

# Стимуляция овуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старше 40 лет (обзор литературы)

Д.А.Кулешова<sup>✉1</sup>, Н.Ю.Мелехова<sup>1,2</sup>, Т.А.Густоварова<sup>3</sup>, А.Л.Чернякова<sup>1</sup>, О.А.Груздова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ООО «Медицинский центр "Гинея"». 214000, Россия, Смоленск, ул. Пржевальского, д. 6/25;

<sup>2</sup>ЧУ ДПО «Институт последипломного медицинского образования». 214018, Россия, Смоленск, ул. Кирова, д. 57;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28;

<sup>4</sup>ГАУЗ «Брянский областной центр охраны здоровья семьи и репродукции». 241050, Россия, Брянск, ул. Фокина, д. 8

В статье представлены современные литературные данные о стимуляции овуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старше 40 лет, преимущества и недостатки общепринятых схем овариальной индукции, клиническая и экономическая эффективность применения корифоллитропина-α для фолликулогенеза.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, стимуляция овуляции, возраст, корифоллитропин-α.

✉ darja-gruzdova@rambler.ru

**Для цитирования:** Кулешова Д.А., Мелехова Н.Ю., Густоварова Т.А. и др. Стимуляция овуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старше 40 лет (обзор литературы). Гинекология. 2017; 19 (6): 46-50. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.6.46-50

## Stimulation of ovulation in program of auxiliary reproductive technologies in women over 40 years (review of literature)

D.A.Kuleshova<sup>✉1</sup>, N.Yu.Melekhova<sup>1,2</sup>, T.A.Gustovarov<sup>3</sup>, A.L.Chernyakova<sup>1</sup>, O.A.Gruzdova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medical Center "Ginea". 214000, Russian Federation, Smolensk, ul. Przheval'skogo, d. 6/25;

<sup>2</sup>Institute of Postgraduate Medical Education. 214018, Russian Federation, Smolensk, ul. Kirova, d. 57;

<sup>3</sup>Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russian Federation, Smolensk, ul. Krupskoj, d. 28;

<sup>4</sup>Bryansk Regional Center for Family Health and Reproduction. 241050, Russian Federation, Briansk, ul. Fokina, d. 8

The article presents modern literature data on the stimulation of ovulation in programs of assisted reproductive technologies in women over 40, the advantages and disadvantages of conventional ovarian induction schemes, the clinical and economic effectiveness of the use of coryphollitropine-α for folliculogenesis.

**Key words:** assisted reproductive technologies, ovulation stimulation, age, coryphollitropin-α.

✉ darja-gruzdova@rambler.ru

**For citation:** Kuleshova D.A., Melekhova N.Yu., Gustovarov T.A. et al. Stimulation of ovulation in program of auxiliary reproductive technologies in women over 40 years (review of literature). Gynecology. 2017; 19 (6): 46-50. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.6.46-50

Стимуляция овуляции (СО) с целью получения оптимального числа ооцитов и эмбрионов и, следовательно, повышения вероятности зачатия является важнейшим этапом программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). При этом индукция суперовуляции в программах ВРТ невозможна без препаратов гонадотропинов. До 1960-х годов лечение бесплодия оставалось малоэффективным и эмпирическим. Были попытки использования препаратов животного происхождения, а также выделения гонадотропинов из гипофиза погибших людей, не приведшие к значительным положительным результатам. Ситуация в корне изменилась после того, как был предложен новый источник получения гликопротеинов – моча женщин, находящихся в менопаузе, и был выделен препарат, получивший название человеческого менопаузального гонадотропина. В 1962 г. группа ученых под руководством В.Lunenfeld доложила о получении трех беременностей в ходе стимуляции фолликулогенеза препаратом человеческого менопаузального гонадотропина. Однако методика сбора мочи и опасность наличия вредных биологических примесей в данных препаратах способствовали дальнейшему поиску более безопасных субстанций без потери эффективности. В 1990-х годах была предложена технология рекомбинации ДНК для синтеза гонадотропинов, и с тех пор репродуктологи отдают предпочтение именно рекомбинантным формам. В наши дни новые технологии позволили перейти от лиофилизированных к готовым препаратам с длительным сроком хранения. Кроме того, ведутся разработки удобных и безопасных шприц-ручек, позволяющих пациентке вводить препарат самостоятельно в амбулаторных условиях. Также в течение последних 5 лет активно

используется корифоллитропин-α – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) пролонгированного действия.

