

УДК: 618.177-089.888.11-085

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА В ПРОГРАММАХ ЭКО/ЭКО + ИКСИ У ЖЕНЩИН СО «СЛАБЫМ» ОТВЕТОМ ЯИЧНИКОВ НА СТИМУЛЯЦИЮ ГОНАДОТРОПИНАМИ

© Д. А. Ниаури², А. М. Гзгзян^{1,2}, И. Ю. Коган¹, Л. Х. Джемлиханова², И. О. Крихели¹, К. В. Обедкова², Л. А. Александрова²

¹ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург;

²ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

■ Использование соматотропного гормона у женщин групп риска по «слабому» ответу на стимуляцию овуляции в циклах ЭКО повышает чувствительность яичников в ответ на экзогенное влияние гонадотропинов и приводит к увеличению числа морфологически качественных эмбрионов, тем самым повышая вероятность наступления беременности. Учитывая небольшую выборку обследованных женщин, необходимо продолжить изучение эффективности и безопасности применения гормона роста для рекомендации использования его в широкой клинической практике.

■ **Ключевые слова:** соматотропный гормон; гормон роста; «слабый» ответ яичников; экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО); вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ).

EFFECTIVENESS OF GROWTH HORMONE USE IN WOMEN WITH "POOR" OVARIAN RESPONSE TO THE STIMULATION OF GONADOTROPINS IN IVF/IVF+ICSI PROGRAMS

© D. A. Niauri², A. M. Gzgzian^{1,2}, I. Yu. Kogan¹, L. Kh. Dzhemlikhanova², I. O. Krikheli¹, K. V. Obedkova², L. A. Alexandrova²

¹D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia;

²St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

■ The use of growth hormone in women "poor" response groups to the ovulatory stimulation in IVF cycles raises ovarian sensitivity to the gonadotropin exogenous influence, this way, increasing the probability of pregnancy. Taking into consideration small sample of women examined, it is necessary to continue the study of growth hormone use effectiveness and safety for the recommendation of its wide administration in clinical practice.

■ **Keywords:** somatotrophic hormone; growth hormone; "poor" ovarian response; *in vitro* fertilization (IVF); assisted reproductive technologies (ART).

Актуальность

На современном этапе развития вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) одной из приоритетных задач является успешное лечение бесплодия у больных со «слабым» ответом. Основная часть больных, демонстрирующих «слабый» ответ на стимуляцию овуляции в циклах ЭКО, — это женщины со сниженным овариальным резервом. По данным различных авторов, доля женщин со сниженным овариальным резервом колеблется в пределах 9–24% [3, 18, 28]. Еще одним фактором, снижающим эффективность лечения этой категории больных, является старший репродуктивный возраст.

В настоящее время не достигнут консенсус в отношении методики ведения протоколов стимуляции суперовуляции, которая могла бы надежно увеличить вероятность наступления беременно-

сти в программах ЭКО у женщин со сниженным овариальным резервом. Однако в литературе есть данные о том, что при «слабом» ответе яичников на стимуляцию овуляции использование гормона роста способно увеличить успех программы ЭКО [21]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные этому вопросу, в мировой клинической практике нет единого мнения об использовании гормона роста в программах ВРТ.

Цель исследования: изучить эффективность использования гормона роста в программах ЭКО/ЭКО+ИКСИ у женщин со «слабым» ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами.

Материалы и методы

В исследование были включены результаты 36 циклов ЭКО или ЭКО/ИКСИ у женщин со «слабым» ответом яичников на стимуляцию

гонадотропинами, проходивших лечение в отделении вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИАГиР им. Д. О. Отта». Стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, необходимое для начала лечения бесплодия с применением методов ВРТ, проводилось всем больным, включенным в исследование. Прогностический анализ «слабого» ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами производился на основании Болонских критериев при соблюдении двух из нижеперечисленных условий [7]:

- 1) наличие в анамнезе у больной одного цикла стимуляции суперовуляции со «слабым» ответом яичников, о котором свидетельствовал факт получения в предшествующих программах ЭКО ≤ 3 ооциткумулюсных комплексов (без оценки зрелости ооцитов) при ежедневной дозе рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) не менее 150 МЕ;
- 2) возраст женщины 40 лет и старше, а также такие факторы риска «слабого» ответа на стимуляцию суперовуляции, как укорочение менструального цикла, эндометриодные кисты яичников, оперативные вмешательства на яичниках в анамнезе;
- 3) концентрация антимюллера гормона (АМГ) в сыворотке крови менее 0,5 нг/мл независимо от дня менструального цикла и/или наличие в обоих яичниках менее 5–7 антральных фолликулов диаметром менее 10 мм на 2–3-й день спонтанного менструального цикла.

