –  $4,4 \pm 1,8 / 2,7 \pm 1,2$ . У всех пациенток перенос эмбрионов проводился на 5-е сут культивирования. При проведении комплексных программ осуществлялся перенос двух эмбрионов: один эмбрион, полученный путем оплодотворения ооцитов пациентки спермой мужа (среднего или низкого качества), второй – донорский, полученный путем оплодотворения ДО спермой мужа (высокого качества). При отсутствии собственных эмбрионов проводился перенос двух ДЭ высокого качества либо эмбрионов, полученных путем оплодотворения ДО спермой мужа. Эффективность программы ЭКО (частота наступления беременности) составила: в 1-й группе – 11,6% на цикл ЭКО; во 2-й группе – 21,6% на цикл (13), в 2а группе – 38,4% на цикл.

**Ключевые слова:** бесплодный брак, экстракорпоральное оплодотворение, овариальный резерв, «бедный» ответ, донорские ооциты, донорские эмбрионы, комплексные программы.

E.B. RUDAKOVA, MD, Prof., E.A. FEDOROVA, I.V. SERGEEVA  
Moscow Regional Perinatal Center

IS IT POSSIBLE TO HELP PATIENTS OF OLDER REPRODUCTIVE AGE IMPLEMENT THEIR REPRODUCTIVE FUNCTION WITHIN THE FRAMEWORK OF IVF AND PE PROGRAMS BACKED BY STATE SUPPORT?

The effectiveness of the basic in vitro fertilization (IVF) and embryo transfer (PE) programs that were state funded using the funds of the Mandatory Health Insurance Fund (MHIF) was compared with the comprehensive programs that were co-financed (along with the funds of the MHIF, the parallel payment of donor oocytes (DO), donor embryos (DE) (or a donor program from own funds)) in patients of older reproductive age with low ovarian reserve and the forecast of “poor” and reduced ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation (COH) on the basis of the Assisted Reproductive Technology (ART) Department of the Moscow Regional Perinatal Center (MRPC). We analysed the outcomes of the programs that have been implemented using the funds of the MHIF on the basis of the ART Department for 2015 and 2016 in patients, who were divided into 2 groups. Group 1 consisted of 69 patients who underwent a basic IVF and PE program in 2015, Group 2 included 60 patients who underwent the basic and comprehensive IVF and PE programs in 2016. In addition, Subgroup 2a has been singled out from Group 2 and included 26 patients out of 60 who underwent the comprehensive IVF and PE programs. The groups were comparable by the main indicators of the ovarian reserve, the average age and the anamnestic data. The embryos were cultivated up to 5 days, their quality was assessed according to the Gardner scale. The number of oocytes obtained (of which mature ones per 1 patient) was ( $p < 0.05$ ): in Group 1 -  $3.7 \pm 1.1 / 2.7 \pm 1.8$ , in Group 2 -  $4.7 \pm 2.2 / 4.1 \pm 1.2$ , in Group 2a -  $7.7 \pm 3.4 / 5.7 \pm 2.4$ . The number of embryos received per patient (of which, the highest quality embryos) ( $p < 0.05$ ): in Group 1 -  $2.1 \pm 1.1 / 1.1 \pm 0.4$ , in Group 2 -  $2.9 \pm 1.4 / 1.8 \pm 0.8$ ; in Group 2a,  $4.4 \pm 1.8 / 2.7 \pm 1.2$ . In all patients, the embryos were transferred on Day 5 of the cultivation. In the course of the comprehensive programs, two embryos were transferred: one embryo was obtained by fertilizing the patient's oocytes with the husband's semen (of medium or low quality), the other embryo was obtained from a donor by fertilizing with the husband's sperm (of high quality). In the absence of their own embryos, two high quality DE or embryos obtained by fertilization with the husband's semen were transferred. The effectiveness of the IVF program (frequency of pregnancy) was as follows: Group 1 - 11.6% per IVF cycle; Group 2 - 21.6% per cycle (13), Group 2a - 38.4% per cycle.

**Keywords:** infertile marriage, in vitro fertilization, ovarian reserve, “poor” response, donor oocytes, donor embryos, comprehensive programs.

## ВВЕДЕНИЕ

В связи с широким распространением бесплодных браков в нашей стране (от 9 до 18% в разных регионах) этой проблеме уделяется все большее внимание на уровне государства в рамках поддержки современных медицинских технологий, в т. ч. и программ, направленных на преодоление бесплодия, от которых ждут достаточно высоких конечных результатов: процента наступления беременности и увеличения количества «take baby home» на профинансированные циклы. Но при решении этой проблемы возникают серьезные трудности. Сегодня демографы утверждают, что каждое последующее поколение производит на свет потомство в более позднем возрасте, чем предыдущее. Исследования, проведенные в ряде стран, показывают, что по различным социально-экономическим причинам все большее число женщин откладывают беременность на конец репродуктивного периода. Женщины стремятся к получению высшего образования, имеют интенсивный график работы вне дома, поздно выходят замуж и не торопятся рожать детей [1].

Одной из причин обращаемости пациенток позднего репродуктивного возраста по поводу бесплодия, по данным Т.А. Назаренко и Н.Г. Мишиевой (2014), является повторный брак – 42%. 40% женщин обращаются по поводу лечения бесплодия в раннем репродуктивном возрасте, однако длительное неэффективное лечение в течение 10 лет и более со сменой ряда лечебных учреждений приводит к тому, что за специализированной помощью эти пациентки обращаются уже в позднем репродуктивном возрасте; отсроченное деторождение по желанию женщины составляет лишь 13%, гибель единственного ребенка является мотивацией для 5% женщин [2]. Репродуктологи это волнует в связи с увеличивающимся потоком обращений в клиники ЭКО пациенток старшей возрастной группы, у которых реализация репродуктивной функции даже с помощью ЭКО является проблемой. Анализ данных регистра ВРТ Российской ассоци-

ации репродукции человека (РАРЧ) за 2014 г. показал, что пациентки в возрасте 35 лет и старше, которым были проведены пункции фолликулов (ТПР) в программах ЭКО и ЭКО/ИКСИ, составляют уже 42%, при этом в некоторых европейских странах данный показатель еще выше [3].

