

Выбор триггера овуляции для оптимизации программ экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы)

С.М.Ипен^{✉1}, Н.Г.Мишиева², Б.А.Мартазанова², Т.В.Донцова², С.В.Павлович^{1,2}

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

В литературном обзоре представлены современные данные о влиянии выбора триггера овуляции на клинические и эмбриологические индикаторы эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с нормальным и чрезмерным ответом яичников на стимуляцию суперовуляции. Применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в качестве триггера овуляции может быть реальной альтернативой применению препаратов хорионического гонадотропина человека: агонист гонадотропин-рилизинг-гормона снижает риск возникновения синдрома гиперстимуляции яичников. При модификации лютеиновой фазы частота наступления беременности сопоставима с результатами при использовании хорионического гонадотропина человека в программах экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, хорионический гонадотропин человека, вспомогательные репродуктивные технологии, синдром гиперстимуляции яичников, триггер овуляции.

[✉]dr.snehaeapen@gmail.com

Для цитирования: Ипен С.М., Мишиева Н.Г., Мартазанова Б.А. и др. Выбор триггера овуляции для оптимизации программ экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы). Гинекология. 2016; 18 (1): 84–87.

Choosing trigger of ovulation for optimization of in vitro fertilization programs (literature review)

S.M.Eapen^{✉1}, N.G.Mishiyeva², B.A.Martazanova², T.V.Dontsova², S.V.Pavlovich^{1,2}

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

²V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

This review presents recent data on the impact of different triggers on the clinical and embryological indicators of the effectiveness of assisted reproductive technology in patients with normal and excessive ovarian response to superovulation. Triggering with gonadotropin releasing hormone agonist can be a real alternative to human chorionic gonadotropin triggering: gonadotropin-releasing hormone agonists trigger reduces the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. When modifying the luteal phase, the pregnancy rate after gonadotropin-releasing hormone agonists triggering is comparable with that of human chorionic gonadotropin triggering human chorionic gonadotropin in in vitro fertilization programs.

Key words: gonadotropin-releasing hormone agonists, human chorionic gonadotropin, assisted reproductive technology, ovarian hyperstimulation syndrome, trigger of ovulation.

[✉]dr.snehaeapen@gmail.com

For citation: Eapen S.M., Mishiyeva N.G., Martazanova B.A. et al. Choosing trigger of ovulation for optimization of in vitro fertilization programs (literature review). Gynecology. 2016; 18 (1): 84–87.

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) в настоящее время является одним из наиболее распространенных методов лечения бесплодия. Основным фактором, обеспечивающим высокую частоту наступления беременности в программе ЭКО, является способность яичников отвечать на стимуляцию адекватным ростом нескольких фолликулов, содержащих способные к оплодотворению ооциты. После стимуляции суперовуляции гонадотропинами в программе ЭКО/ИКСИ (от англ. ICSI – Intra-Cytoplasmic Sperm Injection, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) следует введение триггера овуляции для прохождения ооцитами последних стадий созревания и получения зрелых ооцитов, пригодных для оплодотворения. Для индукции созревания ооцитов обычно используются два гормона: хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ).

С момента своего появления в начале 1960-х годов ХГЧ начали использовать для окончательного созревания фолликулов. На протяжении десятилетий ввиду легкой доступности ХГЧ использовался в качестве суррогата лютеинизирующего гормона (ЛГ), обеспечивая отличную экспозицию растущего фолликула к действию ЛГ. Идентичность α -субъединиц ХГЧ и ЛГ, а также схожесть их β -субъединиц на 85% позволяют ХГЧ связываться с рецепторами ЛГ и активизировать их [1, 2]. Однако существует важное отличие между периодом полураспада ЛГ и ХГЧ: период полураспада ЛГ со-

ставляет приблизительно 60 мин, у ХГЧ он более 24 ч [3]. Кроме того, полностью отсутствует подъем уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), характерный для середины естественного менструального цикла [4]. Введение ХГЧ, обладающего более длительным периодом полураспада в крови, приводит к пролонгированному лютеотропному эффекту, что влечет за собой развитие множества желтых тел и значительное повышение концентрации эстрадиола [5] и прогестерона. Все это может негативно повлиять на качество ооцитов и эндометрия, вызвать нежелательные последствия: высвобождение вазоактивных веществ, в первую очередь эндотелиального фактора роста [6–8]. Это может привести к возникновению одного из наиболее тревожных осложнений стимуляции овуляции яичников, а именно синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) [9, 10].

