

УДК 618.177-089.881.11:618.256-085.357

**АГОНИСТЫ И АНТАГОНИСТЫ
ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ГОРМОНА В
ЦИКЛАХ СТИМУЛЯЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ
В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО
ОПЛОДОТВОРЕНИЯ**

Грон Екатерина Александровна, к.м.н.
*Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар, Россия*

Исследована эффективность агонистов и антагонистов гонадотропин-релизинг гормона в циклах стимуляции суперовуляции в программах экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: АГОНИСТЫ И АНТАГОНИСТЫ
ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ГОРМОНА,
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

UDC 618.177-089.881.11:618.256-085.357

**AGONISTS AND ANTAGONISTS OF
GONADOTROPINE-RELEASING
HORMONE IN SUPEROVULATIVE
STIMULATION CYCLES IN EXTRA-
CORPORAL FERTILIZATION PROGRAMMS**

Gron Ekaterina Alexandrovna, MD
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

The efficacy of agonists and antagonists of gonadotropine-releasing hormone in superovulative stimulation cycles in extra-corporal fertilization programs was investigated.

Key words: AGONISTS AND ANTAGONISTS OF
GONADOTROPINE-RELEASING HORMONE,
EXTRA-CORPORAL FERTILIZATION

Появление в клинической практике аналогов гонадотропин-рилизинг гормонов (как агонистов, так и антагонистов) изменило исход стимуляции суперовуляции для методов вспомогательной репродукции. Преждевременное созревание яйцеклеток, их лютеинизация, происходившие в результате преждевременных пиков лютеинизирующих гормонов (ЛГ), в прошлом заставляла прерывать до 20% программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [8; 19; 22]. Эндогенный пик ЛГ может замедлять рост фолликулов и вызывать преждевременную овуляцию. Подавление эндогенного ЛГ при помощи аналогов ГнРГ позволяет снизить частоту прерванных циклов ЭКО до 2% и менее.

Эффект супрессии связан со связыванием рецепторов ГнРГ и блокированием стимулирующего эффекта ЛГ-рилизинг гормона на клетки гипофиза [25]. Агонисты после продолжительного влияния на гипофиз вызывают десентизацию гонадотропных клеток путем снижения количества рецепторов на их мембране. Первоначальный немедленный стимулирующий эффект агонистов ГнРГ («плато») служит стимулом для «рекрутинга» фолликулов. Антагонисты ГнРГ действуют специфической блокадой рецепторов ГнРГ без эффекта «плато» [6].

Исходы циклов стимуляции суперовуляции при применении агонистов и антагонистов ГнРГ в программах ЭКО были доложены в больших проспективных мультицентровых исследованиях, сравнивших ежедневное введение антагонистов ГнРГ с длинным протоколом с агонистами ГнРГ [1; 4; 13; 24]. Главными характеристиками циклов с антагонистами были: меньшее количество дней стимуляции гонадотропинами (на 1-2 дня) и их меньшая доза, меньшее количество фолликулов ко времени инъекции ХГ и полученных яйцеклеток. Однако некоторые авторы отмечали одинаковый ответ яичников в обеих группах при использовании агонистов и антагонистов [5] и меньшее количество

ампул гонадотропинов на цикл среди пациентов с длинным протоколом с агонистами ГнРГ [20].

В большинстве случаев не было обнаружено статистически значимой разницы в отношении доли полученных ооцитов в метафазе II первого мейотического деления и количества эмбрионов высокого качества (I grade). Однако частота оплодотворения и наступления беременности по данным некоторых исследований была значительно выше в группе применения агонистов в сравнении с антагонистами [5; 20]. Вполне вероятно, что получение большего количества яйцеклеток и эмбрионов в протоколах с агонистами способствует лучшей селекции; кроме того, эти результаты могут быть объяснены повреждением эндометрия антагонистами ГнРГ.

Более того, объяснение более низкой частоты оплодотворения в протоколах с антагонистами могут быть найдены в прямых эффектах вне гипофиза – на яичниковую ткань, ооциты, эмбрион и эндометрий [14; 17]. Эта точка зрения основана на исследованиях *in vitro*, постулирующих прямое нарушение продукции факторов роста антагонистами ГнРГ, что оказывает влияние на созревание фолликулов, пролиферативную и стероидогенную функцию клеток гранулезы и апоптоз [27]. Предшествующие открытия делают актуальным исследование прямого эффекта аналогов ГнРГ и экзогенного ЛГ на качественные и количественные характеристики яичникового ответа.

Материал и методы исследования.

Бесплодные пары. В анализ были включены циклы стимуляции суперовуляции для ЭКО/ИКСИ, имевшие место в период с января 2005 года до марта 2006 года в Центре лечения бесплодия и вспомогательных репродуктивных технологий университетской больницы Санта Мария Алле Скотте, Сиена, Италия. Исследование было одобрено Комитетом Этики университета Сиены и государственной медицинской ассоциацией.

