

Особенности протоколов вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток старшей возрастной группы в зависимости от препарата овариальной стимуляции

Е.Е. Краевая, <https://orcid.org/0000-0002-8140-0035>, e_kraevaya@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. Актуальной задачей репродуктивной медицины является сравнительный анализ применения высокоочищенных мочевых гонадотропинов и препаратов рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) для овариальной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток старшей возрастной группы с учетом имеющихся в литературе данных о возможном положительном влиянии лютеинизирующего гормона (ЛГ) на эффективность различных этапов программ ВРТ у данной категории женщин.

Цель – сравнить параметры овариальной стимуляции, гаметогенеза, раннего эмбриогенеза, частоты наступления беременности у пациенток старшего репродуктивного возраста в программах ВРТ, которым проводилась овариальная стимуляция с использованием препаратов, содержащих ФСГ + ЛГ, либо препаратов, содержащих рекомбинантный ФСГ.

Материалы и методы. В исследование были включены 44 пациентки в возрасте от 35 до 40 лет с бесплодием, обусловленным трубно-перитонеальным и нетяжелым мужским фактором, получавших лечение с помощью методик ВРТ. У 50% пациенток овариальная стимуляция проводилась высокоочищенным мочевым гонадотропином, у 50% – препаратами рекомбинантного ФСГ.

Результаты. Характеристики эмбриологического этапа в обеих группах демонстрировали высокие показатели, сопоставимые с общемировыми данными. Частота наступления беременности и выкидыша на ранних сроках была сопоставима в обеих группах.

Выводы. Овариальная стимуляция мочевым гонадотропином является эффективной, безопасной и может быть рекомендована пациенткам старшего репродуктивного возраста.

Ключевые слова: овариальная стимуляция, вспомогательные репродуктивные технологии, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, высокоочищенные менопаузальные гонадотропины

Для цитирования: Краевая Е.Е. Особенности протоколов вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток старшей возрастной группы в зависимости от препарата овариальной стимуляции. *Медицинский совет.* 2022;16(16):29–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-29-34>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Features of protocols of assisted reproductive technologies in patients of the older age group depending on the ovarian stimulation drug

Elizaveta E. Kraevaya, <https://orcid.org/0000-0002-8140-0035>, e_kraevaya@oparina4.ru

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

Abstract

Introduction. An actual task of reproductive medicine is a comparative analysis of the use of highly purified urinary gonadotropins and recombinant FSH preparations for ovarian stimulation in in vitro fertilization programmes in older patients. This was suggested on the basis of data available in the literature on the possible positive effect of LH on the effectiveness of various stages of ART programs in this category of women.

Aim. To compare the parameters of ovarian stimulation, gametogenesis, early embryogenesis, pregnancy rate (PRF) in patients of older reproductive age in ART programs who underwent ovarian stimulation using drugs containing FSH + LH or drugs containing recombinant FSH.

Materials and methods. The study included 44 patients aged 35 to 40 years with infertility due to tubal-peritoneal and non-severe male factor treated with ART techniques. In 50% of patients, ovarian stimulation was performed with highly purified urinary gonadotropin, in 50% – with rFSH preparations.

Results. The characteristics of the embryological stage in both groups showed high rates, comparable with global data. The frequency of pregnancy and early miscarriage was comparable in both groups.

Conclusions. Ovarian stimulation with MHT is effective, safe and can be recommended for patients of older reproductive age.

Keywords: ovarian stimulation, assisted reproductive technologies, recombinant follicle-stimulating hormone, highly purified menopausal gonadotropins

For citation: Kraevaya E.E. Features of protocols of assisted reproductive technologies in patients of the older age group depending on the ovarian stimulation drug: recombinant follicle-stimulating hormone or highly purified human menopausal gonadotropins. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(16):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-29-34>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема бесплодия крайне актуальна в Российской Федерации: доля бесплодных супружеских пар растет, составляя в некоторых регионах до 24% [1]. Наблюдается неблагоприятный репродуктивный тренд: откладывание деторождения на более поздний возраст и, как следствие, накопление соматических и гинекологических заболеваний, позднее обращение за специализированной помощью¹ [2].