СГЯ является наиболее серьезным ятрогенным осложнением в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и остается сложной клинической проблемой в программе ЭКО/ИКСИ. Это потенциально угрожающее жизни состояние, в результате которого нуждаются в госпитализации примерно 1,8% пациенток [11]. В случае тяжелой формы СГЯ развиваются асцит, гидроторакс, дисфункция печени и почечная недостаточность, что, как следствие, может привести к отмене программы ЭКО, необходимости соблюдения длительного постельного режима или госпитализации, повлечь существенный эмоцио-

нальный, социальный и экономический ущерб и даже при наиболее тяжелой форме привести к смерти пациента [12, 13]. Считается, что экзогенный или эндогенный ХГЧ отвечает за развитие раннего или позднего СГЯ соответственно [14–16]. Таким образом, репродуктологи постоянно ищут новые подходы использования экзогенного ХГЧ в циклах ЭКО с целью избежать развития СГЯ.

В ранее проведенных исследованиях изучали использование аГнРГ как возможного триггера овуляции, в результате чего снижалась частота развития СГЯ. К сожалению, применение аГнРГ в качестве триггера овуляции было изначально недооценено, так как аГнРГ быстро стал препаратом первого выбора для предотвращения преждевременной лютеинизации фолликулов, а одновременное использование аГнРГ для десенсибилизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и для финального созревания ооцитов не представлялось возможным [17]. В 1990-х годах, когда на рынке был представлен антагонист ГнРГ III поколения для использования в протоколах стимуляции функции яичников, применение аГнРГ в качестве альтернативы ХГЧ для финального созревания ооцитов стало возможным [18, 19].

Препараты аГнРГ были первоначально разработаны с учетом высокого сродства к рецепторам ГнРГ. аГнРГ вытесняет антагонист ГнРГ в гипофизе, активируя рецептор ГнРГ, в результате чего происходит выброс гонадотропина, аналогичный подъему в середине естественного цикла, что влечет за собой выброс эндогенных ЛГ и ФСГ [20].

Хотя индуцированная волна гонадотропинов эффективно стимулирует овуляцию и созревание ооцитов, существуют различия в отношении продолжительности и профиля волны ЛГ в естественном цикле и при замене триггера овуляции [21, 22]. Так, индуцированная волна ЛГ состоит из короткого восходящего колена (около 4 ч) и длинного нисходящего колена (около 20 ч), в целом составляет 24–36 ч. В отличие от индуцированного цикла естественный цикл характеризуется 3 фазами: восходящим коленом продолжительностью 14 ч, плато – 14 ч и нисходящим коленом – 20 ч, в общей сложности 48 ч [23]. Таким образом, общее количество гонадотропинов, выделяемых при введении аГнРГ в качестве триггера овуляции, значительно ниже по сравнению с естественным циклом, и это играет ключевую роль в снижении риска развития СГЯ.

Однако возможным преимуществом введения аГнРГ как триггера овуляции является одновременная индукция волны ФСГ, сравнимой с таковой в естественном цикле. Роль волны ФСГ в середине естественного цикла до конца не изучена, но было показано, что ФСГ индуцирует образование рецепторов к ЛГ в гранулезных клетках, таким образом оптимизируя функцию желтого тела. Кроме того, ФСГ способствует созреванию ооцитов, т.е. возобновлению мейоза [24, 25] и роста кумулюсных клеток [26, 27]. ФСГ также играет определенную роль в поддержании щелевых контактов, открытых между ооцитами и кумулюсными клетками и, таким образом, может иметь важное значение в сигнальных путях [28–30]. ФСГ стимулирует деятельность активатора плазминогена в гранулезных клетках, что приводит к выработке плазмина в фолликулярной жидкости [26]. Плазмин, в свою очередь, генерирует активную коллагеназу, которая разрушает стенку фолликулов [30, 31]. Рост и распространение кумулюсных клеток позволяет комплексу ооцит–кумуляус отделяться от фолликулярной стенки до овуляции. Несколько исследований также сообщают о получении более зрелых ооцитов после введения аГнРГ в качестве триггера овуляции, что возможно вследствие более физиологического выброса гонадотропинов [32, 33].

