

# Гонадотропины в программах вспомогательных репродуктивных технологий (литературный обзор)

С.Я. Острина<sup>✉1,2</sup>, О.Ф. Серова<sup>1,2</sup>, Е.Б. Рудакова<sup>1,2</sup>, Е.А. Федорова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», Балашиха, Россия

## Аннотация

Репродуктивная медицина активно развивается, разрабатываются и вводятся в практику новые методы, препараты и протоколы лечения бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) включают наиболее эффективные методы его лечения. В протоколах ВРТ овариальная стимуляция (ОС) основана на использовании препаратов гонадотропинов. Выбор стартовой дозы гонадотропина – ключевой фактор успешной ОС и эффективности программ ВРТ. В статье описывается история создания гонадотропинов, приводятся современные данные о применении основных из них в программах ВРТ. Излагаются возможности использования биоаналогов фоллитропина альфа в ОС, а также рассматривается эффективность применения его отечественного биоаналога.

**Ключевые слова:** экстракорпоральное оплодотворение, вспомогательные репродуктивные технологии, бесплодие, овариальная стимуляция, гонадотропины, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, человеческий менопаузальный гонадотропин, фоллитропин альфа, биоаналог, фоллитропин дельта, клонифена цитрат, корифоллитропин альфа

**Для цитирования:** Острина С.Я., Серова О.Ф., Рудакова Е.Б., Федорова Е.А. Гонадотропины в программах вспомогательных репродуктивных технологий (литературный обзор). Гинекология. 2024;26(1):16–21. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202531

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

## Gonadotropins in assisted reproductive technology programs: A review

Sabina Ya. Ostrina<sup>✉1,2</sup>, Olga F. Serova<sup>1,2</sup>, Elena B. Rudakova<sup>1,2</sup>, Elena A. Fedorova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha, Russia

## Abstract

Reproductive medicine is actively developing, and new methods, drugs, and protocols are being developed and introduced for the treatment of infertility. Assisted reproductive technologies (ART) are the most effective methods. In ART protocols, ovarian stimulation (OS) is based on gonadotropin use. The choice of the starting dose of gonadotropin is a critical factor in the successful OS and the effectiveness of ART programs. The article describes the development history of gonadotropins and provides current data on their use in ART programs. The use of biosimilars of follitropin alfa in OS is discussed, and the effectiveness of its Russian biosimilar is also addressed.

**Keywords:** in vitro fertilization, assisted reproductive technologies, infertility, ovarian stimulation, gonadotropins, recombinant follicle-stimulating hormone, human menopausal gonadotropin, follitropin alfa, biosimilar, follitropin delta, clomiphene citrate, corifollitropin alfa

**For citation:** Ostrina SYa, Serova OF, Rudakova EB, Fedorova EA. Gonadotropins in assisted reproductive technology programs: A review. Gynecology. 2024;26(1):16–21. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202531

## Введение

Репродуктивная медицина развивается достаточно быстро, разрабатываются и вводятся в практику новые методы, препараты и схемы лечения с целью преодоления бесплодия. В настоящее время вспомогательные репродук-

тивные технологии (ВРТ) включают наиболее эффективные методы лечения бесплодия [1].

В протоколах ВРТ овариальная стимуляция (ОС) основана на использовании препаратов гонадотропинов, которые индуцируют мультифолликулярный рост в яичниках в одном

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Острина Сабина Ярославовна – аспирант каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна», врач – акушер-гинеколог отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО МОПЦ, E-mail s.ostrina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3865-8276

Серова Ольга Федоровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна», глав. врач ГБУЗ МО МОПЦ, ORCID: 0000-0003-0057-5114

Рудакова Елена Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна», науч. консультант отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО МОПЦ, ORCID: 0000-0001-5387-2804

Федорова Елена Алексеевна – врач – акушер-гинеколог, зав. отд-нием вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО МОПЦ, ORCID: 0000-0003-0820-4182

<sup>✉</sup>Sabina Ya. Ostrina – Graduate Student, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow Regional Perinatal Center. E-mail: s.ostrina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3865-8276

Ol'ga F. Serova – D. Sci. (Med.), Prof., State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow Regional Perinatal Center. ORCID: 0000-0003-0057-5114

Elena B. Rudakova – D. Sci. (Med.), State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow Regional Perinatal Center. ORCID: 0000-0001-5387-2804

Elena A. Fedorova – obstetrician-gynecologist, Moscow Regional Perinatal Center. ORCID: 0000-0003-0820-4182

цикле, а также развитие и созревание ооцитов [2]. Выбор стартовой дозы гонадотропина – ключевой фактор успешной ОС и эффективности программ ВРТ. Вследствие неправильного выбора стартовой дозы гонадотропинов в результате ОС с низкой стартовой дозой формируется малое число ооцитов и эмбрионов. Низкая стартовая доза с повышением в процессе стимуляции приводит к быстрому асинхронному росту и малому числу яйцеклеток. Высокая доза с понижением или без него является причиной частой отмены нативного цикла, повышает риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), способствует формированию большого процента незрелых ооцитов, а также приводит к высоким затратам на программу ВРТ с малой эффективностью [3].

