

Анализ клинической эффективности человеческих менопаузальных гонадотропинов в программе вспомогательных репродуктивных технологий

Ю.С. Драпкина✉, <https://orcid.org/0000-0002-0545-1607>, julia.drapkina@gmail.com

Н.П. Макарова, <https://orcid.org/0000-0003-1396-7272>, n_makarova@oparina4.ru

В.Ю. Смольникова, <https://orcid.org/0000-0003-4866-8002>, v_smolnikova@oparina4.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. Для повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий продолжается сравнительный анализ мочевых и рекомбинантных гонадотропинов. Особый интерес представляет выявление отдельных групп пациентов с максимальной эффективностью применения определенных препаратов для стимуляции функции яичников в программе вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель. Провести анализ применения препарата Менопур Мультидоза 1200 МЕ для овариальной стимуляции в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий с агнРГ или антгнРГ в существующей клинической практике.

Материалы и методы. В исследование ретроспективно было включено 4 080 женщин в возрасте 20–43 лет. У 65,8% пациенток стимуляция функции яичников в программе вспомогательных репродуктивных технологий проводилась по протоколу с антгнРГ, у 34,2% женщин – по протоколу с агнРГ с использованием препарата Менопур Мультидоза 1200 МЕ с или без дополнительного применения препарата Менопур 75 МЕ.

Результаты. Были проанализированы клинико-лабораторные данные пациенток, параметры стимулированного цикла, характеристики эмбриологического этапа и результаты программы вспомогательных репродуктивных технологий. Частота получения дегенеративных ооцитов не превышала 5%. Относительное количество blastocyst хорошего качества составляло 59,9%, при этом у пациенток в старшей возрастной группе данный показатель соответствовал 54,6. Средняя частота наступления беременности у пациенток в группе «Менопур Мультидоза 1200 МЕ п/к» составляла 39,3%, что соответствует высоким показателям эффективности программы вспомогательных репродуктивных технологий.

Выводы. Назначение высокоочищенных чМГ (Менопур Мультидоза 1200 МЕ) для стимуляции функции яичников у пациенток разного возраста сопровождается получением адекватного количества зрелых ооцитов, blastocyst хорошего качества, а также удовлетворительными показателями наступления клинической беременности. Таким образом, высокоочищенные чМГ не уступают р-ФСГ в отношении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий ВРТ.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ, гонадотропины, овариальная стимуляция, беременность, роды, чМГ, р-ФСГ, бесплодие

Для цитирования: Драпкина Ю.С., Макарова Н.П., Смольникова В.Ю. Анализ клинической эффективности человеческих менопаузальных гонадотропинов в программе вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский совет.* 2021;(13):34–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-34-41>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of the clinical efficiency of human menopausal gonadotropins in the assisted reproductive technology program

Julia S. Drapkina✉, <https://orcid.org/0000-0002-0545-1607>, julia.drapkina@gmail.com

Natalya P. Makarova, <https://orcid.org/0000-0003-1396-7272>, n_makarova@oparina4.ru

Veronika Yu. Smolnikova, <https://orcid.org/0000-0003-4866-8002>, v_smolnikova@oparina4.ru

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Comparative analysis of urinary and recombinant gonadotropins is ongoing to improve the efficiency of assisted reproductive technology programs. Particular interest focused on the identification of individual groups of patients with maximal efficacy of using certain ovarian stimulation drugs in an assisted reproductive technology program.

Objective. To review the application of Menopur Multidose 1200 IU for ovarian stimulation in assisted reproductive technology protocols with gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH) or gonadotropin-releasing hormone antagonists (GnRH antagonists) in the current clinical practice.

Materials and methods. The study retrospectively enrolled 4,080 women aged 20-43 years. Ovarian stimulation in the Assisted Reproductive Technology program was performed using the GnRH antagonist protocol in 65.8% of patients and the GnRH agonist protocol with Menopur Multidose 1200 IU with or without the additional Menopur 75 IU in 34.2% of women.

Results. Clinical and laboratory data of the patients, stimulated cycle parameters, characteristics of the embryological stage, and results of the assisted reproductive technology program were analyzed. The frequency of obtaining degenerated oocytes did not exceed 5%. The relative number of blastocysts of good quality was 59.9%, while for patients in the older age group, the figure was 54.6. The average pregnancy rate in patients in the "Menopur Multidose 1200 IU p/k" group was 39.3%, which corresponds to high-performance indicators of the assisted reproductive technology program.

Conclusions. Administration of highly purified human menopausal gonadotropin (hMG) (Menopur Multidose 1200 IU) to stimulate ovarian function in patients of different ages is accompanied by an adequate number of mature oocytes, good quality blastocysts, and satisfactory clinical pregnancy rates. Thus, highly purified human menopausal gonadotropin is not inferior to recombinant follicle-stimulating hormone(r-FSH) concerning the efficacy of assisted reproductive technology programs.

Keywords: assisted reproductive technologies, ART, gonadotropins, ovarian stimulation, pregnancy, childbirth, hMG, r-FSH, infertility

For citation: Drapkina Yu.S., Makarova N.P., Smolnikova V.Yu. Analysis of the clinical efficacy of human menopausal gonadotropins in an assisted reproductive technology program. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):34–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-34-41>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастающий интерес к развитию вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) во всем мире обусловлен приоритетностью проблемы бесплодия. В настоящее время распространенность бесплодия среди супружеских пар репродуктивного возраста составляет 17,2–24,0% и не имеет тенденции к снижению, что, безусловно, приводит к значительным медицинским, социальным и финансовым проблемам [1].

