

# Результати контрольованої стимуляції овуляції у пацієнток репродуктивного віку з трубно-перитонеальною безплідністю залежно від препарату, що використовувався

О.В. Багатько

Медичний центр «Мати та дитина», м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення ефективності стимуляції овуляції у жінок з трубно-перитонеальною формою безплідності залежно від препарату, що використовується.

**Матеріали та методи.** Для досягнення поставленої мети було обстежено 239 пацієнток з трубно-перитонеальною безплідністю, які методом випадкової вибірки розподілені на дві групи – I (основну, n=118) та II (порівняння, n=121). Жінкам основної групи для КОС призначали одноразову підшкірну ін'єкцію корифолітропіну- $\alpha$  у черевну стінку на початку фолікулярної фази менструального циклу у дозі 150 мкг. Жінки групи порівняння отримували щодобові ін'єкції фолітропіну- $\beta$  по 150–225 МО протягом 6–12 днів. Після денудації оцінювали зрілість та якість яйцеклітин.

**Результати.** Середня тривалість стимуляції суперовуляції у жінок основної групи становила  $8,43 \pm 0,01$  доби, а у групі порівняння –  $10,51 \pm 0,03$  доби ( $p < 0,05$ ). Кількість отриманих ооцитів була у I групі  $17,68 \pm 0,51$ , у II групі –  $14,58 \pm 0,25$  ( $p < 0,05$ ); зрілих ооцитів відповідно  $14,35 \pm 0,24$  й  $10,16 \pm 0,19$  ( $p < 0,05$ ).

Під час проведення аналізу якості ооцитів визначено, що у I групі отримано 77,78% зрілих ооцитів, а у II групі – 62,5% ( $p < 0,05$ ). Серед зрілих ооцитів в обох групах лише у двох третинах випадків (74,15% та 69,0% відповідно;  $p < 0,05$ ) вони були високої якості, тоді як в інших зареєстровані ті чи інші зміни їхньої структури.

**Заключення.** Оптимальним для молодих жінок з трубно-перитонеальною безплідністю є короткий протокол КОС з використанням рФСГ пролонгованої дії, який дозволяє отримати більшу кількість ооцитів високої якості при скороченні періоду стимуляції.

**Ключові слова:** трубно-перитонеальна безплідність, екстракорпоральне запліднення, стимуляція суперовуляції, фолікулостимулювальний гормон, ооцит.

Безплідність належить до одних з найважливіших показників стану репродуктивного здоров'я. За даними Міністерства охорони здоров'я України, частота безплідних шлюбів в Україні сягає 15–20% [1, 2, 3]. Найбільш поширеним серед усіх факторів на сьогодні все ж таки залишається трубно-перитонеальний фактор безплідності, що становить 35–60% від усіх випадків порушень репродуктивної функції [4, 5]. За останні десятиліття допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) отримали визнання та набули досить значної поширеності. Ефективність лікування безплідності методами ДРТ в Україні у середньому становить 33,5% [3]. Незважаючи на досить високу результативність, очевидно, що ефективність ДРТ все ще далека від абсолютної [6].

Дуже важливою частиною програм ДРТ є проведення контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) з метою отримання достатньої кількості зрілих ооцитів [7, 8]. Найбільш поширеними для цього є препарати гонадотропних гормонів. З самого початку застосування гонадотропнів у клінічній

практиці порівнювали їхню дію. У більшості клінічних досліджень не виявлено будь-яких значущих відмінностей при використанні різних типів гонадотропнів у циклах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) [9, 10, 11]. Однак було продемонстровано, що призначення чистого фолікулостимулювального гормону (ФСГ) порівняно з комбінацією ФСГ і людського менопаузального гонадотропіну (ЛМГ) приводить до більш високої частоти настання вагітності, кращій якості ооцитів і підвищення їхньої здатності до запліднення [12–15].

