

Корреляционный анализ клинико-анамнестических данных супружеских пар, проходящих лечение бесплодия

И.С. Федоров, <https://orcid.org/0000-0002-2104-5887>, bedorka88@gmail.com

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

Н.Н. Лобанова, <https://orcid.org/0000-0002-0818-4073>, lobanovann@mgri.ru

Н.П. Макарова, <https://orcid.org/0000-0003-1396-7272>, npmakarova@gmail.com

А.В. Тимофеева, <https://orcid.org/0000-0003-2324-9653>, avtimofeeva28@gmail.com

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

Резюме

Введение. Несмотря на существование общих принципов и схем стимуляции функции яичников в программах ВРТ, в каждом конкретном случае необходима индивидуальная ситуационная модификация.

Цель. Оптимизировать протоколы стимуляции функции яичников в программе ВРТ на основании клинико-анамнестических данных супружеской пары.

Материалы и методы. Был проанализирован клинический анамнез 60 супружеских пар, а также параметры стимулированного цикла. Бесплодие у супружеских пар, включенных в настоящее исследование, было обусловлено трубно-перитонеальным (44 супружеские пары), мужским (5 супружеских пар), сочетанным фактором (6 супружеских пар), а также наружным генитальным эндометриозом в комбинации с мужским фактором (3 супружеские пары) и трубно-перитонеальным фактором (2 супружеские пары). Всем супружеским парам была проведена программа ЭКО/ИКСИ по протоколу с анТГНГ и стимуляцией функции яичников со 2–3-го дня менструального цикла.

Результаты. Все супружеские пары были разделены на две группы: 38 пар с отрицательным результатом имплантации и 20 супружеских пар с положительным результатом имплантации. Было показано, что удаление маточных труб обратно коррелирует с продолжительностью бесплодия. Использование ХГЧ положительно коррелирует с соотношением зрелых ооцитов и ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК) и наступлением беременности. Сниженный процент морфологически здоровых сперматозоидов при общей высокой концентрации сперматозоидов в эякуляте может интерпретироваться как фертильная сперма.

Выводы. Особое внимание во время стимуляции функции яичников в программе ВРТ следует уделять продолжительности стимуляции, типу триггера финального созревания ооцитов и суммарной дозе гонадотропинов. Необходим дифференцированный подход к проведению операций по поводу удаления маточных труб. Сниженный процент морфологически здоровых сперматозоидов при общей высокой концентрации сперматозоидов в эякуляте служит благоприятным прогностическим фактором исхода программ ВРТ.

Ключевые слова: ВРТ, стимуляция, гонадотропины, беременность, имплантация, эмбрион, протокол стимуляции

Благодарности: Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №19-315-90103 «Прогнозирование развития эмбриона на стадии морулы в зависимости от профиля экспрессии малых некодирующих РНК в культуральной среде». Номер ЦИТиС: АААА-А19-119101690026-8.

Для цитирования: Федоров И.С., Драпкина Ю.С., Лобанова Н.Н., Макарова Н.П., Тимофеева А.В. Корреляционный анализ клинико-анамнестических данных супружеских пар, проходящих лечение бесплодия по протоколу с анТГНГ в программе вспомогательных репродуктивных технологий и частоты наступления беременности. *Медицинский совет.* 2021;(13):84–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-84-93>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Correlation analysis of clinical and medical history records of married couples receiving infertility treatment

Ivan S. Fedorov, <https://orcid.org/0000-0002-2104-5887>, bedorka88@gmail.com

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

Nataliya N. Lobanova, <https://orcid.org/0000-0002-0818-4073>, lobanovann@mgri.ru

Natalya P. Makarova, <https://orcid.org/0000-0003-1396-7272>, npmakarova@gmail.com

Angelica V. Timofeeva, <https://orcid.org/0000-0003-2324-9653>, avtimofeeva28@gmail.com

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

Abstract

Introduction. Despite the availability of general principles and regimens for ovarian stimulation on the assisted reproductive technology (ART) programs, an individual situational modification is required in each specific case.

Objective. To optimize the ovarian stimulation protocols on the ART program based on the clinical and medical history records of the married couple.

Materials and methods. The clinical and medical history records, as well as the stimulation cycle parameters of 60 married couples were analysed. The married couples enrolled in this study were diagnosed with infertility caused by tubo-peritoneal (44 married couples), male (5 married couples), combined factor (6 married couples), as well as external genital endometriosis combined with a male factor (3 married couples), and tubo-peritoneal factor (2 married couples). All married couples underwent IVF/ICSI procedures under the gonadotropin-releasing hormone antagonist (GnRH-ant) protocol and ovarian stimulation on day 2 or 3 of the menstrual cycle.

Results. All married couples were divided into two groups: 38 couples with a negative implantation result and 20 married couples with positive implantation results. The surgical removal of fallopian tubes has been shown to be inversely correlated with the duration of infertility. The use of hCG positively correlates to the ratio of mature oocytes and oocyte-cumulus complexes (OCC) and the onset of pregnancy. A reduced percentage of morphologically healthy sperm with an overall high concentration of sperm in the ejaculate can be interpreted as fertile sperm.

Conclusions. During ovarian stimulation on the ART program, special attention should be paid to the duration of stimulation, the types of interventions for triggering final oocyte maturation and the total gonadotropin dose. A differentiated approach to conducting the surgical removal of fallopian tubes is required. The reduced percentage of morphologically healthy sperm with an overall high concentration of sperm in the ejaculate serves as a favourable prognostic factor for the outcome of ART programs.

Keywords: ART, stimulation, gonadotropins, pregnancy, implantation, embryo, stimulation protocol

Acknowledgements: This work was conducted with the support of Russian Foundation for Basic Research grant No. 19-315-90103 – Predicting the embryo developmental potential during the morula stage depending on the small non-coding RNA expression profile in a culture medium. CITIS (Center for Information Technologies and Systems)-number: AAAA-A19-119101690026-8.

For citation: Fedorov I.S., Drapkina Ju.S., Lobanova N.N., Makarova N.P., Timofeeva A.V. Correlation analysis of clinical and medical history records of married couples receiving infertility treatment. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):84–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-84-93>.

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

ВВЕДЕНИЕ

С момента возникновения методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) внимание исследователей сосредоточено в основном на разработке новых модифицированных схем стимуляции функции яичников для получения качественных ооцитов, а также методах оплодотворения и усовершенствовании эмбриологического этапа. Данные стратегии привели к получению эмбрионов хорошего/отличного качества, однако частота наступления беременности в программах ВРТ до сих пор не превышает 30–40% [1].