Известным является тот факт, что количество ампул гонадотропинов, необходимых для адекватного ответа яичников при индукции овуляции у пациенток старше 40 лет, значительно больше в сравнении с женщинами активного репродуктивного возраста. Высокая доза гонадотропинов обусловлена необходимостью преодоления возрастающего базального уровня ФСГ, возникающего в процессе естественного старения репродуктивной системы и определяющего овуляцию лидирующего фолликула в неиндуцированном цикле. Преодоление этого уровня ФСГ позволяет набрать пул примордиальных фолликулов, которые при поддержке высокими дозами гонадотропинов смогут достигнуть преовуляторного состояния [1].

Однако большие дозы лекарственных препаратов увеличивают медикаментозную нагрузку на пациентку, ухудшают переносимость цикла стимуляции и повышают экономические затраты на проведение программы ВРТ. Кроме того, высокий риск бедного ответа яичников на индукцию овуляции у женщин старше 38 лет оказывает выраженный негативный эффект на частоту наступления беременности [2]. В связи с чем поиск и подбор наиболее эффективного и экономически выгодного протокола для женщин данной возрастной группы является острой проблемой современной репродуктологии.

Наиболее распространенными протоколами стимуляции яичников у пациенток старше 40 лет являются следующие:

- длинный протокол с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ);

- короткий протокол с аГнРГ;
- протокол с антагонистами ГнРГ (антГнРГ).

Механизм действия аГнРГ складывается из двух этапов: в начале введения происходит усиление секреции ФСГ в 2 раза, лютеинизирующего гормона (ЛГ) в 4 раза по принципу прямой связи, что ведет к стимуляции яичников, образованию фолликулярных кист в них, повышению концентрации эстрадиола ( $E_2$ ). Далее наступает период десенситизации, сопровождающийся выраженным снижением уровня  $E_2$  в крови. Это явление обусловлено «оккупацией» агонистами рецепторов, что, в свою очередь, приводит к отсутствию действия на этот рецептор эндогенных ГнРГ и падению секреции ЛГ и ФСГ гипофизом [3]. Блокирование преждевременного пика ЛГ аГнРГ в протоколах овариальной стимуляции защищает зреющие фолликулы от несвоевременной овуляции. Скорость восстановления функциональной активности репродуктивной системы после окончания действия аГнРГ зависит от индивидуальной чувствительности, возраста, анамнеза женщины, формы введения препарата. За счет своей способности защищать фолликулы от возможных «паразитарных» выбросов ЛГ и улучшать ответ яичников в I фазу действия данные лекарственные средства прочно вошли в арсенал врачей-репродуктологов.

В программах ВРТ аГнРГ наиболее часто используются в длинном и коротком протоколах. В первом аГнРГ назначают в середине лютеиновой фазы цикла, предшествующего циклу стимуляции. Благодаря разработке данной схемы существенно снизилась частота неудач, вызванных преждевременным пиком эндогенного ЛГ и связанным с ним отсутствием возможности произвести аспирацию ооцитов. Использование длинного протокола позволяет получить большое число зрелых ооцитов и добиться высокой частоты наступления беременности в циклах ВРТ, обеспечивает управляемость индуцированного цикла [4, 5]. В последнее время данная схема индукции суперовуляции все реже применяется в клинической практике. Это связано с такими особенностями длинного протокола, как большая продолжительность цикла СО и общая стоимость лечения, высокая частота развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

Пациенткам старше 40 лет ввиду снижения овариального резерва и риска бедного ответа яичников все чаще рекомендуют использовать короткий протокол с аГнРГ, что позволит усилить ответ яичников в первые дни применения препарата и избежать недостатков использования длинной схемы. В данной методике стимуляции овуляции введение аналога ГнРГ начинается в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла одновременно с введением гонадотропинов. По данным Кохрановского обзора 37 рандомизированных клинических исследований (3872 женщины), проведенного С.Siristatidis и соавт. (2015 г.), достоверных различий в частоте живорождения и прогрессирующих беременностей в программах ВРТ с использованием аГнРГ в коротком и длинном протоколах выявлено не было [6]. Однако в литературе нет единого мнения о том, какая схема назначения аГнРГ является более эффективной для женщин 40 лет и старше.