175 циклов стимуляции суперовуляции были индуцированы у 103 пациенток, страдающих бесплодием. Средний возраст составил 36.2 ± 4.6 (24-46) лет, базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) 7.42 ± 3.82 мМЕ/мл (2,0-22,8). Объекты исследования были разделены на 4 группы: с десенсилизацией гипофиза агонистами ГнРГ и возрастом пациенток ≤ 35 (группа А, n = 52) и > 35 лет (группа В, n = 56); и антагонистами ГнРГ с возрастом пациенток ≤ 35 (группа С, n = 26) и > 35 лет (группа D, n = 41).

Циклы стимуляции суперовуляции. Для групп А и В применяли длинный или короткий протокол с трипторелином (Декапептил[®]; Ipsen, Гонапептил депо[®]; Ferring) или лейпролелина ацетатом (Энантон[®]; Takeda, Япония) в ежедневной или депо-дозе. Депо дозу 3.75 мг препарата вводили в середине лютеиновой фазы предшествующего цикла на фоне последней недели приема гормонального контрацептива или прогестина. Ежедневную дозу 0.1 мг агониста в коротком протоколе начинали вводить в один и тот же день с гонадотропинами в начале цикла и продолжали до применения препарата ХГ. Супрессия преждевременного пика ЛГ посредством антагонистов ГнРГ в группах С и D достигалась по схеме множественных инъекций цетрореликса (Цетротид[®]; Serono, Швейцария) или ганиреликса (Оргалютран[®]; Organon, Нидерланды) в дозе 0.25 мг с 5-7 дня до последнего дня стимуляции.

Стимуляция суперовуляции осуществлялась рекомбинантными препаратами гонадотропинов: α - фоллитропином (Гонал Ф[®]; Serono, Швейцария) или β -фоллитропином (Пурегон[®]; Organon, Нидерланды) в индивидуальной дозировке и типах протоколов. Для мониторинга роста фолликулов и оценки эндометрия предпринимался динамический ультразвуковой контроль и определение эстрадиола крови. Для индукции овуляции использовали мочевого или рекомбинантный ХГ (Гонази[®] или Овитрелл[®]; Serono, Швейцария), когда лидирующие фолликулы достигали

размеров более 17мм. Яйцеклетки были получены путем трансвагинальной пункции под ультразвуковым контролем через 36 часов после введения ХГ.

Подготовка яйцеклеток и их оценка. Подготовку и культивирование ооцитов производили согласно стандартной практике, описанной Van de Velde H. et al. (1997). Немедленно после получения ооцитов клетки кумулюса и лучистой короны удаляли путем короткой экспозиции в HEPES- буферизированной среде (Sage IVF Inc., Trumbull, CT, США), содержащей 20 ЕД/мл гиалуронидазы (Sage) и мягкой аспирации посредством ручной пипетки (Flexi-Pet™; Cook, Queensland, Австралия). Яйцеклетки механически очищали от оставшихся окружающих клеток кумулюса аспирацией денудирующей пипеткой диаметром 170-130 µl (Denuding Flexi-Pet™; Cook). Затем оценивали мейотическую зрелость очищенных ооцитов. Для подготовки к ЭКО/ИКСИ выбирали яйцеклетки в метафазе II (с выделенным полярным тельцем I), в то время как ооциты без полярного тельца или с герминативным пузырьком были исключены из программы.

Оплодотворение и оценка эмбрионов. Полученные яйцеклетки подвергли классической процедуре ЭКО в 23% из всех циклов стимуляции, ИКСИ – 48%, и ЭКО и ИКСИ – 14%. Качество яйцеклеток оценивали с использованием инвертированного микроскопа (1 x 70 Olympus, Гамбург, Германия) согласно опубликованной ранее методике, когда аномалии классифицировались как цитоплазматические и экстрацитоплазматические [9; 23; 33]. Ооциты высокого качества (I grade) демонстрировали чистую цитоплазму с однородной текстурой и гомогенной легкой зернистостью, круглое или овоидное первое полярное тельце с гладкой поверхностью и нормальным размером перивителлинового пространства. Яйцеклетки среднего качества (II grade) характеризовались наличием одной аномалии, плохого качества (III grade)

– по крайней мере, двумя аномалиями. Экстрацитоплазматические аномалии регистрировали в случае неровного или фрагментированного первого полярного тельца и/или широкого перивителлинового пространства. Яйцеклетки с темной и/или зернистой цитоплазмой определяли как цитоплазматические аномалии. Морфологию эмбрионов оценивали через 44-46 часов после инсеминации и классифицировали по критериям Veesk L.L. (1999). I степень (высокое качество) включала эмбрионов с бластомерами одинакового размера и без фрагментации цитоплазмы, II степень – с бластомерами одинакового размера и небольшой фрагментацией цитоплазмы, покрывающей $\leq 10\%$ поверхности эмбриона, III степень – с различной величиной бластомеров и степени фрагментации. Эмбрионы IV степени характеризовались бластомерами как одинаковой, так и различной величины и от средне выраженной до значительной фрагментации цитоплазмы более 10% поверхности эмбриона, V степени – малым количеством бластомеров любого размера и выраженной фрагментацией более 50% поверхности эмбриона. От 1 до 3 эмбрионов переносили в полость матки через 2 дня после пункции фолликулов. Поддержка лютеиновой фазы осуществлялась путем вагинального введения прогестерона.