Нестероидный антагонист рецепторов эстрогенов (селективный модулятор эстрогеновых рецепторов) формально не относится к гонадотропинам, но является одним из первых препаратов, который применяли для ОС. Механизм действия кломифена цитрата (КЦ) связан с влиянием на гипофиз, при котором происходит блокада эстрогеновых рецепторов гипоталамуса, в результате чего нивелируется отрицательная обратная связь действия эстрадиола, увеличиваются синтез гонадотропинов и индукция развития доминантного фолликула, имитирующая естественный менструальный цикл (МЦ). С 2014 г. и по настоящее время в Российской Федерации его используют у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), ановуляторным бесплодием, а также как препарат 1-й линии в циклах контролируемой индукции овуляции [4].

Важно отметить, что КЦ никогда не являлся серьезным конкурентом гонадотропинам в циклах ВРТ, т.к. не прямые индукторы овуляции являются более подходящими для монофолликулярного ответа яичников [4]. М. Gadalla и соавт. (2018 г.) отмечали, что КЦ неэффективен в низких дозах у женщин с СПКЯ и нарушениями жирового обмена, а его прием в более высоких дозах (более 150 мг/сут) повышает риск развития СГЯ. Кроме того, на фоне применения КЦ выражен антиэстрогенный эффект, нарушается пролиферация эндометрия и повышается вязкость цервикальной слизи [5].

Циклы с применением комбинации КЦ с гонадотропинами показывают лучшие результаты по сравнению с монопротоколами, где используется только КЦ. Индукция овуляции гонадотропинами обеспечивает стимуляцию максимальной когорты фолликулов в фолликулярную фазу. Для снижения рисков развития СГЯ и повышения качества ооцитов используют комбинацию КЦ с человеческим менопаузальным гонадотропином (чМГ). Тем не менее в настоящее время КЦ применяют в программах ВРТ. Согласно стратификации, основанной на прогнозируемом ответе яичников, КЦ сам по себе или в комбинации с гонадотропинами либо просто стимуляция гонадотропинами рекомендованы пациентам с прогнозируемым «бедным» ответом. Циклы мягкой стимуляции подразумевают введение в малых дозах гонадотропинов (75–150 МЕ) с 3–8-го дня цикла с добавлением КЦ. Такие «мягкие» циклы стимуляции рекомендуют в протоколах с тактикой “freeze all” и последующим проведением преимплантационного генетического тестирования полученных эмбрионов. Пациенткам с крайне низким овариальным резервом (ОР) рекомендован протокол с применением КЦ 50–100 мг с 5-го по 9-й день МЦ. Терапию КЦ следует мониторить и проводить не более 6 мес, а максимальная дозировка составляет не более 150 мг. Отсутствие беременности на фоне овуляции в течение 3–4 циклов терапии является показанием для проведения повторного исследования в целях исключения других причин бесплодия [6]. Чтобы повысить эффективность преодоления ановуляторного бесплодия,

предложен ступенчатый протокол с КЦ: при отсутствии доминантного фолликула в цикле стимуляции удваивали дозу до 150 мг, что позволило увеличить частоту овуляции и снизить время до ее наступления [7]. Согласно L.-H. Zeng и соавт. (2022 г.), схема стимуляции КЦ с метформинном в 1,5 раза повышает частоту овуляции и зачатия, но не влияет на частоту живорождений [8].

История создания гонадотропинов началась с попыток преодоления бесплодия путем применения препаратов животного происхождения. В одном из исследований обнаружено, что экстракт сыворотки жеребых кобыл обладает гонадотропной активностью [9]. В 1937 г. предприняты попытки применения приведенного экстракта для лечения ановуляторных состояний у женщин. Клинические исследования продемонстрировали реакцию яичников на данные гонадотропины, но попытки вызвать овуляцию привели к противоречивым результатам [9]. В 1949 г. итальянский химик Р. Donini предложил технологию получения гликопротеинов из мочи. Препарат стали называть чМГ. В 1954 г. группа ученых под руководством R. Borth подтвердила успешную стимуляцию роста фолликулов у крыс после гипофизэктомии при применении чМГ [10]. В 1963 г. в одном из исследований сообщено о наступлении 3 беременностей в стимуляции суперовуляции первым препаратом чМГ – Пергоналом [11]. Первый ребенок родился в 1978 г. в результате ВРТ в естественном цикле [12]. Появление технологии синтеза рекомбинантных гонадотропинов (РГ) можно считать революционным шагом для класса гонадотропинов. В 1988 г. стал возможным синтез РГ после изоляции генов, кодирующих альфа- и бета-субъединицы фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и хорионического гонадотропина на клеточной линии яичников китайского хомячка (СНО-DUKI), которую благодаря высоким показателям стабильности применяют уже в течение 30 лет для синтеза белков. Первым в мире рекомбинантным дозированным по массе белка ФСГ-препаратом стал зарегистрированный в 1995 г. оригинальный препарат рекомбинантного ФСГ (рФСГ) Gonal-F® [13].