Получение достаточного количества зрелых ооцитов, способных к оплодотворению, – один из наиболее важных этапов программы ВРТ. Стимуляция функции яичников и использование качественных ооцитов позволяет выбирать эмбрионы, пригодные для последующего переноса в полость матки. В программе ВРТ применяются различные лекарственные препараты прямого или опосредованного действия, оказывающие стимулирующее воздействие на фолликулогенез [2]. Выбор протокола стимуляции осуществляется на основании объективной информации об исходном функциональном состоянии репродуктивной системы пациентки и четкого представления об особенностях воздействия того или иного гонадотропина на организм женщины. Среди применяемых препаратов для стимуляции функции яичников выделяют высокоочищенные препараты человеческих менопаузальных гонадотропинов (чМГ) с сохраненной активностью лютеинизирующего гормона (ЛГ) и препараты, созданные методом генной инженерии и содержащие исключительно фолликуло-стимулирующий гормон (рекомбинантный ФСГ, р-ФСГ) [3]. Технологии генной инженерии позволили также разработать препараты, содержащие комбинацию р-ФСГ и р-ЛГ. На сегодняшний день имеются противоречивые результаты различных

метаанализов об эффективности каких-либо определенных лекарственных препаратов, применяемых для овариальной стимуляции, в программе ВРТ. Однако стоит отметить, что результаты некоторых научных исследований, посвященных сравнительному анализу параметров фолликуло-/оогенеза и раннего эмбриогенеза при использовании чМГ и р-ФСГ, продемонстрировали, что низкое содержание ЛГ во время овариальной стимуляции может негативно отразиться на качестве ооцитов и частоте наступления беременности (ЧНБ) [4].

Для повышения эффективности программ ВРТ проводятся исследования по изучению новых препаратов гонадотропинов, сравнению различных протоколов и схем стимуляции функции яичников, а также продолжается сравнительный анализ эффективности мочевых и рекомбинантных гонадотропинов. Особый интерес представляет выявление отдельных групп пациентов с максимальной эффективностью применения определенных препаратов для стимуляции функции яичников в программе ВРТ.

Учитывая необходимость дифференцированного подхода к выбору препарата для овариальной стимуляции в разных группах пациентов, было проведено наблюдательное исследование, включающее анализ применения препарата Менопур Мультидоза 1200 МЕ в протоколах ВРТ с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) или антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ) в существующей клинической практике. В данное исследование было включено 53 исследовательских центра из 7 федеральных округов РФ. Главными научными кураторами программы выступили академик РАН, д.м.н., директор ФГБУ НИИЦ АГиП им. ак. В.И. Кулакова Г.Т. Сухих и д.м.н., профессор, президент РАПЧ В.С. Корсак.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В программу было включено 4 080 пациенток, удовлетворяющих показаниям к проведению программы ВРТ в соответствии с приказом МЗ РФ №107н (Приказ МЗ РФ от 30.08.2012 №107н утратил силу с 1 января 2021 г., в настоящий момент актуален Приказ МЗ РФ от 31.07.2020 №803н – *Примеч. авт.*). Пациентки включались в исследование ретроспективно после проведения пункции или переноса эмбрионов. Женщинам, проходящим лечение бесплодия методом ВРТ, был назначен препарат Менопур Мультидоза 1200 МЕ с или без дополнительного применения препарата Менопур 75 МЕ в протоколе стимуляции функции яичников с аГнРГ или антГнРГ.

У 65,8% пациенток стимуляция функции яичников в программе ВРТ проводилась по протоколу с антГнРГ, у 34,2% женщин – по протоколу с аГнРГ. По достижении диаметра фолликулов ≥ 17 мм пациенткам был назначен триггер финального созревания ооцитов. Замена триггера финального созревания ооцитов на аГнРГ у пациенток в группе с антГнРГ была выполнена у 10,8% женщин, в остальных случаях был использован препарат хорионического гонадотропина (ХГ). Через 35 ч после введения триггера овуляции при помощи трансвагинальной пункции фолликулов производился забор ооцитов с последующей оценкой их качества. Оплодотворение полученных ооцитов было выполнено методом ЭКО (48,5%) и ИКСИ (51,5%). Все этапы культивирования проводили в мультигазовых инкубаторах COOK (Ирландия) в каплях по 25 мкл под маслом (Irvine Sc., USA). Перенос эмбрионов в полость матки осуществлялся на 3-и и 5-е сут. после оплодотворения с помощью мягкого катетера Wallace (Германия) или Cook (Австралия). Оставшиеся эмбрионы, пригодные для дальнейшего применения в криопротоколе, витрифицировали. Поддержку лютеиновой фазы, а также ведение посттрансферного периода осуществляли согласно общепринятой методике [5]. На 14-й день после переноса эмбрионов производили оценку уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -хГЧ). При положительном результате β -хГЧ через 21 день после переноса пациенткам было выполнено УЗИ малого таза для диагностики клинической беременности. Дальнейшее ведение и наблюдение за беременностью осуществляли индивидуально в каждом конкретном случае.

