

Опыт применения назальной формы агонистов ГнРГ в программах экстракорпорального оплодотворения

© Т.С. КУЗЬМИНА¹, А.Г. ТРИШКИН¹, О.А. ЗОТОВА¹, Д.Д. ЛЫСЕНКО², А.Г. БОЧКАРНИКОВА¹

¹Центр охраны здоровья семьи и репродукции «Красная горка», Кемерово, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Цель исследования. Оценка клинических исходов, эмбриологических характеристик в программах стимуляции овуляции в коротких протоколах с применением назальной формы Бусерелин-спрей агонистов ГнРГ.

Материал и методы. В данное ретроспективное наблюдательное исследование включено 110 пациенток различного возраста, проходивших лечение по поводу бесплодия в программах экстракорпорального оплодотворения, которым была предложена стимуляция овуляции агонистами ГнРГ (аГнРГ) назальной формы Бусерелин-спрей в индивидуальной дозировке для каждой возрастной группы.

Результаты. В 1-й группе были пациентки от 24 до 35 лет, средний уровень антимюллерова гормона (АМГ) составил $1,21 \pm 0,67$ нг/мл ($0,01$ – $3,09$ нг/мл), средняя доза гонадотропинов — $255 \pm 22,75$ МЕ/сут. У 30,9% пациенток произошли роды. Во 2-й группе возраст пациенток колебался от 36 до 39 лет, средний уровень АМГ составил $1,18 \pm 0,67$ нг/мл ($0,05$ – $2,67$ нг/мл), средняя доза гонадотропинов — $236 \pm 33,5$ МЕ/сут. Роды произошли у 21,6% пациенток. В 3-й группе наблюдались пациентки в возрасте от 40 до 44 лет, средний уровень АМГ — $1,06 \pm 0,36$ нг/мл ($0,32$ – $2,4$ нг/мл), средняя доза гонадотропинов — $275 \pm 26,79$ МЕ/сут. Роды произошли у 10,7% женщин. В 4-й группе возраст пациенток составил 45–47 лет, средний уровень АМГ — $0,52 \pm 0,25$ нг/мл ($0,23$ – $0,9$ нг/мл), средняя доза гонадотропинов — $250 \pm 33,33$ МЕ/сут. Родов в этой группе не было.

Заключение. Выбранная клиникой тактика использования аГнРГ назальной формы — Бусерелина-спрея в соответствии с инструкцией по применению препарата позволяет получать высокий процент зрелых ооцитов, увеличивает среднестатистическую частоту наступления беременности и родов в программах вспомогательных репродуктивных технологий не только у пациенток с нормальным овариальным резервом, но и у пациенток с низким овариальным резервом, а также в группе пациенток старшего репродуктивного возраста.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, стимуляция овуляции, возраст, короткий протокол, агонисты, Бусерелин-спрей.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кузьмина Т.С. — <https://orcid.org/0009-0007-7679-8812>

Тришкин А.Г. — <https://orcid.org/0009-0009-6012-7445>

Зотова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4991-5354>

Лысенко Д.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-6410-6926>

Бочкарникова А.Г. — <https://orcid.org/0009-0008-8196-507X>

Автор, ответственный за переписку: Зотова О.А. — e-mail: Kem.zotova@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Кузьмина Т.С., Тришкин А.Г., Зотова О.А., Лысенко Д.Д., Бочкарникова А.Г. Опыт применения назальной формы агонистов ГнРГ в программах экстракорпорального оплодотворения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2024;24(6):79–84.
<https://doi.org/10.17116/rosakush20242406179>

The experience of using the nasal form of GnRH agonists in in vitro fertilization programs

© T.S. KUZ'MINA¹, A.G. TRISHKIN¹, O.A. ZOTOVA¹, D.D. LYSENKO², A.G. BOCHKARNIKOVA¹

¹Center for Family Health and Reproduction «Krasnaya Gorka», Kemerovo, Russia;

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Objective. Evaluation of clinical outcomes, embryological characteristics in ovulation stimulation programs in short protocols using the nasal form of Buserelin spray of GnRH agonists.

Material and methods. This retrospective observational study included 110 patients of various ages who were treated for infertility in in vitro fertilization programs, who were offered ovulation stimulation by GnRH agonists (GnRH) of the nasal form «Buserelin spray» in an individual dosage for each age group.