Несмотря на потенциальные преимущества в использовании аГнРГ для финального созревания ооцитов, в ранее проведенных исследованиях сообщалось о плохом клиническом исходе с низким уровнем имплантации, низким уровне наступления клинической беременности и чрезвычайно высокой частоте ранней потери беременности [33, 34]. После результатов первых рандомизированных контролируемых исследований, направленных на сравнение аГнРГ с ХГЧ [35], было высказано предположение о том, что

низкая эффективность программ ЭКО после введения аГнРГ для финального созревания ооцитов может быть связана с негативным влиянием на качество получаемых ооцитов вследствие недостаточности индуцированной ЛГ волны. Однако в исследовании RNumaidan и соавт. (2005 г.) после применения аГнРГ в качестве триггера овуляции было получено значительно больше зрелых ооцитов (16%) [33]. В исследованиях донор–реципиент, где доноры получали аГнРГ как триггер овуляции, показано отсутствие негативного влияния замены триггера на эмбриологический этап ЭКО, что подтверждают высокая частота наступления беременности и низкая частота репродуктивных потерь у пациентов. В программах донор–реципиент с использованием аГнРГ не было зарегистрировано ни одного случая СГЯ, и частота наступления беременности сопоставима с таковой при введении ХГЧ [36, 37].

Затем при анализе неудовлетворительных результатов применения аГнРГ в качестве триггера овуляции в программах ЭКО/ИКСИ внимание было направлено на недостаточность лютеиновой фазы после замены триггера овуляции [33, 35]. Недостаточность лютеиновой фазы после замены триггера овуляции связана со снижением функции желтого тела, а также состоянием эндометрия [38]. ЛГ в лютеиновую фазу играет важную роль и поддерживает функцию желтого тела [39]. Кроме того, ЛГ также отвечает за регуляцию факторов роста, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста А и фактор роста фибробластов [40, 41], которые играют активную роль в ангиогенезе желтого тела [42, 43]. Также ЛГ стимулирует цитокины, участвующие в имплантации [44] через рецепторы ЛГ в эндометрии [45].

Таким образом, совокупный эффект стимуляции функции яичников и введения аГнРГ в качестве триггера овуляции резко снижает эндогенную концентрацию ЛГ в раннюю лютеиновую фазу [46, 47], что требует модификации стандартной поддержки лютеиновой фазы для улучшения репродуктивного исхода [48]. Также желтое тело является основным источником ингибинов А и про-альфа С в лютеиновой фазе [49] и ранних сроках беременности [50]. Было показано, что фетоплацентарной системой в ранние сроки беременности продуцируется только ингибин А [51]. аГнРГ как триггер овуляции резко снижает уровни указанных маркеров по сравнению с ХГЧ, и частота наступления беременности не коррелирует с повышением уровней маркеров в позднюю лютеиновую фазу. Отсюда был сделан вывод, что в результате использования аГнРГ в качестве триггера овуляции происходит полный лютеолиз желтого тела [52]. Помимо этого при наступлении беременности эндогенный ХГЧ, продуцируемый эмбрионом в период имплантации, не может поддерживать функцию желтого тела. Это требует модификации стандартной поддержки лютеиновой фазы, используемой в настоящее время после применения ХГЧ в качестве триггера овуляции, чтобы обеспечить хороший репродуктивный результат. Уровень гормонов в лютеиновую фазу может быть поддержан с помощью дополнительного введения гормональных препаратов или посредством стимуляции желтого тела.