Наиболее эффективным, а зачастую и единственным методом решения проблемы бесплодия у женщин возрастной группы 35 лет и старше является применение методик вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). При этом надо отметить, что эффективность ВРТ до 35 лет не превышает 40% и имеет тенденцию снижаться с возрастом пациентов [2].

Проведение программ ВРТ у пациенток старшей возрастной группы сопряжено с риском бедного ответа, сниженной вероятностью получения эмбрионов, пригодных для переноса, меньшей частотой наступления беременности. Это обусловлено возрастным физиологическим снижением овариального резерва, большей частотой аномалий ооцитов, старшим возрастом партнера, спермой которого производится оплодотворение, большей частотой различной патологии эндометрия, приводящей к имплантационным потерям [3, 4].

Важнейшим этапом протокола ВРТ является овариальная стимуляция, для которой применяются гонадотропины: либо высокоочищенные менопаузальные гонадотропины, содержащие как фолликулостимулирующий (ФСГ), так и лютеинизирующий гормон (ЛГ), либо препараты, содержащие только рекомбинантный ФСГ, и дискуссия о выборе того или иного препарата продолжается по настоящее время [5–7]. Предпосылками к этой дискуссии послужила гипотеза о том, что подавление пиков ЛГ в протоколе овариальной стимуляции может приводить к менее полноценному росту фолликулов, гипоэстрогении и, как следствие, менее выраженному овариальному ответу и снижению имплантационного потенциала эндометрия [6, 8].

Целью данного исследования было изучить и сравнить характеристики протоколов ВРТ у пациенток от 35 до 40 лет с использованием препаратов рекомбинантного ФСГ (рФСГ) либо ФСГ + ЛГ для овариальной стимуляции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное исследование были включены 44 пациентки в возрасте от 35 до 40 лет, страдающие бесплодием, которым проводилось лечение с помощью

методов ВРТ. От каждой пациентки было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критериями включения в исследование явились:

- бесплодие, обусловленное трубно-перитонеальным или нетяжелым мужским фактором;
- нормальный кариотип супругов;
- овариальная стимуляция по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРг);
- стандартный протокол поддержки посттрансферного периода.

Критериями исключения явились:

- аномалии строения матки;
- выраженная патоспермия партнера;
- аномалии кариотипа;
- выраженное снижение овариального резерва (количество антральных фолликулов менее 5).

Все пациентки, включенные в исследование, были распределены в две группы: 1-я (22 пациентки) получала препарат рФСГ (Гонал-ф) для овариальной стимуляции, 2-я (22 пациентки) – препарат высокоочищенных мочевых гонадотропинов Менопур.

Всем пациенткам проводилась овариальная стимуляция по протоколу с антГнРГ со 2-го или 3-го дня менструального цикла. По достижении диаметра фолликулов ≥ 17 мм пациенткам назначался триггер финального созревания ооцитов – препарат хорионического гонадотропина, или, в случае риска возникновения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), производилась замена триггера на агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРг). 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 экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) – 48,5% и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ) – 51,5%.

Все этапы культивирования в НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии проводили в мультигазовых инкубаторах Cook (Ирландия) в каплях по 25 мкл под маслом (Irvine Sc., USA). На 5-е сутки после оплодотворения осуществлялся перенос эмбриона/эмбрионов в полость матки с помощью мягкого катетера Wallace (Германия) или Cook (Австралия). Оставшиеся эмбрионы, подходящие по качеству для дальнейшего применения в криопротоколе, криоконсервировали. Поддержка лютеиновой фазы и дальнейшее ведение посттрансферного периода осуществлялись по стандартной общепринятой методике. На 14-й день после переноса эмбрионов производилась оценка уровня бета-субъединицы хорионического гонадо-

¹ Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru>.

тропина человека (β-ХГЧ). При положительном результате β-ХГЧ через 21 день после переноса пациенткам выполнялось ультразвуковое исследование малого таза для диагностики клинической беременности. Дальнейшее ведение беременности осуществлялось индивидуально.