З появою препарату рекомбінантного ФСГ була підтверджена можливість отримувати більшу кількість фолікулів і ооцитів при його застосуванні у циклах ЕКЗ [16]. Однак проведені в останні десятиріччя дослідження змінили уявлення щодо цього питання [17]. Існуючі стандартні протоколи КОС вимагають щоденних ін'єкцій ФСГ з одночасним, іноді тривалим використанням агоністів гонадотропін-релізинг-гормону (ГнРГ) як до, так і в процесі стимуляції у «довгих» протоколах. Оскільки саме ін'єкції у програмах ДРТ є значущим джерелом стресу (виконання самої ін'єкції, правильність дози, регулярність та ін.) й навантаженням для пацієнток, розроблення нових протоколів оваріальної стимуляції з меншим числом ін'єкцій може допомогти у зниженні ролі даного чинника [18]. Крім того, спрощення проведення КОС сприяє виключенню можливих помилок.

Так, новий рекомбінантний препарат корифолітропін- $\alpha$  з періодом напіврозпаду приблизно у 2 рази більшим, ніж у рекомбінантного ФСГ (рФСГ) зі щоденними ін'єкціями, є першим і єдиним препаратом пролонгованої дії для КОС яєчників [19]. Завдяки здатності ініціювати та підтримувати зростання і розвиток декількох фолікулів протягом тижня одноразове введення рекомендованої дози цього препарату дозволяє замінити 7 перших щодобових ін'єкцій препаратів ФСГ у протоколі КОС з антагоністами ГнРГ [19].

Ураховуючи зазначене вище, актуальним є вивчення результатів КОС при використанні рФСГ короткої та пролонгованої дії.

**Мета дослідження:** вивчення ефективності стимуляції жінок з трубно-перитонеальною формою безплідності залежно від препарату, що використовується для стимуляції яєчників.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було обстежено 250 жінок, які методом випадкової вибірки розподілені на дві групи – I (основну, n=121) та II (порівняння, n=129). У разі появи побічних реакцій під час стимуляції (алергія, підвищення температури тіла та ін.), а також неадекватних результатів лікування (тонкий ендометрій, відсутність бластоцист) пацієнтки виводилися з дослідження.

В основній групі на етапі стимуляції з дослідження вибула 1 жінка у зв'язку з розвитком гідросальпінксу, у групі порівняння – 2 жінки: у однієї розвинулась алергічна реакція

Результати КСО в обстежених пацієнток

Показник	I група, n=118	II група, n=121
Тривалість КОС, діб	8,43±0,01	10,51±0,03 <sup>1</sup>
Кількість фолікулів	21,25±0,39	20,19±0,46
Кількість отриманих ооцитів	17,68±0,51	14,58±0,25 <sup>1</sup>
Кількість зрілих ооцитів	14,35±0,24	10,16±0,19 <sup>1</sup>

Примітка. <sup>1</sup> – Різниця між групами статистично вірогідна, p<0,05.

у формі набряку Квінке, а у другій не отримано адекватної відповіді на стимуляцію. Перед свіжим ембріотрансфером ще 5 жінок виключені зі статистичного аналізу: 2 – з I групи (1 з тонким ендометрієм й в 1 не отримано ооцитів) й 3 – з II (1 з тонким ендометрієм й 2 у зв'язку з припиненням розвитку бластоцист). Отже, статистичний аналіз проведено у 118 пацієнток з основної групи й у 121 – з групи порівняння.

Після повного клініко-лабораторного дослідження та відсутності протипоказань для стимуляції суперовуляції на 2–3-й день менструального циклу виконували УЗД органів малого таза й за відсутності патологічних утворень у яєчниках, структурних змін ендометрія та його товщини не більше 3,5 мм призначали стимуляцію за коротким протоколом. Жінкам основної групи призначали 1 ін'єкцію корифолітропіну-α. Препарат застосовували у формі одноразової підшкірної ін'єкції у черевну стінку на початку фолікулярної фази менструального циклу у дозі 150мкг.

Корифолітропін-α розроблений як препарат тривалої дії, який ініціює стимуляцію овуляції, з таким самим фармакодинамічним профілем, як у рФСГ, але з помітно подовженою тривалістю активності ФСГ.