Проблемы недостаточности лютеиновой фазы привели исследователей к необходимости сегментации лечебного цикла после применения аГнРГ в качестве триггера овуляции, т.е. тотальной заморозки всех эмбрионов, а затем переноса размороженных эмбрионов (сегментации) в последующих лечебных циклах [53]. Другим подходом к обеспечению эффективности переноса эмбрионов при замене триггера является восстановление недостаточности лютеиновой фазы при замене триггера. С течением времени усовершенствовалась тактика поддержки лютеиновой фазы. В день трансвагинальной пункции яичников пациенткам производится введение 1500 МЕ ХГЧ в дополнение к стандартной поддержке лютеиновой фазы микронизированным прогестероном и эстрадиолом [54, 55]. Тем самым дополнительное введение ХГЧ позволяет успешно поддерживать лютеиновую фазу индуцированного цикла, что привело к улучшению репродуктивных исходов.

В 2013 г. RNumaidan и соавт. провели двойное проспективное многоцентровое рандомизированное исследование, направленное на исследование замены триггера ову-

ляции как у пациенток с нормальным ответом яичников, так и у женщин с высоким риском развития СГЯ [56]. По результатам его исследования у пациенток с высоким риском развития СГЯ (15–25 фолликулов) не наблюдалось ни одного случая СГЯ в группе с заменой триггера овуляции и введением ХГЧ в дозе 1500 МЕ в день трансвагинальной пункции. Частота развития СГЯ в группе с использованием ХГЧ составила 3,4%. В то же время в группе женщин с низким риском развития СГЯ (14 фолликулов и менее) с использованием аГнРГ и двух болюсов ХГЧ 1500 МЕ наблюдалось два случая развития позднего СГЯ, в то время как не отмечалось ни одного случая СГЯ в группе с использованием только ХГЧ.

Возможным вариантом поддержки лютеиновой фазы является использование двойного триггера овуляции. Это модификация, при которой производится одномоментное введение аГнРГ и ХГЧ в дозе 1500 МЕ в день введения триггера овуляции [47]. В то время как введение аГнРГ вызывает эндогенный всплеск ЛГ и ФСГ, низкая доза ХГЧ заменяет действие ЛГ ранней лютеиновой фазы, поддерживая процесс имплантации и функции желтого тела. Протокол с использованием двойного триггера, как правило, проводится с последующим введением препаратов эстрадиола и прогестерона.

Таким образом, введение ХГЧ в день назначения триггера овуляции (двойного триггера) или после трансвагинальной пункции яичников позволяет поддерживать лютеиновую фазу при замене триггера, в результате чего репродуктивные исходы сопоставимы с таковыми при применении ХГЧ как триггера овуляции. В то же время частота развития СГЯ уменьшается даже у пациентов с высоким риском его развития.

В Кохрановском обзоре 2014 г. M.Youssef и соавт. [57] была проанализирована частота развития СГЯ и ранних репродуктивных потерь в 17 рандомизированных контролируемых исследованиях (n=1847), из которых 4 исследования проводились в программах донор–реципиент. Не было обнаружено существенной разницы в частоте развития СГЯ при использовании аГнРГ и ХГЧ среди пациенток с низким риском развития СГЯ (отношение шансов 0,79). Тем временем наблюдалась достоверная разница среди пациенток с высоким риском развития СГЯ (отношение шансов 0,06). Также отмечается, что частота ранних репродуктивных потерь выше при замене триггера на аГнРГ (отношение шансов 1,74).

