



## ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТОК СО СЛАБЫМ ОТВЕТОМ ЯИЧНИКОВ НА СТИМУЛЯЦИЮ

© А.И. Меркулова<sup>1</sup>, Л.Х. Джемлиханова<sup>1,2</sup>, Д.А. Ниаури<sup>1,2</sup>, А.М. Гзгян<sup>1,2</sup>,  
 И.Ю. Коган<sup>1,2</sup>, И.О. Крихели<sup>2</sup>, Н.И. Тапильская<sup>2,3</sup>, Н.Н. Ткаченко<sup>2</sup>, И.Д. Мекина<sup>2</sup>,  
 Е.А. Лесик<sup>2</sup>, Е.М. Комарова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Меркулова А.И., Джемлиханова Л.Х., Ниаури Д.А., др. Предиктивное значение оценки функции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток со слабым ответом яичников на стимуляцию // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 6. – С. 7–18. <https://doi.org/10.17816/JOWD6867-18>

Поступила: 16.10.2019

Одобрена: 18.11.2019

Принята: 12.12.2019

■ **Актуальность.** Пациентки со слабым ответом яичников на стимуляцию представляют собой одну из самых сложных категорий в практике репродуктолога. В некоторых клинических случаях беременности удаётся достичь только с использованием донорских ооцитов. Принятие такого решения — непростая задача не только для пациента, но и для врача, в связи с чем необходим поиск предикторов наступления беременности в цикле экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) для использования их в качестве дополнительных аргументов при определении дальнейшей тактики лечения пациенток со слабым овариальным ответом на стимуляцию.

**Цель** — оценить гормональную функцию яичников в программе ЭКО или ЭКО/ИКСИ у пациенток с прогнозируемым слабым ответом на стимуляцию при проведении контролируемой стимуляции суперовуляции на фоне применения ингибиторов ароматазы для выявления предиктора наступления беременности в цикле ЭКО.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 45 пациенток с бесплодием и прогнозируемым согласно Болонским критериям слабым ответом яичников на стимуляцию. Всем пациенткам проводили стандартный протокол ЭКО или ЭКО/ИКСИ с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Летрозол в дозе 5 мг/день назначали наряду с гонадотропинами в течение первых 5 дней стимуляции 13 пациенткам из числа включенных в исследование. Сыворотку крови и фолликулярную жидкость для определения уровня тестостерона, андростендиона и эстрадиола методом иммуноферментного анализа получали в день трансвагинальной пункции.

**Результаты исследования.** В группе пациенток, получавших в протоколе стимуляции наряду с гонадотропинами летрозол, уровни тестостерона и андростендиона в фолликулярной жидкости были выше, а эстрадиола в сыворотке крови в день трансвагинальной пункции — ниже. Уровни тестостерона, андростендиона в сыворотке крови в исследуемых группах достоверно не различались. Соотношение эстрадиол/тестостерон в сыворотке крови в день трансвагинальной пункции было достоверно ниже в группе пациенток, получавших ингибиторы ароматазы. При значении эстрадиол/тестостерон × 1000 в сыворотке крови >1532,68 отношение шансов наступления клинической беременности на цикл стимуляции в программе ЭКО составило 7,0 (95 % ДИ 1,39–35,35),  $p = 0,02$ .

**Выводы.** Соотношение эстрадиол/тестостерон в сыворотке крови в день трансвагинальной пункции отражает ароматазную активность преовуляторных фолликулов и обладает предиктивным значением в отношении эффективности лечения в циклах ЭКО у пациенток со слабым овариальным ответом на стимуляцию.

■ **Ключевые слова:** экстракорпоральное оплодотворение; слабый ответ; прогнозирование исхода экстракорпорального оплодотворения; овариальная ароматаза.

## PREDICTIVE VALUE OF OVARIAN HORMONE-PRODUCING FUNCTION ASSESSMENT IN POOR RESPONDERS UNDERGOING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

© A.I. Merkulova<sup>1</sup>, L.Kh. Dzhemlikhanova<sup>1,2</sup>, D.A. Niauri<sup>1,2</sup>, A.M. Gzgyan<sup>1,2</sup>, I.Yu. Kogan<sup>1,2</sup>, I.O. Krikheli<sup>2</sup>, N.I. Tapilskaya<sup>2,3</sup>, N.N. Tkachenko<sup>2</sup>, I.D. Mekina<sup>2</sup>, E.A. Lesik<sup>2</sup>, E.M. Komarova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Merkulova AI, Dzhemlikhanova LKh, Niauri DA, et al. Predictive value of ovarian hormone-producing function assessment in poor responders undergoing assisted reproductive technologies. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(6):7-18. <https://doi.org/10.17816/JOWD6867-18>

Received: October 16, 2019

Revised: November 18, 2019

Accepted: December 12, 2019

▪ **Hypothesis/aims of study.** The management of poor responders to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization (IVF) has always been a challenge. It is difficult for both doctors and patients to make decision to proceed to oocyte donation or abandon fertility treatment. More predictors of successful IVF treatment in poor responders are needed. The aim of this study was to assess hormonal ovarian function in poor responders undergoing ovarian stimulation and to identify predictors of the chance of clinical pregnancy after IVF cycle.

▪ **Study design, materials and methods.** The study included 45 infertile patients undergoing ovarian stimulation with poor ovarian response according to the Bologna criteria. All patients underwent standard IVF or IVF/ICSI protocol using gonadotropin releasing hormone antagonists. Letrozole (5 mg/day) was administered during the first 5 days of stimulation in standard antagonist FSH/hMG protocol to 13 of the patients included in the study, with standard antagonist FSH/hMG protocol being only administered to other 32 patients. Serum and follicular fluid were collected at the time of follicle aspiration, and the concentrations of total testosterone, estradiol and androstenedione were determined.