Жінки групи порівняння отримували щодобові ін'єкції фолітропіну-β по 150–225 МО залежно від індексу маси тіла, віку, кількості антральних фолікулів (КАФ) та рівня антимюллерова гормону у формі підшкірних ін'єкцій протягом 6–12 днів. Починаючи з 6-го або 7-го дня стимуляції (залежно від реакції яєчників), жінкам обох груп вводили антагоніст ГнРГ для запобігання передчасних викидів лютеїнізуючого гормону (ЛГ). У межах даного дослідження використовували ганіреліксу ацетат 0,25 мг (у перерахуванні на вільну основу) у 0,5 мл водного розчину підшкірно.

Жінкам основної групи через 7 днів після ін'єкції препарату корифолітропін-α за необхідності (2–3 дні) продовжували лікування щоденними ін'єкціями рФСГ у дозі 150 МО до досягнення критеріїв ініціації остаточного дозрівання ооцитів.

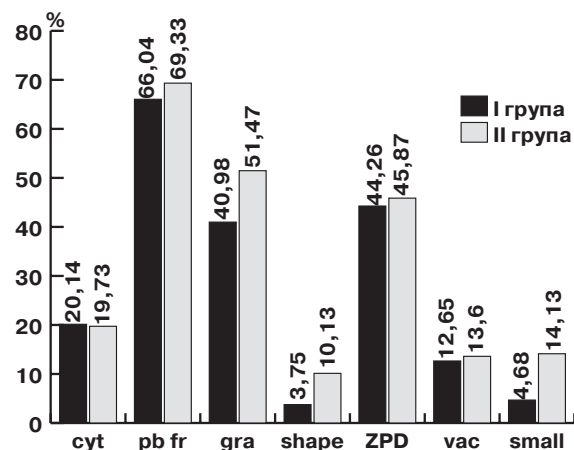
При досягненні щонайменше 3 фолікулами розміру 17 мм пацієнтці вводили хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) внутрішньом'язово. Через 36 год після введення ХГЛ під контролем ультразвуку в умовах операційної проводили трансвагінальну пункцію фолікулів з використанням одноконтурної голки Cook за стандартною методикою. Після денудації оцінювали зрілість яйцеклітин (реєстрували стадію мітозу).

Оброблення даних проводили з використанням методів варіаційної статистики, рангового критерію Манна–Уїтні, χ<sup>2</sup>-критерію і точного критерію Фішера.

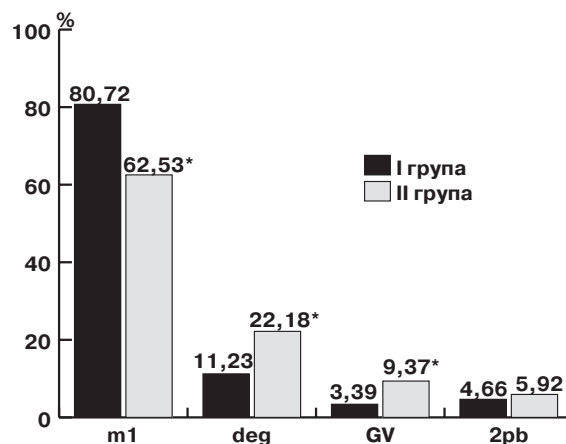
**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

При ехографічному обстеженні до початку контрольованої стимуляції суперовуляції на 2–3-й день менструального циклу не зареєстровано патологічних утворень органів малого таза. КАФ на один яєчник в обстежених пацієнток обох груп становила 8–12 й в середньому була 9,86±0,17 у I групі й 9,03±0,25 – у II групі (p>0,05).

КОС починали за відсутності патологічних утворень у яєчниках, структурних змін ендометрія та його товщини не більше 3,5 мм. Середня тривалість стимуляції суперовуляції (таблиця) у жінок основної групи становила у середньому 8,43±0,01 доби, а у групі порівняння – 10,51±0,03 доби (p<0,05).