Статистика. Различия между изучаемыми группами были проанализированы при помощи *t*-теста, χ^2 -теста, в множественных группах – посредством непараметрического анализа Крускала-Уоллиса и теста Данна. Корреляции между параметрами яичникового ответа и типом ГнРГ аналога вычисляли тестом Спирмена и однофакторным анализом вариантов (ANOVA). Для изучения вклада каждого из факторов использовали множественную регрессию. Статистический анализ проводили при помощи пакета программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Результаты регистрировали как среднюю

арифметическую со стандартным отклонением ($M \pm SD$), значения $P < 0.05$ принимались за статистически значимые. Объем выборки обозначили «n».

Результаты исследования.

Характеристика пациентов. Пациентки в возрасте ≤ 35 ($n=43$, средний возраст 31.7 ± 2.7) характеризовались значительно более низким уровнем базального ФСГ 6.09 ± 2.65 мМЕ/мл в сравнении со старшей возрастной группой - 8.38 ± 4.25 мМЕ/мл ($n=60$, средний возраст 39.5 ± 2.3) ($t=2.879$; $p=0.005$; t -тест). Причины бесплодия регистрировались как у женщин, так и у мужчин и представлены на рис.1. Значимых различий в возрастных группах не наблюдалось ($p > 0.05$; χ^2 -тест), хотя патология спермы (олиго- и астеноспермия) и эндокринные расстройства (заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия, склерополикистозные яичники) чаще встречались среди более молодых пар. Трубно-перитонеальный фактор (включая добровольную стерилизацию) преобладал у пациенток в возрасте > 35 лет. Хромосомные aberrации были обнаружены в кариотипе 4.5% (5) пациентов, в основном среди мужчин с выраженной патологией спермы.

Протоколы стимуляции суперовуляции. Основные данные протоколов стимуляции суперовуляции представлены в таблице 1. Фоллитропин- α использовали практически в 2 раза чаще (в 70% циклов) в сравнении с фоллитропином- β . Средняя доза фоллитропина в день и на весь курс была выше в группах, где супрессия гипофиза достигалась при помощи антагонистов ГнРГ; в частности, это различие было статистически достоверным между группами А и D ($H=8.764$, $p=0.042$; анализ Крускала-Уоллиса и тест Данна). Количество ампул фоллитропина на цикл зависело от возраста пациенток: более молодые женщины требовали меньшую дозировку, хотя эти различия достоверными не были ($p > 0.05$; анализ Крускала-Уоллиса).

Таблица 1 - Характеристики протоколов стимуляции суперовуляции

	Агонисты ГнРГ		Антагонисты ГнРГ	
	Группа А (возраст ≤ 35) (n=52)	Группа В (возраст > 35) (n=56)	Группа С (возраст ≤ 35) (n = 26)	Группа D (возраст > 35) (n=41)
Средняя доза фоллитроина/цикл, ЕД	3333.2±810.3	4036.6±1618.7	4820.8±3013.9	4421.9±2010.8
Средняя доза фоллитропина/день, ЕД	284.4±64.3*	339.2±120.1	350.8±208.3	370.6±142.0*
Дней стимуляции	12.6±1.4	12.7±2.3	12.2±1.5	12.5±1.8
Протокол гонадотропина:				
Постоянная доза	48%(25)	46%(26)	67%(4)	58%(24)
Step-down	46%(24)	48%(27)	33%(2)	37%(15)
Step-up	6%(3)	6%(3)	0	5%(2)

Примечание :*отмеченные данные статистически значимы при $p < 0.05$

Продолжительность циклов стимуляции и выбор типа протокола не отличались в изучаемых группах. Среди всех пациенток чаще всего мы применяли протокол с постоянной дозой фоллитропина или «step-down». Длинный протокол с агонистами ГнРГ был предпочтителен для молодых женщин – 96% (50) в группе А в отличие от 43% (24) в группе В, в то время как короткий протокол преобладал в старшей возрастной группе: 4% (2) в сравнении с 57% (32) соответственно ($X^2=33.08$; $p=0.0$; Yates-корректированный χ^2 -тест).

Клиническая оценка ответа яичников. Из всех циклов стимуляции суперовуляции 86% (n=150) были продолжены в программы ЭКО/ИКСИ. Из остальных, 9% (n=16) были прерваны по причине недостаточного яичникового ответа, и 5% (n=9) – после пункции фолликулов из-за синдрома “пустого фолликула”. Мы обнаружили значимые отличия в количестве созревших фолликулов между группами агонистов и антагонистов (Табл. 2).

