

ФГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии

Допускается к защите

Заведующая кафедрой:

Д.м.н., профессор Ниаури Д. А.

« » _____

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА НА ТЕМУ:
ПРИМЕНЕНИЕ АНДРОГЕНОВ ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ПРОГРАММ ЭКО
У ЖЕНЩИН СО СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ

студентка 606 группы

Выполнила

Яковенко Анастасия Олеговна

Научный руководитель

д.м.н., доц. Гзгзян Александр Мкртичевич

Санкт-Петербург

2017

Оглавление

Generating Table of Contents for Word Import ...

Список сокращений.

аГнРГ - агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

анГнРГ – антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона

АМТ - антимюллеров гормон

ВЗОМТ - воспалительные заболевания органов малого таза

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии

ГнРГ - гонадотропин релизинг гормон

ИКСИ (ICSI) - интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

ИМТ - индекс массы тела

ИПФР-1 - инсулинподобный фактор роста - 1

ЛГ- лютеинизирующий гормон

рФСГ - рекомбинантный фолликуло-стимулирующий гормон

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЧАФ – число антральных фолликулов

чМГ - человеческие менопаузальные гонадотропины

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

β -ХГЧ - бета субъединица хорионического гонадотропина

Введение.

Актуальность проблемы.

Овариальный резерв играет важную роль в адекватном ответе яичника на овариальную стимуляцию и получении полноценных яйцеклеток в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Состояние овариального резерва в течении жизни женщины претерпевает изменения. Начиная от воздействия физиологических факторов - возрастное уменьшение пула примордиальных фолликулов – до патологических состояний, ведущих к снижению овариального резерва – эндометриоз, операции на яичниках и другие факторы.

Среди женщин, обращающихся в центры ВРТ, 40 % составляют пациентки старшего репродуктивного возраста (старше 35лет), у которых имеет место сниженный овариальный резерв, «слабый» ответ яичников на стимуляцию овуляции (Т.А. Назаренко, К.В. Краснопольская, 2013 г).

По данным мировой литературы, пациентки со «слабым» ответом яичников на стимуляцию составляют около 1/3 всех пациенток программ ВРТ. В данной группе женщин частота наступления беременности наиболее низкая и составляет от 7,6 до 17,5% [20]. При этом в 12—30% случаев проведение

программы ВРТ может быть прекращено из-за отсутствия ооцитов или эмбрионов, пригодных для переноса [3].

В связи с вышеизложенным, актуальной проблемой современной репродуктологии является поиск новых методов повышения эффективности программ ЭКО у пациентов со сниженным овариальным резервом.

Цель исследования:

изучить эффективность использования препаратов андрогенов в программах ЭКО у женщин со сниженным овариальным резервом.

Задачи исследования:

1. Изучить клиничко-anamнестические показатели у женщин со сниженным овариальным резервом.
2. Оценить ответ яичников на стимуляцию суперовуляции гонадотропинами в циклах ЭКО: определить количество полученных ооцитов, суммарную дозу ГТ, рассчитать эффективную дозу ГТ у женщин со сниженным овариальным резервом при использовании андрогенных препаратов и в контрольной группе.
3. Оценить эмбриологический этап: количество эмбрионов высокого качества, количество криоконсервированных эмбрионов в программах ЭКО у женщин со сниженным овариальным резервом при использовании андрогенных препаратов и в контрольной группе.
4. Сравнить частоту наступления беременности в результате проведения циклов ЭКО у женщин со сниженным овариальным резервом при использовании андрогенных препаратов и в контрольной группе.

Глава 1. Обзор литературы.

1. Овариальный резерв. Понятие, способы определения.

Овариальный резерв- это функциональный резерв яичника, который определяет его способность к развитию фолликула с полноценной яйцеклеткой и адекватному ответу на овариальную стимуляцию. Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от физиологических и патофизиологических факторов [3].

Физиологические факторы включают, во-первых, пул примордиальных фолликулов, находящихся в яичниках на момент становления менструальной функции девочки. В норме количество фолликулов варьирует от 270000 до 470000. За жизнь женщины до овуляции доходят 400 - 500 фолликулов [46]. Во-вторых, скорость сокращения примордиальных фолликулов. С каждым менструальным циклом количество фолликулов прогрессивно уменьшается, это связано с механизмом овуляции и атрезией значительного числа фолликулов. Когда количество полноценных фолликулов падает ниже некоего критического предела, наступает менопауза — значительные изменения гормонального фона, сопровождающиеся окончательной утратой способности к зачатию. Выяснено, что скорость исчезновения фолликулов удваивается, когда примордиальный пул сокращается до 25 тыс. фолликулов, что в норме соответствует возрасту 37,5 лет [20]. Отсюда следует, что возраст — важнейший физиологический фактор, определяющий овариальный резерв.

Овариальный резерв является важным аспектом в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Методы его оценки важны при выборе методов стимуляции овуляции. Для определения состояния овуляторного резерва используют следующие показатели:

- Содержание в крови антимюллера гормона (АМГ)
- Ультразвуковое определение объёма яичников, подсчёт количества антральных фолликулов.
- Концентрация ФСГ и/или лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови.
- Сывороточный уровень эстрадиола.
- Активность ингибина В.
- Динамические тесты с кломифена цитратом или агонистами ГнРГ.

АМГ представляет собой гликопротеин, принадлежащий к семейству β трансформирующих факторов роста, который вырабатывается в организме женщины клетками гранулезы растущих фолликулов диаметром 2–6 мм в небольшом количестве [7, 32]. Определение данных маркеров входит в классические схемы обследования пациенток с бесплодием и при планировании экстракорпорального оплодотворения, а также при проведении EFORT теста (физиологический ответ яичников на экзогенную стимуляцию фолликулостимулирующим гормоном) [7]. У женщин АМГ вырабатывается в малых антральных фолликулах (d менее 4 мм), в фолликулах большего размера продукция гормона резко снижается и почти не определяется при достижении фолликулом размера 8 мм и более. АМГ не зависит от уровня ФСГ, в отличие от ингибина В, и не меняется в течение менструального цикла. Уровень АМГ в крови является маркером, отражающим величину пула примордиальных фолликулов, т. е. репродуктивный потенциал женщины, который снижается с возрастом. Определение уровня АМГ можно

использовать для прогноза «бедного» ответа в программах ВРТ. В норме содержание АМГ варьирует от 1,0 до 2,5 нг/мл. В исследованиях показано, что АМГ является наиболее точным маркером определения овариального резерва женщины и прогноза ответа яичников на овариальную стимуляцию [21].

Практически значимым маркером в определении овариального резерва является подсчет числа антральных фолликулов в яичнике. Антральные фолликулы – это фолликулы небольшого размера (2-8 мм в диаметре). Количество антральных фолликулов по данным УЗ – исследования имеет прямое соотношение с количеством примордиальных фолликулов видимых только при микроскопическом исследовании, находящихся в яичниках. Число антральных фолликулов (ЧАФ), измеренное при УЗИ на 2-3 день менструального цикла отражает состояние овариального резерва. Как говорилось выше, антральные фолликулы диаметром до 8 мм вырабатывают АМГ, поэтому подсчет антральных фолликулов по данным УЗИ в совокупности с определением в крови уровня АМГ на 2-3 день менструального цикла наиболее точно показывают состояние овариального резерва, а также прогнозируют ответную реакцию яичников на препараты гонадотропинов, используемые для стимуляции овуляции [7,8].

Ингибин В представляет собой гликопротеин, который синтезируется клетками гранулезы и является селективным ингибитором продукции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) гонадотрофами гипофиза. Ингибин В подавляет секрецию ФСГ, не влияя на секрецию ЛГ. При нормальном овуляторном менструальном цикле в раннюю фолликулярную фазу определяют высокие концентрации ингибина В и низкие концентрации ФСГ. Между этими гормонами существует четкая обратная зависимость: низкий уровень ФСГ — высокий ингибина В, и наоборот. В перименопаузе — его количество снижа-

ется, а ФСГ увеличивается. В норме ингибин В варьирует от 40 до 100 пг/мл [8].

2. Факторы, влияющие на снижение овариального резерва

Кроме физиологических факторов, которые влияют на овариальный резерв -это возраст и сокращение пула фолликулов в менструальных циклах за весь репродуктивный период женщины, существуют и другие причины снижения овариального резерва.

Существенную роль в уменьшении овариального резерва играет курение женщин. Так, исследования показали, что активно курящие женщины имели сниженный уровень АМГ и более ранний возраст наступления менопаузы [62].

У таких женщин в 3 раза чаще встречается снижение овариального резерва, чем у некурящих (12,3% и 4,3% соответственно) [68].

Содержащиеся в табачном дыме полициклические ароматические углеводороды и метаболиты никотина, такие как катинин, накапливаются в ядре и цитоплазме клеток гранулезы яичника, в свою очередь, никотин и кадмий запускают процесс гибели яйцеклеток, активируя программируемую гибель клетки, что объясняет снижение уровня АМГ у курящих женщин [61,71].