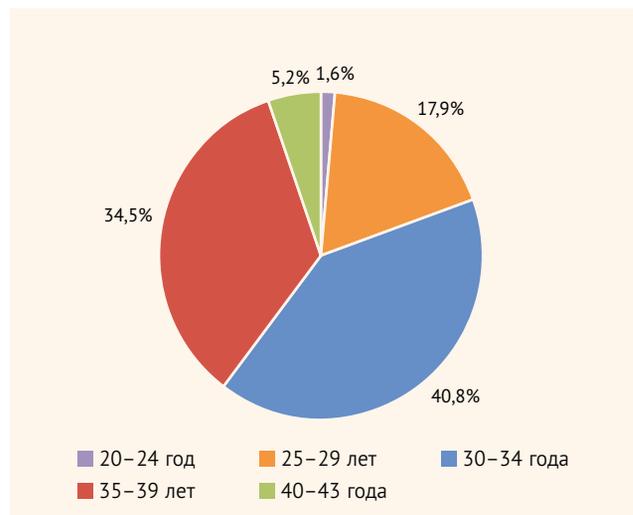
РЕЗУЛЬТАТЫ

В зависимости от возраста пациентки, включенные в исследование, были разделены на 5 групп: 1-я группа (20–24 года, 65 пациенток), 2-я (25–29 лет, 731 пациентка), 3-я (30–34 года, 1 665 пациенток), 4-я (35–39 лет, 1 407 пациенток), 5-я группа (40–43 года, 212 пациенток). Средний возраст пациенток составил 33,2 года, 39,6% женщин были старше 35 лет (*рис. 1*).

Для большинства пациенток (3 444 женщины, 84,5%) данная попытка ВРТ была первой. В группах 1 (20–24 года), 2 (25–29 лет) и 5 (40–43 года) наиболее часто выявлялась

● **Рисунок 1.** Распределение пациенток, включенных в исследование, по возрасту

● **Figure 1.** Distribution of patients included in the study by age



бесплодие, связанное с мужским фактором, которое в группе 5 (40–43 года) преобладало наравне с бесплодием трубно-перитонеального происхождения и другими факторами. В группах 3 (30–34 года) и 4 (35–39 лет) наиболее часто встречалось бесплодие, обусловленное трубно-перитонеальным фактором. Сочетание мужского и женского факторов бесплодия отмечалось в 21,1% случаев, чаще всего мужской фактор бесплодия сочетался с трубно-перитонеальным фактором.

В исследование были включены пациентки с сохраненным овариальным резервом по данным УЗИ и гормонального обследования. Средние уровни антимюллера гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и количество антральных фолликулов у пациенток в разных возрастных группах представлены в *таблице*.

В исследовании были проанализированы параметры стимулированного цикла у пациенток, проходящих лечение бесплодия по протоколу с антГнРГ и аГнРГ. Средняя

● **Таблица.** Распределение пациенток по гормональным показателям и количеству антральных фолликулов

● **Table.** Distribution of patients according to hormonal indices and number of antral follicles

Возраст n – кол-во пациенток	Уровень ФСГ (мЕд/л)	Уровень ЛГ (мЕд/л)	Уровень АМГ (нг/мл)	Количество антральных фолликулов
20–24 (n = 65)	6,2 ± 1,9	7,5 ± 3,8	4,3 ± 3,4	13,1 ± 5,3
25–29 (n = 731)	6,4 ± 1,9	5,9 ± 3,3	4,0 ± 3,0	11,8 ± 5,4
30–34 (n = 1 665)	6,6 ± 2,0	5,6 ± 2,9	3,5 ± 2,7	10,3 ± 5,1
35–39 (n = 1 407)	6,7 ± 2,0	5,6 ± 2,8	2,9 ± 2,3	8,8 ± 4,7
40–43 (n = 212)	7,1 ± 2,2	5,5 ± 2,4	2,3 ± 1,6	7,7 ± 3,8

продолжительность стимуляции у пациенток в группе с аГнРГ составляла 10 дней, в группе с антГнРГ – 9 дней. Средняя дозировка Менопур Мультидозы с или без дополнительного ежедневного введения Менопура 75 МЕ у пациенток в группе с аГнРГ соответствовала 2295 МЕ п/к, у женщин в группе с антГнРГ – 2151 МЕ п/к. Стоит отметить, что у 2 282 (55,9%) пациенток использовался только Менопур Мультидоза 1200 МЕ без дополнительного применения препарата Менопур 75 МЕ для овариальной стимуляции с агонистами или антагонистами ГнРГ.

В день назначения триггера финального созревания ооцитов в группе пациенток, проходящих лечение в программе ВРТ по протоколу с аГнРГ, среднее число преовуляторных фолликулов составляло 8,9, при этом в подгруппе пациенток старшего репродуктивного возраста (40–43 года) среднее число фолликулов диаметром более 17 мм соответствовало 7,3. В группе пациенток с антГнРГ среднее число доминантных фолликулов в день назначения триггера составляло 9,3, а в 5-й группе (40–43 года) – 6,9.

Эмбриологический этап у пациенток, получающих Менопур Мультидозу 1200 МЕ с или без дополнительного ежедневного введения Менопура 75 МЕ, также соответствовал удовлетворительным показателям в каждой возрастной группе. Частота получения дегенеративных ооцитов была одинаковой в каждой возрастной группе и не превышала 5%. Относительное количество blastocyst хорошего качества составляло 59,9%, при этом у пациенток в старшей возрастной группе данный показатель соответствовал 54,6%.