Мал. 1. Наявність структурних змін зрілих ооцитів по групах (\* – різниця між групами вірогідна; p<0,05), %



Мал. 2. Розподіл за якістю інших отриманих ооцитів по групах (\* – різниця між групами вірогідна; p<0,05), %

Отже, стимуляція з використанням корифолітропіну-α тривала у середньому на 2 дні менше, ніж за використання фолітропіну-β.

Кількість фолікулів розміром 17 мм та більше в обох групах вірогідно не відрізнялась й становила 21,25±0,39 й 20,19±0,46 відповідно по групах (p>0,05). Тим не менш, кількість отриманих ооцитів була вірогідно більшою у I групі, а саме – 17,68±0,51, тоді як у II групі їхнє середнє число становило 14,58±0,25, тобто у середньому на 3 ооцита менше (p<0,05). Кількість зрілих ооцитів відповідно також була більшою (p<0,05) в основній групі (14,35±0,24) щодо групи порівняння (10,16±0,19).

Отримані дані співпадають з результатами досліджень інших авторів. Так, Е.Ш. Абляева та співавтори виявили статистичні відмінності у вираженості оваріальної відповіді між групами пацієнток, у яких застосовували корифолітропін-α, і пацієнток, у яких застосовували препарати рФСГ. Це виражалось у більшій кількості одержаних ооцит-кумуляосних

комплексів у групі корифолітропіну- $\alpha$  [20]. У той самий час деякі дослідники не виявили різниці у результатах стимуляції [21, 22], але продемонстрували фармакоеконімічну ефективність використання пролонгованої форми рФСГ [21].

Під час проведення аналізу якості ооцитів визначено, що у I групі отримано 1652 (77,78%) зрілих ооцити, а у II групі – 1210 (62,5%;  $p < 0,05$ ). Треба відзначити, що серед зрілих ооцитів (m2) в обох групах лише у двох третинах випадків (1225, або 74,15%, та 835, або 69,0%;  $p < 0,05$ ) вони були високої якості. Тоді як в інших зареєстровані ті чи інші зміни їхньої структури (мал. 1), а саме – частіше за все реєстрували:

- фрагментацію полярного тільця (66,04% та 69,33% відповідно;  $p > 0,05$ ),
- гранули у цитоплазмі (40,98% та 51,47% відповідно;  $p < 0,05$ ),
- потовщення zona pellucida (44,26% та 45,87% відповідно;  $p > 0,05$ ),
- зміни у цитоплазмі (20,14% та 19,73% відповідно;  $p < 0,05$ ),
- вакуолі у цитоплазмі (12,65% та 13,6% відповідно;  $p > 0,05$ ).

Групи не відрізнялись за частотою зазначених структурних змін ооцита, за виключенням наявності гранул у цитоплазмі, у той самий час як інші особливості структури виявляли рідше, але вірогідно частіше у групі порівняння. Так, зміни форми ооцита відзначали у ній у 3 рази частіше (14,13% порівняно з 4,68%;  $p < 0,05$ ), а ооцити малого розміру – у 2,7 рази частіше (10,13% порівняно з 3,75%;  $p < 0,05$ ).

Значна кількість інших отриманих ооцитів була незрілою (мал. 2). Причому більшість незрілих ооцитів, отриманих від пацієнток основної групи, були стадії m1 (80,72%), тоді як у групі порівняння їхній відсоток був вірогідно (майже на 20%) нижчий (62,53%;  $p < 0,05$ ). У той самий час екстремально незрілих (ста-

дія гермінальних везикул, GV) у II групі було у 2,8 рази більше (9,37% порівняно з 3,39% у I групі;  $p < 0,05$ ). Крім того, у групі порівняння було в 2 рази більше деградованих ооцитів (22,18% й 11,23% відповідно;  $p < 0,05$ ). Незначна частина отриманих ооцитів в обох групах мали два полярних тільця (2pb) й у подальшому деградували (4,66% й 5,92% відповідно по групах;  $p > 0,05$ ).