По современным представлениям возраст после 35 лет относится к поздней стадии репродуктивного периода (рис. 1). Этот период жизни женщины характеризуется естественным снижением фертильности и ухудшением исходов программ ЭКО, причинами которого являются снижение овариального резерва и «бедный» ответ яичников на контролируруемую овариальную стимуляцию и гиперстимуляцию (КОС/КОГ) (рис. 2).

**«Бедный» ответ яичников** – это недостаточная реакция яичников на введение даже больших доз (более 300 МЕ) гонадотропинов (ГТ), когда в схемах стимуляции, применяемых в контролируемых циклах программы ЭКО, не удается обеспечить роста и созревания более 3 фолликулов [4].

По данным мировой литературы, пациентки с «бедным» ответом составляют до 1/3 всех пациенток программ ВРТ [5]. В этой группе женщин частота наступления беременности (ЧНБ) наиболее низкая – от 7,6 до 20%, при этом от 12% до 30% программ может быть прекращено из-за отсутствия ооцитов или пригодных к переносу эмбрионов [4, 6]. У большинства этих пациенток – поздняя стадия репродуктивного периода [7] (табл. 1, рис. 3).

Согласно критериям ESHRE (так называемые Болонские критерии), «бедный» ответ яичников можно предположить при сочетании двух из трех следующих параметров [8, 9] (рис. 4).

«Бедный» ответ яичников предполагается также, если две предыдущие попытки с максимальной КОГ привели к получению неадекватного числа ооцитов.

Однако группа пациенток с прогнозом «бедного» ответа далеко не однородна по возрасту, возможным причинам «бедного» ответа и характеру самого ответа. Поэтому с целью индивидуализации лечебных мероприятий ряд исследователей (Poseidon Group, 2016) предло-

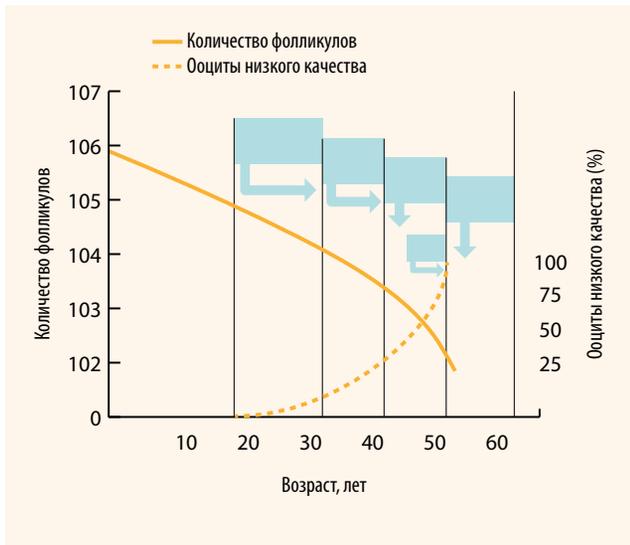
### Рисунок 1. Периоды жизни женщины

#### Стадии/номенклатура периодов жизни женщины

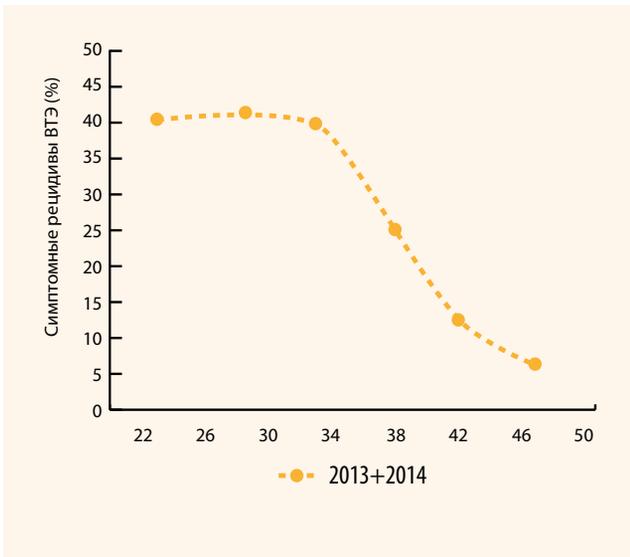
(разработаны в июле 2001 г. на международном семинаре «Репродуктивное старение женщины», 2001. [www.imsociety.org/images/straw](http://www.imsociety.org/images/straw))

| Стадии             | -5                      | -5         | -3      | -2   | -1  | +1               | +2                       |
|--------------------|-------------------------|------------|---------|--|---|------------------|--------------------------|
| Терминология       | Репродуктивный период   |            |         | Менопаузальный переход                               |   | Постменопауза    |                          |
|                    | Ранняя                  | Зрелая     | Поздняя | Ранняя   | Поздняя   | Ранняя           | Поздняя                  |
|                    |                         |            |         | Перименопауза  |   |                  |                          |
| Продолжительность  | Вариабельная            |            |         | Вариабельная   |   | 1 год            | 4 года<br>До конца жизни |
| Менструальный цикл | Нерегулярный/регулярный | Регулярный |         | Вариабельная продолжительность (отклонения > 7 дней) | >2 пропущенных циклов и эпизоды аменореи (≥60 дней) | Аменорея 12 мес. | Нет                      |
| Гормоны            | ФСГ норм                |            | ФСГ     | ФСГ  |   | ФСГ              |                          |

**Рисунок 2. Возрастное снижение фертильности у женщин (презентация Juan A. Garcia Velasco, 2010)**



**Рисунок 3. Эффективность циклов ЭКО в зависимости от возраста (отделение ВРТ МОПЦ 2013–2014 гг.)**



**Рисунок 4. Критерии прогноза «бедного» ответа яичников**

#### «Бедный» ответ яичников

Прогноз «бедного» ответа яичников делается на основании рекомендаций Европейского общества репродукции человека и эмбриологии («Болонские критерии»):

- возраст старше 40 лет (или операции на яичниках, химио-, лучевая терапия и др.);
- предыдущий эпизод «слабого» ответа яичника;
- антральных фолликулов менее 5 и/или АМГ менее 0,5–1,1 нг/мл.

жили выделить следующие позиции по характеру ответа яичников, кроме «бедного» (получение 3 и менее фолликулов):

- **субоптимальный** (4–9 ооцитов);
- **сниженный** (получение более 3 ооцитов при высоких дозах ГТ или пролонгированной стимуляции).