Хотя оптимальный вариант поддержки лютеиновой фазы после применения аГнРГ в качестве триггера овуляции еще изучается, настало время поставить под сомнение концепцию рутинного использования ХГЧ как триггера. В заключение отметим, что применение аГнРГ в качестве триггера овуляции может быть реальной альтернативой использованию препаратов ХГЧ. аГнРГ безопаснее и имеет несколько физиологических преимуществ по сравнению с ХГЧ: фактическая ликвидация СГЯ, уменьшение объема яичников после стимуляции суперовуляции, ведущее к уменьшению вздутия живота и боли. Кроме того, аГнРГ как триггер овуляции следует рассматривать более приоритетным в случаях у пациенток с множественными неэффективными попытками ЭКО в анамнезе, при синдроме «пустого фолликула» и многократном получении незрелых ооцитов в программах ЭКО. Данному контингенту пациенток для окончательного созревания ооцитов необходим всплеск ФСГ в дополнение к выбросу ЛГ.

Литература/References

1. Ascoli M, Fanelli F, Segaloff DL. The lutropin/choriogonadotropin receptor, a 2002 perspective. *Endocr Rev* 2002; 23: 141–74.
2. Kessler MJ, Reddy MS, Shah RH, Babl OP. Structures of N-glycosidic carbohydrate units of human chorionic gonadotropins. *J Biochem* 1979; 254: 7901–8.
3. Itskovitz J, Boldes R, Levron J et al. Induction of preovulatory luteinizing hormone surge and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome by gonadotropin-releasing hormone agonists. *Fertil Steril* 1991; 56 (2): 213–20.
4. Hoff JD, Quigley ME, Yen SS. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 792–6.

5. Fauser BC, Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal consequences. *Trends Endocrinol Metab*. 2003; 4: 236–42.
6. McElbinney B, Ardill J, Caldwell C et al. Ovarian hyperstimulation syndrome and assisted reproductive technologies: why some and not others? *Hum Reprod* 2002; 17 (6): 1548–53.
7. Мартазанова БА, Вторушина ВВ, Ипен СМ. и др. Содержание ангиогенных факторов и интерлейкина-8 в сыворотке крови и фолликулярной жидкости пациенток с высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников при замене триггера овуляции. *Акушерство и гинекология*. 2015; 1: 58–65. / Martazanova BA, Vtorushina VV, Ipen SM. et al. Soderzhanie angiogennykh faktorov i interleikina-8 v syvorotke krvi i follikuliarnoi zhidkosti patsientok s vysokim riskom razvitiia sindroma giperstimulatsii iaichnikov pri zamene triggera ovuliatcii. *2015; 1: 58–65. [in Russian]*
8. Chen SU, Chou CH, Lin CW et al. Signal mechanisms of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in ovarian hyperstimulation syndrome: dopamine targets their common pathways. *Hum Reprod* 2010; 25 (3): 757–67.
9. Castillo JC, Humaidan P, Bernabeu R. Pharmaceutical options for triggering of final oocyte maturation in ART. *BioMed Res Int* 2014; article ID 580171.
10. Кулаков В.И., Калинина ЕА, Корнеева ИЕ. и др. Лечение синдрома гиперстимуляции яичников, как осложнение программы ЭКО и ПЭ. В кн.: *Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении женского и мужского бесплодия. Под ред. В.И.Кулакова. М., 2005. / Kulakov VI, Kalinina EA, Korneeva IE. et al. Lechenie sindroma giperstimulatsii iaichnikov, kak oslozhenie programmy EKO i PE. V kn.: Lechenie zhen'skogo i muzh'skogo besplodiia. Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii v lechenii zhen'skogo i muzh'skogo besplodiia. Pod red. VI.Kulakova. M., 2005. [in Russian]*
11. Mocanu E, Redmond M L, Hennelly B et al. 2007 Odds of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)-time for reassessment. *Human Fertility* 10,175-181.
12. Delvigne A, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reproduction Update* 2003;9:77–96.
13. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D et al. The use of gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril* 2008; 89 (1): 84–91. DOI: :10.1016/j.fertnstert.2007.02.002
14. Al-Shawaf T, Grudzinskas JG. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003; 17: 249–61.
15. Mathur RS Akande AV, Keay SD et al. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 901–7.
16. Корнеева ИЕ, Иванова АВ, Баркалина НВ. Синдром гиперстимуляции яичников: профилактика, диагностика, лечение (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2004; 10 (1): 43–50. / Korneeva IE, Ivanova AV, Barkalina NV. Sindrom giperstimulatsii iaichnikov: profilaktika, diagnostika, lechenie (obzor literatury). *Problemy reproduktivnoi. 2004; 10 (1): 43–50. [in Russian]*
17. Назаренко ТА. Стимуляция функции яичников. М., 2009. / Nazarenko TA. Stimulatsiia funktsii iaichnikov. M., 2009. [in Russian]
18. Diedich C, Santos E. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 1994; 9 (5): bb 788–91.
19. Albano C, Smitz J, Camus M et al. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1997; 67 (5): 917–22.
20. Gordon K, Williams RF, Danforth DR, Hodgen GD. The combined use of GnRH antagonists with gonadotropins or pulsatile GnRH in ovulation induction. In: Bouchard P, Caraty A, Coelingh-Bennink HJT, Paulou SN (eds). *GnRH-Analogs, Gonadotropins and Gonadal Peptides*. London: Parthenon Publishing Group, 1993.
21. Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper RF. Use of GnRH agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 918–22.
22. Itskovitz J, Boldes R, Levron J et al. Induction of preovulatory luteinizing hormone surge and prevention of ovarian hyperstimulation synd-