Отримані дані відрізняються від результатів попередніх досліджень, які демонстрували, що проведення стимуляції з антагоністами ГнРГ та корифолітропіном- $\beta$  дає найменшу кількість зрілих ооцитів з більшою кількістю цитоплазматичних аномалій [23]. Тоді як аналіз даних рандомізованого дослідження не виявив різниці між частотою морфологічних аномалій ооцитів при використанні агоністів та антагоністів ГнРГ. Але за цими даними лише 27,8% отриманих ооцитів були морфологічно нормальними, тоді як інші мали інтра- або екстрацитоплазматичні аномалії [24].

Тим не менш, мета-аналіз шести рандомізованих досліджень продемонстрував значно більшу кількість ооцитів та зрілих (МІ) ооцитів, отриманих у групі корифолітропіну- $\alpha$ , порівняно з добовими ін'єкціями рФСГ [25].

Отже, вивчення результатів контрольованої стимуляції суперовуляції пацієнток з трубно-перитонеальною безплідністю продемонструвало, що використання корифолітропіну- $\alpha$  у цих програмах дозволяє скоротити період стимуляції, отримати більшу кількість ооцитів й за структурою кращої якості.

## ВИСНОВКИ

Виходячи з отриманих даних, можна дійти висновку, що оптимальним для молодих жінок з трубно-перитонеальною безплідністю є короткий протокол КОС з використанням рФСГ пролонгованої дії, який дозволяє отримати більшу кількість ооцитів високої якості при скороченні періоду стимуляції.

## Результаты контролируемой стимуляции овуляции у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием в зависимости от препарата, который использовался

**О.В. Багатько**

**Цель исследования:** изучение эффективности стимуляции овуляции у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия в зависимости от используемого препарата.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели было обследовано 239 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, которые методом случайной выборки разделены на две группы – I (основную,  $n=118$ ) и II (сравнения,  $n=121$ ). Женщинам основной группы для КОС назначали однократную подкожную инъекцию корифолитропина- $\alpha$  в брюшную стенку в начале фолликулярной фазы менструального цикла в дозе 150 мкг. Женщины группы сравнения получали ежедневные инъекции фоллитропина- $\beta$  по 150–225 МЕ в течение 6–12 дней. После денудации оценивали зрелость и качество яйцеклеток.

**Результаты.** Средняя продолжительность стимуляции суперовуляции у женщин основной группы составила  $8,43 \pm 0,01$  дня, а в группе сравнения –  $10,51 \pm 0,03$  дня ( $p < 0,05$ ). Количество полученных ооцитов была в I группе  $17,68 \pm 0,51$ , во II группе –  $14,58 \pm 0,25$  ( $p < 0,05$ ); зрелых ооцитов соответственно  $14,35 \pm 0,24$  и  $10,16 \pm 0,19$  ( $p < 0,05$ ).

При проведении анализа качества ооцитов определено, что в I группе получено 77,78% зрелых яйцеклеток, а во II группе – 62,5% ( $p < 0,05$ ). Среди зрелых ооцитов в обеих группах только в двух третях случаев (74,15% и 69,0% соответственно;  $p < 0,05$ ) они были высокого качества, тогда как у других зарегистрированы те или иные изменения их структуры.

**Заключение.** Оптимальным для молодых женщин с трубно-перитонеальным бесплодием является короткий протокол КОС с использованием рФСГ пролонгированного действия, который позволяет получить большее количество ооцитов высокого качества при сокращении периода стимуляции.

**Ключевые слова:** трубно-перитонеальное бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, стимуляция суперовуляции, фолликуло-стимулирующий гормон, ооцит.

## Results of controlled stimulation of ovulation in patients with tuboperitoneal infertility depending on the drug used

**O.V. Bagatko**

**The objective:** was to study the effectiveness of stimulation of ovulation in women with tuboperitoneal infertility, depending on the drug used.