Возможность применения короткого и длинного протоколов с аГнРГ у пациенток 40 лет и старше оценивалась в исследовании M.Sbracia и соавт. (2005 г.) [7]. Было выявлено, что длинная схема с аГнРГ у данной возрастной группы является более предпочтительной, так как позволяет получить большее число ооцитов, эмбрионов и процент наступления беременностей в сравнении с короткой. Более эффективным длинный протокол с агонистами считают и H.Youssef и соавт. (2008 г.) на основании данных, полученных ими при анализе 531 цикла ВРТ у женщин старше 40 лет [8]. Частота наступления беременности составила 26,6% против 10,2% у пациенток в коротком протоколе ( $p < 0,001$ ), однако было замечено, что стоимость лекарственного обеспечения цикла стимуляции была достоверно ниже при использовании короткой схемы.

Противоположные результаты получены в работе M.Kdous и соавт. (2014 г.) у пациенток старше 38 лет, для СО которых применялись короткий и длинный прото-

колы с агонистами [9]. В ходе данного исследования было зафиксировано, что число полученных ооцитов, эмбрионов хорошего качества было достоверно больше при использовании короткого протокола с аГнРГ, а дозы гонадотропинов – меньше. По частоте наступления беременностей и частоте живорождения достоверных различий выявлено не было.

АнтГнРГ по своему механизму действия существенно отличаются от аГнРГ тем, что вызывают немедленное подавление функции гипоталамо-гипофизарной системы, благодаря чему не происходит истощения рецепторов гипоталамуса [3]. Они конкурентно блокируют рецепторы ГнРГ и приводят к быстрому снижению уровня эндогенных ФСГ и ЛГ. Функциональная активность гипофиза восстанавливается сразу после отмены препарата. В циклах индукции овуляции антагонисты чаще назначаются в «гибком» режиме, при достижении лидирующим фолликулом диаметра 14 мм с целью уберечь растущие фолликулы от неблагоприятного воздействия возможных спонтанных пиков ЛГ. При этом отсутствуют побочные эффекты, характерные для аГнРГ, связанные с гипэстрогенией, которая вызвана подавлением гормонопродуцирующей функции гипофиза. Также уменьшаются продолжительность цикла стимуляции и суммарная доза гонадотропинов.

На сегодняшний день отсутствует четкое мнение по поводу различий в частоте наступления беременности в зависимости от использования протоколов с аГнРГ и антГнРГ. Согласно данным Кохрановского обзора H.Ai-Inany и соавт., опубликованного в 2007 г., при применении антагонистов наблюдаются получение меньшего числа ооцитов, эмбрионов, более низкая частота наступления беременности и живорождений [10]. Напротив, в метаанализе J.Xiao (2014 г.) и соавт. выявлено отсутствие статистически значимых различий по частоте наступления беременности между агонистами и антагонистами в программах ВРТ [11]. В 2016 г. был опубликован систематический обзор 73 рандомизированных клинических исследований с участием 12 212 пациенток, продемонстрировавший существенное сокращение случаев развития СГЯ при применении протокола с антагонистами при отсутствии снижения вероятности живорождения в сравнении с длинной схемой с аГнРГ [12].

В метаанализе 14 рандомизированных клинических исследований, проведенных у пациенток старшей возрастной группы, было выявлено, что преимуществом протокола с антГнРГ является меньшая длительность цикла стимуляции при отсутствии статистически значимых различий по числу полученных зрелых ооцитов и частоте наступления беременности [13].

Другие данные были получены M.Sbracia и соавт. (2009 г.) в ходе исследования с участием 564 пациенток старше 40 лет [14]. Было зафиксировано, что при использовании длинного протокола с аГнРГ число полученных ооцитов и частота наступления беременности были достоверно больше.