В общем, циклы с агонистами ГнРГ (группы А и В) характеризовались большим количеством фолликулов в сравнении с группами с применением антагонистов ГнРГ (С и D), а также меньшим

диаметром фолликулов среди молодых пациенток (между группами А и С).

Таблица 2 - Клиническая характеристика ответа на стимуляцию

	Агонисты ГнРГ		Антагонисты ГнРГ	
	Группа А (возраст ≤ 35) (n=52)	Группа В (возраст > 35) (n=56)	Группа С (возраст ≤ 35) (n = 26)	Группа D (возраст > 35) (n=41)
Количество фолликулов	9.0±3.2*	6.7±4.1	6.5±3.9	5.1±3.5*
Средний диаметр фолликулов, мм	16.0±2.5	16.3±2.2	18.7±2.0	15.8±2.3
Уровень эстрадиола, пг/мл	1424.6±580.1*	1109.1±637.8	934.5±738.2	795.8±527.3*
Толщина эндометрия, мм	11.3±1.8	10.4±1.9	10.5±1.5	10.3±1.8
Случаи синдрома гиперстимуляции яичников	6%(3)	0%(0)	0%(0)	0%(0)

Примечание :* отмеченные данные статистически значимы при $p < 0.05$

Однако значительно чаще меньшее количество фолликулов регистрировалось в группе D в сравнении с группой А ($N=24.598$, $p=0.000$; анализ Крускала-Уоллиса и тест Данна), таким образом, предполагается, что и возраст, и тип аналога ГнРГ оказывают влияние на «рекрутинг» и рост фолликулов. Ответ эндометрия на применение стимуляции суперовуляции не показал каких-либо особенностей в зависимости от типа аналога ГнРГ или возраста пациенток. Уровень эстрадиола сыворотки крови в день накануне пункции фолликулов был выше у женщин в группах с применением агонистов; максимальное различие отмечено между группами А и D ($N=19.189$, $p=0.000$; анализ Крускала-Уоллиса и тест Данна). Самый высокий уровень эстрадиола был характерен для группы А, в которой зарегистрировали 3 случая (6%) синдрома гиперстимуляции яичников, из-за которого пациентки поступили на стационарное лечение.

Лабораторные параметры полученных яйцеклеток и результат фертилизации. У молодых пациенток при применении антагонистов ГнРГ наблюдалась тенденция к меньшему количеству полученных яйцеклеток,

но их лучшему качеству (Табл. 3). Однако различия характеристик количества и качества ооцитов и качества эмбрионов не были значимыми. В результате инсеминации или ИКСИ трех или менее ооцитов (согласно национальному закону 40), большее количество эмбрионов было получено у молодых пациентов после циклов стимуляции с агонистами ГнРГ. Эти различия были максимальными между группами А и D ($H=13.796$, $p=0.004$ and $H=9.841$, $p=0.026$ соответственно; анализ Крускала-Уоллиса и тест Данна).

Таблица 3 - Биологическая оценка полученных яйцеклеток и эмбрионов

	Агонисты ГнРГ		Антагонисты ГнРГ	
	Группа А (возраст ≤ 35) (n=52)	Группа В (возраст > 35) (n=56)	Группа С (возраст ≤ 35) (n = 26)	Группа D (возраст > 35) (n=41)
Количество яйцеклеток, M \pm SD	6.5 \pm 3.0	4.1 \pm 3.2	3.3 \pm 2.2	3.8 \pm 2.9
Качество ооцитов:				
Индекс высокого качества [#]	0.71 \pm 0.33	0.59 \pm 0.41	1.0 \pm 0.0	0.67 \pm 0.41
Индекс плохого качества [¤]	0.006 \pm 0.039	0.061 \pm 0.199	0 \pm 0	0.024 \pm 0.127
Индекс зрелых ооцитов [°]	0.90 \pm 0.18	0.88 \pm 0.22	1.0 \pm 0.0	0.83 \pm 0.29
Количество эмбрионов, M \pm SD	2.45 \pm 0.83*	1.89 \pm 0.90	1.83 \pm 0.75	1.77 \pm 0.88*
Качество эмбрионов:				
Индекс высокого качества [#]	0.68 \pm 0.37	0.53 \pm 0.44	0.70 \pm 0.40	0.51 \pm 0.43
Индекс плохого качества [¤]	0.097 \pm 0.273	0.064 \pm 0.225	0.31 \pm 0.40	0.222 \pm 0.369

Примечание: *отмеченные данные статистически значимы при $p < 0.05$

[#]Соотношение ооцитов/эмбрионов grade I к общему количеству полученных ооцитов/эмбрионов принято за «индекс высокого качества»

[¤]Соотношение ооцитов grade III /эмбрионов grade III-V к общему количеству полученных ооцитов/эмбрионов принято за «индекс плохого качества»

[°]Соотношение ооцитов MII к общему количеству полученных ооцитов принято за «индекс зрелых ооцитов»

Корреляция типа аналога ГнРГ с параметрами яичникового ответа, качеством ооцитов и эмбрионов. Ответ яичников на стимуляцию гонадотропинами значительно коррелировал с типом аналога ГнРГ. В протоколах с агонистами ГнРГ регистрировали большее количество фолликулов и полученных яйцеклеток, более высокий уровень эстрадиола

в момент введения ХГ. Кроме того, при применении агонистов ГнРГ в общем было получено больше эмбрионов и меньше эмбрионов плохого качества.