Results. In group 1, there were patients from 24 to 35 years old, the average level of anti-müller hormone (AMH) was 1.21 ± 0.67 ng/ml (0.01 – 3.09 ng/ml), the average dose of gonadotropins was 255 ± 22.75 IU/day. 30.9% of the patients went into labor. In group 2, the age of patients ranged from 36 to 39 years, the average AMH level was 1.18 ± 0.67 ng/ml (0.05 – 2.67 ng/ml), the average dose of gonadotropins was 236 ± 33.5 IU/day. Childbirth occurred in 21.6% of the patients. In group 3, patients aged 40 to 44 years were observed, the average AMH level was 1.06 ± 0.36 ng/ml (0.32 – 2.4 ng/ml), the average dose of gonadotropins was 275 ± 26.79 IU/day. 10.7% of women gave birth. In group 4, the age of patients was 45–47 years, the average AMH level was 0.52 ± 0.25 ng/ml (0.23 – 0.9 ng/ml), the average dose of gonadotropins was 250 ± 33.33 IU/day. There were no births in this group.

Conclusion. The tactics chosen by the clinic for using the nasal form of aGnRH — Buserelin spray in accordance with the instructions for use of the drug allows to obtain a high percentage of mature oocytes, increases the average frequency of pregnancy and childbirth in assisted reproductive technology programs not only in patients with normal ovarian reserve, but also in patients with low ovarian reserve, as well as in a group of patients older reproductive age.

Keywords: Assisted reproductive technologies, ovulation stimulation, age, short protocol, agonists, Buserelin spray.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kuz'mina T.S. — <https://orcid.org/0009-0007-7679-8812>

Trishkin A.G. — <https://orcid.org/0009-0009-6012-7445>

Zotova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4991-5354>

Lysenko D.D. — <https://orcid.org/0000-0002-6410-6926>

Bochkarnikova A.G. — <https://orcid.org/0009-0008-8196-507X>

Corresponding author: Zotova O.A. — e-mail: Kem.zotova@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Kuz'mina TS, Trishkin AG, Zotova OA, Lysenko DD, Bochkarnikova AG. The experience of using the nasal form of GnRH agonists in in vitro fertilization programs. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2024;24(6):79–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20242406179>

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), проблема бесплодия затрагивает около 186 млн человек во всем мире [1]. Число бесплодных браков на территории Российской Федерации колеблется от 8 до 17,5%. Частота бесплодия в Кузбассе составляет 20,3%, что, в свою очередь, превышает критический порог, установленный специалистами ВОЗ в 15%. В рамках проведенного исследования 2010-го года установлено, что на территории Кузбасса, как и во всей России в целом, доминирует вторичное бесплодие — 55,9% [2]. В настоящее время вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) — эффективный метод лечения бесплодия на сегодняшний день, который ежегодно становится все более востребованным среди пар не только с нарушением репродуктивных функций, но и в случаях отложенного материнства [3]. При этом число циклов лечения за счет программ обязательного медицинского страхования ежегодно увеличивается. Так, в России за 2019 год проведено 165 463 циклов ВРТ, что на 53 491 цикл больше по сравнению с 2015 годом и не уступает числу проведенных циклов ведущим клиникам Испании, Франции и Германии, где число циклов за 2019 год составило 137 276; 118 394; 107 136 соответственно [4]. Тем не менее, несмотря на стремительное развитие ВРТ, около 30% беременностей, полученных путем ЭКО (экстракорпорального оплодотворения) или ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида), не завершаются родами [5]. Поскольку в настоящее время все больше супружеских пар откладывают процесс деторождения на более поздний репродуктивный срок, а с возрастом уровень АМГ (антимюллерова гормона) снижается, в связи с этим одна из главных проблем репродукции — низкий овариальный резерв и низкий уровень АМГ у пациенток старшего репродуктивного возраста [6, 7].