С момента появления первого рФСГ остается открытым вопрос о преимущественном применении мочевых гонадотропинов и РГ. Современные гонадотропины можно условно разделить на следующие группы: обладающие только ФСГ-активностью (фоллитропин альфа, фоллитропин бета, фоллитропин дельта); обладающие только ЛГ-активностью (лутропин-альфа); комбинированные, содержащие рекомбинантный ФСГ и рекомбинантный ЛГ; препараты, которые обладают как ФСГ, так и ЛГ-активностью [14].

Менотропины нового поколения обладают наиболее высокой ЛГ-активностью за счет плацентарного хорионического гонадотропина, что обеспечивает более длительное влияние на рецепторы ЛГ. Начальная стартовая доза чМГ составляет 75–150 МЕ при ожидаемом оптимальном ответе у пациенток с сохраненным ОР [15]. Для повышения эффективности программ ВРТ сравнивают эффективность мочевых гонадотропинов и РГ. По данным недавнего исследования, основанного на анализе результатов программ ВРТ у 4080 пациенток, назначение высокоочищенных чМГ для проведения ОС у пациенток в разных возрастных группах сопровождается получением адекватного количества зрелых ооцитов, достаточным выходом blastocyst хорошего качества, а также высокой частотой наступления клинической беременности, что свидетельствует о том, что чМГ не уступают рФСГ в отношении эффективности программ ВРТ [16]. Согласно N. Di Segni и соавт. (2022 г.), частота наступления беременности и живорождения сопоставима

при применении чМГ и рФСГ [17]. При этом, по данным кокрейновского обзора, ОС с чМГ по сравнению с применением рФСГ приводит к наибольшей частоте наступления беременности [18]. Менотропины считали основными препаратами гонадотропинов, которые использовали в циклах ВРТ до начала 90-х годов [19]. В 2007–2012 гг. проведено многоцентровое исследование, результаты которого продемонстрировали высокие показатели кумулятивной беременности и частоты живорождений при применении рФСГ по сравнению с чМГ [20].

Фоллитропин альфа (оригинальный препарат), полученный методом генной инженерии, обладает высокой специфичностью, эффективно стимулирует фолликулогенез с использованием относительно низких стартовых доз рФСГ, обеспечивая нормальный процесс оогенеза. При стимуляции оригинальным препаратом полученные ооциты характеризуются высокой частотой оплодотворения, дробления, что коррелирует с числом эмбрионов хорошего качества [21].

По данным исследования R. Orvieto и соавт. (2021 г.), фоллитропин альфа более эффективен для ОС в программах ВРТ, чем мочевые гонадотропины [22].

Основное преимущество рФСГ, в отличие от препаратов чМГ, – постоянство белкового состава. Нежелательным эффектом препаратов чМГ является повышенный риск аллергических реакций на фоне белковых примесей, входящих в их состав [23].

Сторонники циклов ВРТ с менотропинами J. Haas и соавт. (2021 г.) отмечают, что монопротоколы с рФСГ обладают меньшей эффективностью на фоне неблагоприятного влияния на качество ооцитов и эмбрионов, особенно в протоколах с рФСГ на фоне глубокой десенситизации гипофиза, когда приходится увеличивать суточную дозу гонадотропина до 450 МЕ. В связи с этим сделан вывод о том, что препараты рФСГ не могут полностью вытеснить менотропины [24].

На фоне стимуляции большими дозами рФСГ возрастает уровень эндогенного прогестерона, что, соответственно, является неблагоприятным прогностическим критерием эффективности программы ВРТ. На фоне раннего пика прогестерона происходит ускорение созревания эндометрия и, соответственно, асинхронное развитие эндометрия в цикле, что приводит к снижению частоты имплантаций [25]. C. Venetis и соавт. (2013 г.) отмечено, что применение в протоколах менотропинов у пациенток с ановуляторным бесплодием и СПКЯ не приводит к повышению концентрации ЛГ в фолликулярную фазу МЦ [26]. J. Tal и соавт. (2010 г.) установили, что входящий в состав менотропинов ЛГ во II фазе МЦ способствует атрезии фолликулов средних размеров, что предупреждает риск развития СГЯ [27].