Два эпизода «слабого» ответа яичников на стимуляцию суперовуляции в предыдущих протоколах ЭКО также являлись критерием включения в данное исследование.

К критериям исключения были отнесены:

- 1) экстрагенитальные заболевания, при которых вынашивание беременности противопоказано;
- 2) гипергонадотропная и гипогонадотропная недостаточность функции яичников;
- 3) доброкачественные новообразования матки и/или яичников, требующие оперативного лечения;
- 4) наличие в анамнезе у больной злокачественных новообразований любой локализации при отсутствии заключения врача-онколога о возможности проведения программы ЭКО.

Для проведения исследования и достижения поставленной цели были сформированы следующие группы сравнения.

В основную группу были включены 10 женщин с клиническими показателями сниженного овариального резерва, у которых контролируемая стимуляция суперовуляции проводилась рекомбинантными и/или мочевыми гонадотро-

пинами в программе ЭКО в коротком протоколе в сочетании с рекомбинантным соматотропным гормоном с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Гормон роста использовали ежедневно в вечерние часы с первого дня стимуляции суперовуляции в дозе 4 МЕ подкожно до введения триггера овуляции.

Были сформированы две группы сравнения больных, стимуляция суперовуляции у которых проводилась по аналогичной схеме без использования рекомбинантного соматотропного гормона. В первую группу вошли 16 женщин с клиническими показателями сниженного овариального резерва. Во вторую группу были включены 10 женщин с безрезультатными попытками ЭКО в анамнезе, получавшие терапию рекомбинантным гормоном роста при стимуляции овуляции в настоящем исследовании.

В процессе контролируемой стимуляции суперовуляции выполнялся ультразвуковой мониторинг фолликулогенеза и роста эндометрия. На 5-й день стимуляции овуляции проводилась коррекция дозы гонадотропинов и решался вопрос о назначении антагонистов ГнРГ для предотвращения преждевременного пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) при достижении одним или несколькими лидирующими фолликулами среднего размера 12 мм. Критерием назначения триггера финального созревания ооцитов являлось достижение тремя лидирующими фолликулами среднего размера не менее 17 мм. В качестве триггера овуляции использовался препарат хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в дозе 10000 МЕ. Через 36 часов после введения триггера овуляции проводилась трансвагинальная пункция фолликулов и аспирация ооцитов с последующим экстракорпоральным оплодотворением.

Оценка качества эмбрионов осуществлялась по степени фрагментации, форме и относительным размерам бластомеров; степени экспансии бластоцисты, а также на основании критериев морфологии внутриклеточной массы и трофэктодермы.

Перенос не более двух эмбрионов в полость матки проводился на 3–5-й день культивирования.

Диагностика беременности осуществлялась биохимическим (на 14-й день после переноса эмбрионов в полость матки) и ультразвуковым (на 21–25-й день после переноса эмбрионов) методами.

Обработка результатов исследования проводилась с использованием методов математической статистики. Выборки характеризовали стандартными статистическими параметрами, такими как количественные признаки (среднее, дисперсия, стандартное отклонение, ошибка среднего, мода, медиана)

и качественные признаки (частота, ошибка частоты). Связь между признаками анализировали при помощи непараметрических методов статистики: критерия Манна–Уитни и критерия Фишера.

Результаты

Средний возраст обследованных больных достоверно не различался в анализируемых группах и составил в основной группе $37,7 \pm 1,04$ года, а в первой и второй группах сравнения — $38,13 \pm 1,03$ и $36,3 \pm 0,97$ года, соответственно.

При сравнении клинико-анамнестических характеристик у обследованных женщин основной группы и второй группы сравнения различий выявлено не было (табл. 1).