Частота наступления клинической беременности из расчета на перенос эмбрионов составляла 46,6% в 1-й группе (20–24 года), 44,4% во 2-й (25–29 лет), 42,8% в 3-й (30–34 года), 37,7% в 4-й (35–39 лет) и 25,0% в 5-й группе (40–43 года) (рис. 2).

Частота прогрессирующей беременности по данным УЗИ малого таза на протокол в сроке 12–13 нед. из числа наступивших составляла 92,6% в 1-й группе (20–24 года), 86,0% во 2-й (25–29 лет), 82,3% в 3-й (30–34 года), 76,3% в 4-й (35–39 лет) и 66,0% в 5-й группе (40–43 года) (рис. 3).

Средняя частота родов живым плодом на перенос эмбрионов без разделения на протоколы соответствовала 31,5%, в 1-й группе (20–24 года) средняя частота родов была 41,4%, во 2-й (25–29 лет) – 36,6%, в 3-й (30–34 года) – 34,0%, в 4-й (35–39 лет) – 28,1%, в 5-й группе (40–43 года) – 15,0% (рис. 4).

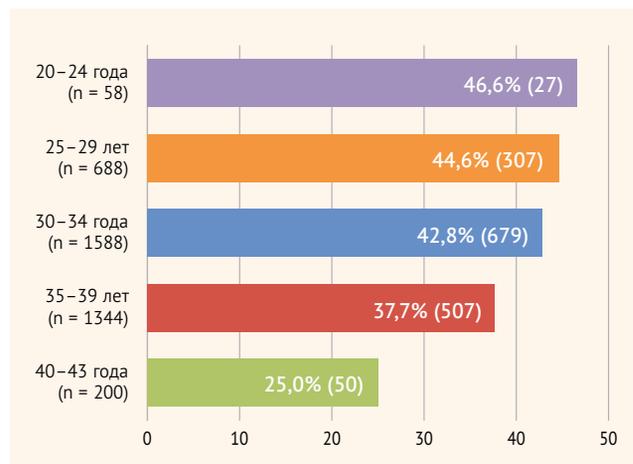
Таким образом, терапия Менопур Мультидозой 1200 МЕ была эффективна независимо от возрастных параметров пациенток, в т. ч. и в группе пациенток старшего репродуктивного возраста, о чем свидетельствовал высокий процент наступления клинической беременности, а также рождения живым плодом.

ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени дискуссионным остается вопрос о необходимости применения экзогенного ЛГ для овариальной стимуляции в программе ВРТ, а также продолжают разрабатываться оптимальные схемы использования

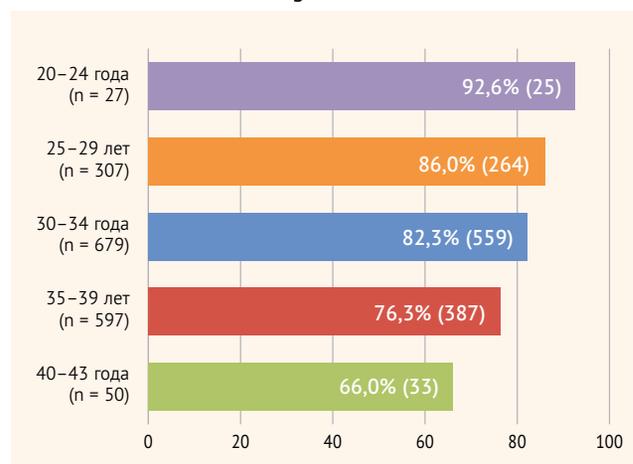
● **Рисунок 2.** Средняя частота наступления клинической беременности без деления на протоколы, %

● **Figure 2.** Average frequency of clinical pregnancy without division by protocol %



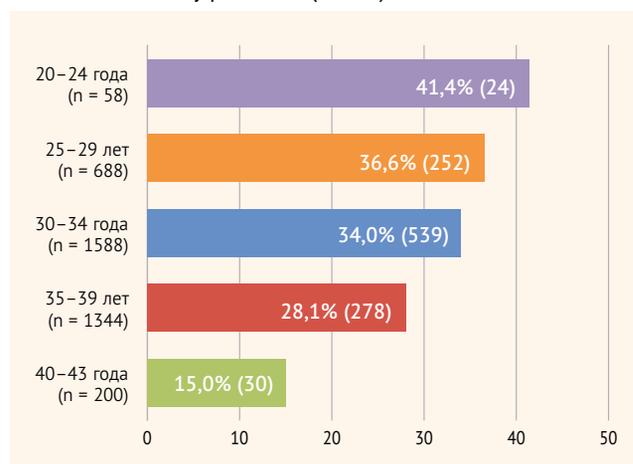
● **Рисунок 3.** Частота прогрессирующей беременности по данным УЗИ в сроке 12–13 нед.

● **Figure 3.** Frequency of progressive pregnancy according to ultrasound at 12–13 weeks' gestation



● **Рисунок 4.** Средняя частота родов на перенос эмбрионов без деления на протоколы (31,5%)

● **Figure 4.** Average frequency of embryo transfer births without division by protocols (31.5%)



препаратов, содержащих ЛГ-компонент, в разных клинических ситуациях.

Первоначально более высокая эффективность препаратов, содержащих только ФСГ (р-ФСГ), была подтверждена в исследовании H. Out et al. [6]. Тем не менее анализ более репрезентативных данных поставил под сомнение преимущества р-ФСГ по сравнению с чМГ. Результаты метаанализа P. Levi Setti et al., включающего 13 исследований и данные, полученные от 3 970 пациенток, не показали преимуществ какого-либо определенного препарата в отношении эффективности программ ВРТ [7].