Стимуляция яичников в программе ВРТ позволяет получить достаточное количество ооцитов, выбрать лучшие из них, оплодотворить и получить blastocysts, пригодные для переноса и криоконсервации [8]. В настоящее время наиболее часто применяются протоколы, как с агонистами, так и с антагонистами ГнРГ, из-за ко-

торых до сих пор ведутся дискуссии по поводу эффективности [9]. Наиболее распространенным и эффективным протоколом стимуляции яичников у пациенток старшего репродуктивного возраста и у пациенток с низким овариальным резервом в России и за рубежом является протокол с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) [10]. Есть также крупный систематический обзор, в котором указано, что у пациенток с эндометриозом лучше результаты программ ВРТ после применения протоколов стимуляции с агонистами [11]. Тем не менее при наличии в анамнезе у пациентки синдрома поликистозных яичников, предпочтительнее использовать протокол с антагонистами, поскольку для таких пациенток он более безопасный и экономически выгодный [12]. В качестве триггера овуляции также могут использоваться аГнРГ [13]. Так, в 2005 году было опубликовано проспективное рандомизированное исследование: агонист ГнРГ (бусерелин) или ХГЧ для индукции овуляции в циклах ЭКО/ИКСИ с антагонистом ГнРГ. Индукция овуляции агонистом ГнРГ привела к значительно большему количеству ооцитов МП. Однако в группе агонистов ГнРГ наблюдались значительно более низкие показатели имплантации и клинической беременности, а также значительно более высокий показатель ранней потери беременности, что, скорее всего, было связано с дефицитом лютеиновой фазы. В 2014 году нашими коллегами были опубликованы результаты анализа использования бусерелина в циклах ВРТ с применением донорских ооцитов. Протокол стимуляции суперовуляции с использованием рекомбинантного ФСГ (рФСГ) и агониста ГнРГ (бусерелин-депо), стартовая доза 225 МЕ рФСГ. Полученные данные показали, что настоящая тактика синхронизации менструальных циклов донора и реципиента позволяет получать высокую частоту наступления беременности у пациенток программ ЭКО с донорскими ооцитами. Индивидуальный подход к проведению донорских программ позволяет избежать длительного приема гормональных препаратов у реципиентов [14].

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 яич-

ников, образованию фолликулярных кист в них, повышению концентрации эстрадиола (Е2). Далее наступает период десенситизации, сопровождающийся выраженным снижением уровня Е2 в крови. Это явление обусловлено «оккупацией» агонистами рецепторов, что, в свою очередь, приводит к отсутствию действия на этот рецептор эндогенного ГнРГ и падению секреции ЛГ и ФСГ гипофизом. Блокирование преждевременного пика ЛГ аГнРГ в протоколах овариальной стимуляции защищает зрелые фолликулы от несвоевременной овуляции. В используемом протоколе стимуляции овуляции введение аналога ГнРГ начинается в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла одновременно с введением гонадотропинов [15, 16].

В середине 1990-х годов в литературе стали появляться работы по сравнению эффективности агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) — нафарелина ацетата при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) с результатами другого широко используемого ГнРГ, бусерелина ацетата (оба были в форме назального спрея). В ходе исследования не было обнаружено никакой существенной разницы по количеству полученных ооцитов, частоте оплодотворения и частоте дробления. Частота наступления беременности была схожей у женщин, лечившихся нафарелином ацетатом и бусерелином ацетатом, а именно 22 и 24% беременностей на цикл и 28,8 и 32,1% беременностей на перенос эмбриона соответственно. Побочных эффектов было немного, и они были сопоставимы в обеих группах. Единственное отмеченное различие заключалось в том, что женщинам, получавшим нафарелин ацетат, требовалось значительно меньше ампул человеческого менопаузального гонадотропина, что существенно отличалось в расходах [17].

Также проведены работы по сравнению эффективности использования препарата от способа введения. Так, в 2002 году была опубликована работа британских коллег, в которой показана эффективность и безопасность интраназального спрея бусерелина короткого действия и нафарелина в сравнении с внутримышечной или подкожной инъекцией лейпрорелина длительного действия. Однако если в анамнезе у пациентки имеется синдром поликистозных яичников, дозировку гонадотропинов необходимо подбирать индивидуально с целью профилактики нежелательных реакций, в том числе синдрома гиперстимуляции яичников [18]. Показатели клинической беременности на процедуру извлечения ооцитов и на процедуру переноса эмбрионов не показали статистически значимых различий даже при сравнении показателей продолжающейся беременности [19].