Наибольшими различиями характеризовались группы А и D, таким образом, показывая, что оба фактора – тип аналога ГнРГ и возраст женщины играют важную роль в исходе стимуляции суперовуляции. С целью определения их вклада в ответ яичников на стимуляцию гонадотропинами, в том числе на качество яйцеклеток и эмбрионов, необходимо провести вариантный анализ.

Какой из факторов наиболее важен: тип аналога ГнРГ или возраст пациентки?

Для определения вклада каждого из факторов в развитие и рост фолликулов, уровень эстрадиола перед получением ооцитов, количество яйцеклеток и эмбрионов и качество эмбрионов был произведен многовариантный анализ (ANOVA) (Табл.4).

Таблица 4 - Результат вариантнного анализа (критерий Фишера)

Изучаемые факторы	Зависимые переменные				
	Количество фолликулов	Уровень эстрадиола перед пункцией фолликулов	Количество полученных ооцитов	Количество полученных эмбрионов	Индекс плохого качества эмбрионов
Возраст	3.76 p<0.001	2.14 p=0.006	3.34 p<0.001	1.74 p=0.034	0.99 p=0.48
Тип аналога ГнРГ	14.58 p<0.001	15.29 p<0.001	7.30 p=0.008	5.03 p=0.027	7.36 p=0.008

Примечание :отмеченные данные являются доминирующими среди факторов

Наши данные демонстрируют, что тип примененного аналога ГнРГ является доминирующим фактором в сравнении с возрастом пациентки, влияющим на количество фолликулов, полученных яйцеклеток и эмбрионов, уровень эстрадиола и плохое качество эмбрионов. Для количественной оценки факторов мы применили регрессионные модели,

которые продемонстрировали, что оба фактора (возраст пациента и тип аналога ГнРГ) способны прогнозировать количественные и качественные характеристики исхода стимуляции суперовуляции максимум на 21% соответственно коэффициенту R^2 уравнения регрессии (от 5.6% для прогноза получения плохого качества эмбрионов до 21% для количества созревших фолликулов).

Количество = $14.9 - 0.25 \times \text{Возраст (лет)} - 0.56 \times 1$ - агонист ГнРГ
полученных ооцитов 2-антагонист ГнРГ