Существуют данные о том, что чМГ, получаемые из мочи женщин в постменопаузе, дольше выводятся из организма и обладают более физиологичными свойствами по сравнению с р-ФСГ [8]. Современные методики очистки при производстве мочевых гонадотропинов минимизируют риск аллергических реакций и обеспечивают одинаковые терапевтические свойства по сравнению с препаратами р-ФСГ [9]. Полученные данные согласуются с результатами настоящего исследования: ни у одной пациентки в ходе овариальной стимуляции Менопур Мультидозой 1200 МЕ не были зарегистрированы аллергические реакции.

В исследовании R. Frydman et al. было показано, что в отношении ЧНБ и частоты родов живым плодом высокоочищенные чМГ и р-ФСГ обладают одинаковой эффективностью у пациенток в возрасте от 18 до 38 лет при овариальной стимуляции в программе ВРТ [10]. Результаты данного исследования показали, что у пациенток старшего репродуктивного возраста использование чМГ для стимуляции функции яичников также остается эффективным. В исследовании было отмечено, что ЧНБ в данной группе пациенток составляет 25%, а в группе 35-39 лет соответствует 37,7%.

Результаты нескольких исследований показали, что у женщин с пониженным уровнем ЛГ частота ранних репродуктивных потерь повышается и составляет 31,1% в группе пациенток с пониженным уровнем ЛГ и 16,3% в группе женщин с нормальным уровнем ЛГ соответственно ($p = 0,01$), что подтверждает важную роль ЛГ в обеспечении адекватного фолликулогенеза и преградарной трансформации эндометрия [11–14]. Стоит отметить, что средняя ЧНБ у пациенток в группе «Менопур Мультидоза 1200 МЕ п/к» в данном исследовании составляла 39,3%, что соответствует высоким показателям эффективности программы ВРТ [15].

Согласно результатам, полученным P. Leher et al., у пациенток старшего репродуктивного возраста снижается уровень активных рецепторов к ЛГ, что ведет к уменьшению активности андрогенов, влияющих на чувствительность фолликулов к ФСГ [16]. Несмотря на то что другие исследования не подтвердили описанные результаты в группе пациенток старшего репродуктивного возраста, у женщин со сниженными показателями овариального резерва назначение ЛГ-компонента для овариальной стимуляции может быть оправдано, что подтверждается опубликованным в 2017 г. Кокрановским обзором [17–19].

Одна из групп пациенток, у которых зачастую предпочтение отдается в пользу р-ФСГ для овариальной стимуляции в программе ВРТ, включает женщин в группе риска

по синдрому гиперстимуляции яичников (СГЯ) и пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Однако результаты последних исследований позволили высказать предположение в пользу того, что у пациенток, находящихся в группе риска СГЯ, экзогенный ЛГ, напротив, приводит к атрезии фолликулов среднего размера и может предотвращать развитие клинически значимого СГЯ [20, 21]. Установлено, что применение чМГ у пациенток с повышенным содержанием ЛГ на фоне СПКЯ не приводит к повышению уровня ЛГ и не ухудшает результатов лечения [22, 23]. Стоит подчеркнуть, что в данном исследовании риск развития СГЯ наблюдался только у 83 пациенток (2,0%), при этом клинически значимого СГЯ не было ни у одной женщины, включенной в исследование.

Следует отметить, что активность ЛГ в препарате Менопур связана в большей степени с чХГ, входящим в его состав в большем количестве, чем у других менотропинов. Описаны данные, что чХГ обеспечивает более высокие показатели репродуктивных исходов у пациенток в программе ВРТ, что служит объяснением высокой ЧНБ и родов у женщин в группе «Менопур Мультидоза 1200 МЕ» в настоящем исследовании, в т. ч. у пациенток в группе «бедного ответа» [24].

Завершая обсуждение преимуществ какого-либо определенного гонадотропина, необходимо подчеркнуть, что ряд исследователей полагает, что даже при сниженных показателях эндогенного ЛГ физиологические свойства данного гормона сохраняются и обеспечивают адекватный фолликулогенез и получение качественных ооцитов. Таким образом, высокоочищенные чМГ не уступают р-ФСГ, что было продемонстрировано в данном исследовании, но и, вероятно, не превышают их эффективность в отношении ЧНБ и частоты родов [25–27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование и развитие программ ВРТ приводит к подробному анализу эффективности гонадотропинов в зависимости от способа их получения. Результаты многочисленных исследований и метаанализов не показали достоверной разницы в отношении ЧНБ и родов живым плодом при использовании препаратов чМГ или р-ФСГ. Назначение высокоочищенных чМГ (Менопур Мультидоза 1200 МЕ) для стимуляции функции яичников у пациенток разного возраста, проходящих лечение бесплодия методом ВРТ, сопровождается получением адекватного количества зрелых ооцитов, удовлетворительными показателями наступления клинической беременности и рождения живого ребенка. Вероятно, стоит рассмотреть вопрос о расширении показаний к назначению чМГ, например, у пациенток в группе высокого риска СГЯ или пациенткам с СПКЯ. Неоднозначные и противоречивые результаты исследований диктуют необходимость более детального изучения влияния различных видов гонадотропинов на исходы программ ВРТ у пациенток с различными клиническими характеристиками.



