

Влияние разных протоколов овариальной стимуляции на эмбриологические характеристики и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий

М.Г.Андреева[✉], А.Г.Сыркашева, Н.В.Долгушина, Е.А.Калинина

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

В литературе имеются противоречивые данные о влиянии разных вариаций протоколов стимуляции суперовуляции на параметры фолликуло-, оогенеза и эмбриогенеза, а также исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Цель – оценить эмбриологические характеристики и исходы программ экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в зависимости от выбранного протокола стимуляции.

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование была включена 521 супружеская пара с бесплодием разного генеза. Группа 1 состояла из пациенток, применявших протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ): в подгруппу 1а вошли 143 пациентки, применявшие хорионический гонадотропин в качестве триггера овуляции, подгруппу 1б составили 85 пациенток, применявших агонисты ГнРГ (а-ГнРГ) в качестве триггера овуляции. В группе 2 были 119 пациенток с «длинным» протоколом с а-ГнРГ, группу 3 составили 82 пациентки в «модифицированном» естественном цикле. В группу 4 вошли 92 пациентки, получавшие протокол с антагонистами ГнРГ и корифоллитропином альфа.

Результаты. В группе 2 была отмечена максимальная доля фолликулов, содержащих ооциты (78,9%). Пропорция зрелых ооцитов (отношение количества зрелых ооцитов к общему числу ооцит-кумулусных комплексов) была максимальной в группе 1а и 2 по сравнению с группами 1б и 4 (87,9 и 87,2% по сравнению с 84,0 и 81,9%, соответственно). Частота фертилизации статистически различалась между группами и была максимальной в группе пациенток в «модифицированном» естественном цикле. Доля эмбрионов разного качества не различалась между группами. Клиническая беременность наступила у 48 (33,6%) женщин в группе 1а, у 26 (30,6%) пациенток группы 1б, 39 (32,8%) пациенток в группе 2, у 7 (8,5%) пациенток в группе 3 и у 17 (18,5%) пациенток в группе 4 ($p < 0,0001$).

Заключение. Выбор протокола стимуляции влияет на параметры фолликуло-, оогенеза и эмбриогенеза, а также на частоту наступления беременности в циклах ВРТ. Кроме того, частота наступления беременности зависит от исходных клинических данных пациенток, которые, в свою очередь, служат основанием для выбора индивидуального протокола стимуляции.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, контролируемая овариальная стимуляция, экстракорпоральное оплодотворение, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, корифоллитропин альфа.

[✉]onischenkomaria@mail.ru

Для цитирования: Андреева М.Г., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В., Калинина Е.А. Влияние разных протоколов овариальной стимуляции на эмбриологические характеристики и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. Гинекология. 2016; 18 (1): 79–82.

The impact of different ovarian stimulation protocols on embryological stage and effectiveness of ivf cycles

M.G.Andreeva[✉], A.G.Syrkasheva, N.V.Dolgushina, E.A.Kalinina

V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 1179974, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

There are controversial data about the effect of different controlled ovarian hyperstimulation (COS) protocols on embryological stage and in vitro fertilization (ivf) outcomes. The aim of our study was to evaluate embryological and clinical outcomes according to COS protocol.

Material and methods. This prospective cohort study included 521 patients treated with ivf. The patients were divided into the following 5 groups: group 1 – women treated with gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonists: subgroup 1a (n=143) – triggering of final oocyte maturation with human chorionic gonadotropin, subgroup 1b (n=85) – with GnRH agonist. Group 2 (n=119) – women treated with GnRH agonists, group 3 (n=82) – women treated in «modified» natural cycle, group 4 (n=92) – women treated with GnRH antagonists and corifollitropin alfa.