Также есть данные, что при сахарном диабете оксидативный стресс является причиной повреждения генетического материала гранулезных клеток фолликулов, что может приводить к снижению овариального резерва [52,58]. Исследования, посвященные роли аутоиммунных нарушений в патогенезе гинекологических заболеваний, отмечают, что часто сочетаются такие заболевания как аутоиммунный оофорит, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа и системная красная волчанка [6,65,66]. Сегодня установлено, что

при сахарном диабете оксидативный стресс является причиной повреждения ДНК гранулезных клеток фолликулов [58].

Аутоиммунный оофорит является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, в патогенезе которого главная роль принадлежит поражению аутоантителами стероидпродуцирующих клеток (тека-клеток) яичников, что приводит к угнетению фолликулогенеза [5].

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются не менее значимым фактором повреждения фолликулярного аппарата яичника. ВЗОМТ могут вызывать склеротические изменения в сосудах, разрастание соединительной ткани в строме, образование мелких кист. Деструктивные воспалительные процессы (гнойные tuboовариальные образования), протекающие в придатках матки, могут снижать овариальный резерв вследствие гнойного расплавления ткани яичника [74,75].

Эндометриоз – часто встречающаяся патология среди женщин репродуктивного возраста, встречается от 7 до 59% случаев [1]. Распространенной формой наружного генитального эндометриоза является эндометриоз яичников, который составляет 64% от других форм данной нозологии [14]. Показано, что эндометриоидные кисты, локализующиеся в яичниках уменьшают количество функциональной яичниковой ткани, снижая овариальный резерв женщины [76]. В патогенезе бесплодия при эндометриозе большую роль играют не только нарушения взаимоотношения уровней секреции гормонов (эстрадиол, прогестерон, ЛГ, ФСГ, пролактин и тестостерон), приводящие к неполноценной овуляции и/или функциональной неполноценности желтого тела, эндометрия. Причиной бесплодия при эндометриозе может стать нарушение стероидогенеза в гранулезных клетках фолликулов, дистрофические процессы в гранулезных и тека клетках фолликулов, изменение состава фолликулярной жидкости, повышенный апоптотический индекс клеток гранулезы, дегенерацию ооцитов, что соответственно нарушает фолликулогенез и не-

гитивно влияет на овариальный резерв женщины [1,25,28]. Нужно отметить, что его снижение также может быть связано со значительным объемом резекции яичников, которая затрагивает и его здоровую ткань при хирургическом лечении эндометриоидных кист [63,72]. Также, ряд авторов отмечает, что при электрокоагуляции с целью гемостаза происходит нарушение интраовариального кровотока, что приводит к необратимым морфофункциональным изменениям ткани яичника. [28,72].

3. «Слабый ответ» яичников на стимуляцию суперовуляции в программах ЭКО.

Недостаточный ответ яичников на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО у женщин со сниженным овариальным резервом патогенетически обоснован. Актуальность данной проблемы обусловлена, прежде всего, увеличением числа женщин старшего репродуктивного возраста (после 35-38 лет), обращающихся в центры ЭКО с целью лечения бесплодия.

По данным Американского Общества Репродуктивной Медицины и Общества Вспомогательных Репродуктивных Технологий (2011) до 50% всех проведенных циклов ЭКО прерываются по причине «бедного» ответа яичников на стимуляцию суперовуляции [70]. Именно поэтому одной из актуальных проблем современной репродуктологии является поиск путей повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у таких пациенток (Т.А. Назаренко, 2013). В данной группе женщин частота наступления беременности наиболее низкая и составляет от 7,6 до 17,5%. При этом в 12—30% случаев проведение программы ВРТ может быть прекращено из-за отсутствия ооцитов или эмбрионов, пригодных для переноса [26]. Наиболее часто «слабый» ответ яичников на гонадотропную стимуляцию наблюдается у женщин старшего репродуктивного возраста со сниженным овари-

альным резерва, так как снижение овариального резерва является основной причиной «слабого» ответа яичников на проводимую стимуляцию суперовуляции что, в свою очередь ограничивает эффективность программ ВРТ (О.В. Булавенко,2011; Т.И. Устинкина, С.Б. Шустов, 2011; В.А. Питько и соавт., 2013). Для «бедного» овариального ответа характерно созревание менее 3-х фолликулов при стимуляции суперовуляции большими дозами гонадотропинов, которые составляют более 300МЕ/сутки [39].

В 2011 г. Европейской ассоциацией репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) были представлены критерии бедного ответа яичников на стимуляцию [39]. Они включают:

- 1) Данные,указывающие на снижение овариального резерва:
 - число антральных фолликулов менее 5-7 и менее 10 мм в диаметре на 2-3 день менструального цикла
 - уровень антимюллеровского гормона (АМГ) в крови менее 1,0нг/мл
 - уровень ФСГ на 2-3 день менструального цикла – более 10 МЕ/л
- 2) наличие факторов риска снижения овариального резерва,таких как эндометриодные кисты яичников,оперативные вмешательства на яичниках в анамнезе,а также старший репродуктивный возраст – 40 лет и старше.
- 3) «слабый» ответ яичников в анамнезе,о котором свидетельствовал факт получения в предшествующих программах ЭКО менее 3 ооциткумулюсных комплексов при ежедневной дозе рФСГ не менее 150МЕ [39,70].

Ключевым этапом ВРТ является стимуляция функции яичников и получение достаточного количества зрелых ооцитов «хорошего качества». Контролируемая стимуляция суперовуляции является важной задачей программы ВРТ, достижение которой заключается в использовании гормональных препаратов. Формулировка «натуральный цикл» подразумевает рост одного доминантного фолликула, а индукция овуляции – рост нескольких 2-3 фолликулов. Что касается «контролируемой овариальной стимуляции», то это влияние

препаратов, оказывающих прямое или опосредованное воздействие на яичник, в результате которого стимулируется рост одновременно нескольких фолликулов [18,22].

4. Препараты, используемые для стимуляции у пациенток со «слабым ответом» яичников.

В настоящее время разработано множество различных протоколов стимуляции овуляции в программах ЭКО. Для пациенток со «слабым» ответом представляется множество модификаций протоколов, но, по мнению, Т.А. Назаренко, К.В. Краснопольской, ни одна из предлагаемых схем не гарантирует адекватный ответ яичников на стимуляцию овуляции.

Нужно отметить, что понятие «слабый» ответ формируется, если при стимуляции овуляции получено менее 4 фолликулов, а курсовая доза ФСГ составила более 3000 МЕ [27].

- 1) Используемые препараты в протоколах ЭКО для стимуляции овуляции разделяют на 2 группы: Непрямые индукторы – препараты повышающие собственную продукцию эндогенного ФСГ гипофизом (неселективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (Кломифен цитрат) и ингибиторы ароматазы (Летрозол, Анастразол, Варазол)
- 2) Прямые индукторы – препараты, содержащие гонадотропины (ФСГ, ФСГ и ЛГ, чМГ) [17].

Протоколы с кломифен цитратом, как непрямым индуктором овуляции, применяются в сочетании с прямыми индукторами, такие протоколы называют «мягкими». Комбинации препаратов в таких протоколах следующие: кломифен + малые дозы гонадотропинов; кломифен + антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона; кломифен + агонисты ГРГ в качестве триггера овуля-

ции; кломифен + малые дозы гонадотропинов + малые дозы антагонистов гонадотропинрилизинг гормона. Эффективной оказалась комбинация кломифена с небольшими дозами гонадотропинов (100-200МЕ ФСГ), при которой происходит снижение медикаментозной нагрузки и числа осложнений, присущих прямым индукторам овуляции [11].

Ингибиторы ароматазы, также относящиеся к непрямые индукторам овуляции, уменьшают образование эстрогенов, за счет блокировки конверсии тестостерона, тем самым увеличивают выработку эндогенных гонадотропинов по принципу отрицательной обратной связи. Рост фолликула и созревание ооцита в ходе применения ингибиторов ароматазы являются следствием повышения внутрифолликулярного уровня андрогенов, усиливающих эффекты ФСГ, и индукции высоких внутрифолликулярных концентраций инсулиноподобного ростового фактора I, синергичного с ФСГ- это еще один механизм действия препаратов данной группы. Как и кломифен цитрат, ингибиторы ароматазы (летрозол), в рамках «мягких» протоколов, назначается с малыми дозами гонадотропинов - 2,5 мг/сут летрозола с 3-го по 7-й день цикла и рФСГ в дозе 75 МЕ с 3-го по 8-й день[59]. По некоторым данным, хорошо зарекомендовал себя протокол, предусматривающий использование ингибиторов ароматазы в комбинации с антагонистами ГнРГ. Антагонисты ГнРГ, назначенные в раннюю фолликулярную фазу перед началом использования гонадотропинов, приводят к подавлению ФСГ- зависимой стимуляции ароматазы и усилению сенситизирующего действия накапливающихся внутри фолликулов андрогенов на специфические ФСГ-рецепторы клеток гранулезы фолликулов, рекрутируемых для дальнейшего созревания [9]. Такая модификация протокола достоверно увеличивает получение эмбрионов хорошего качества и частоту наступления беременности [47].

Рассматривая прямые индукторы овуляции – гонадотропины, нужно сказать, что для стимуляции яичников в программах ЭКО практикуют монотера-

пию ФСГ, назначаемую на фоне десенситизации аденогипофиза с помощью агонистов или антагонистов ГнРГ.

