

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 3

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@ibis-1.ru.



Ретроспективное сравнительное исследование исходов вспомогательных репродуктивных технологий у женщин в программах экстракорпорального оплодотворения с применением рекомбинантных гонадотропинов

М.А. Курцер¹, Г.В. Касьянова², М.М. Овчинникова², Д.Т. Хетагурова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»; Россия, 143081 Московская область, Одинцовский район,
Лапино, 1-ое Успенское шоссе, д. 111

Для контактов: Диана Таймуразовна Хетагурова, e-mail: khetaгурова13@mail.ru

Резюме

Введение. В настоящее время в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) используются различные гормональные препараты, что позволяет значительно усовершенствовать схемы для стимуляции суперовуляции.

Цель: провести сравнительный анализ эффективности препаратов рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона (ПЭ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 75 амбулаторных карт пациенток, проходивших лечение бесплодия методами ЭКО и ПЭ в условиях рутинной клинической практики с использованием препаратов фоллитропин альфа (Гонал-Ф®), фоллитропин бета (Пурегон®) и нового биоаналогового фоллитропина альфа (Примапур®) для овариальной стимуляции. Женщины были разделены на равные группы по 25 пациенток на каждом из препаратов. Оценивали основные показатели эффективности циклов ЭКО и ПЭ: количество аспирированных ооцитов, количество полученных эмбрионов, процент наступления клинической беременности, а также показатель «Take home baby».

Результаты. Пациентки были сопоставимы по возрасту, гормональному статусу, основным параметрам соматического и гинекологического анамнеза, паритету, факторам бесплодия. Максимальное количество эмбрионов на 5-е сутки, в том числе и эмбрионов «высокого качества», было в группе Примапур® ($4,24 \pm 0,52$), а наименьшее – в группе Пурегон® ($2,76 \pm 0,37$). В группе пациенток, использовавших Примапур®, частота наступления клинической беременности составила 44,0 %, в группе использовавших Гонал-Ф® – 48,0 %, а в группе использовавших Пурегон® – 44,0 %, что не являлось статистически значимым различием между группами ($p > 0,05$). При оценке частоты живорождения существенных различий между группами выявлено не было. Показатель «Take Home Baby» составил 52,0 % в группе Гонал-Ф®, 60,0 % – в группе Пурегон® ($p > 0,05$) и был статистически незначимо выше в группе пациенток, получавших биоаналог фоллитропина альфа (64,0 %).

Заключение. Новый препарат, являющийся биоаналогом фоллитропина альфа, не отличается по клинической эффективности от других гонадотропинов и может использоваться для контролируемой индукции суперовуляции в программах ВРТ.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, гонадотропины, овариальная стимуляция, биоаналог, фоллитропин альфа

Для цитирования: Курцер М.А., Касьянова Г.В., Овчинникова М.М., Хетагурова Д.Т. Ретроспективное сравнительное исследование исходов вспомогательных репродуктивных технологий у женщин в программах экстракорпорального оплодотворения с применением рекомбинантных гонадотропинов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(3):277–286. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.304>.

Retrospective comparative study on artificial reproductive technology outcomes in women undergoing in vitro fertilization with recombinant gonadotropins

Mark A. Kurtser¹, Galina V. Kasyanova², Maria M. Ovchinnikova², Diana T. Khetagurova¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia;

²Lapino Clinical Hospital, Group of Companies «Mother and Child»;
111, 1st Uspenskoe Highway, Lapino, Odintsovo District, Moscow region 143081, Russia

Corresponding author: Diana T. Khetagurova, e-mail: khetagurovadi13@mail.ru

Abstract

Introduction. Currently, various hormonal preparations are used in assisted reproductive technology (ART) programs which allow to profoundly improve protocols for stimulating superovulation.

Aim: to comparatively analyze effectiveness of recombinant follicle-stimulating hormone preparations in in vitro fertilization (IVF) and embryo transfer (ET) programs.

Materials and Methods. In order to evaluate the effectiveness of gonadotropic drugs, a retrospective analysis of 75 outpatient medical records after routine infertility treatment with IVF and ET programs using follitropin alfa (Gonal-F®), follitropin beta (Puregon®), biosimilar follitropin alfa (Primapur®) for ovarian stimulation was performed. Women examined were divided evenly into groups of 25 patients receiving each drug. The main efficiency indicators of IVF and PE cycles were as follows: the number of aspirated oocytes, the number of embryos obtained, the percentage of clinical pregnancy, as well as «Take Home Baby» parameter.