Results. The lowest percent of empty follicles (78.9%) was observed in group 2. The proportion of mature oocytes (number of mature oocytes/number of cumulus-oocyte complexes) was highest in groups 1a and 2 in comparison with groups 1b and 4 (87.9 and 87.2% vs. 84.0 and 81.9%, respectively). The fertilization rate was maximal in group of women with «modified» natural cycle. The proportion of embryos with different morphological quality was similar in the groups. A clinical pregnancy was observed in 48 (33.6%) cases in group 1a, in 26 (30.6%) patients in group 1b, in 39 (32.8%) cases in group 2 in 7 (8.5%) cases in group 3 and in 17 (18.5%) cases in group 4 ($p < 0,0001$).

Conclusions. The selection of COS protocol has an impact on parameters of folliculo-, oogenesis and embryogenesis, as well as on clinical pregnancy rate in ivf cycles. The clinical pregnancy rate also depends on baseline characteristics of women.

[✉]onischenkomaria@mail.ru

Key words: artificial reproductive technologies, controlled ovarian stimulation, in vitro fertilization, GnRH antagonists, GnRH agonists, ivf in natural cycle, corifollitropin alfa.
For citation: Andreeva M.G., Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V., Kalinina E.A. The impact of different ovarian stimulation protocols on embryological stage and effectiveness of ivf cycles. Gynecology. 2016; 18 (1): 79–82.

Актуальность

Одним из важнейших этапов программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является проведение овариальной стимуляции с целью получения оптимального числа ооцитов и эмбрионов.

На сегодняшний день приоритетное направление в данной области – разработка индивидуальных подходов к выбору протоколов стимуляции суперовуляции для повышения эффективности программ ВРТ и снижения риска нежелательных осложнений, в том числе синдрома гиперстимуляции яичников [1, 2].

В клинической практике наиболее широко распространены «длинный» протокол с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ), включая его разные модификации [3]. В качестве триггера овуляции для финального созревания ооцитов используются препараты хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), а также при риске развития синдрома гиперстимуляции яичников – аГнРГ (иногда в сочетании с низкими дозами ХГЧ) [4]. Возможно проведение экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в «модифицированном» естествен-

ном цикле с использованием триггера овуляции для повышения эффективности цикла.

Помимо давно известных препаратов рекомбинантного фолликулостимулирующего (рФСГ) и лютеинизирующего гормона (рЛГ), а также человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ), с 2009 г. в клинической практике используется корифоллитропин альфа, который сохраняет свою фармакокинетическую активность в течение длительного времени и может заменить 7 дней «классической» стимуляции гонадотропинами.

В качестве исходов овариальной стимуляции, помимо частоты клинических беременностей и живорождения, следует рассматривать параметры фолликуло- и оогенеза, морфологию полуживых ооцитов и эмбрионов, частоту фертилизации ооцитов.

В литературе имеются противоречивые данные о влиянии разных вариаций протоколов стимуляции суперовуляции на указанные параметры [3, 5, 6], что послужило основанием для проведения нашего исследования.

Цель исследования – оценить эмбриологические характеристики и клинические исходы программ ЭКО/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в зависимости от выбранного протокола стимуляции.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование была включена 521 супружеская пара с бесплодием разного генеза, нормальным кариотипом, отсутствием противопоказаний к проведению ВРТ и подписанным информированным согласием на участие в исследовании.

Все пациентки были разделены на 5 групп в зависимости от выбранного протокола стимуляции яичников. Группа 1 состояла из пациенток, получавших протокол с антГнРГ: подгруппу 1а составили 143 пациентки, получавшие ХГЧ в качестве триггера овуляции, подгруппу 1б – 85 пациенток, получавших антГнРГ в качестве триггера овуляции; группу 2 – 119 пациенток в «длинном» протоколе с антГнРГ; группу 3 – 82 пациентки в «модифицированном» естественном цикле; группу 4 – 92 пациентки, получавшие протокол с антГнРГ и корифоллитропином альфа.