Субоптимальный и сниженный ответ яичников на КОГ можно объединить в группу «слабого» ответа [10, 11].

Были предложены 4 группы, имеющие прогноз «слабого» ответа яичников на КОГ в зависимости от возраста и показателей овариального резерва (табл. 2), а также индивидуальная тактика в каждой группе (о чем будет сказано ниже).

Механизмы возрастного снижения овариального резерва, ведущего к «слабому» и «бедному» ответу яичников при КОГ [4]:

- Возрастное истощение фолликулярного аппарата.
- Возрастное истощение фолликулярного аппарата (фоновая атрезия примордиальных фолликулов) начинается еще во внутриутробном периоде.
- К рождению число примордиальных фолликулов у девочки составляет 1 млн, к менархе за счет продолжающейся фоновой атрезии их количество снижается до 270–500 тыс.
- В дальнейшем убыль половых клеток идет не только за счет фоновой атрезии незрелых фолликулов, но и за счет совулировавших ооцитов. К 37 годам общий фолликулярный запас снижается до 25 тыс., к периоду менопаузы – до 1 тыс. на фоне вдвое увеличившейся скорости атрезии фолликулов.
- Снижение качества ооцитов.
- После 35 лет в ооцитах могут обнаруживаться деформация и лизис структурных компонентов, фрагментация и вакуолизация ядра, а также другие признаки дегенерации.
- Увеличение риска анеуплоидий (после 42 лет до 2/3 овулирующих ооцитов содержат хромосомный набор с анеуплоидией) [12].
- При КОГ риск анеуплоидий возрастает еще больше (при гиперстимуляции яичников растут фолликулы, подлежащие атрезии).

- Возрастной дефицит андрогенов.

Тестостерон синтезируется в тека-клетках яичников под действием лютеинизирующего гормона (ЛГ). С возрастом происходят снижение биологической активности ЛГ, уменьшение количества ЛГ-рецепторов, с чем ассоциировано снижение секреции андрогенов яичниками и паракринной функции яичников.

К 50 годам уровень андрогенов (прежде всего тестостерона), которые играют роль синергистов фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) при ранней активации рекрутирования фолликулов в созревающую когорту, формируя адекватную чувствительность ФСГ-рецепторов, постепенно снижается в 2 раза по сравнению с таковым у 20-летних (рис. 5).

## ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ПРОГНОЗЕ «СЛАБОГО» И «БЕДНОГО» ОВАРИАЛЬНОГО ОТВЕТА НА КОГ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (35 И БОЛЕЕ ЛЕТ)

У пациенток с ожидаемым **субоптимальным и сниженным** ответом яичников на КОГ (группы 2а, 2в и 4) возможно использование индивидуально подобранных протоколов КОГ [4, 11]. Применяются как длинные, так и короткие (flare-up) протоколы с применением агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов (аГн-РГ), а также их модификации: STOP-протокол в расчете на эффект первой фазы влияния аГн-РГ на гипофиз, короткий микродозовый протокол с назначением комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в предыдущем цикле в расчете на ребаунд-эффект, низкодозовый длинный протокол («французский» протокол). В качестве ГТ (увеличение дозы которых до 300–450 МЕ может быть эффективным, особенно в группах 2а и 2б) оптимально использовать сочетание рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) и рекомбинантного лютеинизирующего гормона (рЛГ) с первого дня стимуляции, например в виде препарата перговерис, возможно, препаратов человеческого менопаузального ГТ (ЧМГ). Не исключены (особенно в группе 4) вариант про-

граммы ЭКО в естественном цикле, модифицированный протокол в естественном цикле (например, «канадский» протокол), «мягкие» протоколы (циклы малой стимуляции), например, «японский» протокол. Все эти протоколы, а также протоколы двойной стимуляции, основанные на теории нескольких волн развития фолликулов, можно использовать для накопления витрифицированных яйцеклеток и эмбрионов (в группах 2а, 2в и в группе 4) с обязательным проведением пренатальной генетической диагностики (ПГД). ПЭ проводится в цикле менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Накопительные программы есть смысл проводить до 40 лет, когда для получения 1 зуплоидной blastocysts необходимо получить 10 ооцитов, а не 16, как в 42–43 года [12]. Разработана методика дозревания ооцитов (IVM) у пациенток с неудачами ЭКО, в т. ч. при отсутствии зрелых ооцитов.

Сочетание при КОГ таких ГТ, как рФСГ и рЛГ, а также ЧМГ основывается на необходимости использования положительных эффектов ЛГ в позднюю фолликулярную фазу при «бедном» ответе [13–15].

«Мягкие» протоколы стимуляции основаны на назначении небольших доз ГТ (100–200 МЕ), если на 7–8-й день естественного менструального цикла визуализируются 2–3 фолликула. При достижении фолликулами

**Таблица 1. Сравнение биологических показателей программ ЭКО в зависимости от возраста (отделение ВРТ МОПЦ, 2014 г.)**

| Показатели                            | Возраст | До 38 лет  | Старше 38 лет | p < 0,05 |
|---------------------------------------|---------|------------|---------------|----------|
| Количество циклов                     |         | 132        | 67            |          |
| Возраст пациенток (лет)               |         | 31,8 ± 3,9 | 41,9 ± 2,1    | p < 0,05 |
| Количество полученных яйцеклеток      |         | 10,6 ± 5,8 | 4,7 ± 1,1     | p < 0,05 |
| Количество зрелых яйцеклеток          |         | 7,3 ± 4,6  | 3 ± 2,6       | p < 0,05 |
| Количество полученных эмбрионов       |         | 7,4 ± 4,4  | 3,7 ± 1,1     | p < 0,05 |
| Количество эмбрионов высшего качества |         | 2,4 ± 2,4  | 1,1 ± 0,3     | p < 0,05 |
| Количество перенесенных эмбрионов     |         | 2,2 ± 0,7  | 2,2 ± 1,1     | p < 0,05 |
| % циклов с криоконсервацией эмбрионов |         | 32,4 ± 6,8 | 2,6 ± 0,8     | p < 0,05 |
| Клиническая беременность              |         | 39,8%      | 21,4%         |          |



**Диферелин®**  
трипторелин  
**0,1 мг**

**Диферелин® – Универсальный агонист ГнРГ\* для проведения протоколов ВРТ<sup>1</sup>**

- Стабильно низкий уровень ЛГ в течение всей фазы стимуляции
- Синхронное созревание ооцитов
- Увеличение числа полученных ооцитов
- Дополнительный шанс беременности из крио сохранённых эмбрионов
- Удобство лечения в повседневной практике

\* Агонист Гонадотропин Рилизинг гормона  
<sup>1</sup> Dapalo Raff aella et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ICSI). Reproductive biology and endocrinology. 2012.10:26.