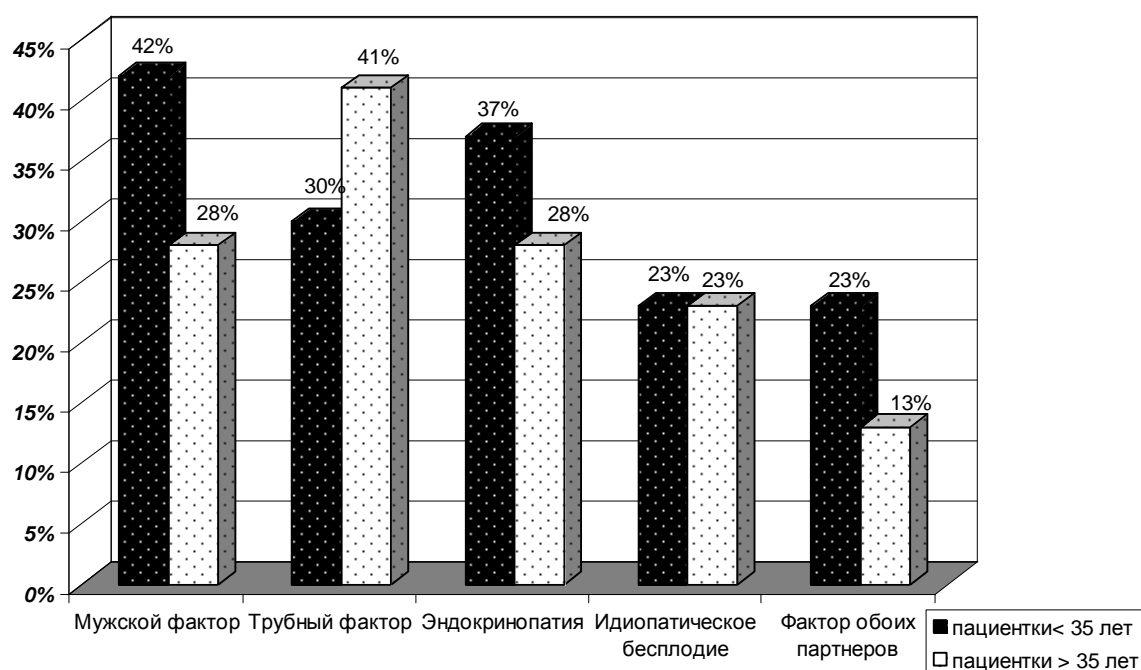


Рисунок 1. Причины бесплодия

Как видно из уравнения регрессии для количества полученных ооцитов, аналоги ГнРГ имеют наиболее глубокий эффект на стимуляцию яичников, и их влияние имеет отрицательный значение. Применение антагонистов ГнРГ в протоколах стимуляции сопряжено со сниженным количеством полученных яйцеклеток. Прогностическая способность модели значима ($p < 0.001$), но изучаемый фактор обеспечивает только 18% прогноза ($R = 0.42$, $R^2 = 0.18$, $F(2.138) = 15.04$). Другие факторы, которые мы не рассматривали в нашем исследовании, могут играть более весомую роль в прогнозировании результата стимуляции суперовуляции.

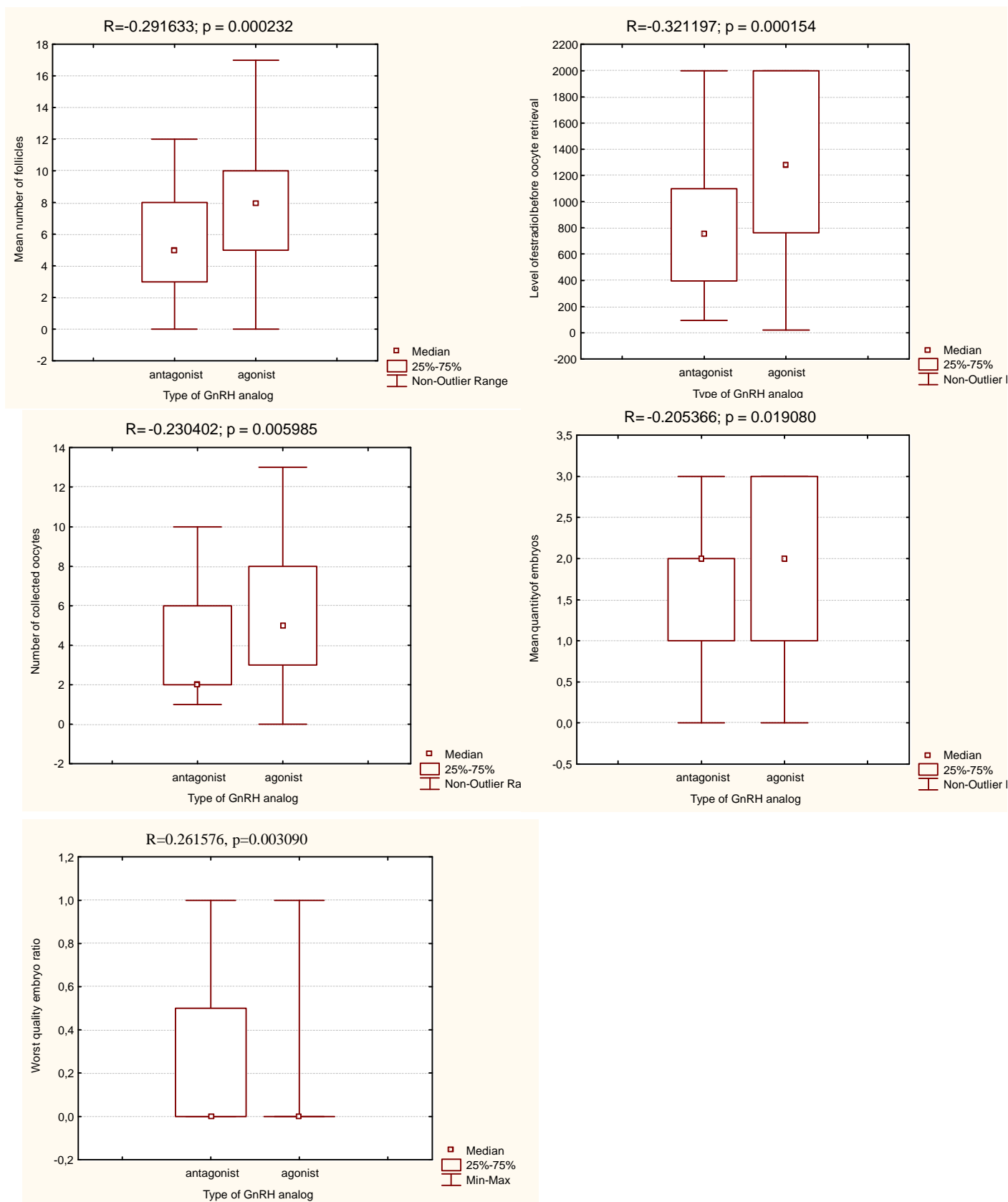


Рисунок 2. Тест ранговой корреляции Спирмена демонстрирует корреляцию между типом аналога ГнРГ и результатами стимуляции суперовуляции, показан только в случаях значимых различий при $p < 0.05$

Обсуждение результатов

Это исследование явилось ответом на крайне противоречивые точки зрения в опубликованной научной литературе в отношении влияния использования аналогов ГнРГ на параметры ответа яичников и оплодотворение. Вопросы относительно зависимости качества ооцитов, эмбрионов и применяемых медикаментов все еще открыты для дебатов.