Критериями включения в исследование явились отсутствие противопоказаний к ВРТ, отсутствие тяжелой формы патозооспермии у мужчины (концентрация сперматозоидов менее 100 тыс. на 1 мл, наличие менее 4% морфологически нормальных сперматозоидов по строгим критериям Крюгера, а также наличие азооспермии). Критериями исключения пациенток из исследования явились использование донорских ооцитов в изучаемом цикле или суррогатное материнство.

Перед включением в протокол ЭКО все женщины были обследованы согласно Приказу Минздрава России от 30.08.12 №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и показаниях к их применению».

Особенности стимуляции функции яичников в разных группах представлены в табл. 1.

Триггер овуляции вводился при наличии более 2 лидирующих фолликулов в яичниках диаметром 17 мм и более. В качестве триггера овуляции использовали ХГЧ в дозе 8000–10000 МЕ или сочетание антГнРГ с низкими дозами ХГЧ (1500 МЕ).

Поддержка лютеиновой фазы индуцированного цикла у всех пациенток проводилась по стандартному протоколу с назначением натурального микронизированного прогестерона интравагинально в дозе 600 мг/сут после трансва-

гинальной пункции яичников. При этом, если в качестве триггера овуляции был использован антГнРГ или сочетание антГнРГ с ХГЧ в дозе 1500 МЕ, для поддержки лютеиновой фазы назначали также эстрадиол валерат 6 мг/сут и препарат ХГЧ (Хорагон 1500 МЕ).

При проведении оплодотворения методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида эмбриолог осуществлял морфологическую оценку ооцитов. Нормальное оплодотворение регистрировали при наличии 2 пронуклеусов в цитоплазме ооцита. Морфологическую оценку развивающихся эмбрионов проводили на 3-и сутки культивирования. Критериями оценки качества эмбриона были скорость дробления, симметрия бластомеров, а также наличие фрагментации в отдельных бластомерах. Перенос эмбрионов в полость матки осуществляли на 4 или 5-е сутки культивирования. При наличии подъема уровня сывороточного ХГЧ через 14 дней после переноса эмбрионов в полость матки регистрировали биохимическую беременность, а при визуализации плодного яйца в полости матки через 21 день после переноса – клиническую беременность.

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Статистический анализ проводился с применением χ^2 -теста для оценки частотных показателей, t-теста для сравнения непрерывных величин. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического корреляционного критерия Спирмена. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова.

Результаты

При оценке клинико-анамнестических характеристик было выявлено, что пациентки в группе 1б были моложе и имели более низкий индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с пациентками из других групп. Средний возраст составил в группе 1а 34,9±5,1, группе 1б – 31,6±5,0, группе 2 – 35,4±4,6, группе 3 – 37,6±5,4, группе 4 – 34,6±5,8 года ($p < 0,0001$). ИМТ составил в группе 1а – 23,6±4,5, группе 1б – 21,9±3,2, группе 2 – 22,9±3,2, группе 3 – 22,5±4,0, группе 4 – 23,9±4,1 кг/м² ($p = 0,0047$).

Социально-экономические характеристики (уровень образования, семейное положение, наличие или отсутствие работы) не различались в группах сравнения. Женщины в группах сравнения не отличались по менструальной функции, гинекологической и соматической заболеваемости и наличию вредных привычек.

При оценке лабораторных показателей было выявлено, что уровень сывороточного антимюллерова гормона (АМГ) статистически значимо различался между группами, был максимальным в группе пациенток в протоколе с антГнРГ и заменой триггера и минимальным в группе пациенток в «модифицированном» естественном цикле. Уровень АМГ составил 2,3±2,3 нг/мл в группе 1а, 5,2±3,1 нг/мл – в группе 1б, 1,9±1,1 нг/мл – в группе 2, 0,9±1,1 нг/мл – в группе 3, 3,4±2,0 нг/мл – в группе 4 ($p < 0,0001$).