**ЕВРОСЕРВИС**

**Официальный дистрибьютор**  
ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»  
142717, Московская область,  
Ленинский район, с/п «Развилковское»,  
пос. Развилка, квартал 1, влад. 7  
Тел./факс: +7 (495) 789-46-19  
E-mail: info@euro-service.ru  
[www.euro-service.ru](http://www.euro-service.ru)

Реклама

**Таблица 2. Группы пациенток с прогнозом «слабого» ответа на КОГ**

| Критерии   | Группа 1                   |     | Группа 2                   |     | Группа 3                   | Группа 4                   |
|--|----------------------------|-----|----------------------------|-----|----------------------------|----------------------------|
| Возраст  | < 35                       |     | >35                        |     | < 35                       | >35                        |
| Показатели овариального резерва                          | КАФ > 5<br>АМГ > 1,2 нг/мл |     | КАФ > 5<br>АМГ > 1,2 нг/мл |     | КАФ < 5<br>АМГ < 1,2 нг/мл | КАФ < 5<br>АМГ < 1,2 нг/мл |
| Подгруппы пациенток                                      | 1а                         | 1в  | 2а                         | 2в  | -                          | -                          |
| Количество полученных ооцитов при стандартной стимуляции | До 4                       | 4–9 | До 4                       | 4–9 | -                          | -                          |

Примечание: КАФ – количество антральных фолликулов, АМГ – антимюллеров гормон

**Рисунок 5. Возрастное снижение эндокринной функции яичников (презентация Juan A. Garsia Velasco, 2010)****Старение яичников**

- ↓ секреции андрогенов (Piltonen, 2003)
- ↓ функционирующих ЛГ-рецепторов (Vihko, 1996)
- ↓ биологической активности ЛГ (иммунореактивность не изменяется) (Mitchell, 1995; Marama, 1984)
- ↓ паракринной функции яичников (Hurwitz & Santoro, 2004)

диаметра 14 мм назначают дополнительно антГн-РГ до дня введения триггера овуляции включительно. Возможно сочетание препаратов кломифена цитрата (КЦ) и ГТ. «Мягкие» протоколы стимуляции обеспечивают снижение курсовой дозы ГТ, что способствует уменьшению стоимости этапа контролируемой стимуляции при реализации программы ЭКО [4, 11, 16].

Низкодозовый длинный протокол со снижением дозы аГн-РГ – лекарственная форма для ежедневного п/к введения (с 21-го дня цикла – 0,05 мг, со дня назначения ГТ – по 0,025 мг) предполагает, что уменьшение дозы аГн-РГ в 2–4 раза может улучшить ответ яичников и повысить эффективность лечения [11, 17]. В качестве аГн-РГ большинство специалистов предпочитает применять Диферелин как препарат, обладающий молекулярным строением, наиболее близким к естественному аГн-РГ. В связи с этим именно Диферелин считается наиболее безопасным и эффективным препаратом для программ ЭКО. Кроме того, его достоинствами являются отсутствие необходимости хранить его в холодильнике и возможность дозирования.

Модифицированный протокол с антГн-РГ предполагает на 1-й день менструального цикла однократно ввести антГн-РГ (0,25 мг), затем продолжать стимуляцию в обычном режиме и использовать антГн-РГ при достижении фолликулом диаметра 14 мм. Цель этого режима – десенситизация гипоталамо-гипофизарной системы для того, чтобы сформировать пул фолликулов для стимуляции ГТ [11, 17].

При сочетании в протоколе аГн-РГ и антГн-РГ с 19–21-го дня предыдущего менструального цикла до 2-го дня

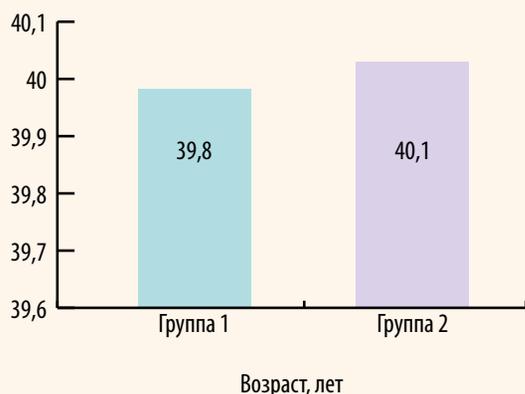
последующего назначают аГн-РГ, затем подключают ГТ. С момента достижения растущими фолликулами диаметра 14 мм назначают антГн-РГ, который используют до момента введения триггера овуляции (STOP-протокол) [11, 17].

Двойная стимуляция: при изучении механизмов, приводящих к рекрутированию фолликулов, было обнаружено, что их созревание носит волнообразный характер, таких волн за цикл всего 3–4, первая из них начинается в лютеиновую фазу. Поэтому было решено попытаться продолжать стимуляцию малыми дозами ГТ после пункции ооцитов (малые дозы дают равномерный рост большего числа фолликулов, тогда как большие дозы – резкий рост всего нескольких фолликулов). Это приносит свои результаты и позволяет в одном цикле получать ооциты два раза. Эмбрионы замораживают и переносят в последующих циклах [18–20].

Следует отметить, что ЭКО в естественном цикле отличается низкой ЧНБ даже у пациенток молодого возраста с вполне нормальным овариальным резервом, поскольку до трети фолликулов могут не содержать полноценную яйцеклетку. Кроме того, для ооцитов, полученных в естественных циклах, характерна относительно невысокая частота оплодотворения (не более 70%), а у полученных из таких ооцитов эмбрионов отмечается невысокая частота дробления (не более 50%) и имплантации (не более 15%) [4, 17, 21]. Все это приводит к тому, что результативность таких циклов по показателю ЧНБ колеблется на уровне 3–10%. Рекомендация, касающаяся целесообразности применения методики ЭКО в естественном цикле у женщин старшего репродуктивного возраста, имеет такую же аргументацию, как и «мягкие» протоколы – экономия на препаратах гонадотропных гормонов.