Первичное бесплодие диагностировано у 3 больных, вторичное — у 7 больных. Длительность бесплодия составила от 2 до 17 лет. В структуре женского бесплодия наружный генитальный эндометриоз, который был выявлен у 6 обследованных больных, явился причиной инфертильности в наибольшем числе случаев. У всех больных данной подгруппы диагностирован наружный генитальный эндометриоз III–IV степеней, причем его рецидивирующее течение отмечалось у 3 женщин. До проведения программы ЭКО все больные с наружным генитальным эндометриозом получали комбинированную терапию, включающую хирургическое лечение в объеме резекции яичников по поводу выявленных эндометриом, с последующим назначением агонистов ГнРГ в течение 4–6 месяцев или ингибиторов ароматазы. У 3 больных женское бесплодие было обусловлено трубно-перитонеальным фактором, причем у всех больных отсутствовали обе маточные трубы. Причиной двухсторонней сальпингоэктомии в 1 случае явилась трубная беременность, в 2 — наличие гидросальпинксов. Бесплодный брак, обусловленный ановуляцией, выявлен у 1 обследованной пары. Стоит отметить, что у 9 из 10 женщин основной группы и второй группы сравнения была диагностирована нормогонадотропная недостаточность яичников, у всех этих больных наблюдался регулярный менструальный цикл. Миома матки небольших размеров интра-

мурально с субсерозной локализацией узлов выявлена в 3 случаях, причем всем этим больным ранее была выполнена консервативная миомэктомия. Перед проведением программы ЭКО 2 женщинам основной группы и второй группы сравнения выполнено раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала под контролем гистероскопии с последующим гистологическим исследованием полученного материала, в результате которого у них был диагностирован железисто-фиброзный полип эндометрия. У 4 супружеских пар данной группы наблюдалось бесплодие сочетанного генеза. Экстрагенитальные заболевания в основной группе и второй группе сравнения были выявлены у 2 больных; в обоих случаях была диагностирована наследственная тромбофилия с высоким риском тромбозомболических осложнений.

В первой группе сравнения первичное бесплодие наблюдалось в 6 случаях, вторичное — в 10 случаях. Длительность бесплодия составила от 1 года до 20 лет. Наружный генитальный эндометриоз (8) и трубно-перитонеальный фактор (8) с одинаковой частотой обуславливали женское бесплодие в данной группе (табл. 1). Во всех случаях, как и у больных основной и второй группы сравнения, была диагностирована III–IV степень наружного генитального эндометриоза, лечение которого проводилось с использованием хирургических и гормональных методов. Всем больным с трубно-перитонеальным фактором бесплодия проводились неоднократные курсы противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии, а органосохраняющие операции на маточных трубах были выполнены в 3 случаях. У 4 обследованных женщин отсутствовали обе маточные трубы, причиной удаления которых явилось наличие гидросальпинксов и пиосальпинксов. Бесплодие сочетанного генеза было выявлено у 6 супружеских пар данной группы. Нормогонадотропная недостаточность яичников диагностирована у 9 из 16 больных первой группы сравнения, причем у всех больных ритм менструаций был сохранен. Микроаденома гипофиза была выявлена у 2 женщин с нормогонадотропной недостаточ-

Таблица 1

Структура женского бесплодия

Параметр	Основная группа (n = 10)	Группа сравнения I (n = 16)	Группа сравнения II (n = 10)
Первичное бесплодие	3	6	3
Вторичное бесплодие	7	10	7
Трубно-перитонеальный фактор	3	8	3
Наружный генитальный эндометриоз	6	8	6
Ановуляция	1	0	1

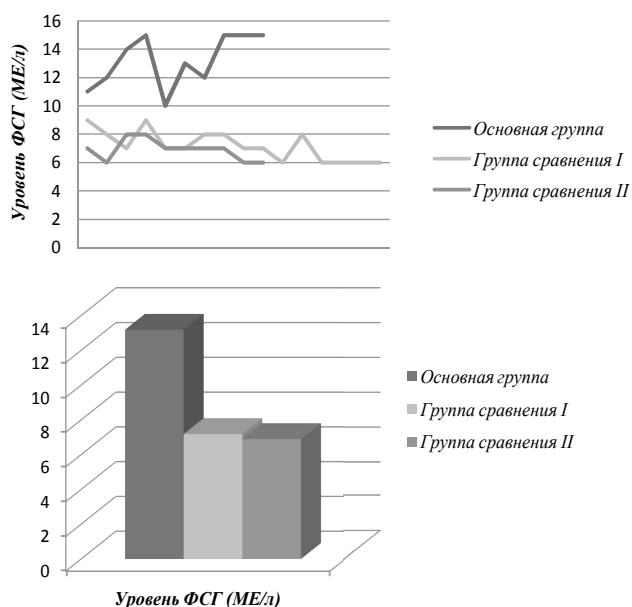


Рис. 1. Концентрация ФСГ в крови на 2–3-й день спонтанного менструального цикла

стью яичников. Структура экстрагенитальной патологии в первой контрольной группе была представлена заболеваниями щитовидной железы (5).