В 2021 году были введены санкции и прекращены поставки некоторых медикаментов, используемых в протоколах ВРТ, что продиктовало необходимость поиска вариантов терапии. Учитывая высокую эффективность использования назальных форм агонистов ГнРГ, с 2021 года в нашей клинике стал активно использоваться Бусерелин-спрей, назальная форма. В своей работе хотим поделиться опытом применения этого препарата с анализом его эффективности.

Цель исследования — оценка клинических исходов, эмбриологических характеристик в программах стимуляции овуляции в коротких протоколах с применением назальной формы Бусерелин-спрей агонистов ГнРГ.

Материал и методы

В данное ретроспективное обсервационное исследование включено 110 пациенток различного возраста, проходивших лечение по поводу бесплодия в программах ЭКО. Было принято решение разделить пациенток на возрастные группы и предложить стимуляцию овуляции аГнРГ назальной формой Бусерелин-спрей в индивидуальной дозировке для каждой возрастной группы с последующей оценкой результатов.

Результаты

Среди общего числа пролеченных пар 59% (65) имели комбинированный фактор бесплодия, а 41% (45) — изолированный женский. Средний возраст пациенток составил $36,9 \pm 3,23$ года, при этом показатель АМГ колебался от 0,01 до 3,7 нг/мл, в среднем составил $0,99 \pm 0,58$ нг/мл. Индукция суперовуляции продолжалась $11,8 \pm 1,58$ дней, использовались $252 \pm 29,8$ МЕ гонадотропинов на день стимуляции. При трансвагинальной пункции яичников на одну пациентку получено $4,6 \pm 4,11$ (63% от пропунктированных фолликулов) ооцитов, при этом зрелых — 86,3%. Частота оплодотворения составила 84,6%. Среднее число эмбрионов на перенос — $2,1 \pm 0,42$. Частота наступления беременности в свежих циклах в расчете на перенос эмбрионов — 43,8% (73 переноса — 32 беременности), среди них 15,6% многоплодных (5 пациенток). Процент криоконсервации эмбрионов отличного и хорошего качества в проведенных программах составил 27,8%. На фоне стимуляции овуляции с применением Бусерелина-спрея не получены ооциты у трех пациенток в возрасте 38–39 лет при показателях АМГ $1,22—0,8$ нг/мл с женским фактором бесплодия (снижение овариального резерва, инфильтративный эндометриоз, гистологически верифицированный). В программах ВРТ была остановка в дроблении эмбрионов у 6 пациенток (средний возраст — $37,8 \pm 0,96$ года, средний показатель АМГ — $0,59 \pm 0,27$ нг/мл, среднее число попыток — $3,56 \pm 0,63$). У данных пар был также выявлен комбинированный фактор бесплодия, включая тяжелый мужской фактор: высокая фрагментация ДНК сперматозоидов у одной пары, тератонекрозооспермия, олигоспермия — у трех пар, наблюдалась азооспермия и была проведена биопсия ткани яичка у одной пары. Цикл сегментирован в 15 наблюдениях по следующим причинам: гипоплазии эндометрия у трех пациенток, проведения ПГТ-А — у 9, пролонгированной стимуляции — у трех и по причине ОРЗ — у 1 пациентки. В 13 наблюдениях проведена витрификация ооцитов в программах банкинга ооцитов. Для более детального анализа решено разделить пациенток на 4 группы, данные представлены в **таблице**.

В 1-й группе возраст пациенток колебался от 24 до 35 лет, средний уровень АМГ составил $1,21 \pm 0,67$ нг/мл ($0,01—3,09$ нг/мл), средняя доза гонадотропинов — $255 \pm 22,75$ МЕ/сут. В данной группе пациенток получено 64% ооцитов от количества пропунктированных фолликулов. Перенос эмбриона в лечебном цикле выполнен у 42 пациенток (**см. таблицу**). Частота наступления беременности в лечебном цикле в расчете на перенос эмбриона составила 42,9% — 18 пациенток, среди них у двух — многоплодные беремен-

Клинические особенности и эмбриологические характеристики обследованных пациенток в программе ВРТ Clinical features and embryological characteristics of the examined patients in the ART program