В исследовании были проанализированы следующие показатели:

- количество полученных в результате пункции ооцитов (общее и зрелых ооцитов М II);
- процент оплодотворения (отношение зигот к количеству ооцитов М II);
- процент получения бластоцист (отношение числа бластоцист к числу зигот);
- частота клинически значимого риска СГЯ;
- частота наступления клинической беременности;
- частота выкидышей в I триместре.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были изучены клиничко-лабораторные показатели пациенток в двух группах сравнения. Обе группы были сопоставимы по возрасту, антропометрическим показателям, возрасту половых партнеров, продолжительности бесплодия, гормональным показателям перед началом протокола ВРТ. В группе пациенток, получавших Менопур, чаще были указания на неудачные попытки ЭКО в анамнезе – 14 пациенток и 9, получавших рФСГ; и неожидан-

но бедный ответ при предшествующей овариальной стимуляции (5 пациенток в группе Менопура, 2 пациентки в группе рФСГ) (табл. 1).

В обеих анализируемых группах дозы гонадотропинов для овариальной стимуляции были сопоставимы и составили в среднем 1800 ± 300 МЕ на протокол, количество дней стимуляции также не отличалось и составило в среднем 11 ± 3 дня. Выбор триггера овуляции – хорионический гонадотропин (ХГ) или аГнРг – осуществлялся индивидуально и зависел от риска развития СГЯ. Замена триггера чаще отмечалась в группе рФСГ – у 8 пациенток, в то время как в группе Менопура замена триггера потребовалась у 3 пациенток. Симптомы клинически значимого СГЯ чаще отмечались в группе рФСГ – 5 пациенток, в то время как в группе Менопура схожая симптоматика была зарегистрирована у 2 пациенток (табл. 1).

Далее были проанализированы показатели гаметогенеза и раннего эмбриогенеза (табл. 2) [9]. Данные показатели были в пределах нормативных значений для эмбриологической лаборатории и несколько отличались в двух группах: в группе с рФСГ было получено большее количество общих и зрелых ооцитов на пациентку, при этом процент получения зрелых ооцитов был выше в группе Менопура в 1,25 раза: 84 против 67%. При этом стоит отметить, что у пациенток, имеющих в анамнезе неожиданно бедный ответ на овариальную стимуляцию, в группе Менопура были получены хорошие результаты

● **Таблица 1.** Характеристика овариальной стимуляции при использовании препаратов рФСГ и Менопура

● **Table 1.** Characteristics of ovarian stimulation with rFSH and Menopur

Показатель	Препарат ФСГ + ЛГ (Менопур)	Препарат рФСГ
Общее количество пациенток	22	22
Количество пациенток с неожиданно бедным ответом в предшествующих протоколах овариальной стимуляции	5	2
Количество пациенток с неудачными попытками ВРТ в анамнезе (1–4)	14	9
Дозы ГТ для овариальной стимуляции (МЕ)	1875 ± 300	1800 ± 300
Продолжительность овариальной стимуляции (дни)	12 (8–14)	11 (9–13)
Частота замены триггера ХГ на аГнРг	3	8

Примечание. ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; рФСГ – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии; ГТ – гонадотропины; ХГ – хорионический гонадотропин; аГнРг – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.

● **Таблица 2.** Характеристики эмбриологического этапа сравниваемых групп

● **Table 2.** Characteristics of the embryological stage of the compared groups

Параметр	Группа ФСГ + ЛГ (Менопур), n = 22	Группа рФСГ, n = 22
Общее/среднее количество ооцитов на 1 пациентку	103/4,7	233/10,6
Общее/среднее количество зрелых ооцитов 1 на пациентку	87/3,9	156/7,09
% зрелых ооцитов (зрелые ооциты/общее количество ооцитов)	84 (87/103)	67 (156/233)
% оплодотворения (зиготы/ооциты М II)	83 (72/87)	81 (130/156)
% роста эмбрионов хорошего качества (AA, AB, BB по классификации Gardner* (эмбрионы/зиготы)	56 (41/72)	44,6 (58/130)
Общее/среднее количество эмбрионов на 1 пациентку	41/1,9	58/2,6
% получения эмбрионов из зрелых ооцитов (эмбрионы/зрелые ооциты)	47,1 (41/87)	37,2 (58/156)
Общее/среднее количество перенесенных эмбрионов на 1 пациентку	28/1,27	32/1,5

* Классификация Gardner – оценка морфологии эмбрионов на 5-е сутки культивирования, учитывается степень зрелости бластоцист, качество внутриклеточной массы и качество трофобластического слоя [9].