Точка зрения о достаточности монотерапии чистым ФСГ на фоне десенситизации аденогипофиза подтверждается клиническими наблюдениями, согласно которым введение только одного ФСГ в протоколах с агонистами или антагонистами ГнРГ вполне способно обеспечивать высокую эффективность ЭКО у женщин относительно молодого возраста с хорошим овариальным резервом [4,13,38]. Поскольку таких женщины немало в общей структуре пациенток программ ЭКО, это объясняет достаточно широкую распространенность в клинической практике схемы с монотерапией препаратами ФСГ, используемой на фоне десенситизации аденогипофиза агонистами или антагонистами ГнРГ.

Если же брать пациенток с бедным ответом яичников на стимуляцию ФСГ, назначение в проводимых контролируемых циклах монотерапии препаратами чистого ФСГ практически всегда сопровождается необходимостью увеличения суточной дозы ФСГ с 100–150 МЕ до 450 МЕ и более [24]. При этом усиленная стимуляция экзогенным ФСГ сопровождается возрастанием активности образования прогестерона в яичниках, поскольку физиологические эффекты ФСГ способствуют конверсии холестерина в прогестерон. В норме в естественных циклах секреция прогестерона увеличивается в раннюю и промежуточную фолликулярную фазу, что, отражается на регистрируемом в крови уровне этого гормона только в позднюю фолликулярную фазу [2]. При этом на протяжении всей фолликулярной фазы большие количества прогестерона трансформируются в андрогены в тека-клетках под влиянием ЛГ, что препятствует преждевременному аномальному возрастанию концентрации прогестерона. При значительном подавлении эффектов эндогенного ЛГ (на фоне использования препаратов чистого ФСГ в условиях десенситизации

аденогипофиза), способствующих в естественных условиях превращению прогестерона в андрогены, будет создаваться очевидная предпосылка к избыточному накоплению и усилению эффектов прогестерона.

Ассоциируемое с усилением эффектов ФСГ возрастание уровня прогестерона, регистрируемое перед введением человеческого хорионического гормона (чХГ), рассматривается авторами как крайне неблагоприятный прогностический признак для исходов ЭКО [30,54]. Это способствует ускорению созревания эндометрия, может приводить к асинхронному развитию эмбриона и эндометрия, а также негативно сказывается на процесс имплантации эмбриона. [54].

По использованию препаратов рекомбинантного ФСГ и ЛГ и монотерапии ФСГ было проведено большое количество исследований [41,55,56]. В них было доказано, что частота развивающейся беременности выше у пациенток с бедным ответом при их лечении комбинацией рФСГ+рЛГ в сравнении с теми, кто получал только рФСГ в длинном протоколе с а-ГнРГ. При сравнении показателя ЧНБ в основной группе (рФСГ+рЛГ) и контрольной группе (только рФСГ) частота клинической беременности была выше на 7 % у пациенток, получавших оба типа рекомбинантных гонадотропинов [51,57]. В настоящее время также весьма распространена точка зрения о пользе назначения комбинации рФСГ+рЛГ вместо монотерапии рФСГ всем пациенткам ≥ 35 лет, где имеет место быть физиологическое снижение овариального резерва в виду возраста[49,50]. Т.е. комбинацию рФСГ+рЛГ рекомендуют к назначению любой пациентке старшей репродуктивной группы, независимо от того, подпадает она или нет под определение «слабоотвечающая» пациентка по Болонским критериям ESHRE.

В сравнении с циклами с чистым ФСГ, наблюдаемое при добавлении рЛГ улучшение результатов лечения объясняют уменьшением уровня апоптоза клеток кумулюса, а также вероятной способностью ЛГ восстанавливать мик-

росреду развивающихся фолликулов, что способствует повышению качества созревающих ооцитов у пациенток [64].

Улучшение результатов ЭКО многие специалисты отмечали не только при применении в контролируемых циклах вместо рФСГ комбинации рекомбинантных ФСГ и ЛГ, но и менотропинов, т.е. препаратов, содержащих комбинацию ФСГ+ЛГ мочевого происхождения [79]. Польза замены в программах ЭКО препаратов рФСГ на менотропины была подтверждена для контингента бедно отвечающих пациенток [53]. По сообщению Smitz J. et al., (2005), использование человеческих менопаузальных гонадотропинов (чМГ) вместо рФСГ обеспечивает более высокий уровень ароматизируемых андрогенов, приводящий к повышению уровня эстрогенов во второй половине фолликулярной фазы. У пациенток со сниженными показателями овариального резерва дополнительное введение чМГ на 6-7-й день ФСГ-стимулированного цикла улучшало результаты лечения в сравнении с сопоставимыми по клиническому статусу пациентками, получавшими для стимуляции овуляции только менотропины или монотерапию чистым ФСГ. У больных с нормальным и повышенным овариальным резервом показатели эффективности ЭКО при применении комбинации рФСГ + чМГ (с 6-7-го дня стимуляции) и только чМГ (с 1-го дня стимуляции) достоверно не различались и при этом несколько уступали результатам, отмечавшимся при использовании у таких же больных монотерапии рФСГ [19,69].

Также имеются исследования, где сравнивали эффективность комбинации рФСГ+рЛГ в фиксированном соотношении 2:1 и чМГ. В результате проведенных исследований, авторы делают вывод, что применение в стандартном длинном протоколе с агонистами ГнРГ комбинации рЛГ+рФСГ вместо чМГ повышает эффективность программ ЭКО по показателям частоты наступления беременности, частоты имплантации. Однако, данная закономерность распространяется только на лиц в возрасте 35 лет и моложе, т.е. назначать

комбинацию рЛГ+рФСГ вместо чМГ для повышения эффективности ЭКО, если и целесообразно, то лишь женщинам моложе 35 лет. Что касается больных старше 35 лет, то у них отмечается резкое снижение показателей эффективности ЭКО на фоне применения как рФСГ+рЛГ, так и чМГ, причем показатели частоты наступления беременности и частоты имплантации в процентном выражении при применении сравнивавшихся типов гонадотропинов достоверно не различались. Это говорит о том, что возрастной фактор оказывает крайне негативное влияние на результаты ЭКО, а применение ЛГ-содержащих гонадотропинов как мочевого, так и рекомбинатного происхождения часто неспособно противодействовать этому. Поэтому, ухудшение результатов ЭКО у пациенток старшего возраста, имеющих сниженный овариальный резерв и бедный ответ, не ассоциируется именно с ЛГ-дефицитным состоянием. В итоге, не имеет значения, какой именно тип ЛГ-содержащих препаратов (мочевых или рекомбинантных) назначается таким женщинам, поскольку ожидаемые результаты лечения в том и другом случае будут гораздо хуже, чем у более молодых пациенток [64,33]. Из приведённых выше заключений по различным исследованиям следует, что та и иная схема, применяемая при стимуляции суперовуляции в циклах ЭКО, не может дать гарантий успешного исхода ЭКО у пациенток со сниженным овариальным резервом.

1.5. Подходы к решению проблемы «бедного ответа» яичников. Андрогенный прайминг.

Бедный ответ яичников у пациенток связывают с возможностью падения чувствительности к стимуляторам овуляции и из-за дискоординации созревания фолликулов, вызванной отклонениями со стороны механизмов, регулирующих фолликулогенез [12]. Одной из таких причин, увеличивающих вероятность бедного ответа, может быть снижение продукции яичниковых андро-

генов (тестостерона). В пользу этого предположения говорит, хорошо известный факт «возрастного» снижения уровня тестостерона [48,80]. Также имеются исследования о значимости нормального уровня андрогенов для поддержания необходимой чувствительности к стимуляторам овуляции свидетельствуют наблюдения, согласно которым с помощью андрогенсодержащих препаратов в части случаев удавалось при повторном использовании ЭКО обеспечивать вполне адекватную реакцию на гонадотропины у лиц с подтвержденным бедным ответом яичников в предыдущей попытке ЭКО (Gleicher N. et al., 2006; Goyal A. et al, 2009; Kim C.H. et al., 2007; Massin N. et al., 2004).

Физиологическое образование андрогенов в организме женщины.

Гипоталамус регулирует секрецию андрогенов посредством выработки гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ) и кортикотропин-релизинг гормона (КРГ), которые стимулируют выработку гонадотропинов и АКТГ в гипофизе, регулирующих выработку андрогенов у женщин. Главными андрогенами в сыворотке у женщин с нормальным менструальным циклом являются ДГЭА, ДГЭА – сульфат, андростендион, тестостерон и дигидротестостерон. ДГЭА-С, ДГЭА и андростендион считаются прогормонами, поскольку лишь конверсия в тестостерон полностью проявляет их андрогенные свойства. ДГЭА производится главным образом в сетчатой зоне надпочечников, а также в яичниках. Андростендион синтезируется в яичниках в больших количествах, чем в надпочечниках. Тестостерон синтезируется следующим образом: 25% – в яичниках, 25% – в надпочечниках, оставшиеся 50% производятся в результате периферической конверсии из предшественников андрогенов, которые вырабатываются обеими железами. Яичники и надпочечники, которые в сумме синтезируют приблизительно 50% андрогенов, находящихся в плазме у женщин репродуктивного периода, оказывают прямое участие на периферическое преобразование предшественников андрогенов в коже, печени и жировой тка-

ни. Сетчатая зона надпочечников истощается с возрастом и фактически исчезает у женщин старшей возрастной группы[35,34,36,44]. Биосинтез андрогенов осуществляется в тека-клетках преантральных и антральных фолликулов под воздействием ЛГ и обеспечивается шестью ферментными системами, необходимыми для конверсии холестерина в тестостерон. Транспорт андрогенов к клеткам-мишеням осуществляется с помощью протеин-связывающих белков. Отделяясь от белка-носителя свободные андрогены проникают в клетку, где связываются со специфическим белком –андрогеновым рецептором (АР) и осуществляют геномное или негеномное воздействие.