Показатель	1-я группа, n=42	2-я группа, n=37	3-я группа, n=28	4-я группа, n=3
Возраст, годы	24—35	36—39	40—44	45—47
Средний уровень АМГ, нг/мл	1,21±0,67	1,18±0,67	1,06±0,36	0,52±0,25
Средняя продолжительность стимуляции, дней	11,4±1,59	11,4±1,64	11,2±1,45	10±0
Средняя доза гонадотропинов, МЕ/сут,	255±22,75	236±33,5	275±26,79	250±33,33
Среднее число попыток	1,97±0,73	2,2±0,68	2,1±0,67	4±0,67
Отсутствие роста фолликулов, n	0	3	1	0
Остановка в дроблении, n	0	3	2	1
% ооцитов от общего количества пунктированных фолликулов	64	65,9	58,2	88
Перенос эмбриона в лечебном цикле, дни, абс.	42	19	11	1
на 5-е сутки	26	11	6	0
на 4-е сутки	5	3	2	0
на 3-и сутки	11	5	3	1
Перенос эмбриона, абс.:				
одного	29	11	9	
двух	13	8	2	1
Частота наступления беременности в свежих циклах, % (абс.)	42,9 (18)	52,6 (10)	36,3 (4)	0
Неразвивающаяся беременность, абс.	4	2	0	0
«Биохимическая беременность»	1	0	1	0
Роды, абс.	13	8	3	0
срочные	9	5	3	
преждевременные	4	3	0	

ности. У 9 пациенток роды произошли в срок, у четырех — преждевременные роды в 32—34 недели, у четырех пациенток диагностирована неразвивающаяся беременность в сроке 8—9 нед, и получена одна «биохимическая» беременность.

Во 2-й группе возраст пациенток колебался от 36 до 39 лет, средний уровень АМГ составил 1,18±0,67 нг/мл (0,05—2,67 нг/мл), отсутствие роста фолликулов наблюдалось у трех пациенток, средняя доза гонадотропинов — 236±33,5 МЕ/сут. Остановка в дроблении клеток эмбриона произошла у 3 пациенток. В этой группе пациенток получено 65,9% ооцитов от общего количества пропунктированных фолликулов. У 19 пациенток выполнен перенос эмбриона в лечебном цикле. Частота наступления беременности в этих циклах в расчете на перенос эмбриона составила 52,6% (10 пациенток), среди них 14,28% одноплодные беременности и многоплодные — 30% (3 пациентки). Срочными родами закончились 5 беременностей, преждевременными родами (в 32—36 нед) — 3, у двух пациенток диагностирована неразвивающаяся беременность в сроке 6—9 нед.

Третью группу составили пациентки в возрасте от 40 до 44 лет, средний уровень АМГ — 1,06±0,36 нг/мл (0,32—2,4 нг/мл), средняя доза гонадотропинов — 275±26,79 МЕ/сут, остановка в дроблении клеток эмбриона произошла у 2 пациенток. В данной группе пациенток от общего количества пропунктированных фолликулов получено 58,2% зрелых ооцитов. Перенос эмбрионов в лечебном цикле был выполнен у 11 пациенток (см. таблицу). Частота наступления беремен-

ности в расчете на перенос эмбрионов — 36,3%* (4 пациентки, одноплодные беременности). Беременность закончилась срочными родами у трех, в одном наблюдении диагностирована «биохимическая» беременность.

В 4-й группе было 3 пациентки в возрасте от 45 до 47 лет, средний уровень АМГ составлял 0,52±0,25 нг/мл (0,23—0,9 нг/мл), средняя продолжительность стимуляции — 10±0 дней, средняя доза гонадотропинов — 250±33,33 МЕ/сут, остановка в дроблении — у 1 пациентки. У этой группы пациенток от количества пунктированных фолликулов получено 88%* ооцитов. Перенос в лечебном цикле был выполнен на третьи сутки у одной пациентки, беременность не наступила.