- rome by gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1991; 56: 213–20.
23. Hoff JD, Quigley ME, Yen SS. Hormonal dynamics at mid cycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 792–6.
 24. Zelinski-Wooten MB, Huubinson JS, Hess DL et al. Follicle stimulating hormone alone supports follicle growth and oocyte development in gonadotropin releasing hormone antagonist-treated monkeys. *Hum Reprod* 1995; 10: 1658–66.
 25. Yding Anderson C, Leonardsen L, Ulloa-Aguirre A et al. FSH-induced resumption of meiosis in mouse oocytes: effect of different isoforms. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 726–31.
 26. Stickland S, Beer WH. Studies on the role of plasminogen activator in ovulation. In vitro response of granulosa cells to gonadotropins, cyclic nucleotides and prostaglandins. *J Biol Chem* 1976; 251: 5694–702.
 27. Eppig JJ. FSH stimulates hyaluronic acid synthesis by oocyte-cumulus cell complexes from mouse preovulatory follicles. *Nature* 1979; 281: 483–4.
 28. Atef A, Francois P, Christian V, Marc-Andre S. The potential role of gap junction communication between cumulus cells and bovine oocytes during in vitro maturation. *Mol Reprod Dev* 2005; 71 (3): 358–67.
 29. Godard NM, Pukazhenthi BS, Wildt DT, Comizzoli P. Paracrine factors from cumulus-enclosed oocytes ensure the successful maturation and fertilization in vitro of denuded oocytes in the cat model. *Fertil Steril* 2009; 91 (Suppl. 5): 2051–60.
 30. Lamb JD, McCulloch C, Jalalian L et al. Follicle stimulating hormone administered at the time of human chorionic gonadotropin trigger improves oocyte developmental competence in in vitro fertilization cycles: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2011; 95: 1655–60.
 31. D'Alessandris C, Canipari R, Di Giacomo M et al. Control of mouse cumulus cell-oocyte complex integrity before and after ovulation: plasminogen activator synthesis and matrix degradation. *Endocrinology* 2001; 142: 3033–40.
 32. Oktay K, Turkcuoglu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online* 2010; 20: 783–8.
 33. Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L et al. GnRH agonist (buserelin) or HCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2005; 20: 1213–20.
 34. Fauser BC, de Jong D, Olivennes F et al. Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 709–15.
 35. Kolibianakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer A et al. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2005; 20: 2887–92.
 36. Galindo A, Bodri D, Jose Guillen J et al. Triggering with HCG or GnRH agonist in GnRH antagonist treated oocyte donation cycles: a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 60–6.
 37. Melo M, Busso CE, Bellver J et al. GnRH agonist versus recombinant HCG in an oocyte donation programme: a randomized, prospective, controlled, assessor-blind study. *Reprod Biomed Online* 2009; 19: 486–92.
 38. Pirard C, Donnez J, Loumaye E. GnRH agonist as luteal phase support in assisted reproduction technique cycles: results of a pilot study. *Hum Reprod* 2006; 21: 1894–900.
 39. Casper RF, Yen SS. Induction of luteolysis in the human with a long-acting analog of luteinizing hormone-releasing factor. *Science* 1979; 205: 408–10.
 40. Sugino N, Kaskida S, Takiguchi S et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in the human corpus luteum during the menstrual cycle and in early pregnancy. *J Clin Endocrinol* 2000; 85: 3919–24.
 41. Wang TH, Hornig SG, Chang CL et al. Human chorionic gonadotropin-induced hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3300–8.
 42. Robinson RS, Nicklin LT, Hammond AJ et al. Fibroblast growth factor 2 is more dynamic than vascular endothelial growth factor A during the follicle-luteal transition in the cow. *Biol Reprod* 2007; 77: 28–36.