В яичниках андрогены отвечают за процесс рекрутирования (отбора) преантральных фолликулов из примордиального пула фолликулов [54]. Проведенные экспериментальные исследования обосновали значимость тестостерона (его нормального уровня) как одного из важнейших факторов, потенцирующих процесс фолликулогенеза в базальную фазу роста и происходящее в этот период формирование чувствительности рецепторов клеток гранулезы к ФСГ [73,60].

Для объяснения этого эндокринологического феномена можно обратиться к работам N. Gleicher и соавт. (2008–2014), выдвинувших новую концепцию патогенеза репродуктивных нарушений у женщин [42,43,44]. Согласно их теории «старения среды внутри яичников», снижение фертильности у женщин может быть обусловлено не только «старением яйцеклетки», но и нарушениями гормонального гомеостаза внутри самих яичников [42,43]. Авторы установили, что в ранней фолликулярной фазе менструального цикла существует механизм возможного взаимодействия между андрогенами и фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ)[43,44]. Андрогены усиливают индуцированную ФСГ экспрессию ароматазы, которая является ферментом в реакции превращения андрогенов в эстрогены. Но андрогены клеток теки действуют не только как субстрат для синтеза эстрогенов, они также

модулируют действие ФСГ через активацию рецепторов андрогенов [40]. Исследования *in vitro* подтверждают, что андрогены усиливают стимулированный ФСГ стероидогенез путем повышения синтеза цАМФ. У крыс экспрессия рецепторов андрогенов наиболее высока в преантральных/ ранних антральных фолликулах, а затем постепенно снижается в процессе созревания фолликула, в то время как экспрессия ароматазы увеличивается [10]. Эти данные подтверждают, что при созревании фолликулов андрогены играют стимулирующую роль в усилении действия ФСГ на экспрессию ароматазы, а также на количество рецепторов к ФСГ, а в поздних стадиях они служат, как субстрат для синтеза эстрогенов [4]. Опосредованная ФСГ стимуляция ароматазной активности потенцируется также инсулиноподобным фактором роста 1 (ИПФР-1), который усиливает синергизм ФСГ и тестостерона [72,37,79]. Доказан и прямой эффект андрогенов - увеличивать концентрацию инсулин подобного фактора роста-1 (ИПФР-1) фолликулярного происхождения, тем самым опосредованно стимулируется воздействие гонадотропинов на растущие фолликулы, подавляя процесс их преждевременной атрезии. Также андрогены увеличивают такой фактор как: GDF-9, он секретируется ооцитами в первичных фолликулах, является обязательным для нормального фолликулогенеза. Он обеспечивает пролиферацию клеток гранулезы и дифференцировку клеток теки. Также, GDF-9 подавляет гранулезоклеточный апоптоз и фолликулярную атрезии [78].

Поэтому гипоандрогенное состояние у женщины замедляет процесс созревания яйцеклеток и снижает их качество: не только зрелость — увеличивается и количество дефектов в ядрах ооцитов. Если женщина в такой ситуации вступает в программу ЭКО, есть риск, что будет получено меньше необходимых яйцеклеток, а также что они будут незрелыми.

На данный момент времени, существует множество метаанализов, утверждающих, что низкий уровень тестостерона может снижать репродуктивную функцию женщин, особенно в позднем репродуктивном возрасте [73, 42,45].

С учетом современных тенденций репродуктологии —резкого увеличения возраста женщин, впервые решающих зачать ребенка после 35 лет, а также распространенность «слабого» ответа на стимуляцию овуляции— проблема получения достаточного количества зрелых яйцеклеток у таких пациенток становится все более и более актуальной.

Для улучшения качества и количества яйцеклеток в программах ЭКО в настоящее время используется методика андрогенного прайминга, основанная на вышеописанных механизмах действия на фолликулогенез. Данная методика применяется при сниженном овариальном резерве у женщин в возрасте 35–37,5 года и старше с уровнями АМГ < 1 нг/мл, ФСГ > 10 мЕд/л и неудовлетворительными результатами стимуляции, подтвержденными данными УЗИ яичников [42,43]. В настоящее время в репродуктологии, в рамках андрогенного прайминга используется препарат ДГЭА. Он способствует рекрутированию фолликулов за счет подавления процесса апоптоза, улучшает качество ооцитов и эмбрионов, повышает уровень спонтанной и ЭКО-индуцированной беременности у женщин со сниженным резервом яичников, снижает частоту самопроизвольных выкидышей, регулируя процессы мейоза в яйцеклетках. Известно также, ингибиторы ароматазы в период прайминга андрогенами позволяют получить большее количество эмбрионов хорошего качества, а также повышают частоту наступления беременности в циклах ЭКО [47,16].

Представленное выше теоретическое обоснование целесообразности и эффективность использования ДГЭА в качестве андрогенного прайминга подтверждается многими клиническими исследованиями [60,45,31,73,78,6,29].

Глава 2. Материалы и методы исследования:

2.1. Материалы исследования:

Исследовательская работа была проведена на базе Научно- Исследовательского Института Акушерства и Гинекологии им. Д.О.Отта. Вид исследования - ретроспективный, контролируемый, когортный; по степени охвата исследование - несплошное.

Было проанализировано 50 историй болезней женщин, обратившихся на отделение Вспомогательных Репродуктивных Технологий с диагнозом «бесплодие». Пациентки были распределены на 2 группы в зависимости от приема препаратов андрогенов. Основную группу составили 20 пациенток со сни-

женным овариальным резервом, получавших препараты андрогенов перед циклами ЭКО. В контрольную группу вошли 30 пациенток, со сниженным овариальным резервом не принимавшие препаратов андрогенов до вступления в протокол ЭКО.

Исследуемый период – 2014 -2016гг.

Критерии включения:

Сниженный овариальный резерв у женщин на основе:

Уровень АМГ < 1,0 нг/л

Число антральных фолликулов менее 5-7

Возраст старше 35 лет

Критерии исключения:

Наличие нарушений углеводного обмена

ИМТ более 30 кг/м²

Противопоказания к проведению программ ВРТ.

Конечные точки исследования:

Частота наступления биохимической и клинической беременности у женщин сравниваемых групп.

У всех пациенток использовался протокол с антагонистом гонадотропин релизинг фактора (АнГтРГ). Для стимуляции овуляции использовался препарат рекомбинантного ФСГ (150 МЕ) и рекомбинантного ЛГ(75МЕ) -(Перговерис) со 2-3-го дня менструального цикла или человеческих мочевых гонадотропинов (Менопур). Начальная доза подбиралась индивидуально. Стимуляция проводилась под УЗ- контролем. Рекомбинантный ХГЧ (Овитрель)-250 мкг или человеческий ХГЧ (Прегнил) в дозе 10000 МЕ использовались в каче-

стве триггера овуляции, по достижении не менее двух фолликулов диаметра 17 -18 мм. Пункция фолликулов проводилась трансвагинально через 34-36 часов после введения ХГЧ.

Полученные ооциты оплодотворяли методом инсеминации *in vitro* или способом интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ). ИКСИ использовался при низком качестве спермы.

Перенос не более 2-х эмбрионов «хорошего» качества осуществлялся на 4-5-е сутки культивирования. Отбор эмбрионов «хорошего» качества производился согласно классификации A. Van Steiterghem et al., 1995:

класс 1(А): наибольшая скорость дробления, бластомеры регулярной формы, безъядерные фрагменты отсутствуют;

класс 2(В): неравномерные бластомеры, фрагменты цитоплазмы, занимающее менее 10% объема).

На 14-15 день после переноса эмбрионов проводился контроль уровня β -ХГЧ сыворотки крови. При превышении табличного критического значения β -ХГЧ результат оценивался, как биохимическая беременность. На 21- й день после переноса эмбрионов проводили УЗИ матки для визуализации плодного яйца

Женщинам, которые составили основную группу, за 6 недель до проведения протокола ЭКО назначался препарат андрогенов – ДГЭА. Данный препарат принимался перорально в дозировке 100 мг/сут. Данных о побочных эффектах среди принимавших женщин нет.

2.2. Методы исследования:

В ходе исследования материала учитывались данные следующих видов исследования:

- клинико-anamнестическое обследование;
- гинекологический анамнез;

- данные лабораторных и инструментальных исследований (анализ уровня β -ХГЧ сыворотки крови, УЗИ органов малого таза);
- данные эмбриопротоколов
- статистическая обработка полученных результатов.