В 2016 г. опубликована работа итальянских исследовательниц, посвященная изучению СО по трем схемам: короткий протокол с аГнРГ, протокол с антГнРГ и модифицированный протокол с антагонистами и кломифена цитратом. Одним из критериев включения в исследование был возраст 40 лет и старше [15]. Сделан вывод, что частота наступления беременностей (29,3, 14,1 и 5,9% соответственно) была статистически значимо выше при использовании первой схемы, так же, как и изучаемые параметры – число зрелых ооцитов, уровень  $E_2$  и толщина эндометрия. Исследователи отмечают, что при применении протокола с аГнРГ стоимость программы ВРТ в пересчете на каждого рожденного ребенка была ниже. В ряде работ также было доказано, что у исследуемых 40 лет и старше применение короткого протокола с агонистами обеспечивает получение большего количества зрелых ооцитов, эмбрионов хорошего качества и высокую частоту имплантации [16, 17].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что вопрос выбора аГнРГ и антГнРГ для стимуляции овуляции у пациенток 40 лет и старше остается актуальным и дискуссионным.

## Применение корифоллитропина-α в протоколах овариальной стимуляции у пациенток старше 40 лет

Важнейшим этапом стимуляции овуляции является поддержание роста и созревания фолликулов, для чего используются гонадотропины. Помимо широко известных препаратов человеческого менопаузального гонадотропина, рекомбинантного ФСГ (рФСГ) и ЛГ в течение последних 5 лет применяют корифоллитропин-α – препарат с пролонгированной ФСГ-активностью. Корифоллитропин-α представляет собой синтетическую молекулу ФСГ, состоящую из α-субъединицы и гибридной β-субъединицы, созданной посредством объединения β-субъединицы ФСГ с карбокситерминальным пептидом β-субъединицы хорионического гонадотропина человека. Рекомбинантный белок, полученный в результате такого синтеза, имеет более длительный период полувыведения (69 ч) и усиленную биологическую активность в сравнении с эндогенным ФСГ [18, 19]. У женщин в рамках программ ВРТ однократное инъекционное введение препарата позволяет запустить и поддерживать процесс роста и созревания нескольких фолликулов в течение одной недели, заменяя первые 7 дней инъекций ежедневных гонадотропинов, в результате чего значительно уменьшается число инъекций, необходимых для проведения одного лечебного цикла экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [20–25].

Многие зарубежные авторы указывают, что использование протоколов с пролонгированной формой ФСГ по исходам программ ВРТ не уступает традиционной ежедневной форме рФСГ [26–29]. По данным метаанализа S.Fensore и соавт. (2015 г.), включавшего 7 рандомизированных контролируемых исследований с участием 3926 пациенток, не было выявлено статистических различий по показателям частоты живорождения, клинической и прогрессирующей беременности между группами исследуемых, использующих рФСГ и корифоллитропин-α в протоколе с анТГнРГ [30]. Однако было выявлено увеличение числа полученных зрелых ооцитов в когорте женщин, получавших пролонгированную форму ФСГ. Также в исследовании В.В.Габараевой и А.С.Калугиной (2015 г.), включавшем 257 протоколов контролируемой овариальной стимуляции у доноров ооцитов, было получено достоверно большее количество ооцитов, находящихся на стадии МП-деления, при использовании корифоллитропина-α [31].

Особого внимания заслуживает изучение особенностей применения корифоллитропина-α у пациенток 40 лет и старше. В исследовании H.Selman и соавт. (2016 г.) были включены пациентки старше 40 лет. Всего изучено 85 циклов ВРТ, 42 из них по протоколу с антагонистами и корифоллитропином, 43 – протокол с анТГнРГ и ежедневной формой рФСГ [32]. Достоверных различий между исследуемыми группами по числу полученных ооцит-кумулюсных комплексов ( $3,0 \pm 0,8$  и  $2,7 \pm 0,7$  соответственно), числу эмбрионов ( $1,8 \pm 0,6$  и  $1,7 \pm 0,7$  соответственно) получено не было. Частота наступления беременности была выше у пациенток, получавших корифоллитропин (19,0% против 16,3%;  $p > 0,05$ ). В связи с чем исследователи пришли к выводу, что использование схемы индукции овуляции с пролонгированной формой рФСГ является эффективным для пациенток данной возрастной группы.