В настоящий момент предложены многочисленные схемы стимуляции функции яичников, и выбор наиболее оптимальной из них в каждом конкретном случае чрезвычайно важен для достижения успеха в реализации программ ВРТ. Данные ряда исследований показали, что результативность лечения бесплодия в программах ВРТ зависит от количества ооцитов, получаемых во время аспирации преовуляторных фолликулов. В связи с этим проведение программы ВРТ в естественном цикле применяется относительно редко и чаще всего рекомендуется пациенткам с противопоказаниями к гормональной стимуляции функции яичников или пациенткам с истощенным овариальным резервом. Тем не менее в стимулированных циклах нередко происходит асинхронное созревание эндометрия по отношению к овуляции [2]. Большое количество ооцитов, получаемых при стимуляции функции

яичников препаратами гонадотропинов, приводит к повышению уровня стероидных гормонов, отрицательно влияющих на эндометрий. В исследовании Y.J. Law et al. было показано, что оптимальное количество ооцитов, получаемых в ходе трансвагинальной пункции яичников (ТВП), составляет от 12 до 18 [3]. Получение оптимального количества ооцитов повышает частоту живорождения в свежих циклах со стимуляцией в программе ВРТ.

Для стимуляции используют практически все существующие типы гонадотропинов, различающихся по содержанию лютеинизирующего гормона (ЛГ), биологической активности фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и его стабильности, степени очищения и составу изоформ. Тем не менее на сегодняшний день результаты различных метаанализов так и не подтвердили достоверной эффективности каких-либо определенных лекарственных препаратов, применяемых в качестве стимуляторов яичникового роста [4].

Влияние стимуляции яичников на рецептивность эндометрия, качество и количество получаемых ооцитов было изучено в протоколах с агонистами ГнРГ (а-ГнРГ) и антагонистами ГнРГ (ант-ГнРГ). У пациенток с сохраненным или сниженным овариальным резервом чаще всего применяются стандартные протоколы стимуляции функции яичников с использованием ант-ГнРГ. Данный протокол позволяет использовать меньшую дозу гонадотропинов, а изменения в эндометрии, по данным исследований C. Simon et al. больше соответствуют нормальному есте-

ственному циклу [5]. При прогнозируемом гиперергическом и нормальном ответе яичников, а также при первой попытке программы ВРТ рекомендуется применение протокола с ант-ГнРг.

Альтернативная схема лечения предполагает наличие подготовительного этапа перед непосредственной стимуляцией функцией яичников с помощью ант-ГнРг. Согласно данным отдельных исследований применение протоколов с ант-ГнРг у пациентов с наружным генитальным эндометриозом позволяет получить большее количество фолликулов, ооцитов и эмбрионов хорошего качества по сравнению с аналогичными показателями в протоколах с ант-ГнРг [6].

Учитывая, что различные клинико-анамнестические данные пациентов влияют на качество и количество ооцитов, получаемых в ходе ТВП, а также на исход всей программы ВРТ, для оптимизации используемых протоколов было решено проанализировать анамнез 60 супружеских пар. Данная выборка пациентов изначально была включена в исследование А.В. Тимофеевой и соавт. по изучению влияния профиля экспрессии мнкРНК в культуральной среде эмбрионов на исходы программы ВРТ, качество blastocyst, их имплантационный потенциал, а также прогнозирование исхода развития морулы в blastocystу различного качества [7]. Стоит отметить, что, по данным литературы, существуют противоречивые данные относительно целесообразности применения того или иного протокола стимуляции функции яичников в зависимости от наличия гинекологической и соматической патологии. Кроме того, достоверно не определена связь между различными протоколами стимуляции функции яичников и клиническими исходами программ ВРТ.

Цель исследования: определить оптимальный протокол стимуляции яичников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 60 супружеских пар, проходивших лечение в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова». Возраст женщин составлял от 26 до 37 лет, четырем пациенткам на момент начала стимуляции было от 41 до 47 лет. Возраст мужчин составлял от 27 лет до 47 лет, и один мужчина был в возрасте 56 лет. Бесплодие у супружеских пар, включенных в настоящее исследование, было обусловлено трубно-перитонеальным (44 супружеские пары), мужским (5 супружеских пар), сочетанным фактором (6 супружеских пар), а также наружным генитальным эндометриозом средней степени тяжести в комбинации с мужским фактором (3 супружеские пары) и трубно-перитонеальным фактором (2 супружеские пары), подтвержденным ранее при лапароскопии. Все пациенты, включенные в исследование, проходили программу ЭКО/ИКСИ по стандартному протоколу овариальной стимуляции со 2–3-го дня менструального цикла с препаратами ант-ГнРг и гонадотропинами. У пациенток, включенных в исследование, проводился анализ данных анамнеза, параметров клиническо-

го и гормонального статуса, параметров стимулированного цикла, а также исходов программ ВРТ (отсутствие/наступление беременности). Оплодотворение полученных ооцитов было выполнено методом ИКСИ. На 5-е сут. после оплодотворения осуществлялся перенос 1 эмбриона в полость матки с помощью мягкого катетера Wallace (Германия) или Cook (Австралия).