При анализе программ ВРТ важно оценивать такие показатели, как частота наступления беременности (ЧНБ) и число родов у пациенток, включенных в программу ВРТ. Так, за 2022 год, по данным Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), ЧНБ после переноса эмбрионов составляла 32,6% [20], по результатам нашего исследования этот показатель — 43,8%. При сравнении показателей эффективности ВРТ по числу родов относительно количества переносов эмбрионов, по данным РАРЧ за 2022 год, этот показатель составил 23,5%, в то время как в нашем исследовании этот показатель был равен 32,9% [20].

*Проценты вычислены условно в связи с малочисленностью группы.

Заключение

Выбранная тактика стимуляции овуляции в коротком протоколе с аГнРГ получила широкое применение и высокие показатели эффективности не только в России, но и за рубежом. А полученные нами данные подтверждают, что выбранная клиникой тактика использования аГнРГ назальной формы Бусерелина-спрея в соответствии с инструкцией по его применению позволяет получать высо-

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Кузьмина Т.С., Тришкин А.Г.
Сбор и обработка материала — Зотова О.А.
Статистическая обработка — Бочкарникова А.Г.
Написание текста — Лысенко Д.Д.
Редактирование — Тришкин А. Г.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

кий процент зрелых ооцитов, увеличивает среднестатистическую частоту наступления беременности в программах ВРТ не только у пациенток с нормальным овариальным резервом, но и у пациенток с низким овариальным резервом, а также в группе пациенток старшего репродуктивного возраста. В процессе лечения не было необходимости в увеличении дозы гонадотропинов. Также стоит отметить, что на данной форме приема аГнРГ не было преждевременной овуляции ни у одной пациентки.

Participation of authors:

Concept and design of the study — Kuz'mina T.S., Trishkin A.G.
Data collection and processing — Zotova O.A.
Statistical processing of the data — Bochkarnikova A.G.
Text writing — Lysenko D.D.
Editing — Trishkin A.G.

Authors declare lack of the conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Infertility workup for the women's health specialist. ACOG Committee Opinion No. 781. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2019;133:6:e377-e384.
2. Устинова Т.А., Артымук Н.В., Власова В.В., Пыжов А.Я. Бесплодие в Кемеровской области. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2010;1:40:37-39.
Ustinova TA, Artyumuk NV, Vlasova VV, Pyzhov AY. Infertility in the Kemerovo region. *Mai' i ditya v Kuzbasse.* 2010;1:40:37-39. (In Russ.).
3. Спиридонов Д.В., Полякова И.Г. Феномен отложенного материнства и вспомогательные репродуктивные технологии: социально-экономические и демографические аспекты. *Мир России.* 2024;33:3:75-98.
Spiridonov DV, Polyakova IG. The postponement of childbearing and assisted reproductive technologies: Socio-economic and demographic aspects. *Mir Rossii.* 2024;33:3:75-98. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17323/1811-038X-2024-33-3-75-98>
4. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчет за 2021 год.
ART Register of the Russian Association of Human Reproduction. Report for 2021. (In Russ.).
https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2021.pdf
5. Отчет о результатах экспертно-аналитического мероприятия «Анализ эффективности расходования средств обязательно медицинского страхования в 2019 году и истекшем периоде 2020 года при проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения»; 2020.
Report on the results of the expert and analytical event "Analysis of the effectiveness of spending compulsory health insurance funds in 2019 and the expired period of 2020 during the in vitro fertilization procedure"; 2020. (In Russ.).
<https://ach.gov.ru/upload/iblock/9b0/9b06bc06dded-b49a807822ad7cd21621.pdf>
6. Протопопова Н.В., Дудакова В.Н., Дружинина Е.Б., Лабыгина А.В., Болдонова Н.А., Крылова К.В. Эффективность программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток с низким уровнем антимюллерова гормона. *Доктор.Ру.* 2018;10:154:7-9.
Protopopova NV, Dudakova VN, Druzhinina EB, Labygina AV, Boldonova NA, Krylova KV. Efficiency of in vitro fertilization programs in patients with low levels of anti-Müllerian hormone. *Doctor.Ru.* 2018;10:154:7-9. (In Russ.).
<https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-154-10-7-9>
7. Козлова О.А., Секички-Павленко О.О. Модели рождаемости и репродуктивного поведения женского населения России: современные тенденции. *Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз.* 2020;13:5:218-231.
Kozlova OA, Sekitski-Pavlenko OO. Patterns of birth rate and Russian female population reproductive behavior: current trends. *Ekonomicheskie i sotsial'nye peremeny: fakty, tendentsii, prognoz.* 2020;13:5:218-231. (In Russ.).
<https://doi.org/10.15838/esc.2020.5.71.13>
8. Pacchiarotti A, Selman H, Valeri C, Napoletano S, Sbracia M, Antonini G, Biagiotti G, Pacchiarotti A. Ovarian stimulation protocol in IVF: An up-to-date review of the literature. *Curr Pharm Biotechnol.* 2016;17:4:303-315.
<https://doi.org/10.2174/1389201017666160118103147>
9. Merviel P, LE Martelot MT, Roche S, Lelièvre C, Menard M, Auger S, Beauvillard D, Amice V, De Braekeleer M. Challenges in ovarian stimulation. *Minerva Ginecol.* 2016;68:6:625-641.
10. Orvieto R, Patrizio P. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: an ongoing debate. *Reprod Biomed Online.* 2013;26:1:4-8.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.11.001>
11. Kuan KKW, Omoseni S, Tello JA. Comparing ART outcomes in women with endometriosis after GnRH agonist versus GnRH antagonist ovarian stimulation: a systematic review. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2023;14:20420188231173325.
<https://doi.org/10.1177/20420188231173325>
12. Kadoura S, Alhalabi M, Nattouf AH. Conventional GnRH antagonist protocols versus long GnRH agonist protocol in IVF/ICSI cycles of polycystic ovary syndrome women: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12:1:4456.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-08400-z>
13. Humaidan P, Kol S. Suboptimal response to GnRH agonist trigger: causes and practical management. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2021;33:3:213-217.
<https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000701>
14. Дмитриева Н.В., Яковенко С.А., Апрышко В.П., Ншанян С.Ю. Опыт применения агонистов ГнРГ (бусерелин-делю) в проведении программ экстракорпорального оплодотворения с использованием донорских ооцитов. *Проблемы репродукции.* 2014;1:53-54.