В еще одной работе, посвященной изучению применения корифоллитропина-α у женщин 35–42 лет, не было выявлено достоверных различий по частоте клинических беременностей и живорождения в «свежих» и криоциклах при сравнении с пациентками, получавшими ежедневную форму рФСГ [33].

Для оценки эффективности применения корифоллитропина-α среди женщин с прогнозируемым бедным ответом яичников E.Kolibianakis и соавт. (2015 г.) было проведено рандомизированное исследование [34]. В нем приняли участие 79 пациенток в возрасте 40–45 со слабым овариальным ответом в анамнезе; 40 исследуемых были включены в основную группу, СО им проводилась по протоколу с антагонистами и корифоллитропином-α. Контрольную группу составили 39 женщин в коротком протоколе с анТГнРГ и ежедневной формой рФСГ. По результатам проведенного ис-

следования не было выявлено статистически значимых различий в отношении частоты живорождения и количества получаемых ооцит-кумулюсных комплексов.

Описанные работы изучали использование корифоллитропина-α в схемах стимуляции с анТГнРГ. В официальной инструкции препарата указано, что опыт его применения в протоколах с агонистами ограничен ввиду предполагаемого более выраженного овариального ответа и риска развития СГЯ. Однако все исследования современной репродуктологии посвящены дифференцированному подходу и поиску оптимального протокола индивидуально для каждой пациентки, в связи с чем ряд ученых считают возможным использование данного препарата в схемах индукции овуляции в протоколах с анТГнРГ у женщин старшего возраста с предполагаемым бедным овариальным ответом.

В работе, опубликованной H.Fatemi и соавт. (2010 г.), ученые утверждают, что корифоллитропин-α способен поддерживать рост и созревание фолликулов в течение 7 дней стимуляции после гипофизарной супрессии агонистами [35]. Кроме того, пул растущих фолликулов в длинном протоколе с анТГнРГ при применении пролонгированного ФСГ больше по сравнению с ежедневной формой.

Исследователями из Турции в 2016 г. были опубликованы результаты сравнения применения корифоллитропина-α в протоколе с анТГнРГ и длинном протоколе с анТГнРГ в виде депо [36]. Сообщается, что число полученных ооцитов, частота оплодотворения, число переносимых эмбрионов между двумя группами были схожими. Статистически достоверные различия были получены по количеству инъекций лекарственных препаратов в ходе цикла стимуляции ( $5,71 \pm 2,51$  и  $4,46 \pm 1,64$ ;  $p = 0,006$ ). По частоте имплантации и частоте наступления клинической беременности описанные пациентки достоверно не отличались друг от друга.

Заслуживает внимания исследование L.Salgueiro и соавт. (2016 г.), в которое были включены 27 пациенток в возрасте 32–41 год с бедным ответом в предыдущем цикле стимуляции по длинному протоколу с агонистами и рФСГ, которым в исследуемой программе ВРТ СО проводили с использованием корифоллитропина-α [37]. Были получены статистически значимые различия по таким параметрам, как число полученных ооцит-кумулюсных комплексов, процент зрелых ооцитов, число переносимых эмбрионов. Данные показатели, так же как и частота наступления беременности и число прогрессирующих беременностей, были значимо выше в попытке ВРТ с применением корифоллитропина.

Помимо частоты наступления беременности и процента прогрессирующих беременностей важное место в оценке исходов программ ВРТ занимает переносимость цикла ЭКО/интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида. По данным различных зарубежных авторов, причиной отказа от дальнейших попыток использования ВРТ у значительного числа пациенток, не получивших желанную беременность в ходе цикла ЭКО, является психоземotionalный стресс и физический дискомфорт, связанный с необходимостью выполнения назначений врача и процессом инъекционного введения препаратов [38, 39].

Участовавшие в исследовании L. van den Wijngaard и соавт. (2015 г.) 93 женщины указали, что наиболее важным для них при выборе метода ВРТ являлось количество необходимых инъекций [40]. Кроме того, уменьшение числа инъекций оказалось более значимым для большинства пациенток параметром, нежели риск отмены лечебного цикла из-за отсутствия роста фолликулов и риск развития СГЯ.