 43. Berisba B, Steffl M, Amselgruber W, Schams D. Changes in fibroblast growth factor 2 and its receptors in bovine follicles before and after GnRH application and after ovulation. *Reproduction* 2006; 131: 319–29.
 44. Licht P, Russu V, Wildt L. On the role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the embryo-endometrial microenvironment: implications for differentiation and implantation. *Semin Reprod Med* 2001; 19: 37–47.
 45. Rao CV. Multiple novel roles of luteinizing hormone. *Fertil Steril* 2001; 76: 1097–100.
 46. Humaidan P. Luteal phase rescue in high-risk OHSS patients by GnRHa triggering in combination with low-dose HCG: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2009; 18: 630–4.
 47. Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Westergaard LG, Yding Andersen C. 1500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2010; 93: 847–54.
 48. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a reduced dose of human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation in fresh autologous cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008; 90: 231–3.
 49. Yamoto M, Minami S, Nakano R. Immunohistochemical localization of inhibin subunits in human corpora lutea during menstrual cycle and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 470–7.
 50. Treetampinich C, O'Connor AE, MacLachlan V et al. Maternal serum inhibin A concentrations in early pregnancy after IVF and embryo transfer reflect the corpus luteum contribution and pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2000; 15: 2028–32.
 51. Muttukrishna S, Child TJ, Groome NP, Ledger WL. Source of circulating levels of inhibin A, pro alpha C-containing inhibins and activin A in early pregnancy. *Hum Reprod* 1997; 12: 1089–93.
 52. Nevo O, Eldar-Geva T, Kol S, Itskovitz-Eldor J. Lower levels of inhibin A and pro-alphaC during the luteal phase after triggering oocyte maturation with a gonadotropin-releasing hormone agonist versus human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2003; 79: 1123–8.
 53. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod* 2011; 26: 2593–7.
 54. Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Yding Andersen C. Rescue of corpus luteum function with peri-ovulatory HCG supplementation in IVF/ICSI GnRH antagonist cycles in which ovulation was triggered with a GnRH agonist: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 173–8.
 55. Humaidan P. Luteal phase rescue in high-risk OHSS patients by GnRHa triggering in combination with low-dose HCG: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2009; 18: 630–4.
 56. Humaidan P, Polyzos NP, Alsbjerg B et al. GnRHa trigger and individualized luteal phase bCG support according to ovarian response to stimulation: two prospective randomized controlled multi-centre studies in IVF patients. *Hum Reprod* 2013; 28 (9): 2511–21.
 57. Youssef MA, 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; 10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ипен Снеха Мари – аспирант каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: dr.snehaepen@gmail.com

Мишневская Нонна Годовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. 1-го гинекологического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: nondoc555@mail.ru

Мартазанова Белла Арсамаковна – аспирант ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: bellamart88@mail.ru

Донцова Татьяна Владимировна – клин. ординатор ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: dr.dontsova@gmail.com

Павлович Станислав Владиславович – канд. мед. наук, доц., врач высшей категории, ученый секретарь ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова, проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: stpavlovich@mail.ru