▪ **Results.** Follicular fluid concentrations of testosterone and androstenedione were higher and serum estradiol level was lower in the letrozole group. The serum concentrations of testosterone and androstenedione were comparable in both groups, while the serum estradiol/testosterone ratio was lower in the letrozole group. The threshold level of estradiol/testosterone ratio  $\times 1000$  on the day of oocyte retrieval above which pregnancy and implantation rates were increased was 1532.68 (odds ratio — 7.0 (95% CI 1.39–35.35),  $p = 0.02$ ).

▪ **Conclusion.** Evaluating of the serum estradiol / testosterone ratio has been shown to determine aromatase activity of ovarian preovulatory follicles and to predict IVF outcome in poor responders undergoing assisted reproductive technology.

▪ **Keywords:** *in vitro* fertilization; poor response; *in vitro* fertilization outcome prediction; ovarian aromatase.

Поиск предикторов наступления беременности в цикле экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) — важное направление научных исследований в репродуктивной медицине [1–3]. Женщины со слабым ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами составляют одну из самых сложных категорий пациенток при выборе тактики лечения бесплодия [4, 5]. С целью достижения долгожданной беременности при слабом овариальном ответе зачастую предпринимают несколько попыток программ ЭКО, в том числе с использованием разнообразных модификаций протоколов контролируемой стимуляции суперовуляции (КССО), а также на этапе подготовки к КССО — различных препаратов и схем их применения [6, 7]. Однако положи-

тельный результат в некоторых клинических случаях удается достичь лишь после смены лечебной тактики и отказа от получения эмбрионов в результате оплодотворения собственных ооцитов [8, 9]. При этом принять решение об использовании донорских ооцитов крайне непросто в психологическом аспекте.

Уровень антимюллера гормона (АМГ) и количество антральных фолликулов (КАФ) — общепризнанные предикторы ответа яичников на стимуляцию, но показателем, определяющим клиническую эффективность лечения в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), является возраст женщины [1, 10]. Перед клиницистами стоит задача, связанная с поиском дополнительных предикторов наступления беременности в цикле ЭКО

у категории пациентов со слабым овариальным ответом на стимуляцию.

Для созревания ооцита основополагающее значение имеет его микроокружение, представленное на начальных этапах клетками гранулезы (а в дальнейшем клетками кумулюса), фолликулярной жидкостью и тека-клетками. Все эти структуры взаимозависимы, их совместная гормонопродуцирующая функция обеспечивает фолликулярный стероидогенез [11–14]. Основная функция гранулезных клеток яичников заключается в продукции половых стероидных гормонов, которая во многом определяется активностью фермента ароматазы. Особенно информативным показателем является активность этого фермента во время стимуляции овуляции. С учетом вышеизложенного мы оценивали гормональную функцию у пациенток с прогнозируемым слабым ответом яичников, получавших препараты гонадотропинов в сочетании с ингибитором ароматазы обратимого действия — летрозолом в течение первых пяти дней стимуляции.

**Цель исследования** — оценка гормональной функции яичников в программе ЭКО (ЭКО/ИКСИ<sup>1</sup>) у пациенток с прогнозируемым слабым ответом на стимуляцию при проведении КССО на фоне применения ингибиторов ароматазы для выявления предиктора наступления беременности в цикле ЭКО.

## Материалы и методы

В исследование были включены 45 пациенток с прогнозируемым согласно Болонским критериям слабым ответом яичников, проходивших лечение бесплодия в отделении ВРТ ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» с сентября 2016 по июль 2018 г. Проведение исследования, предполагающего назначение ингибиторов ароматазы, и шаблон информированного согласия были одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ АГ и Р им. Д.О. Отта». Материалы исследования — клиничко-лабораторные данные, полученные в результате обследования пациенток.

Критериями включения в исследование являлись:

- предполагаемый слабый ответ яичников на стимуляцию гонадотропинами согласно Болонским критериям [15];

- лечение бесплодия методом ЭКО (ЭКО/ИКСИ) в протоколе стимуляции суперовуляции с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).

Прогностический анализ слабого ответа яичников на гонадотропную стимуляцию выполняли на основании Болонских критериев слабого ответа:

- 1) возраст женщины 40 лет и более или наличие других факторов риска слабого ответа на стимуляцию;
- 2) сниженный овариальный резерв (КАФ < 5–7; АМГ < 1 нг/мл);
- 3) предшествующий слабый ответ яичников на стимуляцию при использовании адекватных доз гонадотропинов (три и менее ооцита или отмена протокола в связи с отсутствием ответа яичников на стимуляцию).

Наличие в анамнезе у пациентки двух и более эпизодов предшествующего слабого ответа яичников на стимуляцию при использовании максимальных доз гонадотропинов служило достаточным условием для прогноза слабого овариального ответа вне зависимости от соблюдения других критериев.

Критериями исключения из исследования были:

- возраст старше 42 лет;
- наличие у пациентки экстрагенитальных или гинекологических заболеваний, являющихся противопоказанием для лечения бесплодия с применением методов ВРТ, а также наличие в анамнезе злокачественных новообразований любой локализации;
- индекс массы тела 35 кг/м<sup>2</sup> и более;
- гипергонадотропная и гипогонадотропная недостаточность яичников;
- тяжелые нарушения сперматогенеза у партнера: азооспермия, астенозооспермия тяжелой степени, иммунологическое бесплодие — MAR-test ≥ 50 % (согласно критериям ВОЗ, 2010).