Препараты рФСГ не стали «заменой» менотропинов, но протоколы с применением только их заняли основное место в циклах ВРТ с десенситизацией аденогипофиза у женщин с нормальным ОР. Согласно одному из исследований, ЛГ оказывает несущественный физиологический эффект на фолликулогенез, т.к. данный эффект сохраняется при минимальных значениях концентрации ЛГ, в период подавления гонадотрофов гипофиза [28].

В 2012 г. в клинической практике появился ФСГ пролонгированного действия – корифоллитропин альфа. Проанализированы 4 рандомизированных исследования, в результате чего сделаны выводы о том, что с учетом эффективности и безопасности корифоллитропин альфа в комбинации с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона является хорошей заменой препаратов рФСГ у пациенток с ожидаемым нормальным ответом [29]. По результатам проведенного со

сравнительной эффективностью исследования корифоллитропина альфа в программе донорства ооцитов показано, что пролонгированный рФСГ не уступает по эффективности применению ежедневных инъекций рФСГ и способствует снижению числа ошибок и процента отмены циклов в программах ВРТ с донорством ооцитов. Получено достоверно большее количество клеток в стадии МП с высоким количеством ооцитов после размораживания [30].

Многие специалисты опасаются развития СГЯ на фоне применения рФСГ пролонгированного действия. Проведенное В. Tarlatzis и соавт. (2012 г.) исследование позволило сделать вывод о том, что частота развития СГЯ у 1705 пациенток в группе получавших пролонгированный рФСГ составила 3,0, 2,2 и 1,8%, а в группе пациенток в циклах с рФСГ – 3,5, 1,3 и 1,3% соответственно [31]. Согласно Т.А. Назаренко и соавт. (2014 г.), корифоллитропин альфа высокоэффективен, безопасен, а также удобен в применении в циклах ВРТ, но остаются не раскрытыми терапевтические возможности пролонгированного рФСГ, что требует дальнейшего глубокого анализа [32]. Группой авторов проведено ретроспективное исследование эффективности применения корифоллитропина альфа по сравнению с рФСГ и чМГ в протоколах ОС. В результате установлено, что применение пролонгированного рФСГ по сравнению со стандартными препаратами эффективно, но данные о корифоллитропине альфа немногочисленны и требуют дальнейшего изучения [33].

В настоящее время во всем мире наступила эра биоаналогов – лекарственных препаратов, имеющих сопоставимый с оригинальными биопрепаратами клинический профиль (профиль эффективности и безопасности), которые позволяют обеспечивать большее число пациенток современным и эффективным лечением, а также снизить расходы в области лекарственного обеспечения населения [34].

Биоаналоговые препараты фоллитропина альфа, такие как Ovaleap® (Ирландия, 2013 г.) и Bemfola® (Венгрия, 2014 г.), одобрены европейским сообществом после проведения III фазы клинических исследований, в которых они показали эквивалентную эффективность по сравнению с оригинальным препаратом по количеству полученных ооцитов и безопасности [35].

В 2006 г. в Южной Корее выпущен первый биоаналог фоллитропина альфа Follitropе®, который доступен в настоящее время в странах Азии, однако в связи с отсутствием информации об его утверждении нет данных о клинических результатах, которые учитывались при регистрации препаратов [36].

По данным метаанализа, проведенного S. Chua и соавт. (2021 г.), в котором оценивали эффективность и безопасность биоаналогов фоллитропина альфа, представлены результаты более низкой частоты наступления беременности и живорождения в протоколах с биоаналогами по сравнению с оригинальным препаратом. Данное исследование позволяет сделать выводы о различиях между биоаналогами фоллитропина альфа и оригинальным препаратом, о чем сообщалось и ранее [35].

Отечественный биоаналоговый фоллитропин альфа Примапур® прошел все необходимые этапы исследований в соответствии с мировыми требованиями к биоаналогам перед регистрацией. Проведенное ретроспективное исследование показало эффективность и безопасность его использования при ОС у пациенток с бесплодием в программах ВРТ. Данные реальной клинической практики говорят о том, что использование биоаналогового фоллитропина альфа приводит к стимуляции фолликулогенеза и, как следствие, к развитию

клинической беременности в неселективной популяции пациенток [37].

Однако в сравнительном аспекте не изучена эффективность оригинального фоллитропина альфа и его биоаналога в группах пациенток программ ВРТ, требующих персонализированных подходов, с углубленным изучением их анамнестических данных и гормонального статуса в протоколах ОС [38].

Остается дискуссионным вопрос об эффективности применения отечественного биоаналога фоллитропина альфа. Согласно метаанализу, проведенному в отношении биоаналогов и оригинального препарата фоллитропина альфа, они сопоставимы с референсным препаратом по количеству полученных ооцитов, курсовой дозе гонадотропина, продолжительности ОС, частоте биохимической беременности, показателю “take baby home” (ребенок, забранный домой) и риску развития СГЯ. При этом для оценки терапевтической биоэквивалентности необходимы дальнейшие исследования [39].