Наш анализ имеет определенные ограничения, так как не является проспективным с точки зрения организации исследования. Выводы достигнуты ретроспективно, на основе ежедневной работы Центра лечения бесплодия и вспомогательных репродуктивных технологий. Циклы стимуляции не были однородными, проводились с различными медикаментами, а агонисты ГнРГ – в ежедневной или депо дозах. Все это могло повлиять на исход и помешать правильной оценке. Тем не менее, наша работа демонстрирует взаимосвязь использования типа аналога ГнРГ с параметрами ответа яичников на стимуляцию и оплодотворение, причем влияние медикаментозных средств превосходит важность возраста пациентки на исход программы ЭКО.

Наши результаты в отношении циклов с ГнРГ аналогами сопоставимы с данными Albano C. et al. (2000), Worm G., Mannaerts B. (2000), которые также выявили большее количество фолликулов, полученных ооцитов, более высокий уровень эстрадиола в циклах стимуляции с десентизацией гипофиза агонистами ГнРГ в сравнении с антагонистами. Причина этих различий кроется в двухфазном действии агонистов: повышении уровня гонадотропинов перед блокадой рецепторов гипофиза, что вызывает первичный эффект на «рекрутинг» и стимулирует развитие фолликулов/яйцеклеток. В то же время наши данные противоречат исследованиям Vlahos N. F. et al. (2005), Bahcesi M. et al. (2005), Xavier P. et al. (2005), которые не обнаружили такой взаимозависимости. В нашей практике использование антагонистов в

протоколах стимуляции сопряжено с меньшим количеством полученных эмбрионов и более высокой встречаемостью эмбрионов плохого качества (III-V grade). Возможно несколько объяснений таких результатов. Во-первых, меньшее количество фолликулов и ооцитов ведет к снижению возможности селекции клеток, подходящих для оплодотворения. Во-вторых, аналоги ГнРГ обладают некоторыми паракринными эффектами, которые могут вызвать апоптоз. В опытах на мышах, агонисты ГнРГ ингибируют, а антагонисты – индуцируют апоптоз на стадии 2-х клеточного эмбриона [16]. Некоторые исследователи получили результаты, что антагонисты ГнРГ не компрометируют качество ооцитов и эмбрионов [31], а некоторые из них высказали мнение улучшения качества бластоцист в протоколах с антагонистами ГнРГ [26]. В любом случае, проведенный нами регрессионный анализ продемонстрировал низкую степень влияния антагонистов ГнРГ в общий показатель качества эмбрионов, что, фактически, им можно пренебречь.

Несмотря на то, что согласно нашим результатам аналоги ГнРГ влияют на яичниковый ответ, это влияние ограничено и не является доминирующим. Этот вывод заставляет нас обратиться к поиску и анализу других факторов, оказывающих более значительное воздействие на качественные и количественные характеристики ответа яичников на различные режимы стимуляции суперовуляции.