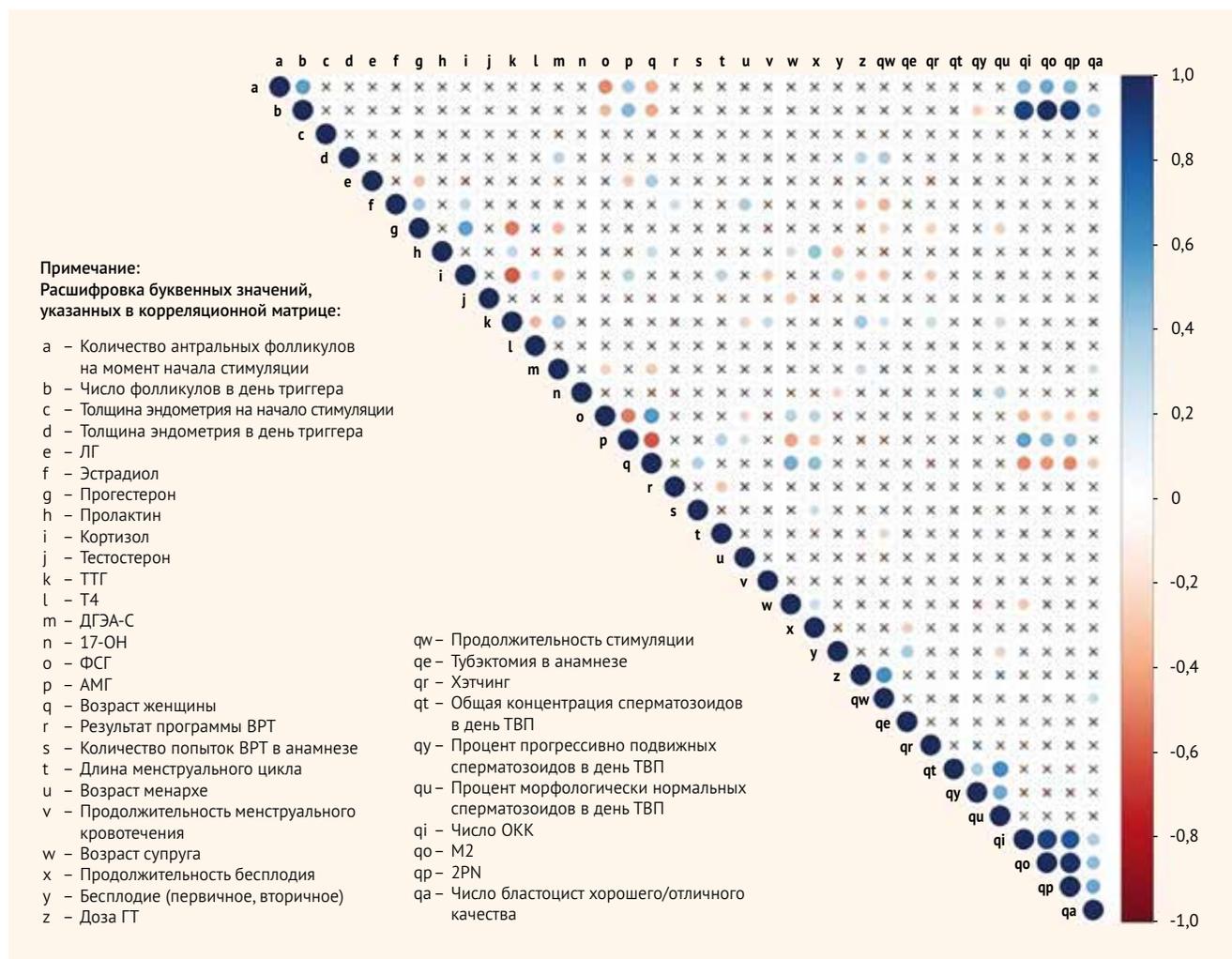
Статистическая оценка была выявлена на основании критерия Уилкоксона. Для описания категориальных бинарных данных использовали абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациентов. Были рассчитаны медианы (Me), квартили (Q1, Q3) и осуществлена визуализация при помощи среды разработки RStudio. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для анализа результатов клинико-анамнестических данных пациентов и параметров стимулированного цикла была построена корреляционная матрица с использованием метода ранговой корреляции Спирмена на базе лаборатории прикладной транскриптомики (рис. 1).

В ходе анализа полученных данных обнаружено, что у пациенток, включенных в настоящее исследование, количество антральных фолликулов (КАФ) и количество фолликулов в день назначения триггера финального созревания ооцитов положительно коррелирует с уровнем АМГ и числом ооцит-кумулясных комплексов (ОКК), числом М2-клеток и зигот на стадии 2PN2PB. КАФ имеет отрицательную взаимосвязь с уровнем ФСГ и возрастом пациентки, что согласуется с общеизвестными данными о влиянии возраста женщины на параметры стимулированного цикла [8]. У всех пациенток, включенных в исследование, в день назначения триггера было проведено УЗИ органов малого таза с оценкой толщины и структуры эндометрия. Было обнаружено, что толщина эндометрия в день назначения триггера положительно коррелирует с суммарной дозой гонадотропинов и продолжительностью стимуляции, что может быть объяснено влиянием эндогенных эстрогенов, вырабатываемых растущими фолликулами во время овариальной стимуляции, на эндометрий. В ходе предварительного обследования перед программой ВРТ у пациентов были получены результаты гормонов крови. Анализ корреляционной матрицы показал, что концентрация эстрадиола на 2–3-й день менструального цикла (д.м.ц.) до стимуляции функции яичников обратно коррелирует с дозой гонадотропинов и продолжительностью стимуляции яичников в программах ВРТ. Наиболее вероятно это связано с тем, что высокий уровень исходного эстрадиола ассоциирован с повышенным риском развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), поэтому данной группе пациентов назначались невысокие суммарные дозы гонадотропинов, и продолжительность стимуляции была меньше. Уровень ФСГ имеет положительную взаимосвязь с продолжительностью бесплодия и возрастом и отрицательную

● **Рисунок 1.** Корреляционная матрица, построенная непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену
 ● **Figure 1.** Correlation matrix created by Spearman's nonparametric rank-order correlation method



связь с количеством ОКК, числом M2-клеток, зигот на стадии 2PN2PB и количеством blastocyst хорошего/отличного качества, что согласуется с данными литературы и демонстрирует отрицательное прогностическое влияние повышенного уровня ФСГ на 2–3-й д.м.ц. на качество получаемых клеток [9]. Уровень АМГ отрицательно коррелирует с продолжительностью бесплодия, что связано с уменьшением АМГ по мере увеличения возраста женщины и положительно взаимосвязан с количеством ОКК, числом M2-клеток, зигот на стадии 2PN2PB, что подтверждает важную прогностическую роль уровня АМГ в отношении качества и количества получаемых в ходе ТВП ооцитов [10]. Данные корреляционной матрицы показали, что возраст супруга положительно коррелирует с продолжительностью бесплодия. Полученную взаимосвязь можно объяснить снижением качества спермы у пациентов старшего возраста, что в значительной степени влияет на наступление беременности.

Заслуживают внимания данные, полученные при анализе продолжительности бесплодия и наличия тубэктомии в анамнезе. Было показано, что удаление маточных труб обратно коррелирует с продолжительностью бесплодия. Полученные данные можно объяснить с точки зрения

отрицательного влияния экссудата, скапливающегося в маточных трубах, на рецептивность и восприимчивость эндометрия [11]. Поэтому удаление маточных труб в некоторых случаях может благотворно отразиться на наступлении беременности. С другой стороны, выбор тактики ведения пациентов с подозрением на трубно-перитонеальный фактор бесплодия должен быть крайне обоснованным в связи с тем, что результаты других исследований показали влияние эпителия маточных труб на рост и созревание яйцеклетки [12]. Стоит отметить, что была показана корреляция тубэктомии в анамнезе с типом бесплодия (первичное и вторичное). Полученные результаты связаны с тем, что у пациентов со вторичным бесплодием чаще встречалась тубэктомия, что связано с наличием внематочных беременностей в анамнезе.

Согласно результатам корреляционной матрицы, было обнаружено, что длина менструального цикла положительно коррелирует с результатом программы ВРТ. Наиболее вероятно это связано с тем, что при стандартной продолжительности менструального цикла не происходит смещения «окна имплантации», таким образом, можно гораздо точнее рассчитать подходящий момент для переноса эмбриона. Любопытно, что продолжительность стимуляции

влияла на количество получаемых blastocyst. В исследовании P. Sarkar et al., проведенном в 2019 г., было показано, что продолжительность стимуляции может служить одним из предикторов исходов программ ВРТ. Согласно результатам исследования наиболее оптимальное количество дней стимуляции для получения адекватного ответа яичников соответствует 9 дням, более продолжительная или, напротив, короткая стимуляция ассоциирована с субоптимальным ответом яичников, снижением количества/качества получаемых клеток и эмбрионов [13].