Второй метаанализ клинических исследований биоаналогов в сравнении с оригинальным препаратом показал, что применение биоаналогов фоллитропина альфа приводит к меньшему количеству прогрессирующих беременностей и родов [39]. Однако, по мнению F. de Moa и соавт. (2022 г.), клинические различия между биоаналогами и оригинальным препаратом несущественны и не связаны с гонадотропинами [40].

В 2021 г. по результатам экспертного совета по биоаналоговому фоллитропину альфа российского производства сделаны выводы о том, что препарат доказал свою эффективность и безопасность, но для более глубокого анализа требуются дальнейшие исследования в реальной клинической практике [41].

Роль ЛГ в фолликулогенезе в естественном цикле не вызывает сомнений, но до сих пор остается открытым вопрос о необходимости назначения ЛГ в ОС [42]. ЛГ влияет на созревание ооцитов, функции желтого тела и полноценную имплантацию. Доказано, что препараты рекомбинантного ЛГ (рЛГ) влияют на оогенез посредством снижения количества незрелых яйцеклеток, что коррелирует с получением эмбрионов хорошего качества и в дальнейшем увеличивает частоту наступления беременности [43].

Однако в 2000-х годах считалось, что при нормальном уровне гонадотропинов для проведения эффективной программы ВРТ нет необходимости добавлять препараты ЛГ к рФСГ [44].

Добавление ЛГ в протоколах ОС следует назначать пациентам с гипогонадотропным гипогонадизмом, с «бедным» ответом при стимуляции рекомбинантным ФСГ, а также женщинам в старшем репродуктивном возрасте. Целесообразно назначение рЛГ с 1-го дня стимуляции в форме препарата в соотношении 150 МЕ рФСГ+75 МЕ рЛГ [45]. У пациенток с «бедным» ответом применение рФСГ+рЛГ повышает частоту наступления беременности и родов [46].

По данным P. Leheret и соавт. (2014 г.), у пациенток старшего репродуктивного возраста физиологически снижается уровень рецепторов к ЛГ, следовательно, уменьшается активность андрогенов, которые влияют на чувствительность фолликулов к ФСГ [47].

У пациенток в молодом репродуктивном возрасте возможно назначение чистого рЛГ при неожиданно плохом ответе на стимуляцию и сохранном ОР с 6–7-го дня в цикле ОС, а также целесообразно назначение ЛГ-компонента при сниженном ОР, что описано в 2017 г. в кокрейновском обзоре [48–50].

Необходимо отметить, что в 2020 г. в Российской Федерации представлен новый препарат, разработанный для лечения пациенток с бесплодием, – фоллитропин дельта, являющийся рекомбинантным человеческим ФСГ. Фоллитропин дельта – новая молекула рФСГ из клеточной линии человека (PER.C6). Алгоритм дозирования основан на уровне концентрации антимюллера гормона в сыворотке крови и массе тела пациентки, который позволяет подобрать индивидуальную дозировку для стимуляции овуляции без необходимости ее коррекции в течение терапии, а также с целью снижения риска развития СГЯ без уменьшения эффективности программы ВРТ [51].

В исследовании RAINBOW проведен субанализ данных, в результате чего сделан вывод о том, что коэффициент живорождения у пациенток в длинных протоколах с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона в свежих циклах переносов составил 43%, а совокупный коэффициент живорождения в нативных протоколах и в протоколах криопереносов – 58% [52]. В 2022 г. запущено исследование BEYOND, в котором оценивали безопасность и эффективность применения фоллитропина дельта [53].

Анализ исследования данных о применении фоллитропина дельта в ОС подтверждает эффективность и безопасность его применения у женщин с различным ОР, включая пациенток с эндокринным фактором бесплодия, СПКЯ и ановуляторным бесплодием [52].

## Заключение

Таким образом, на современном этапе развития репродуктивной медицины в протоколах ОС не установлено, какой из основных препаратов гонадотропинов обладает безусловным терапевтическим преимуществом.