Для обработки результатов исследования использовали пакет компьютерных программ «Statistica 5». Описание полученного материала производилось с помощью характеристики положения (меры центральной тенденции) и характеристики рассеяния. В качестве характеристики положения и рассеяния для количественных данных использовались среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), использовались медиана. При сравнении средних значений двух групп количественных показателей, имеющих нормальное распределение, использовали стандартный критерий Стьюдента (t-тест). Для оценки корреляции признаков использовался непараметрический критерий Пирсона (χ^2 -тест), рассчитываемый на основе анализа сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот встречаемости признаков в таблице 2x2. Сравнение частот выполняли с аппроксимацией нормального распределения. Различия между сравнивавшимися группами по анализируемым количественным или качественным признакам во всех случаях расценивали как достоверные при уровне значимости $p < 0,05$ [23].

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Клинико-anamнестическая характеристика обследованных пациенток:

Статистически значимых различий по возрасту женщин, возрасту наступления менархе, ИМТ, длительности бесплодия у пациенток в сравниваемых группах не выявлено.

Табл. 1 Клинико-anamнестическая характеристика женщин со сниженным овариальным резервом получавших андрогенные препараты и в контрольной группе.

	Основная группа n=20	Контрольная группа n=30	P
Возраст, лет	37,9 ± 3,46	36,2±2,30	p>0,05
ИМТ, кг/м ²	23,1± 1,01	23,8±1,15	p>0,05
В о з р а с т менархе, лет	12,9±0,43	13,7±0,82	p>0,05

Длительность бесплодия, лет	6,29±0,99	5,69± 1,02	p>0,05
Первичное бесплодие,%	50	55	p>0,05

Таблица 2. Гинекологический анамнез у женщин со сниженным овариальным резервом и получавших андрогены.

	Основная группа n=20	Контрольная группа n=30	P
Миома матки,%	20	15	p>0,05

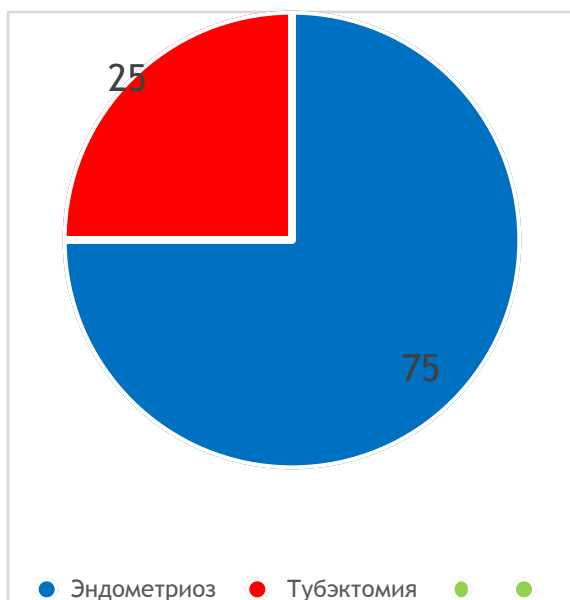
Эндометриоз, %	40	25	p>0,05
Оперативное вмешательство, %	25	35	P>0,05

При анализе гинекологического анамнеза в основной и контрольной группе достоверных различий между частотой встречаемости эндометриоза и миомы матки не было выявлено ($p>0,05$).

Оперативные вмешательства на органах малого таза в основной группе были проведены 25% женщин, в группе контроля таких женщин 35%. (табл 2).

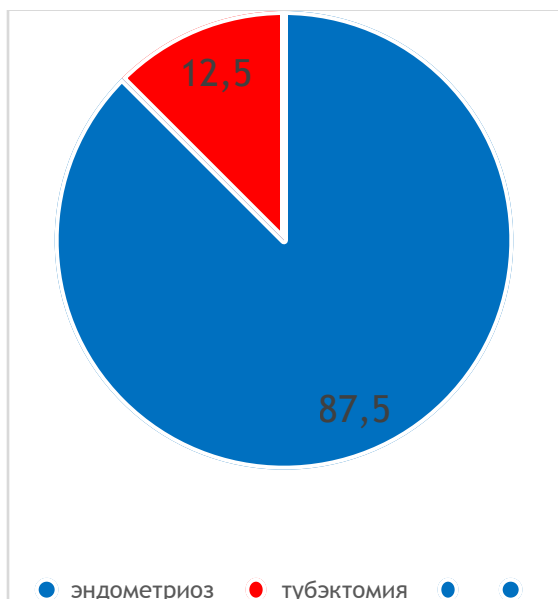
В структуре оперативных вмешательств в основной группе: тубэктомия была проведена 25% женщинам; оперативные вмешательства по поводу эндометриоза – 75%, что отражено на рис.1.

Рис.1. Структура оперативных вмешательств в основной группе женщин со сниженным овариальным резервом, %.



В контрольной группе женщины, имеющие оперативные вмешательства на органах малого таза составили 35%, из них 12,5% женщинам была проведена тубэктомия, 87,5% - имели в анамнезе оперативные вмешательства по поводу эндометриоза, что отражено на рис.2

Рис. 2. Структура оперативных вмешательств в контрольной группе женщин со сниженным овариальным резервом.



Из представленных данных следует, что и в основной, и в контрольной группах достоверно чаще ($p < 0,05$) встречаются вмешательства по поводу эндометриоза и составляют 75% и 87,5% соответственно, в сравнении с тубэктомией, которая в основной группе среди оперативных вмешательств встречается в 25% случаев, в контрольной в 12,5% (Табл. 3).

Таблица 3. Сравнение структуры оперативных вмешательств в основной и контрольной группах

	Оперативные вмешательства	
	По поводу эндометриоза,%	Тубэктомия,%
Основная группа n=20	75*	25
Контрольная группа n=30	87,5*	12,5

Примечание: * - имеются статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Данные таблицы 3 показывают, что среди оперативных вмешательств в анамнезе у женщин двух групп, достоверно выше встречаются оперативные вмешательства по поводу эндометриоза, из чего можно сделать вывод, что в структуре причин сниженного овариального резерва и «слабого» ответа яичников на стимуляцию овуляции, больший удельный вес имеет данная нозология.

Таблица 4. Сравнение показателей сниженного овариального резерва (предикторы бедного ответа яичников) у женщин со сниженным овариальным резервом и в контрольной группе

	Основная группа n=20	Контрольная группа n=30	P

Возраст,лет	37,9 ± 3,46	36,2±2,30	p>0,05
АМГ,нг/л	0,91 ± 0,30	0,74 ± 0,40	p>0,05
Н е у д а ч н ы е попытки ЭКО в прошлом,%	15	23,3	p>0,05

Исходя из данных таблицы 4, при сравнении показателей сниженного овариального резерва, достоверных различий в 2 группах не найдено.

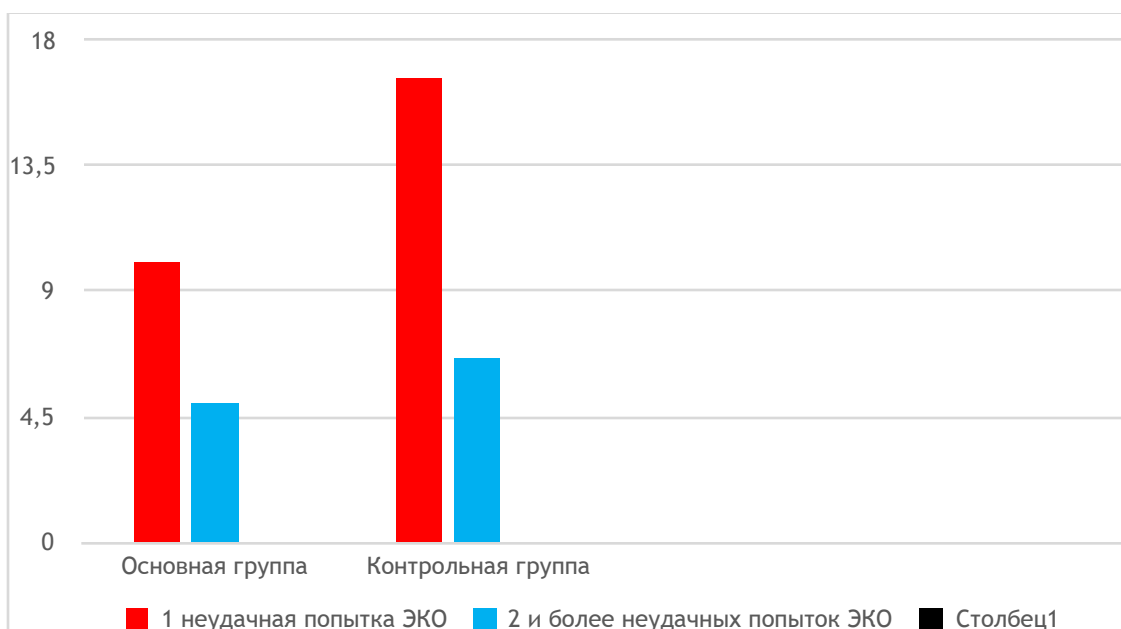
Женщины сходны по возрасту - 37,9 ± 3,46лет и 36,2±2,30лет в основной и контрольной группах соответственно, в связи с полученными значениями среднего возраста, их можно отнести к категории «старшего репродуктивного» возраста по Болонским критериям.