В исследуемых группах пациентов наличие вторичного бесплодия коррелирует с процентом патологических форм сперматозоидов в эякуляте партнера, т. е. чем выше процент патологических сперматозоидов, тем более вероятно развитие вторичного бесплодия в связи с высокой частотой прерывания беременности на ранних сроках в анамнезе.

Между тем концентрация сперматозоидов положительно коррелирует с процентом прогрессивно подвижных сперматозоидов и сперматозоидов с нормальной морфологией, однако данные параметры не имеют четкой взаимосвязи с количеством blastocyst хорошего/отличного качества в отличие от количества ОКК, числа М2-клеток и зигот 2PN2PB. Наиболее вероятно это связано с тем, что в исследование не были включены пациенты с выраженной патозооспермией.

В зависимости от исхода программы ВРТ все супружеские пары были разделены на две группы. В I группу пациентов были включены 38 супружеских пар, проходивших лечение со стимуляцией суперовуляции и селективным переносом эмбриона в стимулированном цикле, с отрицательным результатом имплантации. II группу составили 20 супружеских пар, проходивших лечение со стимуляцией суперовуляции и селективным переносом эмбриона в стимулированном цикле, с положительным результатом имплантации. У 11 пациентов беременность завершилась своевременными родами, у 8 пациентов была неразвивающаяся беременность и у 1 пациентки была проведена тубэктомия в связи с развитием внематочной беременности. Двоим пациенткам старшего репродуктивного возраста не был выполнен перенос эмбрионов в связи с плохим качеством blastocyst. Две пациентки, у которых не был выполнен перенос эмбриона, имели низкий исходный уровень АМГ (менее 0,5), а также высокий уровень ФСГ на 2–3-й день менструального цикла (более 15,2). По данным УЗИ органов малого таза у пациенток отмечалось снижение количества антральных фолликулов до 2–3 в каждом яичнике.

Для выявления статистически значимых клинических данных, а также параметров стимулированного цикла, влияющих на имплантацию эмбриона, имеющаяся выборка была разделена на две группы: «наличие имплантации» и «отсутствие имплантации». Отличия между группами оказались значимыми на уровне $p\text{-value} = 0,05$ для следующих параметров:

- 1) длина менструального цикла
- 2) 2PN
- 3) 17-ОН.

Статистическая оценка была выявлена на основании критерия Уилкоксона. Были рассчитаны медианы (Me), квартили (Q1, Q3) и осуществлена визуализация при помощи среды разработки RStudio (табл.).

Бокс-диаграммы, представленные на рис. 2, отражают данные из табл. 2. На данных бокс-диаграммах представлены три параметра, которые статистически значимо отличаются у пациентов с наличием и отсутствием имплантации (количество зигот, продолжительность менструального цикла, 17-ОН).

Согласно полученным результатам было показано, что количество получаемых зигот меньше у пациентов в группе с наступившей клинической беременностью. Стоит отметить, что полученные данные об отрицательной корреляции между общим числом ооцитов, зигот и blastocyst в стимулированных циклах программ ВРТ согласуются с данными литературы об оптимальном выборе протокола стимуляции и дозы гонадотропинов. В исследовании Y.J. Law et al. было показано, что частота живорождения при лечении бесплодия в стимулированном цикле резко снижалась при получении более 15 ооцитов. Авторы исследования пришли к заключению, что для повышения частоты наступления беременности в стимулированном цикле наиболее оптимальное число ооцитов, получаемых во время пункции, должно быть не менее 6, но и не более 15 [3]. Таким образом, не рекомендуется проведение агрессивной или слишком мягкой гормональной стимуляции, если у пациентки планируется перенос эмбрионов в лечебном цикле.

Для наступления беременности в программе ВРТ необходимо правильно определить окно имплантации, когда эндометрий наиболее восприимчив к эмбриону. В данном исследовании было показано, что наиболее оптимальная продолжительность менструального цикла для определения правильного окна имплантации составляет 28–29 дней.

Возраст пациенток в двух группах не отличался и составил в среднем 32 года в группе I, а в группе II – 33 года. Из 60 женщин, включенных в исследование, 4 женщины были старше 40 лет, ни у одной из них не наступила беременность в стимулированном цикле. У всех пациенток старшего репродуктивного возраста также преобладали blastocyst среднего/плохого качества. Средний возраст мужчин, включенных в первую группу, составил 35 лет, а во вторую группу – 34,5 лет. Один из пациентов был в возрасте 56 лет (возраст супруги – 47 лет). Беременность у данной супружеской пары не наступила.

У всех участвующих в исследовании пациенток отмечали физиологичный женский тип телосложения с нормальным индексом массы тела, регулярные менструации. У пациенток с наступившей беременностью и отрицательным результатом имплантации были подробно проанализированы особенности менструального цикла, овариального резерва, репродуктивного анамнеза и структуры перенесенных гинекологических заболеваний. У 6 пациенток, включенных в исследование, была выполнена коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза средней степени тяжести в анамнезе. Из 6 пациентов с подтвержденным эндометриозом

- **Таблица.** Клинико-лабораторные данные и параметры стимулированного цикла супружеских пар, включенных в исследование
- **Table.** Clinical and laboratory data and parameters of the stimulation cycle of married couples enrolled in the study

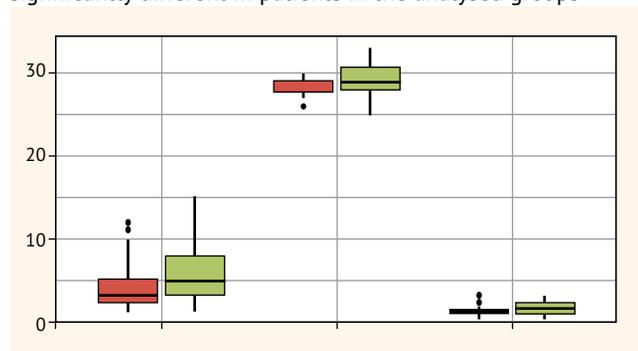
Изучаемые параметры	Группа I (отрицательный результат имплантации) 38 пациентов	Группа II (положительный результат имплантации) 20 пациентов	p
Продолжительность менструального цикла (дней)*	28 (28–30,75)	28 (28–29)	0,009
Средний возраст (лет)*	33,6 (27–44)	31,7 (26–37)	> 0,05
Концентрация ФСГ на 2–3-й день менструального цикла (МЕ/мл)*	7,8 (4,5–20,3)	7,2 (4,0–12,5)	> 0,05
Концентрация АМГ (нг/мл)*	1,7 (0,7–6,9)	1,6 (1,1–3,2)	> 0,05
Концентрация 17-ОН (нмоль/л)*	1,7 (1,2–2,15)	1,2 (0,9–1,37)	0,03
Число фолликулов в день триггера*	7,9 (2–17)	9,7 (2–15)	> 0,05
% морфологически нормальных сперматозоидов в день ТВП*	2,1 (2–4)	2,0 (0–3)	> 0,05
% прогрессивно подвижных сперматозоидов*	52,1 (9–85)	55,7 (25–78)	> 0,05
Общая концентрация сперматозоидов в 1 мл эякулята*	67,72 (16–181)	73,65 (10–131)	> 0,05
Число ОКК*	8,2 (2–20)	7,8 (1–16)	> 0,05
Количество зрелых клеток*	6,5 (1–18)	5,6 (1–16)	> 0,05
Количество зигот*	5,9 (1–15)	4,6 (1–12)	0,04
Количество бластоцист*	1,86 (0–7)	1,8 (0–8)	> 0,05