Очевидно, что для окончательного суждения по вопросу о предпочтительности выбора гонадотропина в протоколе ОС необходимо продолжить исследование основных препаратов, а также проанализировать анамнестические данные пациенток, что позволит дать объективную сравнительную оценку протоколов ВРТ.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: С.Я. Острина – подготовка данных, выполнение рутинной работы по систематизации материала, написание текста статьи; О.Ф. Серова – постановка задачи исследования, научное руководство; Е.Б. Рудакова – научное редактирование, критический обзор; Е.А. Федорова – критический обзор.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work: S.Ya. Ostrina – preparing data, performing routine work to systematize the material, writing the text of the article; O.F. Serova – formulation of the research problem, scientific supervision; E.B. Rudakova – scientific editing, critical review; E.A. Fedorova – critical review.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Литература / References**

1. Papageorgiou K, Mastora E, Zikopoulos A, et al. Interplay Between mTOR and Hippo Signaling in the Ovary: Clinical Choice Guidance Between Different Gonadotropin Preparations for Better IVF. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:702446. DOI:10.3389/fendo.2021.702446
2. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11):3361-73. DOI:10.1210/clinem/dgaa513
3. Lunenfeld B, Bilger W, Longobardi S, et al. Decision points for individualized hormonal stimulation with recombinant gonadotropins for treatment of women with infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(12):1027-36. DOI:10.1080/09513590.2019.1650345
4. Brown J, Farquhar C. Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD002249. DOI:10.1002/14651858.CD002249.pub5
5. Gadalla MA, Huang S, Wang R, et al. Effect of clomiphene citrate on endometrial thickness, ovulation, pregnancy and live birth in anovulatory women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):64-76. DOI:10.1002/uog.18933
6. Hembram M, Biswas R, Jain A. A Study of Controlled Ovarian Stimulation with Clomiphene Citrate or Letrozole in Combination with Gonadotropins and IUI in Unexplained Infertility. *J Hum Reprod Sci*. 2017;10(3):173-7. DOI:10.4103/jhrs.JHRS\_120\_16
7. Vyrides AA, El Mahdi E, Giannakou K. Ovulation induction techniques in women with polycystic ovary syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:982230. DOI:10.3389/fmed.2022.982230
8. Zeng L-H, Rana S, Hussain L, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Disorder of Reproductive Age, Its Pathogenesis, and a Discussion on the Emerging Role of Herbal Remedies. *Front Pharmacol*. 2022;13:874914. DOI:10.3389/fphar.2022.874914
9. Fevold HL. The gonadotropic hormones. *Cold Spring Harbor Symp (Quantitative Biology)*. 1937;5:93.
10. Borth R, Lunenfeld B, Watteville H. Gonadotropic activity of urinary extracts of climacteric females. *Experientia*. 1954;10(6):266-8 (in French). DOI:10.1007/BF02157401
11. Lunenfeld B. Treatment of anovulation by human gonadotropins. *J Int Fed Gynecol Obstet*. 1963;1:15.
12. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978;2(8085):366. DOI:10.1016/s0140-6736(78)92957-4
13. Howles CM. Genetic engineering of human FSH (Gonal-F). *Hum Reprod Update*. 1996;2(2):172-91. DOI:10.1093/humupd/2.2.172
14. Setti PEL, Alviggi C, Colombo GL, et al. Human recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) compared to urinary human menopausal gonadotropin (HMG) for ovarian stimulation in assisted reproduction: a literature review and cost evaluation. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(5):497-503. DOI:10.1007/s40618-014-0204-4
15. Коган И.Ю., Гзгзян А.М., Лесик Е.А. Протоколы стимуляции яичников в циклах ВРТ: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Kogan Iu, Gzgzian AM, Lesik EA. Protokoly stimulatsii iaichnikov v tsiklakh VRT: rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
16. Драпкина Ю.С., Макарова Н.П., Смольникова В.Ю. Анализ клинической эффективности человеческих менопаузальных гонадотропинов в программе вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский Совет*. 2021;(13):34-41 [Drapkina YuA, Makarova NP, Smolnikova VYu. Analysis of the clinical efficiency of human menopausal gonadotropins in the assisted reproductive technology program. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):34-41 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-13-34-41