- Dmitrieva NV, Yakovenko SA, Apyrshko VP, Nshanyan SYu. Retrospective analysis of depot gonadotropin-releasing hormone agonist use in oocyte donor programs. *Problemy reproduksii*. 2014;1:53–54. (In Russ.).
15. Кулешова Д.А., Мелехова Н.Ю., Густоварова Т.А., Чернякова А.Л., Груздова О.А. Стимуляция овуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старше 40 лет (обзор литературы). *Гинекология*. 2017;19:6:46-50. Kuleshova DA, Melekhova NYu, Gustovarova TA, Chernyakova AL, Gruzdova OA. Ovulation stimulation in assisted reproductive technology programs in women over 40 years of age (literature review). *Gynekeologiya*. 2017;19:6:46-50. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/2079-5696_19.6.46-50
16. Wu HM, Chang HM, Leung PCK. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Mechanisms of action and clinical applications in female reproduction. *Front Neuroendocrinol*. 2021;60:100876. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100876>
17. Goldman JA, Dicker D, Feldberg D, Ashkenazi J, Voliowich I. A prospective randomized comparison of two gonadotrophin-releasing hormone agonists, nafarelin acetate and buserelin acetate, in in-vitro fertilization-embryo transfer. *Hum Reprod*. 1994;9:2:226-228. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138486>
18. Barri PN, Coroleu B, Martinez F, Traver JM, Veiga A, Calderon G. Treatment of polycystic ovary patients undergoing IVF. *J Assist Reprod Genet*. 1997;14:1:10-12. <https://doi.org/10.1007/BF02765743>
19. El-Nemr A, Bhide M, Khalifa, Y Al-Mizyen E, Gillott C, M Lower A, Al-Shawaf T, Grudzinskas JG. Clinical evaluation of three different gonadotrophin-releasing hormone analogues in an IVF programme: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;103:2:140-145. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(01\)00297-4](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(01)00297-4)
20. Регистр ВРТ РАРЧ. Отчет за 2022г. ART Register of the Russian Association of Human Reproduction. Report for 2021. (In Russ.). https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2022.pdf

Поступила 29.10.2024

Received 29.10.2024

Принята к печати 30.10.2024

Accepted 30.10.2024