Примечание. *данные представлены как медиана, 25–75 процентиля.

в анамнезе беременность наступила у 1 пациентки в стимулированном цикле.

В группе с отсутствием наступления беременности у 5 пациенток был диагностирован подтвержденный хронический эндометрит по данным пайпель-биопсии эндометрия с последующим проведением иммуногистохимического анализа и обнаружением CD 138 клеток. Пациенткам с подтвержденным хроническим эндометритом было выполнено антибактериальное лечение, а также физиотерапия, однако в стимулированном цикле при переносе свежего эмбриона ни у одной пациентки не наступила беременность. Стоит отметить, что еще у 3 пациенток

- **Рисунок 2.** Бокс-диаграммы, построенные по клинико-лабораторным параметрам супружеских пар, статистически значимо отличающиеся у пациентов в анализируемых группах
- **Figure 2.** Box diagrams based on clinical and laboratory parameters of married couples that are statistically significantly different in patients in the analysed groups



Примечание: Границами бокса служат первый и третий квартили, линия в середине бокса – медиана; концы усов – разность первого квартиля и полуторной величины межквартильного расстояния, сумма третьего квартиля и полуторной величины межквартильного расстояния.

с отсутствием наступления беременности в программе ВРТ были диагностированы в анамнезе инфекции, передающиеся половым путем (хламидиоз), подтвержденные с помощью ПЦР-исследования соскоба из влагалища и цервикального канала. Инфекции были пролечены с помощью антибиотиков, с последующим контрольным ПЦР-анализом отделяемого.

Обращает на себя внимание, что у 10 женщин из группы с положительным результатом имплантации в анамнезе была двусторонняя тубэктомия. Стоит отметить, что в маточных трубах с нарушенной проходимостью может скапливаться экссудат, который не всегда визуализируется на УЗИ органов малого таза, но может влиять на рецептивность и восприимчивость эндометрия, попадая в полость матки.

В сравниваемых группах были подробно проанализированы параметры стимулированного цикла. Было обнаружено, что у 11 пациенток суммарная доза гонадотропина в ходе стимуляции функции яичников превышала 2 000 ЕД в/м. Из 11 женщин с высокой суммарной дозой гонадотропина забеременели в стимулированном цикле только 2 пациентки. Средняя продолжительность стимуляции функции яичников у пациенток в исследуемых группах составила примерно 9–12 дней. Таким образом, полученные данные подтверждают важное влияние продолжительности стимуляции и суммарной дозы гонадотропинов на исходы программ ВРТ.

При анализе влияния используемого препарата на параметры стимулированного цикла было обнаружено, что стимуляция функции яичников препаратом р-ФСГ была сопряжена с меньшей суммарной дозой и продолжительностью стимуляции по сравнению с ЧМГ. Однако преиму-

щество какого-либо гонадотропина в отношении исхода программы ВРТ и количества ОКК обнаружено не было. Результаты нескольких исследований также показали, что тип триггера финального созревания ооцитов может влиять на исход программы ВРТ. Данные, полученные в ходе проведения настоящего исследования, согласуются с результатами других работ. В анализируемых группах для профилактики риска СГЯ у 4 пациенток было использовано 0,2 мг трипторелина в качестве триггера финального созревания ооцитов. Для коррекции недостаточности лютеиновой фазы стимулированного цикла пациенткам был добавлен препарат эстрадиола валерата, а также инъекции 1500 МЕ ХГЧ в день пункции фолликулов. Поддержка посттрансферного периода осуществлялась согласно общепринятой методике с использованием микронизированного прогестерона. Положительный результат имплантации был получен только у одной пациентки. Было обнаружено, что использование хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в дозе 10 000 МЕ положительно коррелирует с соотношением зрелых ооцитов и ОКК и наступлением беременности в отличие от использования 0,2 мг трипторелина.

На протяжении длительного времени бесплодие связывалось в большей степени с нарушениями в женской репродуктивной системе. Однако согласно данным ряда последних исследований мужской фактор занимает около 35–50% среди причин бесплодия в браке [14]. Благодаря внедрению такого метода, как ИКСИ/ПИКСИ, у мужчин с тяжелым бесплодием появилась возможность рождения потомства. Мужчины, включенные в исследование, имели физиологичный мужской фенотип и прошли консультацию андролога перед вступлением в программу ВРТ. Стоит отметить, что процент морфологически здоровых сперматозоидов был у всех пациентов ниже 4, что соответствует диагнозу «тератозооспермия» согласно рекомендациям ВОЗ [15]. Низкий процент морфологически здоровых сперматозоидов не должен рассматриваться как изолированный показатель и требует более дифференцированного и комплексного подхода в совокупности с другими параметрами спермограммы. Сниженный процент морфологически здоровых сперматозоидов при общей высокой концентрации сперматозоидов в эякуляте может интерпретироваться как фертильная сперма и служить благоприятным прогностическим фактором исхода программ ВРТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время приоритетным направлением для повышения эффективности лечения бесплодия является оптимизация программ ВРТ путем дифференцированного подхода к выбору подходящего протокола стимуляции, а также снижения риска нежелательных осложнений, связанных со стимуляцией функции яичников. В современном мире имеется тенденция к снижению продолжительности стимуляции функции яичников, снижению медикаментозной нагрузки и, соответственно, стоимости лечения. В данном исследовании продолжительность стимуляции у паци-

енток составляла в среднем около 9 дней, что служит наиболее оптимальной схемой лечения в виду возможного негативного влияния избыточной дозы гонадотропинов на эндометрий, а также риска развития СГЯ [5].