Состояние овариального резерва по уровню содержания АМГ в крови достоверно не различается в основной и контрольной группе,и составляет 0,91 ± 0,30 нг/л и 0,74 ± 0,40 нг/л соответственно.

Неудачные попытки ЭКО в прошлом имели: в основной группе 3 из 20 женщин и составили – 15 %, в контрольной 7 из 30 женщин и составили 23,3%,но достоверных различий в группах не было найдено (p>0,05)

К тому же, в основной группе 1 неудачная попытка ЭКО была в анамнезе у 2 женщин, 2 и более неудачных попыток у 1 женщины – 5%. В контрольной группе 1 неудачную попытку ЭКО имели 5 женщин 16,6%, 2 и более попыток – 2 женщины – 6,6%,что отражено на рис. 3.

Рис.3 Попытки ЭКО в анамнезе у пациенток основной и контрольной группы,%



3.2 Оценка показателей программ ЭКО

Таблица 5. Сравнительная характеристика параметров в циклах ЭКО у женщин со сниженным овариальным резервом получавших андрогенные препараты и в контрольной группе.

	Основная группа n=20	Контрольная группа-n=30	P

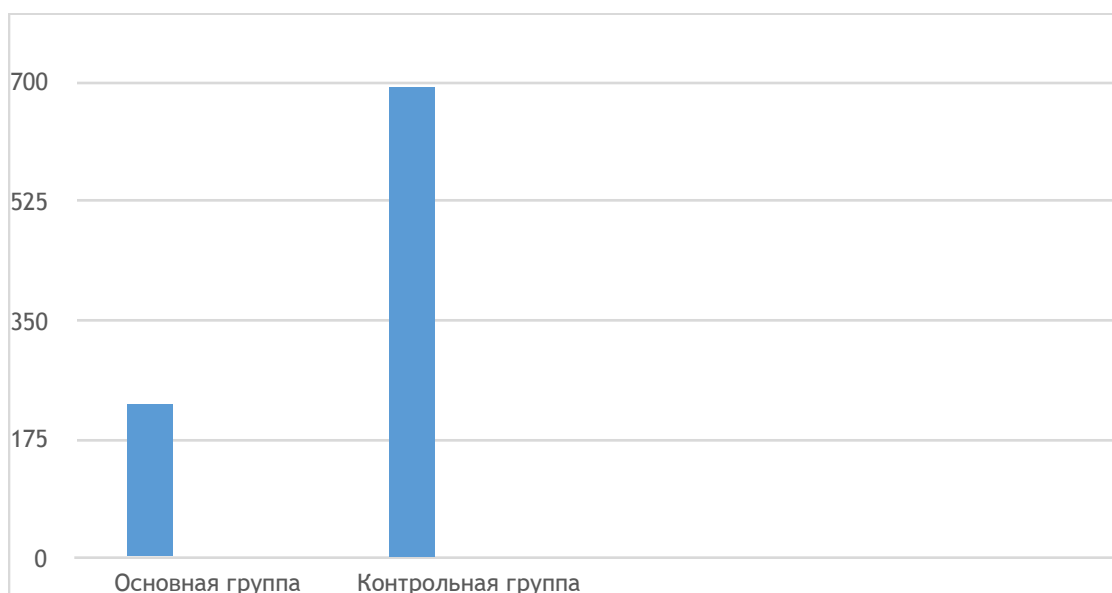
Стартовая доза Гонадотропинов, МЕ	236,8 ± 34,10	238,3±25,80	p>0,05
Суммарная доза гонадотропинов, МЕ	2022,5 ± 276,34	2316,7±393,40	p>0,05
Эффективная доза гонадотропинов на 1 ооцит, МЕ	226,48±94,50	691,55 ±121,30	P<0,05
Количество полученных ооцитов	8,93±2,31	3,35±1,01	P<0,05
Количество переносимых эмбрионов	1,89±0,17	1,72±0,11	p>0,05
Криоконсервация эмбрионов,%	15	9	p>0,05

Анализ данных таблицы 5 показал, что количество полученных ооцитов при пункции фолликулов достоверно выше оказалось в основной группе исследуемых, но при этом суммарная доза гонадотропинов, используемая для стимуляции суперовуляции достоверно не различалась в двух группах, то есть ответ яичников был выше в группе, где пациенткам проводился «андрогенный прайминг».

Для оценки ответа яичников используется такое понятие, как эффективная доза –это доза гонадотропинов, которая требуется для созревания 1 ооцита.

При вычислении этого показателя, оказалось что эффективная доза гонадотропинов значительно ниже в 1 группе, чем во 2 (уровень значимости $P < 0,05$), это позволяет говорить о том, что, чем ниже эффективная доза гонадотропинов, тем выше ответ яичников.

Рис.4. Эффективная доза гонадотропинов на 1 ооцит у женщин со сниженным овариальным резервом, получавших андрогенные препараты и в кон-



трольной группе, МЕ

На рис.4 наглядно показано, что при применении андрогенсодержащих препаратов у пациенток основной группы требуется достоверно меньшая доза гонадотропинов, чем в контрольной группе.

3.3. Оценка эмбриологического этапа

Таблица 6. Сравнение количества эмбрионов «хорошего качества» в основной и контрольной группах.

	Основная группа n = 20	Контрольная группа n = 30	Уровень значимости
Количество эмбрионов «хорошего качества»	5,48 ±1,05	3,62±0,97	P<0,05

В таблице 6 показано, что полученное количество эмбрионов «хорошего качества» (класс 1,2) у пациенток основной группы, где женщинам со

сниженным овариальным резервом проводилась терапия андрогенами, достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в контрольной.

3.4. Оценка исходов программ ЭКО

Анализ результатов ЭКО проводился по двум параметрам:

- 1) Биохимическая беременность - β -ХГЧ на 14 день переноса эмбрионов;
- 2) Клиническая беременность - наличие плодного яйца в полости матки через 7-10 после анализа на -ХГЧ (беременность по УЗИ).

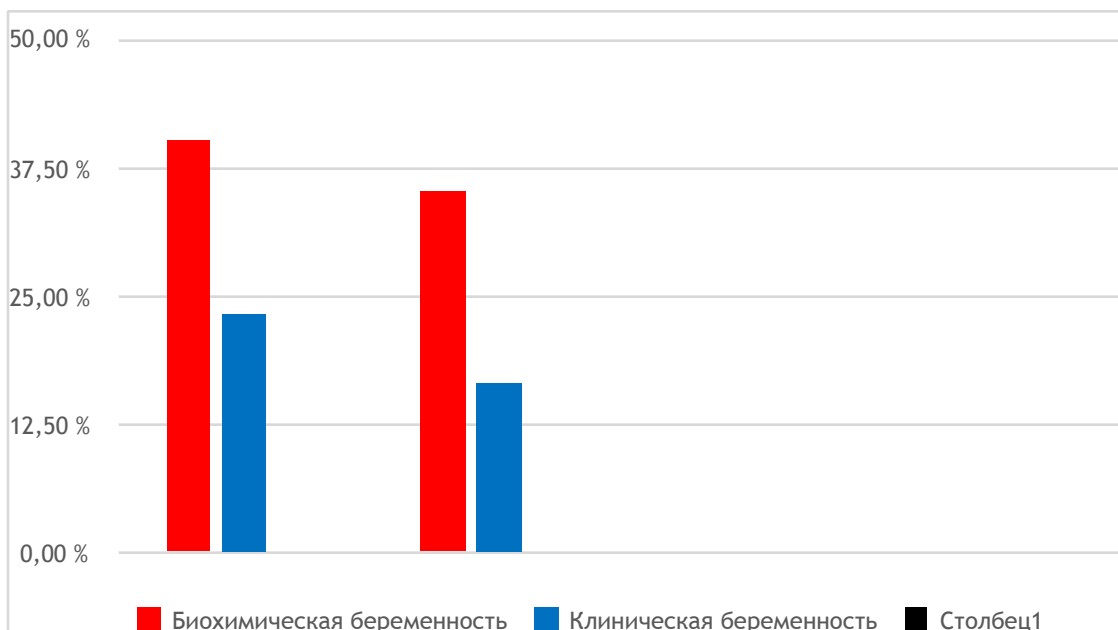
Таблица 7. Сравнение исходов программ ЭКО у пациенток применявших препарат андрогенов и в группе контроля.

	О с н о в н а я группа n=20	Контрольная группа n=30	χ^2	P
Биохимическая беременность,%	40,3%	23,3%	3,84	P<0,05

Клиническая беременность,%	35,2%	16,6%	3,84	P<0,05
-------------------------------	-------	-------	------	--------

Исходя из полученных данных в таблице видно, что результативность программы ЭКО выше в основной группе, уровень значимости: $p < 0,05$, частота наступления беременности в 1 группе группы составила 40,3% - по биохимическим данным и 35,2% по данным УЗИ, что достоверно отличается от показателей 2-ой группы – где биохимическая беременность составила 23,3%, а клиническая – 16,6%, что является достоверно более низкими показателями.