При анализе показателей исходного гормонального статуса больных установлено, что концентрация в сыворотке крови ФСГ на 2–3-й день спонтанного менструального цикла в основной группе ($13,2 \pm 0,62$) была достоверно выше по сравнению с первой ($7,19 \pm 0,27$) и второй ($6,9 \pm 0,25$) группами сравнения ($p < 0,05$) (рис. 1).

Средняя стартовая доза гонадотропинов при этом в основной группе ($300 \pm 35,79$ ME), первой ($314,06 \pm 11,54$ ME) и второй ($287,5 \pm 34,75$ ME) группах сравнения достоверно не различалась. Аналогичная ситуация наблюдалась и при сравнении показателей средней суммарной дозы гонадотропинов, которая в основной группе составила $2435 \pm 314,87$ ME, а в первой и второй группах сравнения — $3054,69 \pm 229,82$ ME и $2692,5 \pm 320,18$ ME соответственно. Длительность стимуляции у больных основной группы ($8,0 \pm 0,57$ дня) была достоверно меньше

($p < 0,05$) по сравнению со второй группой сравнения ($11,20 \pm 0,94$ дня) и достоверно не различалась по сравнению с первой группой сравнения ($9,25 \pm 0,44$ дня) (табл. 2). Необходимо отметить, что у двух больных второй группы сравнения отсутствовал ответ на стимуляцию овуляции, тогда как при использовании рекомбинантного гормона роста были получены эмбрионы, перенос которых в полость матки привел к наступлению беременности.

Среднее количество полученных ооцитов в основной группе ($2,70 \pm 0,54$) достоверно не различалось по сравнению с первой ($2,70 \pm 0,44$) и второй ($1,90 \pm 0,55$) группами сравнения (рис. 2). Однако случаи отсутствия ооцит-кумулюсных комплексов при проведении трансвагинальной пункции фолликулов имели место только у больных первой (2 случая) и второй (2 случая) групп сравнения.

Количество жизнеспособных эмбрионов на 3-й день развития в основной группе ($1,5 \pm 0,2$), первой ($1,45 \pm 0,17$) и второй ($1,0 \pm 0,0$) группах сравнения достоверно не различалось (рис. 2). Стоит отметить, что доля морфологически качественных эмбрионов в день переноса в основной группе была достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с первой и второй группами сравнения. Кроме того, в основной группе (1 случай) произведена витрификация эмбрионов на 4-й день культивирования. Патология оплодотворения гамет и деления зигот явилась причиной отмены

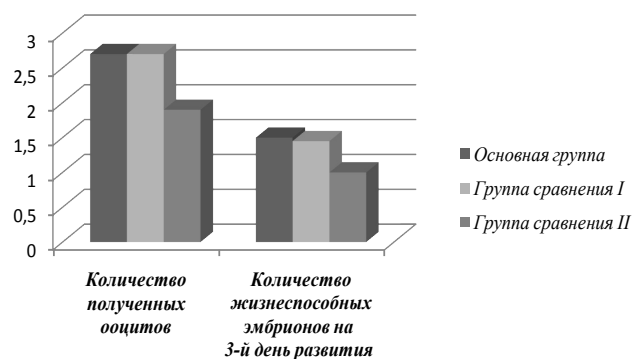


Рис. 2. Характеристика оогенеза и эмбриогенеза у обследованных больных

Таблица 2

Основные показатели стимуляции суперовуляции у больных исследуемых групп

Параметр	Основная группа (n = 10)	Группа сравнения I (n = 16)	Группа сравнения II (n = 10)
Средняя стартовая доза гонадотропинов (ME)	$300,00 \pm 35,79$	$314,06 \pm 11,54$	$287,50 \pm 34,75$
Средняя суммарная доза гонадотропинов (ME)	$2435,00 \pm 314,87$	$3054,69 \pm 229,82$	$2692,50 \pm 320,18$
Длительность стимуляции (количество дней)	$8,00 \pm 0,57^*$	$9,25 \pm 0,44$	$11,20 \pm 0,94^*$

* — $p < 0,05$, различия между выделенными параметрами статистически достоверны

переноса во всех анализируемых группах, причем не было выявлено статистически достоверных различий в частоте отмены переноса.