Всем женщинам проводили стандартный протокол ЭКО или ЭКО/ИКСИ с использованием препаратов рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) или человеческих менопаузальных гонадотропинов и антагонистов ГнРГ. Пациенткам основной группы ( $n = 32$ ) осуществляли стандартную стимуляцию суперовуляции в программе ЭКО с применением антагонистов ГнРГ, пациенткам группы сравнения ( $n = 13$ ) с 1-го по 5-й день КССО назначали наряду с гонадотропинами ингибиторы ароматазы в дозе 5 мг/день.

<sup>1</sup> ИКСИ — от англ. ICSI — IntraCytoplasmic Sperm Injection, букв. введение сперматозоида в цитоплазму, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида.

Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона (Цетротид, Serono; Оргалутран, Organon) применяли с момента достижения лидирующим фолликулом диаметра 13–14 мм. При достижении тремя и более фолликулами диаметра 17–18 мм (если суммарное количество фолликулов составляло два и менее, то достаточным условием было достижение овуляторного диаметра ими) вводили триггер овуляции (Прегнил, Organon, Нидерланды; Овитрель, Merck Serono, Италия), после чего через 36 ч в условиях внутривенной анестезии выполняли трансвагинальную пункцию (ТВП) фолликулов под контролем ультразвукового исследования с помощью влагалищного датчика 7,5 МГц с пункционным адаптером и специальными иглами и осуществляли аспирацию содержимого фолликулов с помощью аспирационного насоса COOK ASPIRATION UNIT. Образцы фолликулярной жидкости, в которой в последующем планировали определять уровень стероидных гормонов, получали только после аспирации одного первого фолликула каждого яичника, чтобы избежать контаминации кровью, и после микроскопической оценки эмбриологом содержания ооцит-кумулюсного комплекса.

Переносили только морфологически качественные эмбрионы на 3–5-е сутки культивирования. Оставшиеся жизнеспособные эмбрионы криоконсервировали методом витрификации. Беременность диагностировали биохимическим методом на 14-й день после переноса эмбрионов в полость матки и ультразвуковым методом на 21-й день. Для поддержки лютеиновой фазы цикла применяли прогестагенные препараты и/или препараты прогестерона (Утрожестан, Besins Healthcare SA, Бельгия; Крайнон, Serono Limited, Великобритания; Дюфастон, Abbott Healthcare Products B.V., Нидерланды).

Эффективность программ ЭКО оценивали на основании частоты наступления беременности на начатый цикл стимуляции.

Уровень эстрадиола и тестостерона на 2–3-й день менструального цикла в сыворотке крови и в день ТВП в фолликулярной жидкости и в сыворотке крови, а также АМГ в сыворотке крови на момент вступления в протокол определяли посредством иммуноферментного анализа на парамагнитных микрочастицах с ферментативно усиленной хемилюминесценцией на анализаторе Access 2 с использованием тест-систем Beckman Coulter (США). Количественное определение содержания лю-

теинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ в сыворотке крови на момент вступления в протокол ЭКО и андростендиона в сыворотке крови на 2–3-й день менструального цикла и в сыворотке крови, в фолликулярной жидкости в день ТВП выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа, адаптированным для автоматического анализатора Alisei Q.S. (Radim, Италия) с использованием тест-систем ООО «Алкор Био» (Санкт-Петербург).

Вычисление коэффициента активности овариальной ароматазы (ОА) возможно с использованием как уровня АМГ, так и КАФ. Поскольку в случае прогнозирования слабого ответа яичников на стимуляцию показатель КАФ обладает большей предиктивной значимостью, нежели уровень АМГ, в данном исследовании ароматазную активность антральных фолликулов яичников устанавливали посредством вычисления коэффициента активности ОА по формуле:  $K = \frac{\text{Э}2}{n}$ , где  $K$  — коэффициент ароматазной активности антральных фолликулов яичников, пмоль/л;  $\text{Э}2$  — базальный уровень эстрадиола на 2-й день менструального цикла, пмоль/л, а  $n$  — КАФ в обоих яичниках. При  $K < 8,1$  пмоль/л = активность ОА считали низкой, при  $8,1 < K < 28,3$  пмоль/л — нормальной, при  $K > 28,3$  пмоль/л — высокой [16]. По аналогичной формуле рассчитывали коэффициент ОА преовуляторных фолликулов, степень активности в данном случае не определяли, выполняли только межгрупповое сравнение результатов.

Статистический анализ полученных данных проводили с применением стандартных методов описательной (дескриптивной) статистики с помощью пакета прикладных программ MedCalc v.18.2.1 (Medcalc software bvba, США) и Microsoft Office Excel, 2016.

Гипотезу на «нормальность» распределения признака в каждой из сравниваемых групп проверяли с использованием критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия д'Агостино – Пирсона. Для количественных признаков с нормальным распределением применяли методы параметрической статистики, для качественных порядковых и количественных признаков с распределением, отличающимся от нормального, — методы непараметрической статистики. Для оценки связи (ассоциации, корреляции) использовали коэффициент Пирсона ( $R$ ) для оценки нормально распределенных количественных признаков и Спирмена ( $r_s$ ) для количественных



данных при распределении, отличающемся от нормального, и порядковых качественных данных. Математическую оценку влияния переменной на результат цикла ЭКО (ЭКО/ИКСИ) проводили посредством вычисления отношения шансов с расчетом 95 % доверительного интервала (ДИ) и значения уровня значимости (*p*-level). Диагностическую эффективность измерения показателей, предположительно влияющих на результат лечения, оценивали с помощью ROC-анализа по следующим параметрам: диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность, а также площадь под ROC-кривой AUC (от англ. area under curve). Пороговый уровень определяли как оптимальный критерий, при котором специфичность и чувствительность метода были максимальны.