17. Di Segni N, Busnelli A, Secchi M, et al. Luteinizing hormone supplementation in women with hypogonadotropic hypogonadism seeking fertility care: Insights from a narrative review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:907249. DOI:10.3389/fendo.2022.907249
18. Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD010537. DOI:10.1002/14651858.CD010537.pub5
19. Casarini L, Riccetti L, Paradiso E, et al. Two human menopausal gonadotropin (hMG) preparations display different early signaling in vitro. *Mol Hum Reprod*. 2020;26(12):894-905. DOI:10.1093/molehr/gaaa070
20. Bühler KE, Fischer R, Verpillat P, et al. Comparative effectiveness of recombinant human follicle-stimulating hormone alfa (r-hFSH-alfa) versus highly purified urinary human menopausal gonadotropin (hMG HP) in assisted reproductive technology (ART) treatments: a non-interventional study in Germany. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):90. DOI:10.1186/s12958-021-00768-3
21. Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю., Стрижова Т.В., и др. Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифакторная проблема клинической репродуктологии. *Медицинский Совет*. 2015;(9):84-91 [Rudakova EB, Zamakhovskaya LY, Strizhova TV, et al. Outcomes of in vitro fertilization as a multifactorial clinical problem or reproductive medicine. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(9):84-91 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-9-84-91
22. Orvieto R, Venetis CA, Fatemi HM, et al. Optimising Follicular Development, Pituitary Suppression, Triggering and Luteal Phase Support During Assisted Reproductive Technology: A Delphi Consensus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:675670. DOI:10.3389/fendo.2021.675670
23. Gerli S, Bini V, Favilli A, Di Renzo GC. Clinical efficacy and cost-effectiveness of HP-human FSH (Fostimon®) versus rFSH (Gonal-F®) in IVF-ICSI cycles: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(6):520-9. DOI:10.3109/09513590.2012.758703
24. Haas J, Miller TE, Nahum R, et al. The role of ICSI vs. conventional IVF for patients with advanced maternal age – a randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(1):95-100. DOI:10.1007/s10815-020-01990-5
25. Sánchez MF, Višnová H, Larsson P, et al. A randomized, controlled, first-in-patient trial of choriogonadotropin beta added to follitropin delta in women undergoing ovarian stimulation in a long GnRH agonist protocol. *Hum Reprod*. 2022;37(6):1161-74. DOI:10.1093/humrep/deac061
26. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):433-57. DOI:10.1093/humupd/dmt014
27. Tal J, Ziskind G, Ohel G. Hp-HMG compared with recombinant FSH reduces the rate of OHSS in high responders in IVF/ICSI by affecting follicular development. *Hum Reprod*. 2010;25(Suppl. 1):Abstract:527:319.
28. Chen X, Wei S, Yue L, et al. Serum LH Levels on hCG Trigger Day Affect IVF Outcomes Intensified by Poor Ovarian Reserve and Advanced Age. DOI:10.21203/rs.3.rs-3259838/v1
29. Назаренко Т.А. Клинико-экономическое обоснование применения пролонгированного гонадотропина в программах экстракорпорального оплодотворения и новые возможности корифоллитропина альфа. *Гинекология*. 2017;19(3):4-11 [Nazarenko TA. Clinical-economic rational of using of prolonged gonadotropin in IVF programs in according to the new opportunities of corifollitropin alfa. *Gynecology*. 2017;19(3):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696\_19.3.4-11
30. Габараева В.В., Калугина А.С. Сравнительная эффективность препарата корифоллитропин-альфа в программе донорства ооцитов. *Проблемы репродукции*. 2015;21(5):58-62 [Gabaraeva VV, Kalugina AS. Comparative efficacy of the drug corifollitropin-alpha in oocyte donation program. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015;21(5):58-62 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro201521558-62
31. Tarlatzis BC, Griesinger G, Leader A, et al. Comparative incidence of ovarian hyperstimulation syndrome following ovarian stimulation with corifollitropin alfa or recombinant FSH. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(4):410-9. DOI:10.1016/j.rbmo.2012.01.005
32. Назаренко Т.А., Боярский К.Ю., Горская О.С., и др. Клинические аспекты применения корифоллитропина альфа в программах ВРТ. *Проблемы репродукции*. 2014;(6):23-7 [Nazarenko TA, Khan TV, Gorskaia OS, et al. Clinical aspects of controlled ovarian stimulation