В результате проведения программы ЭКО беременность наступила только у больных основной группы. Частота наступления беременности на перенос составила 25%. У одной больной беременность была диагностирована только биохимическим методом, плодное яйцо в полости матки не визуализировалось.

В проведенном исследовании не было выявлено каких-либо осложнений и побочных эффектов использования гормона роста.

Обсуждение

Гипотеза о том, что гормон роста стимулирует яичниковый стероидогенез, рост и развитие фолликулов, а также повышает ответ яичников на стимуляцию овуляции гонадотропинами, была выдвинута более 20 лет назад [10, 26]. Несмотря на многочисленные исследования, проведенные с тех пор, вопрос использования соматотропного гормона остается спорным. Данные Кокрановского систематического обзора 2010 г. [6] свидетельствуют о проблеме объединения больных с различными факторами сниженного овариального резерва. С целью уменьшения гетерогенности групп больных для определения критериев «слабого» ответа яичников в нашем исследовании использовались Болонские критерии и унифицированный протокол стимуляции суперовуляции с применением рекомбинантного гормона роста. Кроме того, средний возраст обследованных больных достоверно не различался в анализируемых группах.

В проведенном исследовании не было получено достоверных различий при сравнении стартовой и суммарной дозы гонадотропинов в анализируемых группах. Эти результаты согласуются с большинством работ, включая аналитические обзоры, основанные на метаанализе клинических исследований [5, 6, 19, 21]. Данные физиологического механизма увеличения чувствительности яичников к ФСГ при использовании гормона роста были получены только в исследовании Kucuk et al. [20], где авторы продемонстрировали уменьшение суммарной дозы гонадотропинов в циклах стимуляции суперовуляции. Концентрация в сыворотке крови исходного уровня ФСГ у обследованных нами женщин была достоверно выше среди пациенток, у которых в программе ЭКО использовался рекомбинантный гормон роста. Кроме того, случаи отсутствия ответа яичников на стимуляцию овуляции гонадотропинами были зафиксированы только среди больных, не получавших терапию соматотропным гормоном. Это наблюдение мо-

жет быть связано с тем, что применение гормона роста увеличивает концентрацию инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I) как в сыворотке крови, так и в фолликулярной жидкости, тем самым усиливая влияние ФСГ на пролиферацию и дифференцировку клеток гранулы [4, 8, 11, 12, 24, 25, 27, 30]. При использовании соматотропного гормона в протоколах стимуляции суперовуляции концентрация IGF-I в сыворотке крови значительно выше в день введения триггера овуляции по сравнению с 3-м днем стимуляции, тогда как в циклах без применения гормона роста концентрация IGF-I в крови не изменяется [27]. Белок-3, связывающий IGF (IGFBP-3), имеет высокое сродство к IGF-I и подавляет его биологическую активность, тем самым оказывая тормозящее действие на клетки гранулы [22]. Таким образом, у больных с высоким уровнем IGFBP-3 терапия соматотропным гормоном не улучшает результатов роста и развития фолликулов [27]. В экспериментальном исследовании у мышей было показано, что при недостатке рецепторов гормона роста и белка, связывающего гормон роста, фолликулярный рост значительно ограничен в ответ на стимуляцию гонадотропинами [2].

В последние годы повышенное внимание уделяется изучению особенностей фолликулогенеза у женщин старшего репродуктивного возраста, определяющих качество ооцитов и развивающихся впоследствии эмбрионов. Появилось осознание того, что в фолликулогенезе большую роль играют не только молекулы ФСГ, но и факторы роста, а также большое количество других биологически активных веществ, осуществляющих локальное взаимодействие с ооцитами на паракринном уровне. Гормон роста — один из основных таких регуляторов, поскольку уровень его секреции определяет концентрацию ростовых факторов в тканях репродуктивной системы. В проведенном исследовании не было получено достоверных различий при сравнении количества полученных ооцитов и жизнеспособных эмбрионов на третий день культивирования. Однако доля морфологически качественных эмбрионов в день переноса была достоверно выше среди больных, стимуляция суперовуляции которым проводилась с использованием рекомбинантного гормона роста. Кроме того, только в этой группе больных был отмечен случай криоконсервации эмбрионов. Полученные нами результаты согласуются с данными большинства аналогичных исследований и свидетельствуют в пользу гипотезы о том, что применение соматотропного гормона улучшает качество ооцитов и, следовательно, эмбрионов [5, 6, 9, 19–21, 29, 31, 32]. Альтернативный механизм действия гормона роста на качество получа-