### Результаты исследования

На первом этапе оценивали гормональную функцию яичников на момент начала КССО у пациенток со слабым ответом яичников на стимуляцию, а также в день проведения ТВП определяли уровень стероидных гормонов в сыворотке крови и в фолликулярной жидкости

преовуляторных фолликулов в зависимости от того, применялись ли ингибиторы ароматазы в первые пять дней стимуляции овуляции или нет. Согласно полученным данным исследуемые группы были сопоставимы по основным анамнестическим характеристикам и клинико-лабораторным показателям на момент начала стимуляции в программе ЭКО (ЭКО/ИКСИ). При определении параметров гормональной функции яичников в день ТВП было выявлено существенное различие в содержании андростендиона и тестостерона в фолликулярной жидкости и эстрадиола в сыворотке крови в зависимости от приема летрозола, по другим показателям различия отсутствовали. При анализе соотношения эстрадиол/тестостерон × 1000 в сыворотке крови и в фолликулярной жидкости были обнаружены достоверно более низкие значения в группе пациентов, получавших летрозол. В то же время коэффициент ароматазной активности преовуляторных фолликулов достоверно не отличался в исследуемых группах, что позволяет сделать предположение: соотношение эстрадиол/тестостерон × 1000 в наибольшей мере отражает ароматазную активность преовуляторных фолликулов (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

**Сравнительная характеристика показателей гормонального профиля в сыворотке крови на 2–3-й день менструального цикла и в день трансвагинальной пункции и в фолликулярной жидкости у пациенток с прогнозируемым слабым ответом яичников на стимуляцию в протоколах ЭКО**

**Serum and follicular fluid hormonal profile on days 2–3 of the menstrual cycle and on the day of oocyte retrieval in poor responders treated with and without letrozole in GnRH-antagonist protocols**

Параметр	Основная группа, n = 32 Me (LQ; UQ)	Группа сравнения, n = 13 Me (LQ; UQ)	H-test, DF = 1, p-level
Антимюллеров гормон, нг/мл	0,85 (0,62; 1,05)	0,95 (0,80; 1,10)	0,45; p = 0,57
Тестостерон, нмоль/л	1,12 (0,70; 1,69)	0,88 (0,65; 1,43)	0,92; p = 0,34
Базальный уровень фолликулостимулирующего гормона, МЕ/мл	8,35 (6,22; 9,78)	6,56 (4,92; 9,56)	1,25; p = 0,26
Базальный уровень лютеинизирующего гормона, МЕ/мл	4,51 (3,64; 6,52)	4,40 (3,78; 6,30)	0,01; p = 0,91
Эстрадиол на 2–3-й д. м. ц., пмоль/л	144,0 (66,0; 232,5)	149,5 (58,39; 317,5)	0,11; p = 0,74
<b>Эстрадиол в сыворотке крови в день ТВП, пмоль/л</b>	<b>2100,0 (1463,0; 2785,5)</b>	<b>1122,0 (804,0; 2274,75)</b>	<b>3,77; p = 0,05</b>
Эстрадиол в фолликулярной жидкости, пмоль/л	3 192 800 (2 096 000; 5 392 700)	2 965 600 (1 968 600; 4 340 000)	0,12; p = 0,73
Андростендион в сыворотке крови в день ТВП, нмоль/л	11,01 (8,28; 14,08)	8,64 (7,06; 14,48)	0,35; p = 0,56
<b>Андростендион в фолликулярной жидкости, нмоль/л</b>	<b>28,68 (18,23; 40,89)</b>	<b>270,49 (93,51; 642,70)</b>	<b>19,65; p = 0,00009</b>

Окончание табл. 1 / The end of the table 1

Параметр	Основная группа, n = 32 Me (LQ; UQ)	Группа сравнения, n = 13 Me (LQ; UQ)	H-test, DF = 1, p-level
Тестостерон в сыворотке крови в день ТВП, нмоль/л	1,61 (1,38; 2,15)	1,71 (1,46; 2,30)	0,51; p = 0,48
<b>Тестостерон в фолликулярной жидкости, нмоль/л</b>	<b>20,93 (18,39; 23,86)</b>	<b>52,1 (30,35; 93,6)</b>	<b>16,81; p = 0,000041</b>
Количество антральных фолликулов	4,25 (4,0; 4,75)	4,0 (3,50; 5,0)	0,0085; p = 0,93
Коэффициент активности овариальной ароматазы антральных фолликулов, пмоль/л	30,0 (16,75; 58,25)	35,0 (9,0; 56,50)	0,033; p = 0,86
Соотношение эстрадиол/тестостерон × 1000 на 2–3-й д. м. ц.	128,5 (71,5; 198,0)	171,0 (93,82; 364,0)	1,16; p = 0,28
Количество преовуляторных фолликулов	4,0 (3,0; 5,5)	3,0 (2,0; 5,0)	1,24; p = 0,26
Коэффициент активности овариальной ароматазы преовуляторных фолликулов, пмоль/л	508,5 (366,5; 772,5)	385,0 (253,25; 533,75)	3,62; p = 0,06
<b>Соотношение эстрадиол/тестостерон × 1000 в сыворотке крови в день ТВП</b>	<b>1331,23 (781,12; 1742,7)</b>	<b>655,3 (449,05; 1087,4)</b>	<b>6,15; p = 0,013</b>
<b>Соотношение эстрадиол/тестостерон × 1000 в фолликулярной жидкости в день ТВП</b>	<b>150 549,0 (101 651,88; 225 660,35)</b>	<b>86 260,9 (24 357,0; 117 374,34)</b>	<b>8,12; p = 0,005</b>