Кроме этого, следует подчеркнуть, что проведение агрессивной или слишком мягкой гормональной стимуляции при переносе эмбриона в лечебном цикле сопряжено со снижением эффективности программ ВРТ [3]. Полученные данные в ходе проведения настоящей работы согласуются с результатами исследований о получении оптимального количества ооцитов, зигот и blastocист. Избыточная овариальная стимуляция ведет не только к повышенному риску СГЯ, но и асинхронному созреванию эндометрия и снижению его рецептивности. Для повышения эффективности программы ВРТ необходимо правильное определение окна имплантации. При регулярном менструальном цикле 28–29 дней окно имплантации приходится на 20–22-й день менструального цикла [16]. При нерегулярном менструальном цикле окно имплантации может смещаться в ту или иную сторону, что приводит к неоднократным неудачным попыткам переноса эмбриона. В данном исследовании было показано, что у пациентов с удлинненным менструальным циклом эффективность программы ВРТ снижается.

Выбор протокола стимуляции функции яичников осуществляется на основании возраста пациентки, показателях овариального резерва, гинекологического и репродуктивного анамнеза. Одной из сложных групп больных, страдающих бесплодием, представляются пациенты с наружным генитальным эндометриозом. В данном исследовании у 6 пациенток был подтвержден наружный генитальный эндометриоз средней степени тяжести. Согласно данным литературных источников, среди основных этиологических факторов, лежащих в основе снижения фертильности при эндометриозе, следует выделить изменение рецептивности эндометрия и нарушение созревания ооцита, что приводит к снижению качества женских гамет и эмбриона [6].

Еще одним фактором, определяющим эффективность программ ВРТ, служит возраст супружеской пары. Пациенткам старшего репродуктивного возраста чаще всего рекомендуют протокол с ант-ГнРГ, а для стимуляции назначают высокие дозы гонадотропинов. Однако результаты нескольких исследований показали, что использование дозы гонадотропина более 300 МЕ не влияет в данной группе пациентов на число фолликулов и ооцитов. В данное исследование было включено 4 пациентки с низким овариальным резервом старше 40 лет. Ни одной пациентке не были назначены дозы гонадотропинов выше 300 МЕ, однако беременность также не наступила в данной группе ни у одной женщины в стимулированном цикле [17]. У пациентов старшего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом следует рассмотреть программу ВРТ с использованием донорских ооцитов.

Среди наиболее широко применяемых триггеров финального созревания ооцитов выделяют ХГЧ и а-ГнРГ. Несмотря на то что данные гормоны очень похожи по молекулярным характеристикам, они не могут быть рассмотре-

ны как аналоги. ХГЧ представляет собой молекулу с более длительным периодом полувыведения и более высокой аффинностью к рецепторам, что может выступать одной из причин риска СГЯ при назначении ХГЧ в качестве триггера [18]. Согласно результатам исследований, было показано, что частота беременности в протоколах с использованием а-ГнРГ значительно ниже, чем при назначении ХГЧ, за счет недостаточности лютеиновой фазы стимулированного цикла, что согласуется с данными, полученными в настоящей работе [19]. Для поддержки лютеиновой фазы цикла у пациенток, которым был назначен а-ГнРГ, была выполнена модификация протокола с введением гестагенов, эстрадиола валерата и инъекции 1500 МЕ ХГЧ в день назначения триггера или пункции фолликулов, что может эффективно корректировать недостаточность лютеиновой фазы стимулированного цикла при назначении а-ГнРГ. Таким образом, для профилактики риска СГЯ назначение а-ГнРГ в качестве триггера с последующей усиленной поддержкой лютеиновой фазы цикла служит удобной и безопасной альтернативой. Однако стоит отметить, что у 1 пациентки, включенной в данное исследование с наружным генитальным эндометриозом в анамнезе и отрицательным результатом имплантации, в качестве триггера финального созревания ооцитов был использован а-ГнРГ. Анализ данной литературы показал, что группе женщин с наружным генитальным эндометриозом средней степени тяжести не рекомендовано назначение а-ГнРГ, т. к. нарушения рецептивности эндометрия усугубляются под влиянием а-ГнРГ и не могут быть компенсированы назначением ХГ и усиленной посттрансферной поддержкой стимулированного цикла. Согласно данным исследований частота наступления беременности при замене триггера у данной группы женщин понижается в 4,0 раза [20].

Еще один противоречивый вопрос, требующий особого внимания, заключается в изучении влияния маточных труб на исходы программ ВРТ. Согласно рекомендациям Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), маточные трубы следует удалять перед программой ВРТ при подозрении на гидросальпинкс или сактосальпинкс, т. к. воспалительный экссудат препятствует имплантации эмбриона при переносе в полость матки [11]. В остальных случаях удаление маточных труб перед вступлением в программу ВРТ не обязательно, т. к. риск внематочной беременности при переносе эмбриона в программе ВРТ не превышает частоту развития внематочной беременности при естественной половой жизни [21]. Кроме этого, существуют данные, что эпителий маточных труб влияет на созревание яйцеклетки в программе ВРТ и ее способность к оплодотворению [12].

Еще одна ключевая проблема, которая приобрела особую медицинскую и социальную значимость в современной репродуктивной медицине, – мужское бесплодие. Широкое распространение мужского бесплодия связано с увеличением распространенности аномалий развития половых органов, частоты инфекционно-воспалительных заболеваний, влияния вредных факторов окружающей среды, урбанизацией и т. д. [22]. Исходные показатели спермограммы до вступления в протокол ЭКО/ИКСИ также

крайне важны для положительного результата программы ВРТ. Именно поэтому предварительная подготовка пациента андрологом перед вступлением в программу ВРТ может повысить шансы получения эмбриона хорошего/отличного качества и наступления беременности, несмотря на широкое распространение ИКСИ/ПИКСИ, оптимизирующих выбор наиболее качественного сперматозоида [23].

Таким образом, несмотря на существование общих принципов и схем индукции овуляции, а также ведение супружеской пары до вступления в программу ВРТ и во время проведения лечения с помощью ВРТ, не следует применять данные рекомендации буквально, т. к. не существует универсальных схем и протоколов, и в каждом конкретном случае необходима индивидуальная ситуационная модификация.

ВЫВОДЫ

Несмотря на то что в настоящий момент представлено большое количество данных о влиянии клинико-анамнестических параметров супружеской пары на результаты программы ВРТ, в данной статье были получены выводы, требующие особого внимания при выборе и проведении протокола стимуляции функции яичников у пациентов в программе ВРТ. В первую очередь необходимо очень дифференцированно подходить к удалению/сохранению маточных труб у пациентов перед программой ВРТ.