емых эмбрионов может заключаться в его прямом влиянии на созревание ооцитов. У коров и мышей *in vitro* было продемонстрировано воздействие соматотропного гормона на промоутерную зону в ядре яйцеклетки, что способствует созреванию ооцита независимо от концентрации IGF-I в сыворотке крови и фолликулярной жидкости [13–17]. Рядом исследователей у плодов женского пола и женщин репродуктивного возраста были обнаружены транскрипты гормона роста и его рецептора в мРНК яйцеклеток и клеток гранулезы [1, 23]. Концентрация гормона роста в фолликулярной жидкости положительно коррелирует с процентом получения эмбрионов высокого качества, что в свою очередь повышает вероятность успеха программы ЭКО [29]. Так, среди обследованных нами женщин в результате проведения программы ЭКО беременность наступила только в группе больных, получавших терапию рекомбинантным соматотропным гормоном. Частота наступления беременности на перенос составила 25%. По мнению ряда авторов, повышение частоты наступления беременности в протоколах ЭКО с использованием гормона роста может быть связано с увеличением количества пациентов, достигших этапа переноса эмбрионов [19]. Однако в проведенном нами исследовании не было выявлено статистически достоверных различий в частоте отмены переноса эмбрионов среди обследованных групп пациентов. Этот факт может быть связан с малой численностью анализируемых групп. Необходимо отметить, что причиной отмены переноса эмбрионов среди всех обследованных женщин явилась патология оплодотворения гамет и деления зигот.

Побочных эффектов использования рекомбинантного гормона роста и каких-либо осложнений в проведенном исследовании выявлено не было. Некоторые авторы в циклах стимуляции суперовуляции гонадотропинами с применением соматотропного гормона отмечали у больных задержку жидкости, однако не было зарегистрировано ни одного случая развития значимых метаболических нарушений или эндокринных заболеваний, а также клинически выраженного синдрома гиперстимуляции яичников [6, 19, 31].

На сегодняшний момент оценить отдаленные исходы использования гормона роста в протоколах стимуляции суперовуляции не представляется возможным. Это связано с небольшой выборкой больных, включенных в наше исследование. Тем не менее в литературе есть сообщения о том, что вес и половое развитие детей, родившихся в результате применения программы ЭКО с использованием соматотропного гормона, укладывается в рамки популяционных значений [31].

До настоящего времени «слабый» ответ яичников на стимуляцию препаратами гонадотропных гормонов в циклах ЭКО остается нерешенной проблемой. Это зачастую приводит пары с бесплодием к отказу от дальнейшего лечения или определяет их выбор в пользу применения донорских ооцитов. Кроме того, в мировой клинической практике нет единого фармакологического метода, который мог бы надежно увеличить вероятность наступления беременности в протоколах ЭКО у женщин со сниженным овариальным резервом. Окончательно не изучен вопрос об эффектах, которые оказывает соматотропный гормон на количество и качество получаемых ооцитов и эмбрионов, а также на процессы имплантации. Безусловно, представляет большой интерес освещение проблемы отдаленных результатов применения гормона роста в программах ЭКО.

Таким образом, необходимо продолжить исследования, направленные на изучение эффективности и безопасности применения препаратов гормона роста в циклах стимуляции суперовуляции у женщин групп риска по «слабому» ответу на стимуляцию овуляции в циклах ЭКО для рекомендации их внедрения в широкую клиническую практику.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что использование рекомбинантного гормона роста в программах ЭКО у больных со сниженным овариальным резервом повышает чувствительность яичников в ответ на экзогенное влияние гонадотропинов. Применение соматотропного гормона не оказывает влияния на количество получаемых ооцитов, однако его использование в протоколах ЭКО приводит к увеличению числа морфологически качественных эмбрионов и, следовательно, повышает перспективы наступления беременности. В ходе лечения бесплодия в программах ЭКО с использованием гормона роста не было зафиксировано осложнений и побочных эффектов от проводимой терапии. Для определения целесообразности применения соматотропного гормона в протоколах ЭКО у женщин со «слабым» ответом на стимуляцию суперовуляции необходимо проведение дальнейших исследований, поскольку в данной работе освещена лишь небольшая выборка пациентов.