**Materials and methods.** To achieve this goal, 239 patients with tuboperitoneal infertility were examined, which were randomly divided into two groups I (main,  $n=118$ ) and II (comparisons,  $n=121$ ). Women of the main group for KOS were prescribed a single subcutaneous injection of corypholotropin alfa into the abdominal wall at the beginning of the follicular phase of the menstrual cycle at a dose of 150  $\mu\text{g}$ . Women in the comparison group received daily injections of follitropin beta 150–225 IU for 6–12 days. After denudation the maturity and quality of the eggs was evaluated.

**Results.** The average duration of superovulation stimulation in women of the main group was  $8,43 \pm 0,01$  days, and in the comparison group  $10,51 \pm 0,03$  days ( $p < 0,05$ ). The number of obtained oocytes was  $17,68 \pm 0,51$  in group I,  $14,58 \pm 0,25$  in group II ( $p < 0,05$ ); mature oocytes  $14,35 \pm 0,24$  and  $10,16 \pm 0,19$  respectively ( $p < 0,05$ ).

When analyzing the quality of oocytes, it was determined that 77,78% of mature eggs were obtained in the I group, and 62,5% – in the II group ( $p < 0,05$ ). Among mature oocytes in both groups only in two thirds of cases (74,15% and 69,0%;  $p < 0,05$ ) they were of high quality, while in the other there were some changes in their structure.

**Conclusion.** Optimal for young women with tuboperitoneal infertility is a short COS protocol using prolonged-action rFSH, which allows to get more high-quality oocytes with reduction the stimulation period.

**Key words:** tuboperitoneal infertility, in vitro fertilization, stimulation of superovulation, follicle-stimulating hormone, oocyte.

## Сведения об авторе

**Багатко Ольга Владимировна** – Медицинский центр «Мать и дитя», 04114, г. Киев, ул. Макеевская, 8; тел.: (044) 251-32-51, (095) 530-62-25. E-mail: o.bagatko@mdclinics.com.ua  
ORCID ID: 0000-0002-3305-1547