Рис.5 Частота наступления беременности в программах ЭКО у пациенток основной и контрольной групп, %.



На рис. 5 наглядно видно, что эффективность программ ЭКО, оцениваемая по частоте наступления беременности, выше в основной группе пациенток, которые принимали препарат андрогенов.

Заключение.

Сниженный овариальный резерв – распространенное явление, среди женщин, обращающихся на отделения ВРТ, он обусловлен увеличением удельного веса женщин старшего репродуктивного возраста – старше 35 лет, которые находятся в группе риска по «слабому» ответу яичников на стимуляцию овуляции в программах ЭКО (Т.А. Назаренко, К.В. Краснопольская, 2013). Также, отягощенный гинекологический анамнез, связанный с проведением хирургических вмешательств на яичниках ухудшают состояние овариального резерва и снижают эффективность программ ЭКО. В данной работе проводилась оценка влияния препаратов андрогенов в рамках «андрогенного прайминга» на результативность программ ЭКО у женщин со сниженным овариальным резервом. Для этих целей сравнивались 2 группы пациенток, которые имели сниженный овариальный резерв. Женщины первой группы получали перорально препарат ДГЭА в дозе 100 мг в сутки за 6 недель до проведения протокола

ЭКО, вторая – группа контроля. С помощью анализа показателей параметров и исходов ЭКО, удалось оценить влияние андрогенного препарата на результативность проведения ЭКО. Оказалось, что в основной группе пациенток, которые получали препарат андрогена, частота наступления клинической беременности составила 35,2% в сравнении с группой контроля, где данный показатель равен 16,6%, т.е. эффективность проведения программ ЭКО увеличилась в 2 раза при проведении «андрогенного прайминга». Аналогичные результаты были получены у ряда зарубежных авторов, проводившие исследования по поводу применения препарата ДГЭА. Так, Sciard С. и соавторы показали, что частота наступления клинической беременности была достоверно выше в исследуемой группе пациенток, применявших препарат ДГЭА, и составила 17,1%, в то время как в контрольной группе 8,6%. Gleicher N. и др. при исследовании влияния препаратов андрогенов на ответ яичников при стимуляции овуляции также показали, что частота наступления клинической беременности достоверно ($p < 0,05$) выше у пациенток, применявших препарат ДГЭА, а также выше количество полученных ооцитов в программах ЭКО. [42-45, 67-84]. Однако, Vorman E. и др. в своем исследовании не получили достоверных данных об улучшении исходов и параметров проведения программ ЭКО на фоне применения препарата ДГЭА [29-85].

Выводы:

1. Эффективность (частота наступления беременности) программ ЭКО достоверно ($p < 0,05$) увеличилась в 2 раза у пациенток основной группы, получавших препараты андрогенов в сравнении с пациентками контрольной группы.
2. Для получения 1 ооцита в основной группе требуется доза гонадотропинов достоверно ($p < 0,05$) меньше, в сравнении с пациентками контрольной, которым не проводился «андрогенный прайминг» и составляет $226,48 \pm 94,50$ МЕ в основной группе и $691,55 \pm 121,30$ МЕ в контрольной.
3. Количество полученных ооцитов при пункции фолликулов достоверно выше ($p < 0,05$) в основной группе, где женщинам проводился «андрогенный прайминг» и составляет $8,93 \pm 2,31$, в сравнении с контрольной группой, где этот показатель равен $3,35 \pm 1,01$.

4. В основной группе количество эмбрионов «хорошего качества» в 1,5 раза ($p < 0,05$) превышает это значение в контрольной группой и составляет $5,48 \pm 1,05$ и $3,62 \pm 0,97$ соответственно.

Список использованной литературы:

1. Адамян, Л.В. Роль современной гормонотерапии в комплексном лечении генитального эндометриоза. Пробл. репродукции. – 2011. – № 6. с. 66-77.
2. Бекетова А.Н., К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко, Кабанова Д.И. Мочевые и рекомбинантные гонадотропины в программах ЭКО. М., Россия – 2011 - с.51.
3. Боярский К. Ю. Роль показателей овариального резерва при лечении бесплодия методом ЭКО-ПЭ. Лечение женского и мужского бесплодия (вспомогательные репродуктивные технологии) под ред. Кулакова В. И., Леонова Б. В., Кузьмичева Л. Н. МИА, 2005 — с. 53-60.
4. Боярский К. Ю., Василевская С.Е. Ретроспективный сравнительный анализ препаратов рекомбинантного ФСГ и человеческого менопаузального гонадотропина в программе ЭКО. Проблемы репродукции. – 2012. т. 8.–5. с. 47–49

5. Габелова, К.А, Гзгзян А.М. Аутоиммунный оофорит (патогенез, клиника, диагностика, лечение) – СПб. – 2010. с. 33.
6. Гзгзян, А.М. Аутоиммунный гипогонадизм (патогенез, диагностика, принципы лечения): автореф. дис. д-ра мед. наук. – СПб. - 2007. с. 32.
7. Гузов И.И. Овариальный резерв и паракаринный яичник [Электронный ресурс]. – М., 2009 – с.11-12.
8. 6. Кравченко Е.Н., Вотрина И.Р., Акберова Ж.З. Антимюллеровый гормон и ингибин в оценке овариального резерва. - 2012 - с.2.
9. Краснопольская К.В. Применение ингибиторов ароматазы в программах ВРТ. Проблемы репродукции. - 2009. №4. С.40–44.
10. Краснопольская К. В. Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Монография. – М.: ГЭОТАР–Медиа. – 2013, с. 12.
11. Краснопольская К.В. и др. ЛГ-содержащие рекомбинантные и мочевые гонадотропины в предупреждении ослабленной реакции яичников в программе ЭКО. Проблемы репродукции – 2013 - № 4- с.67-70.
12. Крстич Е.В., Краснопольская К.В., Кабанова Д.И. Новые подходы к повышению эффективности ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. – 2010. №2. с.48-53.
13. Кузмичев Л.Н. Использование препарата рекомбинантного ФСГ (фоллитропина-β) при лечении бесплодия в программах ЭКО и ПЭ. Акушерство и гинекология. – 2001. № 6. с. 35–40.
14. Линде, В.А. Эндометриоз. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение: рук-во для врачей. Орел. – М - 2010. с. 189.

15. Марченко Л.А., к.м.н.Н.Н.Шаилова, к.м.н.Г.И.Табеева. ДГЭА: применение при преждевременной недостаточности яичников и в циклах ЭКО, 2012 - с. 3-4.
16. Морчиладзе А.З. Применение ингибитора ароматазы летрозола при нормогонадотропной недостаточности яичников, диссертация на соискание ученой степени, 2011. С. 44-48.
17. Морчиладзе А., В. В. Потин, М. А. Тарасова. Применение непрямых индукторов овуляции при нормогонадотропной ановуляции. – 2010, с. 2.
18. Назаренко, Т. А. Стимуляция функции яичников. М.:МЕДпресс. - 2008. – с.272.
19. Назаренко Т.А., Мамедова Н.Р., Монахова И.В. Принципы выбора препаратов для стимуляции яичников у пациенток программ ЭКО. Пробл репрод. - 2012; 45-49с.
20. Радзинский В.Е. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения. Информационное письмо.. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, - 2015 – с. 8-9.
- 21.Сагамонова К.Ю., Ломтева С.Е. Антимюллеровый гормон и ингибин В в оценке овариального Резерва у пациенток с бесплодием. Центр репродукции человека и ЭКО (Материалы XX ежегодной международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» - 2010 г. – с.12.
22. Смольникова, В. Ю. Финогенова Е.Я. Принципы и схемы стимуляции суперовуляции в программе ЭКО и ПЭ. Лечение женского и мужского бесплодия. – М. : МИА - 2005.– С. 347-367.
23. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований: Учебное пособие.СПб.: ВМедАб, - 2011, с. 318.

24. Albuquerque L.E, Saconato H., Maciel M. C. Depot versus daily administration of gonadotrophin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst. Rev.*–2005.p. 29.
25. Aznaurova, Y.B. Molecular aspects of development and regulation of Endometriosis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2014. – Vol.13, № 12. – P.50.
26. Badawy A. Prediction and Diagnosis of Poor Ovarian Response: The Dilemma. *Reprod. Infertil.* – 2011. – Vol. 12 (4). – p. 241-248.
27. Baird, D. T. Indications for ovulation induction and ovarian stimulation. *Ovulation induction: textbook.* - 2002. – p. 43-52.
28. Bedaiwy, M.A. Falcone T. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17, № 2. – P.426-431.
29. Borman E, Check J. No evidence to support the concept that low serum dehydroepiandrosterone (DHEA) sulfate levels are associated with less oocyte production or lower pregnancy rates/OB/GYN, *UMDNJ* - 2010 - p.233.
30. Bosch E., Labarta E., Crespo J. et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod.* - 2010; 25: p. 2092-2100.
31. Bosdou J. K., Venetis C. A., Kolibianakis E. M., Toulis K. A. et al. The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Up-date.* 2012. Vol. 18. N 2. p. 127–145.
32. Broekmans F.J., Soules M.R., Fauser B.C. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrine Reviews.* - 2009. – Vol. 30, No 5. – P. 465–493.