у 4 пациенток из 5: им удалось получить ожидаемое количество зрелых ооцитов, в группе Гонала-ф положительно-го результата удалось добиться у 1 пациентки из 2.

Процент оплодотворения был сопоставим в обеих группах, но отмечалось значимое различие в развитии эмбрионов: в группе Менопура частота получения blastocysts хорошего качества из зигот была выше в 1,28 раза – 56 против 43,6%.

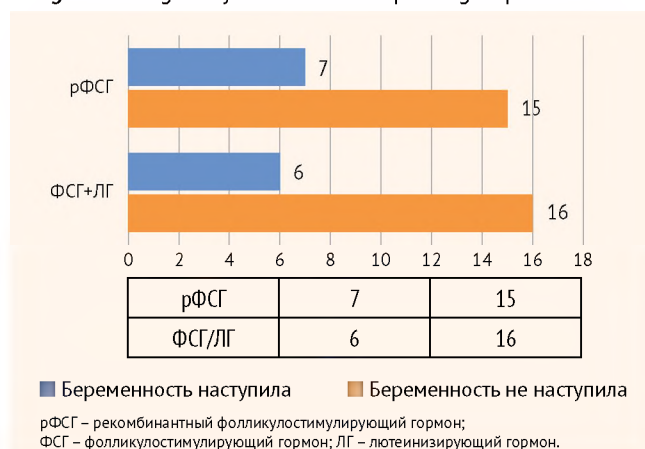
Общее количество полученных эмбрионов было выше в группе рФСГ, пациенткам этой группы несколько чаще осуществлялся перенос двух эмбрионов.

Беременность наступила у 6 пациенток в группе, получавшей Менопур, и у 7 пациенток в группе, получавшей рФСГ для овариальной стимуляции. При этом стоит отметить, что в группе Менопура у 3 из 6 забеременевших пациенток были указания на множественные неудачные попытки ВРТ в анамнезе (рис. 1).

Выкидыши до 12 нед. беременности произошли у 2 пациенток группы Менопура и 3 пациенток группы рФСГ, что составило 33 и 42% от наступивших беременностей соответственно (рис. 2).

● **Рисунок 1.** Частота наступления беременности в сравниваемых группах

● **Figure 1.** Pregnancy rate in the compared groups



● **Рисунок 2.** Частота выкидышей в сравниваемых группах

● **Figure 2.** The frequency of miscarriages in the compared groups



ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность программ ВРТ за последнее время существенно не возросла, оставаясь на стабильном уровне². Способность к зачатию снижается с возрастом как у женщин, так и у мужчин. Для женщины в возрасте 40 лет шансы наступления беременности не превышают 5%, при этом риск самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках составляет от 34 до 52%³ [10]. Причинами, которые приводят к снижению фертильности у пациенток старшего репродуктивного возраста, являются накопление с течением времени различных соматических и гинекологических заболеваний, повышенный риск хромосомных аномалий ооцитов, а значит, и эмбрионов, тенденция к снижению овариального резерва, что снижает шансы наступления как спонтанной беременности, так и наступившей в результате ВРТ [3, 11].

Оптимизация протоколов овариальной стимуляции является одной из актуальных задач репродуктивной медицины; изучение и сравнение различных групп фармакологических препаратов, применяемых для овариальной стимуляции и получения ооцитов, находится в фокусе постоянного внимания репродуктологов.

Для овариальной стимуляции применяются две группы препаратов: первая – содержащие только рФСГ, вторая – комбинированные: помимо ФСГ, содержащие ЛГ-компонент.