Примечание. д. м. ц. — день менструального цикла; ТВП — трансвагинальная пункция. Полужирным шрифтом выделены показатели, по которым в исследуемых группах выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2 / Table 2

**Сравнительная характеристика показателей гормонального профиля в сыворотке крови на 2–3-й день менструального цикла и в день трансвагинальной пункции и в фолликулярной жидкости у пациенток с прогнозируемым слабым ответом яичников на стимуляцию в протоколах ЭКО в зависимости от исхода лечения**  
**Serum and follicular fluid hormonal profile on days 2–3 of the menstrual cycle and on the day of oocyte retrieval in poor responders with different IVF outcome**

Параметр	Беременность не наступила, n = 30 Me (LQ; UQ)	Беременность наступила, n = 15 Me (LQ; UQ)	H-test, DF = 1, p-level
Антимюллеров гормон, нг/мл	0,89 (0,58; 1,04)	0,84 (0,79; 1,18)	1,13; p = 0,29
Тестостерон, нмоль/л	1,09 (0,69; 1,70)	1,00 (0,70; 1,30)	0,92; p = 0,34
Базальный уровень фолликулостимулирующего гормона, МЕ/мл	7,00 (5,53; 9,55)	9,2 (6,96; 9,83)	2,36; p = 0,12
Базальный уровень лютеинизирующего гормона, МЕ/мл	4,33 (3,68; 6,05)	5,45 (3,62; 7,49)	0,49; p = 0,48
Эстрадиол, пмоль/л	105,77 (63,0; 281,0)	149,0 (98,82; 216,25)	0,09; p = 0,77
Эстрадиол в сыворотке крови в день ТВП, пмоль/л	1820,0 (1013,0; 2787,0)	2058,0 (1547,25; 2418,5)	188,5; p = 0,38
Эстрадиол в фолликулярной жидкости, пмоль/л	2 965 600 (1 613 000; 5 271 600)	3 678 800 (2 269 400; 4 124 000)	125,0; p = 0,67
Андростендион в сыворотке крови в день ТВП, нмоль/л	11,73 (8,64; 15,64)	8,55 (6,47; 11,72)	151,5; p = 0,08
Андростендион в фолликулярной жидкости, нмоль/л	38,68 (20,69; 125,71)	38,96 (19,02; 56,64)	216,5; p = 0,84

Параметр	Беременность не наступила, n = 30 Me (LQ; UQ)	Беременность наступила, n = 15 Me (LQ; UQ)	H-test, DF = 1, p-level
Тестостерон в сыворотке крови в день ТВП, нмоль/л	1,76 (1,43; 2,18)	1,47 (1,35; 1,95)	161,5; p = 0,13
Тестостерон в фолликулярной жидкости, нмоль/л	23,0 (19,17; 37,93)	24,14 (20,48; 29,40)	130,0; p = 0,80
Количество антральных фолликулов	4,5 (4,0; 5,0)	4,0 (3,6; 4,5)	1,21; p = 0,27
Коэффициент активности овариальной ароматазы антральных фолликулов, пмоль/л	28,0 (12,5; 62,5)	39,0 (27,75; 53,5)	0,68; p = 0,41
Соотношение эстрадиол/тестостерон × 1000 на 2–3-й д. м. ц.	136,0 (74,72; 230,0)	141,0 (81,0; 261,0)	0,08; p = 0,77
Количество преовуляторных фолликулов	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (3,25; 5,0)	0,54; p = 0,46
Коэффициент активности овариальной ароматазы преовуляторных фолликулов, пмоль/л	476,0 (300,0; 646,0)	436,0 (376,75; 614,5)	203,0; p = 0,60
<b>Соотношение эстрадиол/тестостерон × 1000 в сыворотке крови в день ТВП</b>	<b>928,35 (606,59; 1532,68)</b>	<b>1605,76 (835,86; 1750,84)</b>	<b>144,0; p = 0,05</b>
Соотношение эстрадиол/тестостерон × 1000 в фолликулярной жидкости в день ТВП	110 331,24 (59 107,47; 184 041,03)	33 142,34 (101 651,88; 188 803,17)	119,0; p = 0,53

Примечание. ТВП — трансвагинальная пункция; д. м. ц. — день менструального цикла. Полужирным шрифтом выделены показатели, по которым в исследуемых группах выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа обнаружена заметная прямая связь между соотношением эстрадиол/тестостерон фолликулярной жидкости и этим показателем в сыворотке крови в день ТВП ( $r_s = 0,41$ ;  $p = 0,01$ ), при этом в отношении концентрации исследуемых гормонов в сыворотке крови в день ТВП и в фолликулярной жидкости достоверных ассоциаций выявлено не было.

На следующем этапе был осуществлен поиск предикторов эффективности лечения в программе ЭКО (ЭКО/ИКСИ) у пациенток с прогнозируемым слабым ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами. Сравнительный анализ проводили в стратифицированных по показателю наступившей в результате лечения беременности группах пациенток. По основным анамнестическим параметрам исследуемые группы были сопоставимы. При сравнительном анализе гормональных показателей в сыворотке крови на момент начала стимуляции и в день ТВП, а также в фолликулярной жидкости единственным показателем, по которому были выявлены статистически значимые различия, было соотношение эстрадиол/

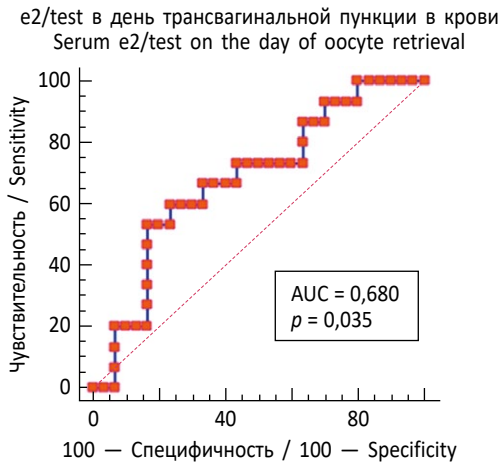
тестостерон × 1000 в сыворотке крови в день ТВП (табл. 2).