- with corifollitropin alfa in ART. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2014;(6):23-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/re-pro201420623-27
33. Souza PMG, de Carvalho BR, Nakagawa HM, et al. Corifollitropin alfa compared to daily rFSH or HP-HMG in GnRH antagonist controlled ovarian stimulation protocol for patients undergoing assisted reproduction. *JBRA Assist Reprod*. 2017;21(2):67-9. DOI:10.5935/1518-0557.20170017
  34. Liu Y, Yang M, Garg V, et al. Economic Impact of Non-Medical Switching from Originator Biologics to Biosimilars: A Systematic Literature Review. *Adv Ther*. 2019;36(8):1851-77. DOI:10.1007/s12325-019-00998-3
  35. Chua SJ, Mol BW, Longobardi S, et al. Biosimilar recombinant follitropin alfa preparations versus the reference product (Gonal-F®) in couples undergoing assisted reproductive technology treatment: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):51. DOI:10.1186/s12958-021-00727-y
  36. Hu L, Zhang S, Quan S, et al. Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(6):4918-30. DOI:10.18632/aging.102919
  37. Камилова Д.П., Овчинникова М.М., Абляева Э.Ш., и др. Эффективность применения биоаналогового фоллитропина альфа в реальной клинической практике: результаты наблюдательного исследования «Фоллитропин». *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(1):5-21 [Kamilova DP, Ovchinnikova MM, Ablyayeva ESh, et al. An observational study "FOLLITROPIN" comparing the efficacy of follitropin alfa biosimilar: the real-world data. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(1):5-21 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.212
  38. Курцер М.А., Касьянова Г.В., Овчинникова М.М., Хетагурова Д.Т. Ретроспективное сравнительное исследование исходов вспомогательных репродуктивных технологий у женщин в программах экстракорпорального оплодотворения с применением рекомбинантных гонадотропинов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(3):277-86 [Kurtser MA, Kasyanova GV, Ovchinnikova MM, Khetagurova DT. Retrospective comparative study on artificial reproductive technology outcomes in women undergoing in vitro fertilization with recombinant gonadotropins. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(3):277-86 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.304
  39. Budani MC, Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Efficacy and safety of follitropin alfa biosimilars compared to their reference product: a Meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(5):406-14. DOI:10.1080/09513590.2020.1792437
  40. De Mora F, Howles CM. Overlapping biosimilar and originator follitropin alfa preparations: How much closer can they get? *Drug Discov Today*. 2022;27(8):2071-5. DOI:10.1016/j.drudis.2022.04.022
  41. Экспертный совет по возможностям импортозамещения препаратов фоллитропина альфа в циклах ЭКО. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(4):470-92 [Advisory Board on potential import substitution of follitropin alfa preparations in IVF cycles. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(4):470-92 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.246
  42. Виноградова Л.В., Мишиева Н.Г., Абубакиров А.Н., и др. Гормональные особенности циклов ВРТ, стимулированных человеческим менопаузальным гонадотропином и рекомбинантным ФСГ в протоколах с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона. *Акушерство и гинекология*. 2014;11:88-95 [Vinogradova LV, Mishieva NG, Abubakirov AN, et al. Hormonal peculiarities of IVF cycles stimulated by human menopausal gonadotropin and recombinant FSH in protocols with antagonist of gonadotropin-releasing-hormone. *Obstetrics and Gynecology*. 2014;11:88-95 (in Russian)].
  43. Калугина А.С., Ткачук А.Г. Эффективность применения рекомбинантного лютеинизирующего гормона: логичный выбор для сложного пациента в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Проблемы репродукции*. 2019;25(3):63-71 [Kalugina AS, Tkachuk AG. Effectiveness of recombinant luteinizing hormone application: a logical choice for a complex patient in ART programs. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(3):63-71 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20192503163
  44. Al Wattar BH, Talaulikar V. In praise of ovulation induction for the management of anovulatory subfertility. *Reprod Biomed Online*. 2023;47(2):103219. DOI:10.1016/j.rbmo.2023.04.010
  45. Hill MJ, Levy G, Levens ED. Does exogenous LH in ovarian stimulation improve assisted reproduction success? An appraisal of the literature. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(3):261-71. DOI:10.1016/j.rbmo.2011.12.005
  46. Humaidan P, La Marca A, Alvisi C, et al. Future Perspectives of POSEIDON Stratification for Clinical Practice and Research. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:439. DOI:10.3389/fendo.2019.00439
  47. Leher P, Kolibianakis EM, Venetis CA, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:17. DOI:10.1186/1477-7827-12-17
  48. Vuong TN, Phung HT, Ho MT. Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant follicle-stimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged  $\geq 35$  years: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2015;30(5):1188-95. DOI:10.1093/humrep/dev038
  49. Mochtar MH, Danhof N, Ayeleke RO, et al. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(5):CD005070. DOI:10.1002/14651858.cd005070.pub3
  50. König TE, van der Houwen LEE, Overbeek A, et al. Recombinant LH supplementation to a standard GnRH antagonist protocol in women of 35 years or older undergoing IVF/ICSI: a randomized controlled multicentre study. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2804-12. DOI:10.1093/humrep/det266
  51. Калугина А.А., Боярский К.Ю., Маколкин А.А., и др. Обзор результатов клинических исследований фоллитропина дельта в протоколах овариальной стимуляции. Первый опыт применения в России. *Акушерство и гинекология*. 2021;11:246-64 [Kalugina AA, Boyarsky KYu, Makolkin AA. Review of the results of clinical studies of follitropin delta in ovarian stimulation protocols. The first experience of its use in Russia. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;11:246-64 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.11.246-264
  52. Fernández Sánchez M, Višnová H, Larsson P, et al. A randomized, controlled, first-in-patient trial of choriogonadotropin beta added to follitropin delta in women undergoing ovarian stimulation in a long GnRH agonist protocol. *Hum Reprod*. 2022;37(6):1161-74. DOI:10.1093/humrep/deac061
  53. Blockeel C, Griesinger G, Rago R, et al. Prospective multicenter non-interventional real-world study to assess the patterns of use, effectiveness and safety of follitropin delta in routine clinical practice (the PROFILE study). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:992677. DOI:10.3389/fendo.2022.992677

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.02.2024