Параметры фолликулогенеза и оогенеза представлены в табл. 2. Среднее число фолликулов и ооцитов было значимо выше в группе 1б. При этом в группе 2 была отмечена максимальная доля фолликулов, содержащих ооциты (78,9%). Пропорция зрелых ооцитов (отношение количества зрелых ооцитов к общему числу ооцит-кумулюсных комплексов) была максимальной в группе 1а и 2 по

Таблица 1. Стимуляция функции яичников в группах сравнения

	Аналог ГнРГ	Гонадотропины	Триггер
Группа 1а	антГнРГ	рФСГ/ЧМГ	ХГЧ
Группа 1б	антГнРГ	рФСГ/ЧМГ	антГнРГ+ХГЧ
Группа 2	анГнРГ	рФСГ/ЧМГ	ХГЧ
Группа 3	–	–	ХГЧ
Группа 4	антГнРГ	Корифоллитропин альфа	ХГЧ

Таблица 2. Эмбриологические характеристики в группах сравнения

	Среднее число фолликулов	Среднее число ооцитов	Число ооцитов/число фолликулов	Среднее число зрелых ооцитов	Число зрелых ооцитов/общее число ооцитов
Группа 1а	7,8±4,8	5,4±3,7	72,6%	4,7±3,4	87,9%
Группа 1б	14,9±4,3	11,3±4,3	75,4%	9,5±4,5	84,0%
Группа 2	8,0±3,4	6,2±2,9	78,9%	5,3±2,8	87,2%
Группа 3	1,0	1,0	100%	1,0	100%
Группа 4	8,3±5,6	5,9±4,3	72,1%	4,6±3,9	81,9%
<i>p</i>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003

сравнению с группами 1б и 4 (87,9 и 87,2% по сравнению с 84,0 и 81,9% соответственно).

Ооциты с цитоплазматическими морфологическими аномалиями были получены у 57 (39,9%) женщин в группе 1а, у 33 (38,8%) – в группе 1б, у 24 (20,2%) – в группе 2, у 17 (20,7%) – в группе 3 и у 31 (33,7%) – в группе 4 (*p*=0,0009). Таким образом, чаще всего патология цитоплазмы ооцитов отмечалась при применении протокола с антГнРГ.

Ооциты с экстрацитоплазматическими дисморфизмами были получены у 33 (23,1%) женщин в группе 1а, у 23 (27,1%) – в группе 1б, у 34 (28,6%) – в группе 2, у 17 (20,7%) – в группе 3 и у 22 (23,9%) – в группе 4 (*p*>0,05). Таким образом, применение разных протоколов стимуляции яичников не влияло на развитие экстрацитоплазматических дисморфизмов ооцитов.

Частота фертилизации статистически различалась между группами и была максимальной в группе пациенток в «модифицированном» естественном цикле. Доля зигот с нормальным оплодотворением составила 86,7% в группе 1а, 85,6% – в группе 1б, 85,9% – в группе 2, 93,7% – в группе 4 (*p*<0,0001); у всех женщин в группе 3 наблюдали нормальное оплодотворение единственного ооцита. Доля эмбрионов разного качества не различалась между группами.

Также проанализировали долю циклов с отменой переноса по причине отсутствия эмбрионов, пригодных для переноса в полость матки. Максимальное число таких циклов было в группах с протоколом «модифицированного» естественного цикла и использованием препарата корифоллитропина альфа: в группе 1а – 5 (3,5%) циклов, в группе 1б – 1 (1,2%) цикл, в группе 2 – 2 (1,7%) цикла, в группе 3 – 6 (7,3%) циклов, в группе 4 – 8 (8,7%) циклов (*p*=0,0328).

Клиническая беременность наступила у 48 (33,6%) женщин в группе 1а, у 26 (30,6%) – в группе 1б, у 39 (32,8%) – в группе 2, у 7 (8,5%) – в группе 3 и у 17 (18,5%) – в группе 4 (*p*<0,0001).