Поступила / Received 03.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.08.2021
Принята в печать / Accepted 25.08.2021

Список литературы

1. Корсак В.С., Долгушина Н.В., Корнеева И.В., Колода Ю.А., Смирнова А.А., Аншина М.Б. и др. *Женское бесплодие: клинические рекомендации*. 2021. М.; 2021. 81 с. Режим доступа: <https://rd1.medgis.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/jenskoe-besplodie-2021.pdf>.
2. Alper M.M., Fauser B.C. Ovarian stimulation protocols for IVF: is more better than less? *Reprod Biomed Online*. 2017;34(4):345–353. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.010>.
3. Howie R., Kay V. Controlled ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2018;79(4):194–199. <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.4.194>.
4. Van Horne A.K., Robinson R., Bates G.W., Arthur N., Neal G.S., Propst A. The Impact of Low Luteinizing Hormone Levels on Implantation and Pregnancy Rates in IVF-ET Cycles Using Recombinant FSH and Ganirelix Acetate®. *Fertil Steril*. 2005;83(5 Suppl):S32. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.082>.
5. van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A., Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD009154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009154.pub3>.
6. Out H., Mannaeris B., Driessen S., Bennink H. Recombinant FSH (rFSH; Puregon) in assisted reproduction: more oocytes, more pregnancies. Results from five comparative studies. *Hum Reprod Update*. 1996;2(2):162–171. <https://doi.org/10.1093/humupd/2.2.162>.
7. Levi Setti P.E., Alviggi C., Colombo G.L., Pisanelli C., Ripellino C., Longobardi S. et al. Human recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) compared to urinary human menopausal gonadotropin (HMG) for ovarian stimulation in assisted reproduction: a literature review and cost evaluation. *J Endoc Investig*. 2015;38(5):497–503. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0204-4>.
8. Wade L., Eriksson K., Sluss P.M., Hall J.E. Serum half-life of pituitary gonadotropins is decreased by sulfonation and increased by sialylation in women. *J Clin Endocrin Metabol*. 2009;94(3):958–964. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2070>.
9. Orvieto R. HMG versus recombinant FSH plus recombinant LH in ovarian stimulation for IVF: does the source of LH preparation matter? *Reprod Biomed Online*. 2019;39(6):1001–1006. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.08.010>.
10. Frydman R., Howles C.M., Truong F. for The French Multicentre Trialists. A double-blind, randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-F) with highly purified urinary FSH (Metrodin) HP in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 2000;15(3):520–525. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.3.520>.
11. Chen C.D., Chiang Y.T., Yang P.K., Chen M.J., Chang C.H., Yang Y.S., Chen S.U. Frequency of low serum LH is associated with increased early pregnancy loss in IVF/ICSI cycles. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(4):449–457. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.07.001>.
12. Berndt S., Perrier d'Hauterive S., Blacher S., Péqueux C., Lorquet S., Munaut C. et al. Angiogenic activity of human chorionic gonadotropin through LH receptor activation on endothelial and epithelial cells of the endometrium. *FASEB J*. 2006;20(14):2630–2632. <https://doi.org/10.1096/fj.06-5885fje>.
13. Ruvolo G., Bosco L., Pane A., Morici G., Cittadini E., Roccheri M.C. Lower apoptosis rate in human cumulus cells after administration of recombinant luteinizing hormone to women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization procedures. *Fertil Steril*. 2007;87(3):542–546. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.06.059>.
14. Zamah A.M., Hsieh M., Chen J., Vigne J.L., Rosen M.P., Cedars M.I., Conti M. Human oocyte maturation is dependent on LH-stimulated accumulation of the epidermal growth factor-like growth factor, amphiregulin. *Hum Reprod*. 2010;25(10):2569–2578. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq212>.
15. Gleicher N., Kushnir V.A., Barad D.H. Worldwide decline of IVF birth rates and its probable causes. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(3):hoz017. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoz017>.
16. Leher P., Kolibianakis E.M., Venetis C.A., Schertz J., Saunders H., Arriagada P. et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and metaanalysis. *Repr Biol Endocrin*. 2014;12:17. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-17>.
17. Vuong T.N., Phung H.T., Ho M.T. Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant follicle-stimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged ≥35 years: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2015;30(5):1188–1195. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev038>.
18. König T.E., van der Houwen L.E., Overbeek A., Hendriks M.L., Beutler Beemsterboer S.N., Kuchenbecker W.K. et al. Recombinant LH supplementation to a standard GnRH antagonist protocol in women of 35 years or older undergoing IVF/ICSI: a randomized controlled multicentre study. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2804–2812. <https://doi.org/10.1093/humrep/det266>.
19. Mochtar M.H., Danhof N., Olugbenga Ayeleke R., van der Veen F., van Wely M. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD005070. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005070.pub3>.
20. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Бекетова А.Н., Иващенко В.Н., Кабанова Д.И. ЛГ-содержащие рекомбинантные и мочевые гонадотропины в предупреждении ослабленной реакции яичников в программе ЭКО. *Проблемы репродукции*. 2013;19(4):67–70. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20282977>.
21. Сыркашева А.Г., Агаршева М.В., Андреева М.Г., Долгушина Н.В., Калинина Е.А., Яроцкая Е.Л. Современные представления о дифференцированном подходе к выбору протокола стимуляции суперовуляции в циклах ЭКО. *Акушерство и гинекология*. 2016;5(3):38–43. <http://doi.org/10.18565/aig.2016.5.38-43>.
22. Turkcapar E., Ozdener T., Batuoglu S. Influence of ovarian stimulation with HMG or recombinant FSH on OHSS prevention in PCO patients undergoing IVF. *Fertil Steril*. 2009;92(3):S96. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.07.1042>.
23. Al-Inany H.G., Abou-Setta A.M., Aboulghar M.A., Mansour R.T., Serour G.I. Efficacy and safety of human menopausal gonadotrophins versus recombinant FSH: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2008;16(1):81–88. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60559-7](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60559-7).
24. Mak S.M., Wong W.Y., Chung H.S., Chung P.W., Kong G.W., Li T.C., Cheung L.P. Effect of mid-follicular phase recombinant LH versus urinary HCG supplementation in poor ovarian responders undergoing IVF – a prospective double-blinded randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(3):258–266. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.11.014>.
25. Balasch J., Fábregues F. LH in the follicular phase: neither too high nor too low. *Reprod Biomed Online*. 2006;12(4):406–415. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61991-8](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61991-8).
26. Cabrera R.A., Stadtmayer L., Mayer J.F., Gibbons W.E., Oehninger S. Follicular phase serum levels of luteinizing hormone do not influence delivery rates in in vitro fertilization cycles down-regulated with a gonadotropin-releasing hormone agonist and stimulated with recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*. 2005;83(1):42–48. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.06.050>.
27. Hompes P.G., Broekmans F.J., Hoozemans D.A., Schats R., FIRM group. Effectiveness of highly purified human menopausal gonadotropin vs. recombinant follicle-stimulating hormone in first-cycle in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril*. 2008;89(6):1685–1693. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.039>.