Литература

1. *Albano C., Felberbaum R.E., Smitz J. et al.* (2000) Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone -antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. European Cetrorelix Study Group. *Hum. Reprod.*, 15, 526-531.
2. *Bahceci M., Ulug U., Ben-Shlomo I. et al.* (2005) Use of a GnRH antagonist in controlled ovarian hyperstimulation for assisted conception in women with polycystic ovary disease: a randomized, prospective, pilot study. *J. Reprod. Med.*, 50(2), 84-90.
3. *Baer, G. and Loumaye, E.* (2003) Comparison of recombinant human luteinising hormone and human menopausal gonadotropin in assisted reproductive technology. *Current medical research and opinion.*, 19(2), 83-88.
4. *Borm G. and Mannaerts B.* (2000) Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. *Hum. Reprod.*, 15, 1490-1498.
5. *Devaux A., Pouly J.L, Bachelot A. et al.* (2004) Biological effects of GnRH antagonists. *Gynecol. Obstet. Fertil.*, 32, 741–747.
6. *Devroy P.* (2000) GnRH antagonists. *Fertil. Steril.*, 73(1), 15–17.
7. *Drakakis P., Loutradis D., Kallianidis K. et al.* (2005) Small doses of LH activity are needed early in ovarian stimulation for better quality oocytes in IVF-ET. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 121, 77–80.
8. *Droesch K., Muasher S.J., Brzyski R.G, et al.* (1989) Value of suppression with a gonadotropin-releasing hormone agonist prior to gonadotropin stimulation for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 51(2), 292-297.
9. *Ebner T., Yaman C., Moser M. et al.* (2000) Prognostic value of first polar body morphology on fertilization rate and embryo quality in intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod.*, 15(2), 427-430.
10. European recombinant human LH study group. (1998) Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. *J. Clin. Endocrinol.Metabol.*, 83 (5), 1507-1514.
11. *Ferraretti, A.P., Gianaroli, L., Magli, M. et al.* (2004) Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. *Fertil. Steril.*, 82 (6), 1521-1526.
12. *Filicori M. and Cognigni G.E.* (2001) Roles and novel regimens of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in ovulation induction. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 86 (4), 1437-1141.
13. *Fluker M., Grifo J., Leader A. et al.* (2001) Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil. Steril.*, 75, 38-45.
14. *Hernandez E.* (2000) Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: The Rubicon for GnRH antagonists. *Hum. Reprod.*, 15, 1211–1216.
15. *Hillier S.G.* (1994) Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum. Reprod.*, 9, 188 –191.
16. *Kawamura K., Fukuda J., Kumagai J. et al.* (2005) Gonadotropin-releasing hormone I analog acts as an antiapoptotic factor in mouse blastocysts. *Endocrinol.*, 146(9), 4105-4116.

17. Kol S. (2000) Embryo implantation and GnRH antagonists: GnRH antagonists in ART: lower embryo implantation? *Hum. Reprod.*, 15, 1881–1882.
18. Levi-Setti E.P., Cavagna M. and Bulletti C. (2005) Recombinant gonadotrophins associated with GnRH antagonist (cetorelix) in ovarian stimulation for ICSI: Comparison of r-FSH alone and in combination with r-LH. *Eur. J. Obstet. Gynecol.Reprod.Biol.*, 126(2), 212-216.
19. Loumaye E. (1990) The control of endogenous secretion of LH by gonadotropin-releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. *Hum. Reprod.*, 5, 357–376.
20. Malmusi S., La Marca A., Giulini S. et al. (2005) Comparison of a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist flare-up regimen in poor responders undergoing ovarian stimulation. *Fertil. Steril.*, 84(2), 402-406.
21. Marrs R., Meldrum D., Muasher S. et al. (2003) Randomized trial to compare the effect of recombinant human FSH (follitropin alpha) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment. *RBM online*, 8(2), 175-182.
22. Meldrum D.R., Wisot A., Hamilton F. et al. (1989) Routine pituitary suppression with leuprolide before ovarian stimulation for oocyte retrieval. *Fertil. Steril.*, 51(3), 455-459.
23. Mikkelsen A.L. and Lindenberg S. (2001) Morphology of in-vitro matured oocytes: impact on fertility potential and embryo quality. *Hum. Reprod.*, 16 (8), 1714-1718.
24. Orgalutran (2001) Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum. Reprod.*, 16, 644-651.
25. Reissman T., Felberbaum R., Diedrich K. et al. (1995) Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the treatment of infertility: an overview. *Hum. Reprod.*, 10, 1974–1981.
26. Takahashi K., Mukaida T., Tomiyama T. et al. (2004) GnRH antagonist improved blastocyst quality and pregnancy outcome after multiple failures of IVF/ICSI-ET with a GnRH agonist protocol. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 21(9), 317-322.
27. Takekida S., Matsuo H., Maruo T. (2003) GnRH agonist action on granulosa cells at varying follicular stages. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 202, 155-164.
28. Tarlatzis B., Tavmergen E., Szamatowicz M. et al. (2006) The use of recombinant human LH (lutropin alfa) in the late stimulation phase of assisted reproduction cycles: a double-blind, randomized, prospective study. *Hum. Reprod.*, 21 (1), 90–94.
29. Van de Velde H., Nagy Z.P., Joris H. et al. (1997). Effects of different hyaluronidase concentrations and mechanical procedures for cumulus cell removal on the outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod.*, 12(10), 2246-2250.
30. Veeck L.L. (1999) An atlas of human gametes and conceptuses. Parthenon Publishing Group, New York.
31. Vlahos N. F., Bankowski B. J., Zacur H. A. et al. (2005) An oocyte donation protocol using the GnRH antagonist ganirelix acetate, does not compromise embryo quality and is associated with high pregnancy rates. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 272, 1–6.
32. Xavier P., Gamboa C., Calejo L. et al. (2005) A randomised study of GnRH antagonist (cetorelix) versus agonist (busereline) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 120, 185–189.
33. Xia P. (1997) Intracytoplasmic sperm injection: correlation of oocyte grade based on polar body, perivitelline space and cytoplasmic inclusions with fertilization rate and embryo quality. *Hum. Reprod.*, 12(8), 1750-1755.