Для определения прогностической значимости этого показателя в отношении шансов наступления клинической беременности на цикл стимуляции в программе ЭКО был выполнен ROC-анализ (см. рисунок). Площадь под кривой AUC = 0,680 (95 % ДИ 0,524–0,811),  $p = 0,0345$ , что свидетельствует о средней точности прогнозирования результатов при использовании этого показателя.

Максимальная чувствительность (60,0 %) и специфичность (76,67 %) теста зарегистрированы при значении показателя эстрадиол/тестостерон × 1000 > 1532,68. В связи с чем это значение было выбрано в качестве порогового уровня.

Отношение шансов наступления беременности при соотношении эстрадиол/тестостерон в сыворотке крови в день ТВП выше и ниже порогового значения составило 7,0 (95 % ДИ 1,39–35,35),  $p = 0,02$ .

Корреляционный анализ показал, что соотношение эстрадиол/тестостерон × 1000 в сыворотке крови в день ТВП было достоверно



ROC-кривая зависимости исхода на цикл стимуляции в программе ЭКО или ЭКО/ИКСИ от соотношения эстрадиол/тестостерон в сыворотке крови в день трансвагинальной пункции

ROC curve for clinical pregnancy rate for cut-off of serum estradiol/testosterone ratio

связано с показателями наступления клинической беременности на начатый цикл стимуляции в программе ЭКО ( $r_s = 0,29$ ;  $p = 0,05$ ), а также на проведенный перенос эмбрионов ( $r_s = 0,45$ ;  $p = 0,008$ ). Для этого соотношения была также определена достоверная прямая корреляционная связь с числом преовуляторных фолликулов на момент назначения триггера овуляции ( $r_s = 0,496$ ;  $p = 0,0005$ ), количеством полученных в результате ТВП ооцитов ( $r_s = 0,456$ ;  $p = 0,0016$ ), количеством полученных двупронуклеарных зигот ( $r_s = 0,42$ ;  $p = 0,006$ ), общим количеством эмбрионов ( $r_s = 0,485$ ;  $p = 0,0103$ ) и количеством эмбрионов хорошего и отличного качества на 4-е сутки культивирования ( $r_s = 0,387$ ;  $p = 0,05$ ).

## Обсуждение результатов

Согласно полученным данным применение препаратов ингибиторов ароматазы в цикле стимуляции в программе ЭКО (ЭКО/ИКСИ) приводит к статистически достоверному снижению соотношения эстрадиол/тестостерон  $\times 1000$  в сыворотке крови и соотношения эстрадиол/тестостерон  $\times 1000$  в фолликулярной жидкости. При сравнении других гормональных показателей были выявлены статистически значимые различия в содержании андростендиона и тестостерона в фолликулярной жидкости и эстрадиола в сыворотке крови. Отсутствие аналогичных изменений андрогенов в сыворотке крови может быть вызвано как известными проблемами опре-

деления стероидных гормонов при малых концентрациях (значения в фолликулярной жидкости и в сыворотке крови различаются в десятки раз), так и возможными регуляторными механизмами, ограничивающими выход интрафолликулярных андрогенов в системный кровоток [17].

Ранее коэффициенты для расчета активности ОА, в том числе посредством проведения пробы с летрозолом, использовали при оценке функции антральных фолликулов [16, 18–20]. Были также предложены варианты инвазивных методов, включавшие получение материала для цито- или гистологического исследования или с использованием меченого тритием андростендиона [21–23]. В доступной нам литературе отсутствуют данные по исследованию ароматазной активности у пациенток со слабым ответом яичников на стимуляцию, однако представлены публикации, указывающие на ее увеличение с возрастом и у пациентов со сниженным овариальным резервом [24]. Согласно полученным в результате настоящего исследования данным соотношения эстрадиол/тестостерон  $\times 1000$  в сыворотке крови в день ТВП и эстрадиол/тестостерон  $\times 1000$  в фолликулярной жидкости изменяются под влиянием летрозола и, скорее всего, отражают ароматазную активность преовуляторных фолликулов. Однако необходимы дальнейшие исследования для сопоставления данных показателей с использованием прямых методов определения активности фермента.

В доступных исследованиях, посвященных поиску предикторов наступления беременности в цикле ЭКО, по большей части пациентки не разделены на категории согласно прогнозируемому ответу яичников на стимуляцию, в то время как в зависимости от исходных характеристик пациенток тот или иной предиктор может обладать разнонаправленной прогностической значимостью [25–27].

Ряд исследователей предложили использовать значения уровня АМГ, эстрадиола, тестостерона, ФСГ, КАФ или возраста в качестве предикторов наступления беременности в цикле ЭКО. Из всех предложенных прогностических факторов возраст оспаривают меньше всего [1]. Многие исследования подтверждают, что КАФ, АМГ и ФСГ адекватно характеризуют ожидаемый ответ яичников на стимуляцию. Уровни эстрадиола и тестостерона в день пункции фолликулов при изолированной оценке являются спорными предикторами на-



ступления беременности [10, 28, 29]. Согласно полученным нами результатам соотношение эстрадиол/тестостерон  $\times 1000$  в сыворотке крови в день ТВП обладает хорошей прогностической значимостью, его значение  $>1532,68$  может служить положительным предиктором наступления клинической беременности в цикле ЭКО у пациенток с предполагаемым слабым ответом на стимуляцию. Поскольку этот показатель косвенно отражает активность ОА преовуляторных фолликулов, можно допустить, что активность данного фермента выше порогового значения может отражать функциональную компетентность как микроокружения, так и самого ооцита. Необходимо дальнейшее изучение этого маркера и сопоставление его значений с показателями, отражающими качество ооцитов, в том числе и с использованием омиксных технологий. Необходимо также исследовать его прогностическую значимость на более широкой популяции, в том числе включающей пациенток с прогнозируемым нормальным и гиперергическим ответом.