References

1. Korsak V.S., Dolgushina N.V., Korneyeva I.V., Koloda YU.A., Smirnova A.A., Anshina M.B. et al. *Female infertility: clinical guidelines*. 2021. Moscow; 2021. 81 p. (In Russ.) Available at: <https://rd1.medgis.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/jenskoe-besplodie-2021.pdf>.
2. Alper M.M., Fauser B.C. Ovarian stimulation protocols for IVF: is more better than less? *Reprod Biomed Online*. 2017;34(4):345–353. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.010>.
3. Howie R., Kay V. Controlled ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2018;79(4):194–199. <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.4.194>.
4. Van Horne A.K., Robinson R., Bates G.W., Arthur N., Neal G.S., Propst A. The Impact of Low Luteinizing Hormone Levels on Implantation and Pregnancy Rates in IVF-ET Cycles Using Recombinant FSH and Ganirelix Acetate®. *Fertil Steril*. 2005;83(5 Suppl):S32. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.082>.
5. van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A., Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD009154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009154.pub3>.
6. Out H., Mannaeris B., Driessen S., Bennink H. Recombinant FSH (rFSH; Puregon) in assisted reproduction: more oocytes, more pregnancies. Results from five comparative studies. *Hum Reprod Update*. 1996;2(2):162–171. <https://doi.org/10.1093/humupd/2.2.162>.
7. Levi Setti P.E., Alviggi C., Colombo G.L., Pisanelli C., Ripellino C., Longobardi S. et al. Human recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) compared to urinary human menopausal gonadotropin (HMG) for ovarian stimulation in assisted reproduction: a literature review and cost evaluation. *J Endoc Investig*. 2015;38(5):497–503. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0204-4>.