В нашей работе мы сравнили показатели овариальной стимуляции в зависимости от типа применяемого препарата и получили следующие результаты: общее количество и количество зрелых ооцитов на пациентку было выше в группе рФСГ, что может быть обусловлено, с одной стороны, клинико-анамнестическими данными пациенток (в группе Менопура было 14 пациенток с предшествующими неудачами ВРТ и 5 пациенток с неожиданно бедным овариальным ответом, в то время как в группе рФСГ было 9 и 2 таких пациентки соответственно); с другой стороны, имеющимися данными о том, что входящий в состав препарата Менопур ЛГ-компонент стимулирует рост средних и крупных фолликулов за счет содержащихся в клетках гранулы рецепторов к ЛГ, не приводя к росту мелких фолликулов, в то время как высокие дозы ФСГ с ранних дней стимуляции приводят к росту большей когорты фолликулов [12], что может быть преимуществом для пациенток с риском СГЯ. И действительно, необходимость замены триггера ХГ на аГнрГ и развившаяся симптоматика СГЯ была отмечена у 5 пациенток группы рФСГ, в то время как в группе Менопура таких пациенток было всего 2. Подобная закономерность отмечается и в ряде других исследований, например, в проспективном рандомизированном исследовании 629 пациенток P.G.A. Nompres et al. в 2008 г., посвященном сравнению циклов ВРТ с овариальной стимуляцией препаратами человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ) и рФСГ. Авторы также получили схожие результаты: сопоставимая частота

² Российская ассоциация репродукции человека. 1 000 000 цикл ВРТ в стране. Регистр ВРТ. Отчет за 2018 г. Режим доступа: http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2018.pdf.

³ Мишнев Н.Г. Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 272 с.

наступления беременности при меньшем риске СГЯ и отмены цикла стимуляции / переноса эмбрионов [8], но авторы сходятся во мнении, что эта гипотеза требует уточнения и дальнейшего изучения [7].

При этом надо отметить, что процент зрелых ооцитов в группе Менопура был в 1,25 раза выше: 84% в группе Менопура и 67% в группе рФСГ, что может быть обусловлено особенностями фолликулогенеза. Возможно, это связано с большей численностью, но размерной разнородностью фолликулов в группе рФСГ; возможно, относительная недостаточность ЛГ приводит к более низким концентрациям циркулирующих в крови эстрадиола и тестостерона, а также более низким концентрациям эстрадиола и тестостерона в фолликулярной жидкости, что приводит к снижению нормального фолликулярного метаболизма, хотя будет справедливо отметить, что данные предположения сделаны на основании наблюдений в протоколах с аГнРг, где происходит более продолжительное и выраженное подавление ЛГ, чем в протоколах с анГнРг [13], которые применялись в нашей работе.

Процент оплодотворения был одинаковым в обеих группах, но при этом вероятность получения хороших blastocyst из зигот была значимо выше в группе Менопура – 56 против 44,6% в группе рФСГ. Нам не удалось найти в литературе четких указаний на возможное объяснение этого факта, можно лишь предположить более высокий потенциал ооцитов, полученных из фолликулов в результате стимуляции комбинированными ФСГ и ЛГ-содержащими препаратами, к развитию в blastocyst. Этот факт требует пристального внимания и дальнейшего изучения на более многочисленной выборке пациенток различного репродуктивного возраста.

Частота наступления беременности в нашем исследовании была чуть выше в группе пациенток, получавших рФСГ, – 31,8 и 27,3%, что не является статистически значимым, учитывая небольшой размер выборки пациенток. Частота выкидышей в I триместре была чуть выше в группе рФСГ – 42 против 33% в группе ФСГ + ЛГ, что также не является статистически значимым, учитывая небольшое количество пациенток в нашем исследовании.

Полученные нами результаты согласуются с имеющимися в литературе данными. В Кокрейновском обзоре (2003) авторы сделали вывод, что не было доказательств различий между чМГ и рФСГ в отношении продолжающейся беременности / живорождении на одну женщину (отношение шансов (ОШ) 1,27; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,98–1,64). Также не было четкой разницы ни в одном из вторичных исходов, хотя частота клинической беременности на одну женщину была пограничной значимостью в пользу чМГ (суммарное ОШ 1,28; 95% ДИ 1,00–1,64). В итоге авторы дают рекомендацию назначать для овариальной стимуляции наименее дорогостоящие препараты [7, 14].