При использовании ИВМ получают ооциты при пункцировании фолликулов диаметром 10–12 мм. Затем обеспечивают их созревание в специальных средах с последующим их оплодотворением (с использованием методики интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ICSI)), и в дальнейшем выполняют перенос полученных эмбрионов [22, 23].

Однако четкой доказательной базы эффективности описанных выше протоколов пока нет. Есть, как это представлено выше, отдельные обнадеживающие исследования зарубежных и отечественных специалистов.

**Рисунок 6. Возраст пациенток**

Кроме различных вариантов протоколов ЭКО были разработаны методики синхронизации яичникового ответа, которые применяются до начала протоколов. Ряд авторов для увеличения количества получаемых при КОГ яйцеклеток рекомендуют до начала протокола ЭКО проводить андрогенный прайминг при подтвержденной гипоандрогемии (уровень общего тестостерона – менее 1 нмоль/л). С точки зрения механизма старения яичников, назначение андрогенов при возрастном снижении овариального резерва оправданно. Наиболее хорошие результаты получены при использовании тестостерона в виде геля по 12,5–25 мг в течение 15–20 дней до вступления в программу или с 21-го дня предыдущего цикла до момента назначения ГТ. Механизм положительного эффекта андрогенного прайминга у таких пациенток авторы связывают со способностью андрогенов активизировать ранний рекрутинг фолликулов в созревающую когорту, увеличить экспрессию рецепторов к ФСГ на клетках гранулезы малых антральных фолликулов и поддерживать адекватную чувствительность ФСГ-рецепторов на всех гормонально зависимых этапах фолликулогенеза [24, 25].

Были предложены и другие методики улучшения прогнозируемого «бедного» ответа [11]. Методика *эстрогенного прайминга* (эстрогены в лютеиновую фазу предыдущего цикла) исходит из того, что когорта фолликулов, которая вступает в активный фолликулогенез в следующем менструальном цикле, формируется в середине лютеиновой фазы предыдущего. Назначение эстрогенов в этот период может пролонгировать стимулирующий эффект ФСГ в лютеиновой фазе цикла, а также увеличивать уровень продукции эстрогенов растущими фолликулами, обеспечивая их более быстрый рост.

Сообщений о возможном влиянии *гормонов роста (СТГ)* на функцию яичников чрезвычайно мало. Существуют лишь единичные публикации [26].

Смысл назначения *оральных контрацептивов* в монофазном режиме заключается во временном торможении гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, после чего в последующем цикле вероятен так называемый ребаунд-эффект, т. е. активация деятельности этой

системы. Представленная методика зачастую оказывается эффективной у пациенток молодого возраста, у которых наблюдаются олигоменорея и ановуляция на фоне достаточной или высокой концентрации эстрогенов. В то же время назначение оральных контрацептивов женщинам со сниженными показателями овариального резерва и сопутствующей гипострогемией вряд ли является перспективным методом надежного предупреждения «бедного» ответа [27].

Назначение гормонов в циклическом режиме (*заместительная гормонотерапия*) – эстрогены в возрастающей дозе в фолликулярную фазу, препараты прогестерона совместно с эстрогенами в лютеиновую фазу – имитирует физиологические колебания уровней половых стероидов в течение менструального цикла. Возможно, это полезно для обеспечения трансформации эндометрия, но вряд ли может положительно сказаться на последующем ответе яичников на стимуляцию их функции.

*Гестагены* как предварительное лечение, скорее всего, не имеют отношения к последующей способности яичников отвечать на стимуляцию препаратами ГТ. Показаниями для назначения этих препаратов являются наличие фолликулярных кист в яичниках, необходимость фиксации менструальноподобной реакции и обеспечение адекватной трансформации эндометрия.

Неспецифические средства – *биологические добавки (БАД)*, фитоэстрогены, гомеопатические препараты в настоящее время довольно широко используют не только врачи, но и пациенты, занимающиеся самолечением. При «бедном» ответе яичников и/или многочисленных неудачных попытках ЭКО – это «средства отчаяния».

Приходится признать, что на сегодняшний день результаты различных метаанализов так и не подтвердили достоверной эффективности каких-либо определенных лекарственных препаратов, применяемых в качестве стимуляторов яичникового ответа до протокола ЭКО [4].

Следует заметить, что у пациенток группы 4 при проведении ЭКО нередко возникают «форс-мажорные» обстоятельства: не получают яйцеклетки либо полученные яйцеклетки и выращенные из них эмбрионы обладают плохим качеством, что приводит к отмене ПЭ и в конечном итоге к отрицательному результату. Социальная значимость программ ЭКО, проводимых при государственной поддержке и, в частности, за счет средств ФОМС, требует в таких ситуациях нестандартных решений [28]. Одним из таких решений, на наш взгляд, могут быть так называемые **комплексные программы**.

Проведение **комплексных программ** предусматривает наряду с базовой программой ЭКО за счет средств ФОМС использование ДО (за счет личных средств пациентки). При этом на этапе ПЭ всегда переносится не менее 2 эмбрионов: один эмбрион, полученный путем оплодотворения спермой мужа ооцитов пациентки (обычно низкого качества), другой – полученный путем оплодотворения спермой мужа ДО (обычно хорошего качества). При отсутствии эмбрионов, полученных от

**Таблица 3. Количество и качество яйцеклеток**

| Группы | Общее количество ооцитов | p < 0,05 | Количество зрелых ооцитов | p < 0,05 |
|--------|--------------------------|----------|---------------------------|----------|
| 1-я    | 3,7 ± 1,1                | p < 0,05 | 2,7 ± 1,8                 | p < 0,05 |
| 2-я    | 4,7 ± 2,2                | p < 0,05 | 4,1 ± 1,2                 | p < 0,05 |
| 2а     | 7,7 ± 3,4                | p < 0,05 | 5,7 ± 2,4                 | p < 0,05 |

оплодотворения спермой мужа ооцитов пациентки, осуществляется перенос 2 эмбрионов из ДО. В ряде случаев эмбрионы из ДО могут заменяться ДЭ.

### ЮРИДИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНЫХ ПРОГРАММ

**Приказ МЗ РФ № 107н от 30.08.2012 г.** «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»; **п. 22а:** ограничением для применения базовой программы ЭКО является снижение овариального резерва (по данным УЗИ и уровня АМГ в крови); **п. 22б:** при недостаточном ответе яичников на стимуляцию суперовуляции, неоднократном получении эмбрионов низкого качества, перенос которых не приводил к наступлению беременности, показано использование донорских эмбрионов и/или криоконсервированных половых клеток и эмбрионов.

#### Информационно-методическое письмо МЗ РФ и ФОМС от 22.03.2016 г.:

Оплата медицинских услуг при проведении процедуры ЭКО в рамках базовой программы ОМС, не предусмотренных стандартом медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ (использование донорских ооцитов, донорской спермы, донорских эмбрионов, суррогатное материнство, хранение своих криоконсервированных половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов) производится дополнительно за счет личных средств и иных средств, предусмотренных законодательством РФ.

**Приказ МЗ РФ № 556 от 30.10.2012 г.** «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии

с использованием вспомогательных репродуктивных технологий», где обозначены процедуры и лекарственные препараты базовой программы ЭКО, оплачиваемые из средств ФОМС.

Программы проводятся при информированном согласии супружеской пары.

У пациенток с ожидаемым «бедным» ответом в поздней стадии репродуктивного периода, особенно после 42 лет, оптимальным следует считать проведение программ с ДО. В качестве компромисса возможно проведение комплексной программы.

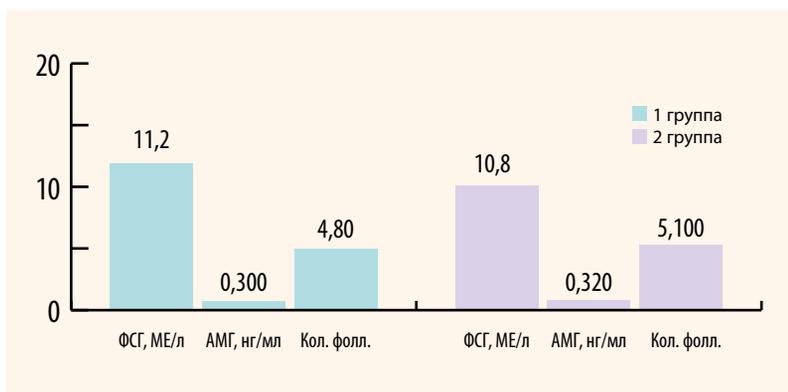
Для оценки возможностей комплексных программ в улучшении исходов ЭКО у пациенток старшей возрастной группы на базе отделения ВРТ МОПЦ было проведено ретроспективное сравнительное когортное исследование.

**Цель исследования:** дать сравнительную характеристику эффективности базовых программ ЭКО и ПЭ, проведенных в условиях государственной поддержки за счет средств ТФ ОМС, и комплексных программ с сочетанным финансированием (наряду со средствами ТФ ОМС параллельная оплата ДО, ДЭ или донорской программы из собственных средств) у пациенток старшего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом и прогнозом «бедного» и сниженного ответа яичников на КОГ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были проанализированы исходы программ, выполненных за счет средств ФОМС на базе отделения ВРТ МОПЦ в 2015 и 2016 гг. у пациенток старшего репродуктивного возраста с прогнозом «бедного» и сниженного ответа, которые были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 69 пациенток, которым была проведена базовая программа ЭКО и ПЭ в 2015 г., во 2-ю группу вошло 60 пациенток с проведенной как базовой, так и комплексной программой ЭКО и ПЭ в 2016 г. Во 2-й группе была выделена 2а подгруппа – 26 пациенток из 60, которым была проведена только комплексная программа ЭКО и ПЭ. Все супружеские пары были обследованы по единому стандарту (приказ № 107н МЗ РФ от 30.08.2012 г.), а в период проведения программы – согласно приказу МЗ РФ № 556 от 30.10.2012 г.

Отбор пациентов для программ ВРТ за счет средств ТФ ОМС проводился по критериям, рекомендованным и изложенным

**Рисунок 7. Овариальный резерв**

в информационно-методическом письме МЗ РФ и Федерального фонда ОМС № 15-4/10/2-1777 и № 1359/30-4 от 18.03.2014 г. «О направлении граждан Российской Федерации для проведения процедуры ЭКО в 2014 году», а также в соответствии с приказом МЗ РФ № 916н от 10.12.2013 г. «О перечне видов высокотехнологичной помощи». Критериями отбора пациенток для ведения комплексных программ с параллельным использованием ДО являлось снижение овариального резерва, определяемое Болонскими критериями ESHRE.

Стимуляция суперовуляции проводилась по длинному протоколу с мини-дозами аГн-РГ (Диферелин дейли-форма по 0,1 мг, вводили 0,05–0,025 мг). Выбор препарата определялся его безопасностью, эффективностью и простыми условиями хранения. Стимуляция яичников осуществлялась рФСГ человека фоллитропин-альфа. Выбор препарата определялся его качеством, эффективностью и разнообразием удобных форм и доз введения (флаконы по 75 МЕ, шприц-ручки по 300 МЕ с уменьшающейся минимальной дозировкой и шагом введения препарата 12,5 МЕ). Наряду с рФСГ применялись мочевые ГТ с целью оптимизации дозревания фолликулов (менотропины). Суточная доза ГТ не превышала 300 МЕ. В качестве триггера овуляции использовался рХГЧ – хориогонадотропин-альфа 250 мкг. Поддержка лютеиновой фазы проводилась микронизированным прогестероном. Подготовка эндометрия в программах по показаниям осуществлялась трансдермальными формами эстрогенов (эстрадиол). Критериями назначения препаратов эстрогенов являлись толщина эндометрия при УЗИ и гормональный профиль. Выбор препарата определялся удобством введения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По основным показателям овариального резерва, среднему возрасту, анамнестическим данным группы были сопоставимы. Средний возраст пациенток 1-й группы составил 39,8 года, 2-й группы – 40,1 года (рис. 6). Показатели овариального резерва в 1-й группе составили: уровень ФСГ – 11,2 МЕ/л, АМГ – 0,3 нг/мл, количество антральных фолликулов, определяемых по УЗИ, – 4,8. Во 2-й группе уровень ФСГ составил 10,8 МЕ/л, АМГ – 0,32 нг/мл, количество антральных фолликулов – 5,1 (рис. 7).