Продолжительность стимуляции также влияет на исходы программ ВРТ. Результаты, описанные в данной статье, позволяют сделать вывод в пользу того, что наиболее оптимальная продолжительность стимуляции, позволяющая достигнуть синхронного созревания фолликулов и эндометрия, составляет около 9 дней. Стоит отметить, что особым контингентом пациентов в программах ВРТ являются супружеские пары с наружным генитальным эндометриозом. У таких супружеских пар рекомендовано преимущественное назначение ХГЧ в качестве триггера финального созревания ооцитов.

У пациентов с регулярным менструальным циклом, продолжающимся в среднем 28–29 дней, чаще всего не происходит смещения окна имплантации на более поздний или ранний период. В связи с этим у таких пациентов выше эффективность программ ВРТ, т. к. большинство «классических» схем переноса эмбриона рассчитаны именно на группу пациентов, имеющих окно имплантации на 21–22-й день менструального цикла. В случае когда у пациентки наблюдаются нарушения менструального цикла, рекомендовано индивидуализированное определение окна «имплантации». Перспективным направлением дальнейших научных исследований в области оптимизации протоколов ВРТ и подготовки супружеских пар к лечению бесплодия данным методом является оценка генетических особенностей пациенток и их значение в эффективности программ ВРТ при использовании различных протоколов стимуляции.



Поступила / Received 05.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 06.08.2021
Принята в печать / Accepted 06.08.2021

Список литературы

- 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>.
- Horcajadas J.A., Mínguez P., Dopazo J., Esteban F.J., Domínguez F. et al. Controlled ovarian stimulation induces a functional genomic delay of the endometrium with potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4500–4510. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0588>.
- Law Y.J., Zhang N., Venetis C.A., Chambers G.M., Harris K. The number of oocytes associated with maximum cumulative live birth rates per aspiration depends on female age: a population study of 221 221 treatment cycles. *Hum Reprod*. 2019;34(9):1778–1787. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez100>.
- Park K.E., Ku S.Y., Jung K.C., Liu H.C., Kim Y.Y., Kim Y.J. et al. Effects of urinary and recombinant gonadotropins on in vitro maturation outcomes of mouse preantral follicles. *Reprod Sci*. 2013;20(8):909–916. <https://doi.org/10.1177/1933719112468948>.
- Valbuena D., Jasper M., Remohí J., Pellicer A., Simón C. Ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Hum Reprod*. 1999;14(Suppl 2):107–111. https://doi.org/10.1093/humrep/14.suppl_2.107.
- Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Тачкова О.А. Возможности комбинированного подхода к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия. *Акушерство и гинекология*. 2019;(10):148–156. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.10.148-156>.
- Timofeeva A.V., Chagovets V.V., Drapkina Y.S., Makarova N.P., Kalinina E.A., Sukhikh G.T. Cell-Free, Embryo-Specific sncRNA as a Molecular Biological Bridge between Patient Fertility and IVF Efficiency. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2912. <https://doi.org/10.3390/ijms20122912>.
- Hu L., Sun B., Ma Y., Li L., Wang F., Shi H., Sun Y. The Relationship Between Serum Delta FSH Level and Ovarian Response in IVF/ICSI Cycles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:536100. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.536100>.
- Unkara S.K., Raine-Fenning N., Bhattacharya S., Zamora J., Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1768–1774. <https://doi.org/10.1093/humrep/der106>.
- Broekmans F.J., Hendriks D.J., Mol B.W., Lambalk C.B. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):685–718. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml034>.
- Strandell A., Lindhard A. Hydrosalpinx and ART. Salpingectomy prior to IVF can be recommended to a well-defined subgroup of patients. *Hum Reprod*. 2000;15(10):2072–2074. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.10.2072>.
- No J., Zhao M., Lee S., Ock S.A., Nam Y., Hur T.-Y. Enhanced in vitro maturation of canine oocytes by oviduct epithelial cell co-culture. *Theriogenology*. 2018;105:66–74. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.09.002>.
- Sarkar P., Ying L., Plosker S., Mayer J., Ying Y., Imudia A.N. Duration of ovarian stimulation is predictive of in-vitro fertilization outcomes. *Minerva Ginecol*. 2019;71(6):419–426. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.19.04455-1>.
- Brugh V.M. 3rd, Lipshultz L.I. Male factor infertility: evaluation and management. *Med Clin North Am*. 2004;88(2):367–385. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(03\)00150-0](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(03)00150-0).
- Høst E., Lindenberg S., Ernst E., Christensen F. Sperm morphology and IVF: embryo quality in relation to sperm morphology following the WHO and Krüger's strict criteria. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78(6):526–529. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10376863/>.
- Zhang S., Lin H., Kong S., Wang S., Wang H., Wang H., Armant D.R. Physiological and molecular determinants of embryo implantation. *Mol Aspects Med*. 2013;34(5):939–980. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.12.011>.
- Кириенко К.В., Осина Е.А., Апрышко В.П., Волошаненко В.В., Яковенко С.А. Достижение беременности у пациентки позднего репродуктивного возраста с множественными неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. *Акушерство и гинекология*. 2021;(7):202–209. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.7.202-209>.
- Steward R.G., Lan L., Shah A.A., Yeh J.S., Price T.M., Goldfarb J.M., Muasher S.J. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2014;101(4):967–973. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.026>.
- 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):38–43. <https://aig-journal.ru/articles/Sovremennyye-predstavleniya-o-differencirovannom-podhode-k-vyboru-protokola-stimulyacii-superovulyacii-v-ciklah-EKO.html>.
- Georgiou E.X., Melo P., Baker P.E., Sallam H.N., Arici A., Garcia-Velasco J.A. et al. Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11):CD013240. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013240.pub2>.
- Johnson N., van Voorst S., Sowter M.C., Strandell A., Mol B.W. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(1):CD002125. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002125.pub3>.
- Fainberg J., Kashanian J.A. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-670. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17076.1>.
- Miller D., Pavitt S., Sharma V., Forbes G., Hooper R., Bhattacharya S. et al. Physiological, hyaluronan-selected intracytoplasmic sperm injection for infertility treatment (HABSelect): a parallel, two-group, randomised trial. *Lancet*. 2019;393(10170):416–422. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32989-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32989-1).