## Заключение

Определение соотношения эстрадиол/тестостерон  $\times 1000$  в сыворотке крови в день ТВП, отражающего ароматазную активность преовуляторных фолликулов, может служить предиктором наступления беременности в программах ЭКО (ЭКО/ИКСИ) у пациенток с предполагаемым слабым ответом яичников на стимуляцию.

Показатель эстрадиол/тестостерон  $\times 1000$  в крови в день ТВП ниже значения 1532,68 можно использовать в качестве дополнительного аргумента при принятии решения об использовании донорских ооцитов.

## Литература

1. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update*. 2013;19(1):26-36. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms041>.
2. Vaegter KK, Lakic TG, Olovsson M, et al. Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively recorded variables in 8,400 IVF/ICSI single-embryo transfers. *Fertil Steril*. 2017;107(3):641-648.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.005>.
3. Tal R, Tal O, Seifer BJ, Seifer DB. Antimullerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2015;103(1):119-130.e113. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.09.041>.
4. Chai J, Lee VC, Yeung TW, et al. Live birth and cumulative live birth rates in expected poor ovarian responders defined by the Bologna criteria following IVF/ICSI treatment. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119149. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119149>.
5. Polyzos NP, Nwoye M, Corona R, et al. Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(4):469-474. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.11.010>.
6. Назаренко Т.А., Краснопольская К.В. «Бедный ответ». Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. [Nazarenko TA, Krasnopol'skaya KV. "Bednyy otvet". Taktika vedeniya patsientok so snizhennoy reaktivnoy na stimulyaciyu gonadotropinami v programmakh EKO. Moscow: MEDpress-inform; 2012. (In Russ.)]
7. Jevc YB, Bhandari HM. Effective treatment protocol for poor ovarian response: A systematic review and meta-analysis. *J Hum Reprod Sci*. 2016;9(2):70-81. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.183515>.
8. Wiggins DA, Main E. Outcomes of pregnancies achieved by donor egg in vitro fertilization – a comparison with standard in vitro fertilization pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(6):2002-2006; discussion 2006-2008. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.02.059>.
9. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod*. 2018;33(9):1586-1601. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey242>.
10. Zhang Y, Xu Y, Xue Q, et al. Discordance between antral follicle counts and anti-Mullerian hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):51. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0497-4>.
11. Hennet ML, Combelles CM. The antral follicle: a microenvironment for oocyte differentiation. *Int J Dev Biol*. 2012;56(10-12):819-831. <https://doi.org/10.1387/ijdb.120133cc>.
12. Tiwari M, Prasad S, Tripathi A, et al. Apoptosis in mammalian oocytes: a review. *Apoptosis*. 2015;20(8):1019-1025. <https://doi.org/10.1007/s10495-015-1136-y>.
13. Assou S, Haouzi D, De Vos J, Hamamah S. Human cumulus cells as biomarkers for embryo and pregnancy outcomes. *Mol Hum Reprod*. 2010;16(8):531-538. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaq032>.

14. Uyar A, Torrealday S, Seli E. Cumulus and granulosa cell markers of oocyte and embryo quality. *Fertil Steril*. 2013;99(4):979-997. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.129>.
15. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616-1624. <https://doi.org/10.1093/humrep/der092>.
16. Патент РФ на изобретение № 2619345/15.05.2017. Бюл. № 14. Потин В.В., Тарасова М.А., Ярмолинская М.И., и др. Способ оценки ароматазной активности антральных фолликулов яичников. [Patent RUS No. 2619345/15.05.2017. Вул. No. 14. Potin VV, Tarasova MA, Yarmolinskaya MI, et al. Sposob otsenki aromataznoy aktivnosti antral'nykh follikulov yaichnikov. (In Russ.)]
17. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):405-413. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1864>.
18. Патент РФ на изобретение № 2481587/10.05.2013. Бюл. № 13. Потин В.В., Тарасова М.А., Ярмолинская М.И., и др. Способ оценки ароматазной активности. [Patent RUS No. 2481587/10.05.2013. Вул. No. 13. Potin VV, Tarasova MA, Yarmolinskaya MI, et al. Sposob otsenki aromataznoy aktivnosti. (In Russ.)]
19. Патент РФ на изобретение № 2549491/27.04.2015. Бюл. № 12. Потин В.В., Тарасова М.А., Ярмолинская М.И., и др. Способ оценки овариальной ароматазной активности. [Patent RUS No. 2549491/27.04.2015. Вул. No. 12. Potin VV, Tarasova MA, Yarmolinskaya MI, et al. Sposob otsenki ovarial'noy aromataznoy aktivnosti. (In Russ.)]
20. Мишарина Е.В. Содержание эстрогена, андростендиона и β-эндорфина в крови женщин с ожирением и нарушением репродуктивной функции: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1993. [Misharina YV. Soderzhanie estrona, androstendiona i β-endorfina v krovi zhenshchin s ozhireniem i narusheniem reproduktivnoy funktsii. [dissertation] Saint Petersburg; 1993. (In Russ.)]
21. Sasano H, Edwards DP, Anderson TJ, et al. Validation of new aromatase monoclonal antibodies for immunohistochemistry: progress report. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003;86(3-5):239-244. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(03\)00363-7](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(03)00363-7).
22. Kinoshita T, Honma S, Shibata Y, et al. An innovative LC-MS/MS-based method for determining CYP 17 and CYP 19 activity in the adipose tissue of pre- and postmenopausal and ovariectomized women using 13C-labeled steroid substrates. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1339-1347. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3715>.
23. Simpson ER, Merrill JC, Hollub AJ, et al. Regulation of estrogen biosynthesis by human adipose cells. *Endocr Rev*. 1989;10(2):136-148. <https://doi.org/10.1210/edrv-10-2-136>.
24. Shaw ND, Srouji SS, Welt CK, et al. Compensatory increase in ovarian aromatase in older regularly cycling women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3539-3547. <https://doi.org/10.1210/JC.2015-2191>.
25. Joo BS, Park SH, An BM, et al. Serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation influence the pregnancy outcome of in vitro fertilization in a concentration-dependent manner. *Fertil Steril*. 2010;93(2):442-446. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.066>.
26. Mitwally MF, Bhakoo HS, Crickard K, et al. Estradiol production during controlled ovarian hyperstimulation correlates with treatment outcome in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. 2006;86(3):588-596. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.02.086>.
27. Steward RG, Zhang CE, Chen C, et al. High peak estradiol (E2) predicts higher miscarriage (MC) and lower live birth (LB) rates in high-responders triggered with a gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH<sub>a</sub>) in IVF/ICSI cycles. *Fertil Steril*. 2013;100(3):S139-S140. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.1571>.
28. Guo J, Zhang Q, Li Y, et al. Predictive value of androgens and multivariate model for poor ovarian response. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(6):723-732. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.02.009>.
29. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):685-718. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml034>.