8. Wade L., Eriksson K., Sluss P.M., Hall J.E. Serum half-life of pituitary gonadotropins is decreased by sulfonation and increased by sialylation in women. *J Clin Endocrin Metabol.* 2009;94(3):958–964. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2070>.
9. Orvieto R. HMG versus recombinant FSH plus recombinant LH in ovarian stimulation for IVF: does the source of LH preparation matter? *Reprod Biomed Online.* 2019;39(6):1001–1006. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.08.010>.
10. Frydman R., Howles C.M., Truong F. for The French Multicentre Trialists. A double-blind, randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-F) with highly purified urinary FSH (Metrodin) HP in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 2000;15(3):520–525. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.3.520>.
11. Chen C.D., Chiang Y.T., Yang P.K., Chen M.J., Chang C.H., Yang Y.S., Chen S.U. Frequency of low serum LH is associated with increased early pregnancy loss in IVF/ICSI cycles. *Reprod Biomed Online.* 2016;33(4):449–457. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.07.001>.
12. Berndt S., Perrier d'Hauterive S., Blacher S., Péqueux C., Lorquet S., Munaut C. et al. Angiogenic activity of human chorionic gonadotropin through LH receptor activation on endothelial and epithelial cells of the endometrium. *FASEB J.* 2006;20(14):2630–2632. <https://doi.org/10.1096/fj.06-5885fje>.
13. Ruvolo G., Bosco L., Pane A., Morici G., Cittadini E., Roccheri M.C. Lower apoptosis rate in human cumulus cells after administration of recombinant luteinizing hormone to women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization procedures. *Fertil Steril.* 2007;87(5):542–546. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.06.059>.
14. Zama A.M., Hsieh M., Chen J., Vigne J.L., Rosen M.P., Cedars M.I., Conti M. Human oocyte maturation is dependent on LH-stimulated activation of the epidermal growth factor-like growth factor, amphiregulin. *Hum Reprod.* 2010;25(10):2569–2578. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq212>.
15. Gleicher N., Kushnir V.A., Barad D.H. Worldwide decline of IVF birth rates and its probable causes. *Hum Reprod Open.* 2019;2019(3):hoz017. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoz017>.
16. Leher P., Kolibianakis E.M., Venetis C.A., Schertz J., Saunders H., Arriagada P. et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and metaanalysis. *Repr Biol Endocrin.* 2014;12:17. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-17>.
17. Vuong T.N., Phung H.T., Ho M.T. Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant follicle-stimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged ≥ 35 years: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2015;30(5):1188–1195. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev038>.
18. König T.E., van der Houwen L.E., Overbeek A., Hendriks M.L., Beutler Beemsterboer S.N., Kuchenbecker W.K. et al. Recombinant LH supplementation to a standard GnRH antagonist protocol in women of 35 years or older undergoing IVF/ICSI: a randomized controlled multicentre study. *Hum Reprod.* 2013;28(10):2804–2812. <https://doi.org/10.1093/humrep/det266>.
19. Mochtar M.H., Danhof N., Olugbenga Ayeleke R., van der Veen F., van Wely M. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(5):CD005070. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005070.pub3>.
20. Krasnopolskaia K.V., Nazarenko T.A., Beketova A.N., Ivakhnenko V.N., Kabanova D.I. LH-containing recombinant and urinary gonadotropins in the prevention of poor ovarian response in IVF-ET. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction.* 2013;19(4):67–70. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20282977>.
21. Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V., Agarshva M.V., Andreeva M.G., Kalinina E.A., Yarotskaya E. Current views of a differentiated approach to choosing a superovulation stimulation protocol in IVF cycles. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2016;(5):38–43. (In Russ.) <http://doi.org/10.18565/aig.2016.5.38-43>.
22. Turkcapar E., Ozdener T., Batuoglu S. Influence of ovarian stimulation with HMG or recombinant FSH on OHSS prevention in PCO patients undergoing IVF. *Fertil Steril.* 2009;92(3):596. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.07.1042>.
23. Al-Inany H.G., Abou-Setta A.M., Aboulghar M.A., Mansour R.T., Serour G.I. Efficacy and safety of human menopausal gonadotropins versus recombinant FSH: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2008;16(1):81–88. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60559-7](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60559-7).
24. Mak S.M., Wong W.Y., Chung H.S., Chung P.W., Kong G.W., Li T.C., Cheung L.P. Effect of mid-follicular phase recombinant LH versus urinary HCG supplementation in poor ovarian responders undergoing IVF – a prospective double-blinded randomized study. *Reprod Biomed Online.* 2017;34(3):258–266. <http://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.11.014>.
25. Balasch J, Fábregues F. LH in the follicular phase: neither too high nor too low. *Reprod Biomed Online.* 2006;12(4):406–415. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61991-8](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61991-8).
26. Cabrera R.A., Stadtmauer L., Mayer J.F., Gibbons W.E., Oehninger S. Follicular phase serum levels of luteinizing hormone do not influence delivery rates in in vitro fertilization cycles down-regulated with a gonadotropin-releasing hormone agonist and stimulated with recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril.* 2005;83(1):42–48. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.06.050>.
27. Hompes P.G., Broekmans F.J., Hoozemans D.A., Schats R., FIRM group. Effectiveness of highly purified human menopausal gonadotropin vs. recombinant follicle-stimulating hormone in first-cycle in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril.* 2008;89(6):1685–1693. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.039>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Макарова Н.П., Драпкина Ю.С., Смольникова В.Ю.

Написание текста – Драпкина Ю.С., Смольникова В.Ю., Макарова Н.П.

Обзор литературы – Смольникова В.Ю., Драпкина Ю.С.

Перевод на английский язык – Драпкина Ю.С.

Анализ материала – Смольникова В.Ю., Макарова Н.П., Драпкина Ю.С.

Статистическая обработка – Макарова Н.П., Драпкина Ю.С.

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalya P. Makarova, Julia S. Drapkina, Veronika Yu. Smolnikova

Text development – Julia S. Drapkina, Veronika Yu. Smolnikova, Natalya P. Makarova

Literature review – Veronika Yu. Smolnikova, Julia S. Drapkina

Translation into English – Julia S. Drapkina

Material analysis – Veronika Yu. Smolnikova, Natalya P. Makarova, Julia S. Drapkina

Statistical processing – Natalya P. Makarova, Julia S. Drapkina

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Patient consent to publication. Patients have signed informed consent for publication of their data.

Exchange of research data. Data supporting the study findings are available on request from the author responsible for the correspondence after approval by the lead investigator.

Информация об авторах:

Драпкина Юлия Сергеевна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; julia.drapkina@gmail.com

Макарова Наталья Петровна, д.б.н., ведущий научный сотрудник, старший эмбриолог, отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; np_makarova@oparina4.ru

Смольникова Вероника Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; v_smolnikova@oparina4.ru

Information of authors:

Julia S. Drapkina, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Professor B.V. Leonov Department of Assisted Technologies in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; julia.drapkina@gmail.com

Natalya P. Makarova, Dr. Sci. (Biol.), Leading researcher, Senior Embryologist, Professor B.V. Leonov Department of Assisted Technologies in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; np_makarova@oparina4.ru

Veronika Yu. Smolnikova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Professor B.V. Leonov Department of Assisted Technologies in Infertility Treatment, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; v_smolnikova@oparina4.ru