References

- 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>.
- Horcajadas J.A., Mínguez P., Dopazo J., Esteban F.J., Domínguez F. et al. Controlled ovarian stimulation induces a functional genomic delay of the endometrium with potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4500–4510. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0588>.
- Law Y.J., Zhang N., Venetis C.A., Chambers G.M., Harris K. The number of oocytes associated with maximum cumulative live birth rates per aspiration depends on female age: a population study of 221 221 treatment cycles. *Hum Reprod*. 2019;34(9):1778–1787. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez100>.
- Park K.E., Ku S.Y., Jung K.C., Liu H.C., Kim Y.Y., Kim Y.J. et al. Effects of urinary and recombinant gonadotropins on in vitro maturation outcomes of mouse preantral follicles. *Reprod Sci*. 2013;20(8):909–916. <https://doi.org/10.1177/1933719112468948>.
- Valbuena D., Jasper M., Remohí J., Pellicer A., Simón C. Ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Hum Reprod*. 1999;14(Suppl 2):107–111. https://doi.org/10.1093/humrep/14.suppl_2.107.
- Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Тачкова О.А. Possibilities of a combined approach to the treatment of endometriosis-associated infertility. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(10):148–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.10.148-156>.
- Timofeeva A.V., Chagovets V.V., Drapkina Y.S., Makarova N.P., Kalinina E.A., Sukhikh G.T. Cell-Free, Embryo-Specific sncRNA as a Molecular Biological Bridge between Patient Fertility and IVF Efficiency. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2912. <https://doi.org/10.3390/ijms20122912>.
- Hu L., Sun B., Ma Y., Li L., Wang F., Shi H., Sun Y. The Relationship Between Serum Delta FSH Level and Ovarian Response in IVF/ICSI Cycles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:536100. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.536100>.
- Unkara S.K., Raine-Fenning N., Bhattacharya S., Zamora J., Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1768–1774. <https://doi.org/10.1093/humrep/der106>.
- Broekmans F.J., Hendriks D.J., Mol B.W., Lambalk C.B. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):685–718. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml034>.
- Strandell A., Lindhard A. Hydrosalpinx and ART. Salpingectomy prior to IVF can be recommended to a well-defined subgroup of patients. *Hum Reprod*. 2000;15(10):2072–2074. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.10.2072>.
- No J., Zhao M., Lee S., Ock S.A., Nam Y., Hur T.-Y. Enhanced in vitro maturation of canine oocytes by oviduct epithelial cell co-culture. *Theriogenology*. 2018;105:66–74. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.09.002>.
- Sarkar P., Ying L., Plosker S., Mayer J., Ying Y., Imudia A.N. Duration of ovarian stimulation is predictive of in-vitro fertilization outcomes. *Minerva Ginecol*. 2019;71(6):419–426. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.19.04455-1>.
- Brugh V.M. 3rd, Lipshultz L.I. Male factor infertility: evaluation and management. *Med Clin North Am*. 2004;88(2):367–385. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(03\)00150-0](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(03)00150-0).
- Høst E., Lindenberg S., Ernst E., Christensen F. Sperm morphology and IVF: embryo quality in relation to sperm morphology following the WHO and Krüger's strict criteria. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78(6):526–529. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10376863/>.
- Zhang S., Lin H., Kong S., Wang S., Wang H., Wang H., Armant D.R. Physiological and molecular determinants of embryo implantation. *Mol Aspects Med*. 2013;34(5):939–980. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.12.011>.
- Kiriyenko K.V., Osina E.A., Apryshko V.P., Voloshanenko V.V., Yakovenko S.A. Achieving pregnancy in a patient of late reproductive age with multiple unsuccessful attempts of in vitro fertilization in the anamnesis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2021;(7):202–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.7.202-209>.
- Steward R.G., Lan L., Shah A.A., Yeh J.S., Price T.M., Goldfarb J.M., Muasher S.J. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome

- and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2014;101(4):967–973. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.026>.
19. Syrkasheva A.G., Agarysheva M.V., Andreeva M.G., Dolgushina N.V., Kalinina E.A., Yarotskaya E.L. Modern ideas about a differentiated approach to the choice of a superovulation stimulation protocol in IVF cycles. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2016;(5):38–43. (In Russ.) <https://aig-journal.ru/articles/Sovremennyye-predstavleniya-o-differencirovannom-podhode-k-vyboru-protokola-stimulyatsii-superovulyatsii-v-ciklah-EKO.html>.
 20. Georgiou E.X., Melo P., Baker P.E., Sallam H.N., Arici A., Garcia-Velasco J.A. et al. Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11):CD013240. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013240.pub2>.
 21. Johnson N., van Voorst S., Sowter M.C., Strandell A., Mol B.W. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(1):CD002125. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002125.pub3>.
 22. Fainberg J., Kashanian J.A. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-670. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17076.1>.
 23. Miller D., Pavitt S., Sharma V., Forbes G., Hooper R., Bhattacharya S. et al. Physiological, hyaluronan-selected intracytoplasmic sperm injection for infertility treatment (HABSelect): a parallel, two-group, randomised trial. *Lancet.* 2019;393(10170):416–422. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32989-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32989-1).

Вклад авторов:

Концепция статьи – Драпкина Ю.С., Макарова Н.П.
 Написание текста – Драпкина Ю.С., Тимофеева А.В., Федоров И.С.
 Обзор литературы – Лобанова Н.Н., Федоров И.С., Драпкина Ю.С.
 Перевод на английский язык – Драпкина Ю.С., Лобанова Н.Н.
 Анализ материала – Макарова Н.П., Тимофеева А.В.
 Статистическая обработка – Лобанова Н.Н.

Contribution of authors:

Concept of the article – Julia S. Drapkina, Natalya P. Makarova
 Text development – Julia S. Drapkina, Angelica V. Timofeeva, Ivan S. Fedorov
 Literature review – Nataliya N. Lobanova, Ivan S. Fedorov, Julia S. Drapkina
 Translation into English – Julia S. Drapkina, Nataliya N. Lobanova
 Material analysis – Natalya P. Makarova, Angelica V. Timofeeva
 Statistical processing – Nataliya N. Lobanova

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.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Федоров Иван Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории прикладной транскриптомики отдела системной биологии в репродукции, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; bedorka88@gmail.com

Драпкина Юлия Сергеевна, к.м.н., врач отделения вспомогательных репродуктивных 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

Лобанова Наталия Николаевна, младший научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных 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; lobanovann@mgri.ru

Макарова Наталия Петровна, д.б.н., старший эмбриолог отделения вспомогательных репродуктивных 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; npmakarova@gmail.com

Тимофеева Анжелика Владимировна, к.б.н., заведующая лабораторией прикладной транскриптомики отдела системной биологии в репродукции, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; avtimofeeva28@gmail.com

Information about the authors:

Ivan S. Fedorov, Researcher of the Laboratory of Transcriptomic, Department of Systems Biology in Reproduction, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; bedorka88@gmail.com

Yulia S. Drapkina, Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Reproductive Health named after Professor B.V. Leonov, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; julia.drapkina@gmail.com

Nataliya N. Lobanova, Researcher, Department of Reproductive Health named after Professor B.V. Leonov, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; lobanovann@mgri.ru

Natalya P. Makarova, Dr. Sci. (Biol.), Senior Embriologist, Department of Reproductive Health named after Professor B.V. Leonov, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; npmakarova@gmail.com

Angelica V. Timofeeva, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Applied Transcriptomics of the Department of Systems Biology in Reproduction, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; avtimofeeva28@gmail.com