Статья представлена В. В. Потиним,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Abir R., Garor R., Fekz C., Nitke S., Krissi H., Fisch B. Growth hormone and its receptor in human ovaries from fetuses and adults. *Fertil. Steril.* 2008; 90 (Suppl. 2): 1333–9.
2. Bachelot A., Monget P., Imbert-Bollere P., Coshigano K., Kopchick J.J., Kelly P.A., Binart N. Growth hormone is required for ovarian follicular growth. *Endocrinology.* 2002;143: 4104–12.
3. Ben-Rafael Z., Bider D., Dan U., Zolti M., Levran D., Mashiach S. Combined gonadotropin releasing hormone agonist/human menopausal gonadotropin therapy (GnRH-a/hMG) in normal, high, and poor responders to hMG. *J. In Vitro Fert Embryo Transf.* 1991; 8: 33–6.
4. De Prada J.K., Vande Voort C.A. Growth hormone and in vitro maturation of rhesus macaque oocytes and subsequent embryo development. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2008; 25: 145–58.
5. De Ziegler D., Streuli I., Meldrum D.R., Chapron C. The value of growth hormone supplements in ART for poor ovarian responders. *Fertil. Steril.* 2011; 96: 1069–76.
6. Duffy J.M.N., Ahmad G., Mohiyiddeen L., Nardo L.G., Watson A. Growth hormone for in vitro fertilization (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (1): CD000099.
7. Ferraretti A.P., La Marca A., Fauser B.C.J.M., Tarlatzis B., Nargund G., Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum. Reprod.* 2011; 26: 1616–24.
8. Folch J., Ramon J.P., Cocero M.J. et al. Effects of growth hormone improves the number of transferable embryos in superovulated ewes. *Theriogenology.* 2001; 55: 1777–85.
9. Hazout A., Junca A.M., Menezo Y., de Mouzon J., Cohen-Bacrie P. Effect of growth hormone on oocyte competence in patients with multiple IVF failures. *Reproductive BioMedicine Online.* 2009; 18: 664–70.
10. Homburg R., Eshel A., Abdalla H.I., Jacobs H.S. Growth hormone facilitates ovulation induction by gonadotrophins. *Clinical Endocrinology.* 1988; 29: 113–7.
11. Homburg R., West C., Ostergaard H., Jacobs H.S. Combined growth hormone and gonadotropin treatment for ovulation induction in patients with non-responsive ovaries. *Gynecol Endocrinol.* 1991; 5: 33–6.
12. Homburg R., West C., Torresani T., Jacobs H.S. Cotreatment with human growth hormone and gonadotropin for induction of ovulation: a controlled clinical trial. *Fertil. Steril.* 1990; 53: 254–60.
13. Izadyar F., Colenbrander B., Bevers M.M. Stimulatory effect of growth hormone on in vitro maturation of bovine oocytes is exerted through the cyclic adenosine 30, 50 — monophosphate signaling pathway. *Biol. Reprod.* 1997; 57: 1484–9.
14. Izadyar F., Hage W.J., Colenbrander B., Bevers M.M. The promotory effect of growth hormone on developmental competence of in vitro matured bovine oocytes is due to improved cytoplasmic maturation. *Molecular Reproduction and Development.* 1998; 49: 444–53.
15. Izadyar F., Van Tol H.T.A., Hage W.J., Bevers M.M. Preimplantation bovine embryos express mRNA of GH receptor and respond to GH addition during in vitro development. *Molecular Reproduction and Development.* 2000; 57: 247–55.
16. Izadyar F., Zeinstra E., Colenbrander B., Vanderstichele H.M., Bevers M.M. *In vitro* maturation bovine oocytes in the presence of bovine activin A does not affect the number of embryos. *Anim. Reprod. Sci.* 1996; 45: 37–45.
17. Izadyar F., Zhao J., Van Tol H.T.A., Colenbrander B., Bevers M.M. Messenger mRNA expression and protein localization of growth hormone in bovine ovarian tissue and in cumulus oocyte complexes during in-vitro maturation. *Molecular Reproduction and Development.* 1999; 53: 398–407.
18. Jenkins J.M., Davies D.W., Devonport H., Anthony F.W., Gadd S.C., Watson R.H., Masson G.M. Comparison of “poor” responders with “good” responders using a standard buserelin/human menopausal gonadotrophin regime for in vitro fertilization. *Hum. Reprod.* 1991; 6: 918–21.
19. Kolibianakis E.M., Venetis C.A., Diedrich K., Tarlatzis B.C., Griesinger G. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2009; 15: 613–22.
20. Kucuk T., Kozinoglu H., Kaba A. Growth hormone cotreatment within a GnRH agonist long protocol in patients with poor ovarian response: a prospective, randomized, clinical trial. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2008; 25: 123–7.
21. Kyrou D., Kolibianakis E.M., Venetis C.A., Papanikolaou E.G., Bontis J., Tarlatzis B.C. How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2009; 91: 749–66.
22. Mason H.D., Willis D., Holly J.M., Cwyfan-Hughes S.C., Seppala M., Franks S. Inhibitory effects of insulin-like growth factor-binding proteins on steroidogenesis by human granulosa cells in culture. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1992; 89: 1–4.
23. Menezo Y.J., el Mouatassim S., Chavier M. et al. Human oocytes and preimplantation embryos express mRNA for growth hormone receptor. *Zygote.* 2003; 11: 293–7.
24. Moreira F., Paula-Lopes F.F., Hansen P.J. et al. Effects of growth hormone and insulin-like factor-1 on development of in-vitro derived bovine embryos. *Theriogenology.* 2002; 57: 895–907.
25. Owen E.J., Shoham Z., Mason B.A., Ostergaard H., Jacobs H.S. Cotreatment with growth hormone, after pituitary suppression, for ovarian stimulation in in vitro fertilization: a randomized, double-blind, placebo-control trial. *Fertil Steril.* 1991; 56: 1104–10.
26. Owen E.J., West C., Mason B.A., Jacobs H.S. Cotreatment with growth hormone of sub-optimal responders in IVF-ET. *Hum. Reprod.* 1991; 6: 524–8.
27. Sugya S., Suzuki M., Fujita K., Kurabayashi T., Tanaka K. Effect of cotreatment with growth hormone on ovarian stimulation in poor responders to in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2003; 79: 1251–3.