33. Buhler K.F., Fisher R. Recombinant human LH supplementation versus supplementation with urinary hCG-based LH-activity during controlled ovarian stimulation in the long GnRH-agonist protocol: a matched case-control study. *Gynecol Endocrinol* 2012; p. 345-350.
34. Buia H. N., Slussb P. M., Blinckoc S., Knold D. L. et al. Dynamics of serum testosterone during the menstrual cycle evaluated by daily measurements with an ID LC–MS/MS method and a 2nd generation automated immunoassay. *Steroids*. - 2013. Vol. 78. N 1. p. 96–101.
35. Burger H. G. Androgen production in women. *Fertil. Steril.* - 2002. Vol. 77. N 4. p. 3–5.
36. Casson PR, Santoro N, Elkind-Hirsch K, Carson SA, Hornsby PJ, Abraham G, Buster JE: Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increases free insulin-like growth factor-I and decreases high-density lipoprotein: a six-month trial. *Fertil Steril.* – 1998, p.203.
37. Cheng X. B., Jimenez M., Desai R., Middleton L. J. et al. Characterizing the neuroendocrine and ovarian defects of androgen receptor knockout female mice. *Endocrinol. Metab.* - 2013. Vol. 305. N 6. p. 717–726.
38. De Placido G. Rescue of IVF cycles by HMG in pituitary down-regulated normogonadotrophic young women characterized by a poor initial response to recombinant FSH. *Hum. Reprod.* –2001. v. 16. p. 1875–1879.
39. Ferraretti A.F. On behalf of the ESHRE working group ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria [et al.] *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26 (7). – p. 1616-1624.
40. Fleming, R. The source and implication of progesterone rise during the follicular phase of assisted reproduction cycles. *Reprod. BioMed. Online.* - 2010. – Vol. 21 (4). – p. 446-449.

41. 57. Franco J. G. Jr. Effects of recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-agonist protocol: A matched case control study. *Reprod. Biol. Endocrinol.* –2009. v. 7. p. 58–65.
42. Gleicher N., Barad D. H. Androgen priming before ovarian stimulation for IVF *Hum. Reprod.* - 2008. Vol. 23. N 12. p. 286–287.
43. Gleicher N., Barad D. H., Kushnir V. A., Sen A. et al. Poor responders and androgen adjuvant treatment: "Still haven't found what I'm looking for..." *Re-prod. Biomed. Online.* 2014. Vol. 29. N 5. p. 650–652.
44. Gleicher N., Weghofer A., Barad D. H. The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment. *Re-prod. Biol. Endocrinol.* 2011. Vol. 9. N 8. p.116.
45. González-Comadran M., Durán M., Solà I., Fàbregues F. et al. Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic re-view and meta-analysis,2012. Vol. 25. N 5. p. 450–459.
46. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocrine Reviews.* 1996 - p.121–155.
47. Greenblatt R. B. Induction of ovulation with MRL/41, 2008. Vol. 14, N178.—p. 101–105.
48. Guay A., Munarriz R., Jacobson J. et al. Serum androgen levels in healthy premenopausal women with and without sexual dysfunction: Part A. Serum androgen levels in women aged 20–49 years with no complaints of sexual dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* — 2004. Vol. 16. p. 112-120.

49. Hill M.J. Levens E. D., Levy G. et al. Recombinant LH in patients of advanced reproductive age: systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* – 2012. v. 97. № 2. p. 1108–1114.
50. Howles C. M. Kim C. H., Eldeer K. Treatment strategies in assisted reproduction for women of advanced maternal age. *Int. Surg.* –2006.v. 91. p. 37– 54.
51. Humaidan P. Bungum M., Bungum L. et al. Effects of recombinant LH supplementation in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and stimulation with recombinant FSH: An opening study. *Reprod. Biomed Online.* –2004. v. 8. p. 635–643.
52. Isik, S., Ozcan H.N. Evaluation of ovarian reserve based on hormonal parameters, ovarian volume, and antral follicle count in women with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol. Metab.* – 2012. Vol.97, № 1. – p.261-269.
53. Karlstrom P.O. Rodriques-Wallberg K. A. Stimulation with hMG results in higher live birth and ongoing pregnancy rates than rFSH in IVF/ICSI patients requiring with high doses of gonadotropins. *Hum. Reprod.* –2012.v. 27. – Suppl.1.: Abstract Book. p.286.
54. Kilidag E.B., Haydardedeoglu B., Cok T. et al. Premature progesterone elevation impairs implantation and live birth rates in GnRH-agonist IVF/ICSI cycles. *Arch Gynecol Obstet* 2010, p.747-752
55. Kolibianakis E. M. Among patients treated with FSH and GnRH analogues for in vitro fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? A systematic review and meta-analysis *Hum.Reprod.* –2007. –v. 13. p. 445–52.
56. Ludwig M. Katalinic A. M., Schultze-Mosgau A. et al. LH supplementation in GnRH antagonist protocols preliminary results of the prospective random-ised study. *Hum. Reprod.* –2003. v. 18. Abstract Book –O-008. –p. 3.

57. Marrs R. Meldrum D., Muasher S. et al. Randomized trial to compare the effect of recombinant human FSH (follitropin alfa) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment. *Reprod. Biomed. Online.* –2004. v. 8. p. 175–82.
58. Merhi, Z. Advanced glycation end products and their relevance in female Reproduction. *Hum Reprod.* – 2014. Vol.29, № 1. – P.135-145.
59. Mitwally M. F., Casper R. F. Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotropin required for controlled ovarian hyperstimulation. *Invest. Drugs* 2003. Vol. 11, №6. p.406–415.
60. Mskhalaya G., Gusakova D., Kalinchenko S. The effects of oral testosterone undecanoate therapy on controlled ovarian stimulation and IVF outcomes in women with poor ovarian response. Oral Presentation. ENDO 2015. March 5–8. San-Diego, 2015.
61. Paszkowski, T. Smoking induces oxidative stress inside the Graafian follicle. *Human Reproduction.* – 2002. Vol. 17, № 4. – p.921-925.
62. Plante, B.J. The impact of smoking on antimüllerian hormone levels in women aged 38 to 50 years. *Menopause.* – 2010. – Vol.17, № 3. – p.571-576.
63. Raffi F., Metwally M., Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. – Vol.97, № 9. – p.3146-3147.
64. Ruvolo G. Bosco L., Pane A. et al. Lower apoptosis rate in human cumulus cells after administration of recombinant luteinizing hormone to women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization procedures. *Fertil. Steril.* – 2007. v. 87. p. 542–546.

65. Saglam F., Onal E.D., Ersoy R. et al. Anti-Müllerian hormone as a marker of premature ovarian aging in autoimmune thyroid disease. *Gynecol. Endocrinol.* – 2014. Vol.16. p.1-4.
66. Silva C.A. et al. Autoimmune primary ovarian Autoimmun Rev. – 2014. Vol.13, № 4-5. p.427-430.
67. Sciard C., Berthiller J. Preliminary Results of DHEA in Poor Responders in IVF. *Journal of Obstetrics and Gynecology* - 2016, p.396-403.
68. Sharara F. et al. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by clomiphene citrate challenge test (CCCT). *Fertil. Steril.* — 1994. Vol.62. p.257–262.
69. Smitz J. Devroey P., Nyboe Andersen A., Arce J.C. Endocrine profile after stimulation with highly purified menotropin and recombinant FSH in IVF cycles. *Hum. Reprod.* –2005. v. 20. Abstract Book. p. 20.
70. Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States : 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil. Steril.* – 2007. – Vol. 87 (6). –p. 1253-1266.
71. Sowers M.R. Relating smoking, obesity, insulin resistance, and ovarian biomarker changes to the final menstrual period. *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2010. Vol.1204. p.95-103.
72. Streuli I. et al. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Human Reproduction.* – 2012. p.56.
73. Sunkara S. K., Pundir J., Khalaf Y. Effect of androgen supplementation or modulation on ovarian stimulation outcome in poor responders: a meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* - 2011. Vol. 22. N 6. P. 545–555.

74. Szafarowska, M. Ovarian aging and infertility Ginekol. Pol. – 2013. Vol.84, № 4. P.298-304.
75. Tarlatzis B.C. Perimenopausal conception. Ann. NY Acad Sci. – 2003. Vol. 997. p.93-104.
76. Taylor R.N., Lebovic D.I. Endometriosis. New York: Elsevier - 2009; p. 577-595.
77. Van Anders S. M., Watson N. V. Menstrual cycle irregularities are associated with testosterone levels in healthy premenopausal women. Hum. Biol. - 2006. Vol. 18. N 6. p. 841–844.
78. Zehra Berberog, Aynur Aktas Yasemin. Aral Association of plasma GDF-9 or GDF-15 levels with bone parameters in polycystic ovary syndrome. - 2014 p. 34-38.
79. Ziebe S. Lundin K., Janssens R. et al. Group Influence of ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH on embryo quality parameters in patients undergoing IVF. Hum. Reprod. –2007. v. 22.№ 9. p. 2404–2413.
80. Zumoff B., Strain G.W., Miller L.K., Rosner W. Twentyfour-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. Vol. 80. p. 1429-1430.