Частота живорождений составила 24,5% (35 из 143) в группе 1а, 27,1% (23 из 85) – в группе 1б, 19,3% (23 из 119) – в группе 2, 7,3% (6 из 82) – в группе 3, 15,2% (14 из 92) – в группе 4 (*p*=0,0065); см. рисунок.

Обсуждение и выводы

Противоречивые данные о влиянии разных модификаций протоколов овариальной стимуляции на качество ооцитов и эмбрионов и частоту наступления беременности требуют проведения клинических исследований в данной области.

Соотношение числа полученных ооцитов к числу фолликулов в день назначения триггера овуляции было максимальным у пациенток в «длинном» протоколе с антГнРГ. Предполагается, что наличие синдрома «пустого фолликула» в циклах со стимуляцией суперовуляции является доклинической формой снижения овариального резерва [7]. При анализе научных публикаций не было найдено данных о влиянии протокола стимуляции на возникновение данного синдрома. Что касается выбора триггера овуляции, наши данные согласуются с исследованием J.Castillo и соавт., в котором продемонстрирована сравнимая частота «пустых фолликулов» при применении разных триггеров овуляции в протоколах с антГнРГ [8].

Пропорция зрелых ооцитов была значимо ниже в группе женщин, получавших протокол с антГнРГ и корифоллитропином альфа. Причины появления незрелых ооцитов в



циклах ВРТ не определены, в том числе неизвестно, зависит ли появление незрелых ооцитов от генетических особенностей женщины, наличия у нее гинекологических или метаболических заболеваний или же является ятрогенным осложнением овариальной стимуляции. Группа ученых из Южной Кореи продемонстрировали, что высокая пропорция незрелых ооцитов возникает повторно при проведении неоднократных циклов ЭКО у одних и тех же женщин [9]. В данном исследовании наблюдали корреляцию между корифоллитропином альфа и высокой пропорцией незрелых ооцитов, что, возможно, связано с большей асинхронностью фолликулярного пула при невозможности ежедневно модулировать дозы вводимых гонадотропинов.

Далее оценили влияние разных протоколов стимуляции на развитие морфологических аномалий ооцитов. Не было отмечено различий в частоте появления экстрацитоплазматических аномалий ооцитов в группах сравнения. Полученные данные не согласуются с проведенными ранее исследованиями, согласно которым при применении антГнРГ в протоколах стимуляции шансы появления ооцитов с экстрацитоплазматическими аномалиями увеличиваются [10].

При этом частота появления ооцитов с цитоплазматическими аномалиями была выше в группах с использованием антГнРГ в протоколе стимуляции, что не согласуется с результатами проведенных ранее исследований [11].

Также получены статистически значимые различия по частоте наступления беременности и живорождения у пациенток в группах сравнения. Наименьшая частота наступления беременности (8,5%) наблюдалась в группе пациенток в «модифицированном» естественном цикле. Прежде всего это может быть обусловлено особенностями пациенток, обращающихся к данному методу, – женщин старшего репродуктивного возраста, имеющих сниженный овариальный резерв или противопоказания к овариальной стимуляции. По данным литературы эффективность ЭКО в естественном цикле в целом не превышает 10% [12, 13].

Частота наступления беременности при использовании корифоллитропина альфа в протоколе с антГнРГ была также значимо ниже (18,5%) по сравнению с другими группами. Согласно данным метаанализа S.Fensore и соавт., частота наступления беременности и живорождения при использовании корифоллитропина альфа или ежедневных форм рФСГ

не отличается [14]. Можно предположить, что причина снижения частоты наступления беременности в данной выборке женщин в большой доле незрелых ооцитов.

Таким образом, выбор протокола стимуляции влияет на параметры фолликуло-, оогенеза и эмбриогенеза, а также на частоту наступления беременности в циклах ВРТ. Кроме того, частота наступления беременности зависит от исходных клинических данных пациенток, которые в свою очередь служат основанием для выбора индивидуального протокола стимуляции.