Интересны данные исследования 2008 г. A. Weghofer et al. о влиянии ЛГ-компонента комбинированных мочевых гонадотропинов (ГТ) на плоидность получаемых эмбрионов. Были проанализированы показатели плоидности и частоты наступления беременности у 104 паци-

енток в протоколах ВРТ с аГнРг и различными препаратами для стимуляции: рФСГ против ФСГ + ЛГ. Отмечалось большее число диплоидных (2 PN), эуплоидных эмбрионов по данным преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии на 3-и сутки культивирования и более высокая частота наступления беременности у пациенток в группе ФСГ + ЛГ. Авторы предполагают, что это обусловлено критической значимостью ЛГ для осуществления мейотических делений в ооците и возможной недостаточностью ЛГ в конце фолликулярной фазы пациенток, получавших рФСГ [15]. Следствием положительного влияния ЛГ-активного компонента комбинированных мочевых ГТ на плоидность эмбрионов является снижение частоты ранних самопроизвольных выкидышей, что также продемонстрировано в исследовании P.G.A. Hompes et al. (2008): так, в группе рФСГ уровень самопроизвольных ранних потерь беременности составил 32,2%, в группе ФСГ + ЛГ – 12,8% [8].

В исследовании P.K. Yang et al. в 2018 г. была проанализирована частота ранних выкидышей в зависимости от типа ГТ для овариальной стимуляции. Были получены следующие результаты: у пациенток с низким уровнем ЛГ отмечалось достоверное снижение частоты выкидышей в протоколах ВРТ при добавлении менотропинов в процессе овариальной стимуляции: 26,7 против 11,5% ($p = 0,045$). В частности, у пациенток с исходной недостаточностью ЛГ прием менотропинов ассоциировался со значительно меньшими потерями беременности на ранних сроках, по сравнению с пациентами, получавшими исключительно рФСГ: 3,3 против 29,0% (ОШ 0,08; $p = 0,012$) [16].

Подводя итоги нашего исследования и резюмируя литературные данные, можно сделать вывод, что назначение чМГ будет приоритетным для пациенток с риском СГЯ, возможно, для пациенток с неудовлетворительным эмбриологическим этапом и имплантационными потерями, выкидышами в I триместре беременности в анамнезе, имеющейся недостаточностью ЛГ (прежде всего гипогонадотропным гипогонадизмом), в протоколах с аГнРг с выраженной супрессией ЛГ в связи с особенностями физиологии фолликулогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимость повышения эффективности программ ВРТ и совершенствование протоколов овариальной стимуляции как одного из ключевых моментов методик ВРТ требует постоянного мониторинга и сравнения эффективности гонадотропинов в зависимости от их состава и способа получения.

В нашем исследовании мы получили результаты, свидетельствующие о том, что применение препарата чМГ Менопур приводит к хорошим показателям эмбриологического этапа и частоте наступления беременности у пациенток старшей возрастной группы.



Поступила / Received 19.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2022
Принята в печать / Accepted 07.09.2022