У пациенток 1-й и 2-й групп в 42% случаев женское бесплодие сочеталось с мужским фактором – астенотератозооспермией в различных сочетаниях, умеренной степени выраженности.

Культивирование эмбрионов проводилось до 5 сут, оценка их качества проводилась по шкале Гарднера.

Количество полученных ооцитов (из них зрелых на одну пациентку) составило ( $p < 0,05$ ): в 1-й группе –  $3,7 \pm 1,1 / 2,7 \pm 1,8$ , во 2-й группе –  $4,7 \pm 2,2 / 4,1 \pm 1,2$ , в 2а группе –  $7,7 \pm 3,4 / 5,7 \pm 2,4$  (табл. 3).

Количество полученных эмбрионов на одну пациентку (из них эмбрионов высшего качества) ( $p < 0,05$ ): в 1-й группе –  $2,1 \pm 1,1 / 1,1 \pm 0,4$ , во 2-й группе –  $2,9 \pm 1,4 / 1,8 \pm 0,8$ ; в 2а группе –  $4,4 \pm 1,8 / 2,7 \pm 1,2$  (табл. 4). У всех пациенток перенос эмбрионов проводился на 5-е сут культивирования.

При проведении комплексных программ осуществлялся перенос двух эмбрионов: один эмбрион, полученный путем оплодотворения ооцитов пациентки спермой мужа (среднего или низкого качества), второй – донорский, полученный путем оплодотворения ДО спермой мужа (высокого качества). В программах с использованием ДЭ переносились эмбрионы высокого качества. При отсутствии собственных эмбрионов проводился перенос двух ДЭ либо эмбрионов, полученных путем оплодотворения ДО спермой мужа. Эффективность программы ЭКО (ЧНБ) составила: в 1-й группе – 11,6% на цикл ЭКО; во 2-й группе – 21,6% на цикл (13), в 2а группе – 38,4% на цикл [10] (рис. 8).

## ВЫВОДЫ

Проведено сравнение эффективности базовых программ ЭКО и ПЭ, проведенных в условиях государственной поддержки за счет средств ФОМС, и комплексных программ с сочетанным финансированием (наряду со средствами ФОМС параллельная оплата ДО, ДЭ или донорской программы из собственных средств) у пациенток позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом и прогнозом «бедного» ответа. В целом за отчетный период результативность программ, выполненных в 2015 г., составила 11,6%, в 2016 г. – 21,6%, т. е. увеличилась на 10%. Причем

**Рисунок 8. Результативность программ**



**Таблица 4. Характеристика полученных эмбрионов**

| Группы | Количество эмбрионов | $p < 0,05$ | Эмбрионов высшего качества | $p < 0,05$ |
|--------|----------------------|------------|----------------------------|------------|
| 1-я    | $2,1 \pm 1,1$        | $p < 0,05$ | $1,1 \pm 0,4$              | $p < 0,05$ |
| 2-я    | $2,9 \pm 1,4$        | $p < 0,05$ | $1,8 \pm 0,8$              | $p < 0,05$ |
| 2а     | $4,4 \pm 1,8$        | $p < 0,05$ | $2,7 \pm 1,2$              | $p < 0,05$ |

результативность только комплексных программ сопоставима с результативностью программ у пациенток до 35 лет и равна 38,4%. Это говорит о том, что возраст – важный фактор эффективности программ ЭКО и ПЭ, определяющий количество полученных при КОГ ооцитов, качество переносимых эмбрионов, частоту наступления индуцированной беременности. Применение комплексных программ ЭКО и ПЭ при государственной поддержке у пациенток старше 38 лет значительно улучшает их результативность, а также позволяет пациент-