Results. The patients were comparable in age, hormonal status, major parameters of somatic and gynecological history, parity, and infertility factors. The maximum and minimum number of embryos on day 5, including “high quality” embryos was observed in the Primapur® group (4.24 ± 0.52), and the Puregon® group (2.76 ± 0.37), respectively. In the group of patients using Primapur®, the incidence of clinical pregnancy was 44.0 %, in the group using Gonal-F® – 48.0 %, and in the group using Puregon® – 44.0 %, that did not significant differed between groups ($p > 0.05$). While assessing the frequency of live births, no significant inter-group differences were found. «Take Home Baby» parameter was 52.0 % in the Gonal-F® group, 60.0 % in the Puregon® group ($p > 0.05$) that was insignificantly higher in the group of patients treated with biosimilar follitropin alfa (64.0 %).

Conclusion. The new drug being a biosimilar follitropin alfa does not differ in clinical efficiency from other gonadotropins and can be used for controlled superovulation induction in ART programs.

Keywords: assisted reproductive technology, ART, in vitro fertilization, IVF, gonadotropins, ovarian stimulation, biosimilar, follitropin alfa

For citation: Kurtser M.A., Kasyanova G.V., Ovchinnikova M.M., Khetagurova D.T. Retrospective comparative study on artificial reproductive technology outcomes in women undergoing in vitro fertilization with recombinant gonadotropins. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(3):277–286. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.304>.

Введение / Introduction

С целью повышения эффективности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона (ПЭ) в матку до настоящего времени разрабатываются новые лекарственные препараты, а также схемы контролируемой стимуляции суперовуляции. На сегодняшний день фармакологическая индустрия предлагает практикующему врачу определенное разнообразие лекарственных средств, применяемых для индукции суперовуляции, как поставляемые с зарубежного рынка, так и производимые в России.

В настоящее время проблема бесплодия супружеских пар имеет особое значение: по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота встречаемости бесплодных браков выше 15 % явля-

ется критически высокой и оказывает значительное негативное влияние на демографическую ситуацию в государстве [1].

Доля бесплодных браков в Российской Федерации (РФ) достигает 16 % и не имеет тенденции к снижению [2]. По данным ФГБУ НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, в России с 2015 по 2019 гг. бесплодие диагностировали у 7–8 млн женщин и 3–4 млн мужчин [1]. Каждая седьмая супружеская пара в России сталкивается с проблемами зачатия [3], в связи с чем сохранение репродуктивного здоровья, а также преодоление бесплодия среди населения становится главной медицинской и социальной задачей государственного значения, решение которой определяет возможность воспроизводства вида и сохранение генофонда.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Основываясь на данных последних метаанализов, биоаналоговые препараты фоллитропина альфа доказали схожую эффективность и безопасность в сравнении с оригинальным фоллитропином альфа, однако существует недостаток в сравнительных исследованиях эффективности в условиях реальной клинической практики.

Что нового дает статья?

- Все фолликулостимулирующие препараты (фоллитропин альфа, фоллитропин бета и биоаналог фоллитропина альфа), применяемые в реальной клинической практике, обладают одинаковой терапевтической эффективностью в программах экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Новый препарат, являющийся биоаналогом фоллитропина альфа, не отличается по клинической эффективности от других гонадотропинов (обладает терапевтической эквивалентностью). Поэтому они могут использоваться для контролируемой индукции суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).
- Поскольку биоаналог фоллитропина альфа производится в Российской Федерации по полному циклу от субстанции до готовой лекарственной формы, дополнительных финансовых и временных затрат на импорт не требуется. Поэтому его использование в программах ВРТ является более целесообразным.

Одним из методов, позволяющих преодолеть бесплодие, являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ).

Первое успешное лечение бесплодия было осуществлено в естественном менструальном цикле у женщины с трубно-перитонеальным фактором при помощи ЭКО и ПЭ и закончившееся рождением живого ребенка [4].

Однако учитывая то, что при трансвагинальной пункции (ТВП) яичников в естественном цикле получают лишь одну яйцеклетку, ЭКО в естественном менструальном цикле считается недостаточно эффективным: от 7 до 21 % против 30–40% в стимулированных протоколах [цит. по 5]. Таким образом, контролируемая стимуляция суперовуляции в программах ВРТ – важнейший этап, определяющий успех лечения бесплодия. Оптимальный выбор гонадотропина, стартовой дозы для овариальной стимуляции в циклах ЭКО является немаловажной и актуальной задачей современной репродуктивной медицины.