28. Surrey E.S., Schoolcraft W.B. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil. Steril.* 2000; 73: 667–76.
29. Tesarik J., Hazout A., Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged >40 years by ovarian co-stimulation with growth hormone. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 2536–41.
30. Volpe A., Artini P.G., Barreca A., Minuto F., Coukos G., Genazzani A.R. Effects of growth hormone administration in addition to gonadotropins in normally ovulating women and polycystic ovary syndrome (PCO) patients. *Hum. Reprod.* 1992; 7: 1347–52.
31. Yovich J.L., Stranger J.D. Growth Hormone supplementation improves implantation and pregnancy productivity rates for poor-prognosis patients undertaking IVF. *Reproductive BioMedicine Online.* 2010; 21: 37–49.
32. Zhi-ping H.U., Ying WANG, Xiao-guo D.U., Rong L.I., Xin-na CHEN, Hai-yan WANG, Ping LIU, Cai-hong M.A., Jie QIAO. Effects of growth hormone supplementation in patients undergoing IVF/ICSI-ET with poor ovarian response to gonadotropin. *Journal of Reproduction & Contraception.* 2014; 25(1): 32–40.

■ Адреса авторов для переписки

Ниаури Дариико Александровна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9. **E-mail:** office@inform.pu.ru.

Гзгзян Александр Мкртичевич — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Коган Игорь Юрьевич — д. м. н., ученый секретарь. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Джемликханова Ляйля Харрысовна — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9. **E-mail:** office@inform.pu.ru.

Крихели Инна Отаровна — к. м. н., научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Объедкова Ксения Владимировна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9. **E-mail:** ksen4ikmd@rambler.ru.

Александрова Людмила Александровна — доцент, к. м. н., ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9. **E-mail:** spbmfm@mail.ru

Niauri Dariko Aleksandrovna — MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Medical Faculty, St. Petersburg State University. 199034, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7/9, Russia. **E-mail:** office@inform.pu.ru.

Gzgzian Alexander Mkrlichevich — MD, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Medical Faculty, St. Petersburg State University; Head of Department Reproductive Technologies. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Kogan Igor Yurievich — MD, academic secretary. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Dzhemlikhanova Liailia Kharryasovna — MD, Associate Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Medical Faculty, St. Petersburg State University. 199034, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7/9, Russia. **E-mail:** office@inform.pu.ru.

Krikheli Inna Otarovna — MD research fellow of Department Reproductive Technologies. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Obedkova Kseniia Vladimirovna — PhD student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Medical Faculty, St. Petersburg State University. 199034, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7/9, Russia. **E-mail:** ksen4ikmd@rambler.ru.

Alexandrova Lyudmila Alexandrovna — Associate Professor, Candidate of medical sciences, St. Petersburg University. 199034, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7/9. **E-mail:** spbmfm@mail.ru