За счет длительного периода полувыведения (69 ч) корифоллитропин-α заменяет 7 дней инъекций стандартных форм рФСГ. В связи с чем данную схему стимуляции можно считать более удобной и простой для пациенток, что позволит снизить эмоциональный, физический дискомфорт и негативное отношение к необходимости самостоятельного введения лекарственных препаратов, используемых в ходе лечения. Снижение стрессовой нагрузки должно благоприятно отразиться на отношении женщины к проводимой терапии, снизить частоту отказа пациенток от продолжения лечения, что должно положительно сказаться на кумулятивной частоте наступления беременности [26].

Особым вопросом, актуальным для программ ВРТ, является стоимость процедуры. Экономические затраты на проведение цикла ЭКО/интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида значительны, а эффективность, по данным статистики, не превышает 33,1% на одну попытку. Кроме того, расширение показаний для проведения программ ВРТ за счет средств системы обязательного медицинского страхования, согласно приказу № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», с одной стороны, дает шанс на желанную беременность для большего числа женщин, в том числе и для пациенток 40 лет и старше, с другой – требует оптимизации затрат на лечение таких женщин [41]. Экономия финансовых средств, рациональное расходование и перераспределение бюджета позволят обеспечить квалифицированную медицинскую помощью большее число нуждающихся пациенток.

По данным сравнительного фармакоэкономического анализа схем лекарственной индукции суперовуляции, опубликованного И.С.Крысановым и соавт. (2015 г.), СО по протоколу с анГнРГ с применением корифоллитропина-α является более фармакоэкономически обоснованной [42]. Экономия бюджета в случае применения данной схемы составила 8993,5 руб. на один курс овариальной стимуляции.

На основании представленных данных можно сделать вывод о том, что применение корифоллитропина-α в циклах индукции суперовуляции является достойной альтернативой ежедневным формам рФСГ. Однако возможность использования данного лекарственного препарата в протоколах с агонистами и у пациенток старше 40 лет с высоким риском бедного ответа требует проведения дальнейших исследований.

Таким образом, грамотное проведение стимуляции овуляции у пациенток старше 40 лет в программах ВРТ остается актуальной задачей современной репродуктологии. Высокий риск бедного ответа на стимуляцию, вероятность получения ооцитов и эмбрионов плохого качества, большие дозы лекарственных препаратов и финансовые затраты на каждый цикл индукции овуляции требуют повышенного внимания со стороны лечащих врачей и грамотной тактики на каждом этапе работы. Важным моментом является своевременный отказ от попыток добиться беременности с использованием собственных ооцитов женщины и назначение программ ВРТ с донорскими ооцитами данному контингенту пациенток.