Список литературы / References

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*. М.; 2021. 50 с. Режим доступа: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii-ZHenskoe-besplodie.pdf>. Korsak V.S., Dolgushina N.V., Korneeva I.V., Koloda Yu.A., Smirnova A.A., Anshina M.B. et al. *Female infertility: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 59 p. (In Russ.) Available at: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii-ZHenskoe-besplodie.pdf>.
2. Кузьмичев Л.Н., Назаренко Т.А., Микаелян В.Г., Мишиева Н.Г. Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия у женщин позднего репродуктивного периода. *АГ-Инфо*. 2009;(4):25–28. Режим доступа: <http://www.ag-info.ru/files/aginfo/2009-4/aginfo-09-04-05.pdf>. Kuzmichev L.N., Nazarenko T.A., Mikaelyan V.G., Mishieva N.G. Assisted reproductive technologies in the treatment of infertility in women of the late reproductive period. *AG-Info*. 2009;(4):25–28. (In Russ.) Available at: <http://www.ag-info.ru/files/aginfo/2009-4/aginfo-09-04-05.pdf>.
3. Ермоленко К.С., Гагаев Ч.Г., Соловьева А.В., Рапопорт С.И. Новые пути решения проблемы бесплодия в старшем репродуктивном возрасте. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2013;(55):130–136. Режим доступа: <https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3441>. Ermolenko K.S., Gageev C.G., Soloveva A.V., Rapoport S.I. New ways to overcome infertility problem in women of advanced reproductive age. *RUDN Journal of Medicine*. 2013;(55):130–136. (In Russ.) Available at: <https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3441>.
4. Урюпина К.В., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Гаврюченко П.А. Яичниковый фактор бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):14–20. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-1-14-20>. Uryupina K.V., Kutsenko I.I., Kravtsova E.I., Gavryuchenko P.A. Ovarian infertility factor in patients of late reproductive age. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-1-14-20>.
5. Mochtar M.H., Danhof N.A., Ayeleke R.O., 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 4;(5):CD005070. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005070.pub3>.
6. Alviggi C., Conforti A., Esteves S.C., Andersen C.Y., Bosch E., Bühler K. et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil Steril*. 2018;109(4):644–664. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.003>.
7. Bosch E., Broer S., Griesinger G., Grynberg M., Humaidan P., Kolibianakis E. et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open*. 2020;(2):hoaa009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa009>.
8. Hompes P.G.A., Broekmans F.J., Hoozemans D.A., Schats R. Effectiveness of highly purified human menopausal gonadotropin vs. recombinant follicle-stimulating hormone in first-cycle in vitro fertilization-intra-cytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril*. 2008;89(6):1685–1693. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.039>.
9. Gardner D.K., Weissman A., Howles C.M., Shoham Z. (eds.). *Textbook of Assisted Reproductive Technologies: Laboratory and Clinical Perspectives (Reproductive Medicine and Asst. Reproduction)*. 3rd ed. London: Informa healthcare; 2009. 1004 p.
10. Сыркашева А.Г., Ильина Е.О., Долгушина Н.В. Бесплодие у женщин старшего репродуктивного возраста: причины, тактика ведения, перспективы использования преимплантационного генетического скрининга (обзор литературы). *Гинекология*. 2016;18(3):40–43. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/480/48019a0623fa5df140b10325c4a3f903.pdf>. Syrkasheva A.G., Ilina E.O., Dolgushina N.V. Infertility in women of advanced age: etiology, management, application of preimplantation genetic screening. *Gynecology*. 2016;18(3):40–43. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/480/48019a0623fa5df140b10325c4a3f903.pdf>.
11. Жабченко И.А., Сюдмак О.Р. Особенности фертильности у женщин старшего репродуктивного возраста: проблемы отложенного деторождения и методы их коррекции. *Репродуктивная медицина*. 2019;(3):29–36. Режим доступа: <https://repromed.kz/index.php/journal/article/view/108>. Zhabchenko I.A., Syudmak O.R. Features of fertility in women of older reproductive age: problems of delayed childbearing and methods for their correction. *Reproductive Medicine*. 2019;(3):29–36. (In Russ.) Available at: <https://repromed.kz/index.php/journal/article/view/108>.
12. Platteau P., Andersen A.N., Balen A., Devroey P., Sørensen P., Helmgard L., Arce J.C. Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotrophin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled study. *Hum Reprod*. 2006;21(7):1798–804. <https://doi.org/10.1093/humrep/del085>.
13. Fleming R., Chung C.C., Yates R.W., Coutts J.R. Purified urinary follicle stimulating hormone induces different hormone profiles compared with menotrophins, dependent upon the route of administration and endogenous luteinizing hormone activity. *Hum Reprod*. 1996;11(9):1854–1858. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019506>.
14. Van Wely M., Westergaard L.G., Bossuyt P.M., Van der Veen F. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003973. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003973>.
15. Weghofer A., Munne S., Brannath W., Chen S., Tomkin G., Cekleniak N. et al. The impact of LH-containing gonadotropins on ploidy rates in preimplantation embryos: long protocol stimulation. *Hum Reprod*. 2008;23(3):499–503. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem412>.
16. Yang P.K., Wu M.Y., Chao K.H., Chang C.H., Chen M.J., Chen S.U. Lower rate of early pregnancy loss in patients experiencing early-onset low LH in GnRH antagonist cycles supplemented with menotropin. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(1 Pt 1):92–98. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.01.012>.

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 авторе:

Краева Елизавета Евгеньевна, к.м.н., научный сотрудник отделения 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; e_kraevaya@oparina4.ru

Information about the author:

Elizaveta E. Kraevaya, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Assistive Technologies in the Treatment of Infertility named after Professor B.V. Leonov, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e_kraevaya@oparina4.ru