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Булаченко О.В. Нові підходи в корекції стану ендометрію у жінок репродуктивного віку із первинним стрес-індукованим непліддям [Електронний ресурс] / О.В. Булаченко, О.Л. Льовкіна // *Biomedical and biosocial anthropology*. – 2013. – № 21. – С. 150–154. – Режим доступу: [http://hbiv.gov.ua/UJRN/bba\\_2013\\_21\\_39](http://hbiv.gov.ua/UJRN/bba_2013_21_39)
- Юзько А.М. Женское бесплодие трубного происхождения / А.М. Юзько // *Здоровье женщины*. – 2017. – № 2. – С. 126–131.
- Юзько О.М. Допоміжні репродуктивні технології в Україні / О.М. Юзько, Н.Я. Жилка, Н.Г. Руденко, Г.М. Альошина, Т.А. Юзько // *Жіночий лікар*. – 2007. – № 3. – С. 8–12.
- Петрович Е.А. Инновационный подход к лечению трубно-перитонеального бесплодия / Е.А. Петрович, И.Б. Манухин // *Гинекология*. – 2010. – № 3 (12). – С. 15–20.
- Сухих Г.Т. Бесплодный брак / Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко // *Современные подходы к диагностике и лечению*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 788 с.
- Грищенко М.Г. Прогнозування ефективності екстракорпорального запліднення у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям на підставі вивчення імунного гомеостазу в фолікулярній рідині / М.Г. Грищенко // *Сучасні медичні технології*. – 2010. – № 4. – С. 12–18.
- Pouwer A.W. Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction (Review) / A.W. Pouwer, C. Farquhar, A.M. Kremer // *The Cochrane Library*. – 2012. – Issue 6. – P. 233–239.
- Габараева В.В. Сравнительная эффективность препарата корифоллитропин-альфа в программе донорства ооцитов / В.В. Габараева, А.С. Калугина // *Проблемы репродукции*. – 2015. – № 5. – С. 58–62.
- Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы): Руководство для врачей. Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова – М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 782 с.
- Назаренко Т.А. Современные методы индукции овуляции в лечении бесплодия (пособие для врачей акушер-гинекологов) / Т.А. Назаренко. – 2014. – 11 с.
- Сметник В.П. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилевич. – М.: Мед. Информ. Агентство, 1999. – 592 с.
- Daya S. Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization cycles: a metaanalysis / S. Daya, J. Gunby, E.G. Hughes, J.A. Collins, M.A. Sagle // *Fertil. Steril.* – 1995. – Vol. 64 (2). – P. 347–354.
- Stanton P.G. Isolation and physicochemical characterization of human follicle-stimulating hormone isoforms / P.G. Stanton, D.M. Robertson, P.G. Burgon [et al.] // *Endocrinology*. – 1992. – Vol. 139. – P. 2820–2832.
- Hazout A. A prospective, randomized, multicentre study comparing low dose versus conventional dose GnRH agonist in a long protocol using recombinant human  $\alpha$  follicle stimulating hormone (Gonal-F) in women undergoing in-vitro fertilization / A. Hazout, J.L. Pouly, J. Buvat [et al.] // 14th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, Gothenburg, Sweden, 21–24 June 1998. – 1998. – P. 45–49.
- Сравнение четырех протоколов препаратов гонадотропинов для контролируемой овариальной гиперстимуляции в программах ЭКО и ЭКО/ИКСИ / Н.В. Корнилов, Г.В. Михайлик, Е.Г. Крапивина [и др.] // *Проблемы репродукции*. – 1999. – Т. 5, № 5. – С. 56–61.
- Isolation and physicochemical characterization of human follicle-stimulating hormone isoforms / P.G. Stanton, D.M. Robertson, P.G. Burgon [et al.] // *Endocrinology*. – 1992. – Vol. 139. – P. 2820–2832.
- Corifollitropin alfa Dose-finding Study Group / [Kalibianakis et al.] // *Hum Reprod.* – 2008. – Vol. 23. – P. 2484–2492.
- Fares F.A. Design of a long-acting follitropin agonist by fusing the Cterminal sequence of the chorionic gonadotropin beta subunit to the follitropin beta subunit / F.A. Fares, N. Saganuma, K. Nishimori [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1992. – Vol. 89 (10). – P. 4304–4308.
- ELONVA (corifollitropin alfa) summary of product characteristics. – N.V. Organon, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. 2010.
- Абляева Э.Ш. Корифоллитропин альфа. Эффективность, безопасность и комфортность для врача и пациен- та / Э.Ш. Абляева, И.А. Бендусов // *Медицинский сонет*. – 2016. – № 2. – С. 42–48.
- Применение корифоллитропина альфа в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старше 40 лет / Д.А. Кулешова, Н.Ю. Мелехова, Т.А. Густоварова [и др.] // *Гинекология*. – 2016. – Т. 18, № 6. – С. 20–23.
- Стрелко Г.В. Медицинские преимущества контролируемой стимуляции яичников с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и корифоллитропина альфа в клинике ЭКО у плохих ответчиков / Г.В. Стрелко // *Здоровье женщины*. – 2018. – № 3 (129). – С. 39–45.
- Андреева М.Г. Влияние разных протоколов овариальной стимуляции на эмбриологические характеристики и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий // М.Г. Андреева, А.Г. Сыркашева, Н.В. Долгушина, Е.А. Калинина // *Гинекология*. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 79–82.
- Cota A.M.M. GnRH agonist versus GnRH antagonist in assisted reproduction cycles : oocyte morphology / A.M.M. Cota, C.G. Petersen, A.L. Mauri, L.F.I. Silva // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 33.
- Fensore S. Corifollitropin alfa compared to daily FSH in controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization: a meta-analysis / S. Fensore, M. Di Marzio, G.M. Tiboni // *J Ovarian Res.* – 2015. – Vol. 8. – P. 33.

Статья поступила в редакцию 12.03.2019