#### Литература/References

1. Назаренко Т.А., Мишинева Н.Г. Бесплодие и возраст. М.: МЕДпресс-информ, 2010; с. 208 / Nazarenko T.A., Mishnieva N.G. Besplodie i vozrast. M.: Medpress-inform, 2010; s. 208 [in Russian]
2. Крстич Е.В. Новые подходы к лечению бесплодия с использованием экстракорпорального оплодотворения у женщин позднего репродуктивного возраста. М., 2010; с. 21. / Krstich E.V. Novie podbodi k lecheniyu besplodiya s ispolzovaniem ekstrakorporalnogo oplodotvorenija u zhenicin pozdnego reproduktivnogo vozrasta. M., 2010; s. 21. [in Russian]
3. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. М.: МЕДпресс-информ, 2009. / Nazarenko T.A. Stimulacija funkcii yaicnikov. M.: Medpress-inform, 2009. [in Russian]
4. Orvieto R, Homburg R, Melcer S et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in controlled ovarian hyperstimulation: their role in patients with an unfavorable prognosis a priori. *Fertil Steril* 2010; 91 (2): 1378–80.
5. Reb A, Krey L, Noyes N. Are gonadotropin-releasing hormone agonists losing popularity? *Current trends at a large fertility center. Fertil Steril* 2010; 93 (2): 101–8.
6. Sristatidis C, Gibreel A, Bastos G. Gonadotropin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9 (11).
7. Sbracia M, Farina A, Poverini R et al. Short versus long gonadotropin-releasing hormone analogue suppression protocols for superovulation in patients ≥40 years old undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2005; 84 (3): 644–8.
8. Youssef H, Deeb W, Shawkly O et al. GnRH agonist long protocol versus short protocol in women 40 years or more undergoing ICSI: a multicenter study. *Middle East Fertil Soc J* 2008; 13 (3): 63–7.
9. Kdous M, Elabed M, Zbioua F. Short vs long agonist protocols in poor responders undergoing IVF. *Tunisie Medicale* 2014; 92 (10): 604–9.
10. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review. *Reprod Biomed Online* 2007; 14 (5): 640–9.
11. Xiao J. 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.
12. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 29 (4).
13. Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 2011; 26 (10): 2742–9.
14. Sbracia M, Colabianchi J, Giallonardo A et al. Cetorelix protocol versus gonadotropin-releasing hormone analog suppression long protocol for superovulation in intracytoplasmic sperm injection patients older than 40. *Fertil Steril* 2009; 91 (5): 1842–7.
15. Schimberni M, Ciardo F, Schimberni M et al. Short gonadotropin-releasing hormone agonist versus flexible antagonist versus clomiphene citrate regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 4354–61.
16. Ozcan-Cenksoy P, Ficiocioglu C, Kizilkale O et al. The comparison of the effect of microdose GnRH-a flare up, GnRH antagonist/aromatase inhibitor letrozole and GnRH antagonist/clomiphene citrate protocols on IVF outcomes in poor responder patients. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 485–9.
17. Demiroglu A, Gurgan T. Comparison of microdose flare-up and antagonist multiple-dose protocols for poor-responder patients: a randomized study. *Fertil Steril* 2009; 92: 481–5.
18. ELONVA™ (corifollitropin alfa) summary of product characteristics. N.V. Organon, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, 2010.
19. PUREGON™ (rFSH) summary of product characteristics. N.V. Organon, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, 2010.
20. Fauser BC, Mannaerts BM, Devroey P et al. Advances in recombinant DNA technology: corifollitropin alfa, a hybrid molecule with sustained follicle-stimulating activity and reduced injection frequency. *Hum Reprod Update* 2009; 15 (3): 309–21.
21. Ledger WL, Fauser BC, Devroey P et al. Corifollitropin alfa doses based on body weight: clinical overview of drug exposure and ovarian response. *Reprod Biomed Online* 2011; 23 (2): 150–9.
22. Loutradis D, Vlismas A, Drakakis P et al. Corifollitropin alfa: a novel long-acting recombinant follicle-stimulating hormone agonist for controlled ovarian stimulation. *Womens Health (Lond Engl)* 2010; 6: 655–64.
23. Seyhan A, Ata B. The role of corifollitropin alfa in controlled ovarian stimulation for IVF in combination with GnRH antagonist. *Int J Womens Health* 2011; 3: 243–55.
24. Van Schanke A, van de Wetering-Krebbers SF, Bos E. et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of corifollitropin alfa, a recombinant hormone with a sustained follicle-stimulating activity. *Pharmacology* 2010; 85: 77–87.
25. Verbost P, Sloot WN, Rose UM et al. Pharmacologic profiling of corifollitropin alfa, the first developed sustained follicle stimulant. *Eur J Pharmacol* 2011; 651: 227–33.
26. Аблиева Э.Ш., Бендусов И.А. Корифоллитропин альфа. Эффективность, безопасность и комфортность для врача и пациента. *Мед. совет.* 2016; 2: 42–8. / Ablyeva A.Sh., Bendusov I.A. Corifollitropin alfa. Effectivnost, bezopasnost i komfortnost dlya vracha i pacienta. *Med. sovet.* 2016; 2: 42–8. [in Russian]
27. Croxtall JD, McKeage K. Corifollitropin alfa: a review of its use in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *BioDrugs* 2011; 25: 243–54.
28. Gomez-Palomares JL, Chavez M, Manzanares MA et al. Comparison of corifollitropin alfa vs follitropin beta in egg donation cycles: a non-inferiority cohort retrospective study. *Fertil Steril* 2013; 269–422.
29. Revelli A, Pittatore G, Casano S. Efficacy and safety of late-start Corifollitropin-alfa administration for controlled ovarian hyperstimulation in IVF: a cohort, case-control study. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32 (3): 429–34.
30. Fensore S. Corifollitropin alfa compared to daily FSH in controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Ovarian Res* 2015; 8 (1): 33–40.