кам попытаться использовать полностью свой овариальный резерв, что является для них психологически комфортным. В ряде случаев ДЭ и эмбрионы, полученные путем оплодотворения ДО спермой мужа, способствуют имплантации собственных эмбрионов невысокого качества. Полученные данные требуют дальнейшего исследования и анализа.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Боярский К.Ю. Факторы, определяющие овариальный резерв. *Акуш. и жен. бол.*, 2009, 2: 65-69. / Boyarsky KYu. Factors determining the ovarian reserve. *Akush. and Zhen. Bol.*, 2009, 2: 65-69.
- Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст. М.: МЕДпресс-информ, 2014: 7-22. / Nazarenko TA, Mishieva NG. Infertility and age. М.: MEDpress-inform, 2014: 7-22.
- РАРЧ. Регистр ВРТ, отчет за 2014 год. / Russian Association of Human Reproduction. Assisted Reproductive Technology Register, 2014 Report.
- Назаренко Т.А., Краснополянская К.В. «Бедный ответ». М.: МЕДпресс-информ, 2012. 80 с. / Nazarenko TA, Krasnopol'skaya KV. Poor response. М.: MEDPRESS-INFORM, 2012. 80 с.
- Кузьмичев Л.Н., Штыря Ю.А. Экстракорпоральное оплодотворение. Только факты. М.: ООО «МК», 2012. 128 с. / Kuzmichev LN, Shtyrya YuA. In vitro fertilization. Only facts. М.: ООО МК, 2012. 128 с.
- Сагамонова К.Ю. и др. Снижение или отсутствие овариального резерва? Где грань? Материалы XXV Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», 9-12 сентября 2015 г., Сочи. С. 24. / Sagamonova KYu et al. Decrease or absence of an ovarian reserve? Where is the boundary line? Materials of the 25<sup>th</sup> International RAHR Conference «Reproductive Technologies Today and Tomorrow», September 9-12, 2015, Sochi. p. 24.
- Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю., Стрижова Т.В. и другие. Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифакторная проблема клинической репродуктологии. *Медицинский совет*, 2015, 9: 46-54. / Rudakova EB, Zamakhovskaya LYu., Strizhova TV et al. Outcomes of in vitro fertilization as a multifactorial problem of clinical reproductology. *Meditinsky Sovet*, 2015, 9: 46-54.
- ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*, 2011, 26(7): 1616-1624. doi: 0.1093/humrep/der092. First published online: April 19, 2011.
- Ferraretti AP et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human reproduction*, 2011, 26.
- Бурдули А.Г., Алиева К.У. Прогнозирование гипоовариального ответа при проведении ВРТ. Материалы XXVI Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», 7-10 сентября 2016 г., Москва. С. 118-119. / Burduli AG, Aliyeva KU. Predicting hypo-ovarian response in ART. Materials of the 25<sup>th</sup> International RAHR Conference «Reproductive Technologies Today and Tomorrow», September 7-10, 2016, Moscow. P. 118-119.
- Коган И.Ю., Гагаян А.М., Лесик Е.А. Протоколы стимуляции яичников в циклах ЭКО: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. / Kogan IYu, Gagayan AM, Lesik EA. Ovarian stimulation protocols during the IVF cycles: a guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media, 2017.
- Ata B et al. Array CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated. *Reprod Biomed Online*, 2012, 24: 614-620.
- Краснополянская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Диагностика и терапевтические программы с использованием методов восстановления естественной фертильности и вспомогательных репродуктивных технологий: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 376 с. / Krasnopol'skaya KV, Nazarenko TA. Clinical aspects of the infertility treatment in marriage. Diagnosis and therapeutic programs using methods for restoring natural fertility and assisted reproductive technologies: a guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 376 p.
- Краснополянская К.В., Назаренко Т.А., Бекетова А.Н., Иващенко В.Н. Влияние перговериса и монотерапии с высокой стартовой дозой ФСГ (>300 МЕ) на эффективность ЭКО у пациенток. *Проблемы репродукции*, 2013, 3: 32-37. / Krasnopol'skaya KV, Nazarenko TA, Beketova AN, Ivakhnenko VN. Effect of pergoveris and monotherapy with a high starting dose of FSH (> 300 IU) on the effectiveness of IVF in patients. *Problemy Reproduktsii*, 2013, 3: 32-37.
- Подзолкова Н.М., Колода Ю.А. Преодоление «бедного» ответа в программах ВРТ: новые возможности терапии. *Проблемы репродукции*, 2012, 2: 77-82. / Podzolokova NM, Koloda YuA. Overcoming the «poor» response in ART programs: new therapeutic options. *Problemy Reproduktsii*, 2012, 2: 77-82.
- Teramoto S, Kato O. Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. *Reproductive biomedicine online*, 2007, 15(2): 134-148.
- Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. 5-е изд., доп. и перераб. М.: Медпресс-информ, 2015. / Nazarenko TA. Stimulation of ovarian function. 5<sup>th</sup> Ed., added and revised. М.: Medpress-inform, 2015.
- Дмитриева Н.В. и соавт. Опыт применения двойной стимуляции суперовуляции (duostim) у женщин с «бедным» овариальным ответом. Материалы XXVII Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», 6-9 сентября 2017 г., С-Петербург. С. 116-117. / Dmitrieva NV, et al. Experience of double stimulation of superovulation (duostim) in women with a «poor» ovarian response. Materials of the 25<sup>th</sup> International RAHR Conference «Reproductive Technologies Today and Tomorrow», September 6 - 9, 2017, St. Petersburg. P. 116-117.
- Никитин С.В. и др. Опыт двойной стимуляции овуляции vs стимуляции овуляции в протоколах с анТН-РГ в циклах ЭКО/ИКСИ у пациенток со сниженным овариальным резервом. Материалы XXV Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», 9-12 сентября 2015 г., Сочи. С. 20. / Nikitin S.V. The experience of double ovulation stimulation vs ovulation stimulation in the antHN-RG protocols in IVF/ICSI cycles in patients with reduced ovarian reserve. Materials of the 25<sup>th</sup> International RAHR Conference «Reproductive Technologies Today and Tomorrow», September 9-12, 2015, Sochi. C. 20.
- Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, Cimadomo D, Colamaria S, Alviggi C, Trabucco E, Venturella R, Vajta G and Rienzi L. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertility and sterility*, 2016, 105(6): 1488-1495.
- Аншина М.Б. ЭКО в естественных циклах (клиническая лекция). *Проблемы репродукции*, 2008, 14(3): 48-52. / Anshina MB. IVF in natural cycles (clinical lecture). *Problemy Reproduktsii*, 2008, 14 (3): 48-52.
- Здановский В.М. и др. Первые результаты применения ИВМ в России. *Проблемы репродукции*, 2006, 12: 17-20. / Zdanovskiy VM. The first results of IVM in Russia. *Problemy Reproduktsii*, 2006, 12: 17-20.
- Смирнова А.А. и др. ИВМ у пациенток с высоким риском развития СГЯ. Материалы XXV Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», 9-12 сентября 2015 г. Сочи. С. 221. / Smirnova AA et al. IVM in patients with a high risk of developing Ovarian HyperStimulation Syndrome. Materials of the 25<sup>th</sup> International RAHR Conference «Reproductive Technologies Today and Tomorrow», September 9- 12, 2015, Sochi. P. 221.
- Крстич Е.В., Краснополянская К.В., Кабанова Д.И. Новые подходы к повышению эффективности ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*, 2010, 2: 48-53. / Krstich EV, Krasnopol'skaya KV, Kabanova DI. New approaches to increasing the effectiveness of IVF in women of older reproductive age. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2010, 2: 48-53.
- González-Comadran M et al. Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis. *Reproductive biomedicine online*, 2012, 25(5): 450-459.
- Kolibianakis EM et al. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 2009, 15(6): 613-622.
- Kolibianakis EM, Papanikolaou EG, Camus M et al. Oral contraceptive pill pretreatment on ongoing pregnancy rates in patients stimulated with GnRG antagonist and recombinant FSH for IVF. *Hum Reprod*, 2006, 21: 352-357.
- Рудакова Е.Б., Стрижова Т.В., Замаховская Л.Ю., Трубникова О.Б. ВРТ в рамках государственных программ. Материалы XXV Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», 9-12 сентября 2015 г., Сочи. С. 201-2. / Rudakova EB, Strizhova TV, Zamakhovskaya LYu, Trubnikova OB. ART in the framework of state programs. Materials of the 25<sup>th</sup> International RAHR Conference «Reproductive Technologies Today and Tomorrow», September 9-12, 2015, Sochi. Pp. 201-2.