Литература/References

1. Fauser BCJM, Diedrich K, Devroey P. Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2008; 14 (1): 1–4.
2. Nardo LG, Fleming R, Howles CM et al. Conventional ovarian stimulation no longer exists: welcome to the age of individualized ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2011; 23 (2): 141–8.
3. Xiao J, Su C, Zeng X. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9 (9): 1–10.
4. Мартязанова БА, Мишинева Н.Г., Абубакиров А.Н. Замена триггера овуляции как метод профилактики развития синдрома гиперстимуляции яичников. *Акушерство и гинекология*. 2014; 5: 15–8. / Martazanova BA, Mishieva N.G., Abubakirov AN. Zamena triggera ovuliacsii kak metod profilaktiki razvitiia sindroma giperstimuliacsii iaichnikov. *Akusherstvo i ginekologija*. 2014; 5: 15–8. [in Russian]
5. Stimpfel M, Vrtacnik-Bokal E, Pozlep B, Virant-Klun I. Comparison of GnRH Agonist, GnRH Antagonist, and GnRH Antagonist Mild Protocol of Controlled Ovarian Hyperstimulation in Good Prognosis Patients. *Int J Endocrinol [Internet]. Hindawi Publishing Corporation; 2015; 2015: 1–6. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ije/2015/385049/>*
6. Youssef MAFM, Van der Veen F, Al-Inany HG et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; p. 114.
7. Madani T, Jabangiri N. Empty Follicle Syndrome: The Possible Cause of Occurrence. *Oman Med J [Internet]*. 2015; 30 (6): 417–20. Available from: http://www.omjournal.org/fulltext_PDF.aspx?Detail-sID=705&type=fulltext
8. Castillo JC, Garcia-Velasco J, Humaidan P. Empty follicle syndrome after GnRHα triggering versus hCG triggering in COS. *J Assist Reprod Genet [Internet]*. 2012; 29 (3): 249–53. Available from: <http://www.pubmedcentral.nib.gov/articlerender.fcgi?artid=3288136&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Lee JE, Kim SD, Jee BC et al. Oocyte maturity in repeated ovarian stimulation. *Clin Exp Reprod Med [Internet]*. 2011; 38 (4): 234–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nib.gov/articlerender.fcgi?artid=3283078&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Горшкова А.Г., Долгушина Н.В., Макарова Н.П. и др. Факторы риска развития дисморфизмов ооцитов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2015; 5: 66–73. / Gorskova AG, Dolgushina NV, Makarova NP. i dr. Faktory riska razvitiia dismorfizmov oositov v programmakh vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii. *Akusherstvo i ginekologija*. 2015; 5: 66–73. [in Russian]
11. Cota AMM, Petersen CG, Mauri AL, Silva LFI. GnRH agonist versus GnRH antagonist in assisted reproduction cycles : oocyte morphology. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10: 33.
12. Bodri D, Kawachya S, Kondo M et al. Oocyte retrieval timing based on spontaneous luteinizing hormone surge during natural cycle in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril [Internet]* 2014; 101 (4): 1001–7.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.016>
13. Polyzos NP, Blockeel C, Verpoest W et al. Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2012; 27 (12): 3481–6.
14. Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Corifollitropin alfa compared to daily FSH in controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Ovarian Res [Internet]. J Ovarian Research; 2015; 8 (1): 33. Available from: <http://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-015-0160-4>*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Андреева Мария Геннадьевна – аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова.

E-mail: onischenkomaria@mail.ru

Сыркашева Анастасия Григорьевна – науч. сотр. отд. научного планирования и аудита ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: anast.syrkasheva@gmail.com

Долгушина Наталья Витальевна – д-р мед. наук, доц., рук. службы научно-организационного обеспечения ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова.

E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru

Калинина Елена Анатольевна – д-р мед. наук, доц., зав. отд-нием вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова.

E-mail: e_kalinina@oparina4.ru