31. Габараева В.В., Калугина А.С. Сравнительная эффективность препарата корифоллитропин альфа в программе донорства ооцитов. *Проблемы репродукции*. 2015; 5: 58–62 / Gabaraeva VV, Kalugina AC. *Sravnitel'naya barakteristica preparata corifollitropin alfa v programme donorstva oocitov. Problema reprodukcii*. 2015; 5: 58–62. [in Russian]
32. Selman H, Rinald L. Effectiveness of corifollitropin alfa used for ovarian stimulation of poor responder patients. *Int J Women's Health* 2016; 8: 609–15.
33. Boostanfar R, Gates D, Guan Y. Efficacy and safety of frozen-thawed embryo transfer in women aged 35 to 42 years from the PURSUE randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2016; 2: 300–5.
34. Kolibianakis EM, Venetis CA, Bosdou JK et al. Corifollitropin alfa compared with follitropin beta in poor responders undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2015; 30 (2): 432–40.
35. Fatemi HM, Obery J, Popovic-Todorovic B. Corifollitropin alfa in a long GnRH agonist protocol: proof of concept trial. *Fertil Steril* 2010; 94 (5): 1922–4.
36. Haydardedeoğlu B, Kxlççdağ EB. A novel approach using a minimal number of injections during the IVF/ICSI cycle: Luteal half-dose depot GnRH agonist following corifollitropin alfa versus the corifollitropin alfa with a GnRH-antagonist cycle. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2016; 17: 155–8.
37. Sabmay S, Oncul M, Tuten A. Antimullerian hormone levels as a predictor of the pregnancy rate in women of advanced reproductive age. *J Assist Reprod Genet* 2014; 31: 1469–74.
38. Moini A, Salebizadeh S, Moosavi F et al. Discontinuation Decision in Assisted Reproductive Techniques. *Hum Reprod Update* 2012; 18 (6): 652–69.
39. Requena A, Cruz M, Collado D et al. Evaluation of the degree of satisfaction in oocyte donors using sustained-release FSH corifollitropin  $\alpha$ . *Reprod Biomed Online* 2013; 26 (3): 253–9.
40. Van den Wijngaard L, Rodijk IC, van der Veen F et al. Patient preference for a long-acting recombinant FSH product in ovarian hyper-stimulation in IVF: a discrete choice experiment. *Hum Reprod* 2015; 30 (2): 331–7.
41. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30.08.2012 №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». <https://www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/standards/projects/197/>. / Prikaz Ministerstva zdravookbraniia RF ot 30.08.2012 №107n «O poriadke ispol'zovaniia vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii, protivopokazaniia i ogranicheniia k ikh primeneniuiu». <https://www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/standards/projects/197/>. [in Russian]
42. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Толкушин А.Г. Сравнительный фармакоэкономический анализ схем лекарственной индукции суперовуляции при проведении экстракорпорального оплодотворения. *Качественная клин. практика*. 2015; 3: 30–3. / Krysanov IS, Krysanova VS, Tolkusbin AG. *Sravnitel'nyi farmakoeconomiceskii analiz skhem lekarstvennoi indukcii superovuliatcii pri provedenii ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniiia. Kachestvennaia klin. praktika*. 2015; 3: 30–3. [in Russian]

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Кулешова Дарья Андреевна** – врач акушер-гинеколог, ООО МЦ «Гинея». E-mail: darja-gruzdova@rambler.ru

**Мелехова Наталья Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., проректор ЧУ ДПО ИПМО, глав. врач ООО МЦ «Гинея». E-mail: melechova@yandex.ru

**Густоварова Татьяна Алексеевна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: tanya.prof@yandex.ru

**Чернякова Анна Леонидовна** – врач акушер-гинеколог, репродуктолог, ООО МЦ «Гинея». E-mail: chernyakova@yandex.ru

**Груздова Ольга Анатольевна** – врач акушер-гинеколог, репродуктолог ГАУЗ БОЦОЗСР. E-mail: o.gruzdova@inbox.ru