#### ■ Информация об авторах (Information about the authors)

Александра Игоревна Меркулова — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-5555-2425>. SPIN-код: 5109-0816. E-mail: merkulova.alexandra@gmail.com.

Alexandra I. Merkulova — MD, Postgraduate student. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-5555-2425>. SPIN-code: 5109-0816. E-mail: merkulova.alexandra@gmail.com.

*Ляйля Харрясовна Джемликханова* — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; врач — акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-6842-4430>. SPIN-код: 1691-6559. **E-mail:** dzhemlikhanova\_l@mail.ru.

*Дарико Александровна Ниаури* — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; ведущий научный сотрудник гинекологического отделения с операционным блоком. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-1556-248X>. SPIN-код: 4384-9785. **E-mail:** d.niauri@mail.ru.

*Александр Мкртичевич Гзгзян* — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-3917-9493>. SPIN-код: 6412-4801. **E-mail:** aggzzyan@mail.ru.

*Игорь Юрьевич Коган* — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; директор. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>. SPIN-код: 6572-6450. **E-mail:** ikogan@mail.ru.

*Инна Отаровна Крихели* — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-5439-1727>. SPIN-код: 7356-6189. **E-mail:** ikrikheli@gmail.com.

*Наталья Игоревна Тапильская* — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом детской и подростковой гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>. SPIN-код: 3605-0413. **E-mail:** tapnatalia@yandex.ru.

*Наталья Николаевна Ткаченко* — канд. биол. наук, заведующая лабораторией эндокринологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-6189-3488>. SPIN-код: 9633-6701. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

*Ирина Дмитриевна Мекина* — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-0813-5845>. SPIN-код: 4682-8590. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

*Lyailya Kh. Dzhemlikhanova* — MD, PhD, Associate Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; the Department of Assisted Reproductive Technologies, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6842-4430>. SPIN-code: 1691-6559. **E-mail:** dzhemlikhanova\_l@mail.ru.

*Dariko A. Niauri* — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, the Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher. The Gynecological Department with the Operation Unit, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-1556-248X>. SPIN-code: 4384-9785. **E-mail:** d.niauri@mail.ru.

*Alexander M. Gzgzyan* — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; the Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-3917-9493>. SPIN-code: 6412-4801. **E-mail:** aggzzyan@mail.ru.

*Igor Yu. Kogan* — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Corresponding Member of RAS. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Director. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>. SPIN-code: 6572-6450. **E-mail:** ikogan@mail.ru.

*Inna O. Krikheli* — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Assisted Reproductive Technologies, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-5439-1727>. SPIN-code: 7356-6189. **E-mail:** ikrikheli@gmail.com.

*Natalya I. Tapilskaya* — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Leading Researcher. The Department of Assisted Reproductive Technologies, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Pediatric and Adolescent Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>. SPIN-code: 3605-0413. **E-mail:** tapnatalia@yandex.ru.

*Natalia N. Tkachenko* — PhD, the Head of the Laboratory of Endocrinology. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6189-3488>. SPIN-code: 9633-6701. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

*Irina D. Mekina* — PhD, Senior Researcher. The Department of Assisted Reproductive Technologies, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-0813-5845>. SPIN-code: 4682-8590. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

*Елена Александровна Лесик* — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург.  
**E-mail:** iagmail@ott.ru.

*Евгения Михайловна Комарова* — канд. биол. наук, научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург.  
<https://orcid.org/0000-0002-9988-9879>. SPIN-код: 1056-7821.

**E-mail:** evgmkomarova@gmail.com.

*Elena A. Lesik* — PhD, Senior Researcher. The Department of Assisted Reproductive Technologies, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

*Evgenia M. Komarova* — PhD, Researcher. The Department of Assisted Reproductive Technologies, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9988-9879>. SPIN-code: 1056-7821.

**E-mail:** evgmkomarova@gmail.com.