Использование различных гонадотропинов для индукции суперовуляции позволило улучшить эффективность метода ЭКО и ПЭ в полость матки.

История применения гонадотропинов для индукции овуляции у женщин началась в 1930 г., когда Cole и Hart использовали для этой цели препараты животного происхождения и обнаружили, что экстракт сывотки жеребых кобыл (англ. pregnant mare serum gonadotrophin, PMSG) обладает гонадотропной активностью [цит. по 6].

Highlights

What is already known about this subject?

- Based on the recent meta-analyses, follitropin alfa biosimilars proved to exert efficacy and safety similar to the original follitropin alfa, however, a lack of comparative efficacy studies in real clinical practice is noted.

What are the new findings?

- All follicle-stimulating drugs (follitropin alfa, follitropin beta and follitropin alfa biosimilar) used in real-life clinical practice showed similar therapeutic efficacy in in vitro fertilization and embryo transfer programs.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- The new drug being a biosimilar follitropin alfa does not differ in clinical efficacy from other gonadotropins (exerting therapeutic equivalence). Therefore, they can be used for controlled superovulation induction in assisted reproductive technology (ART) programs.
- Because the follitropin alfa biosimilar is produced in the Russian Federation in a full cycle starting from the initial substance to the finished dosage form, no additional import-related financial and time costs are required. Therefore, its use in ART programs is more appropriate.

В 1949 г. итальянский химик P. Donini разработал новую технологию получения гликопротеинов из мочи женщин в постменопаузе, так как определил в ней высокие концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Позже появились данные о возможном риске загрязнения данных препаратов частицами вирусного и бактериального происхождения [1].

В 1958 г. был предложен новый метод получения гонадотропинов из гипофиза погибших людей [7]. Но уже с 1990 г. все препараты, сырьем для которых являлись трупные ткани человека и животных (человеческие гипофизарные гонадотропины и гормон роста), были запрещены во всем мире, что повлекло за собой необходимость создания нового класса гонадотропинов [1].

Появление новейших технологий производства рекомбинантных гонадотропинов можно считать революционным шагом в репродуктологии, так как они имеют ряд несомненных преимуществ: их производство не требует сбора мочи, продукт не содержит вирусных, белковых, а также углеводов и стероидных примесей, обладает высокой биохимической однородностью и состоит из наиболее активных фракций гормона, что может способствовать получению большего количества зрелых ооцитов в одном цикле стимуляции и, соответственно, эмбрионов высокого качества.

Цель: провести сравнительный анализ эффективности препаратов рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона в программах ЭКО и ПЭ.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено ретроспективное неинтервенционное (наблюдательное) анонимное когортное сравнительное исследование применения гонадотропинов в программах ЭКО и ПЭ.

С целью оценки эффективности гонадотропных препаратов в программах ЭКО и ПЭ с февраля по июнь 2020 г. в Клиническом госпитале Лапино группы компаний «Мать и Дитя» проведен ретроспективный анализ 75 амбулаторных карт пациенток, которые проходили лечение бесплодия методами ЭКО и ПЭ с использованием различных гонадотропинов для контролируемой стимуляции суперовуляции.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: возраст от 18 до 35 лет; различные факторы бесплодия (трубно-перитонеальный, мужской фактор, сочетанный фактор); концентрация антимюллерова гормона (АМГ) более 1 нг/мл; отсутствие патологии эндометрия.

Критерии исключения: возраст менее 18 и более 35 лет; тяжелый мужской фактор бесплодия (криптозооспермия); необходимость проведения предимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии и предимплантационного генетического тестирования на моногенные заболевания (ПГТ-а/ПГТ-м) полученных эмбрионов (по заключению генетика).

Популяция пациенток / Patient cohort

В зависимости от применяемого препарата все обследованные пациентки были ретроспективно распределены на 3 группы.

Группу 1 составили 25 пациенток, которые получали фоллитропин альфа (Гонал-Ф®, Merck, Германия), группу 2 – 25 пациенток, использовавших фоллитропин бета (Пурегон®, MSD, США), группу 3 – 25 пациенток, которым назначали биоаналог фоллитропина альфа (Примапур®, АйВиФарма, Россия).

Перед проведением ЭКО и ПЭ все супружеские пары были обследованы согласно Приказу Минздрава РФ №107н от 30.08.2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [8].

Стимуляция суперовуляции и перенос эмбриона / Superovulation stimulation and embryo transfer

В циклах ЭКО с целью овариальной стимуляции все пациентки получали рекомбинантные гонадотропины в ежедневной дозе 150 МЕ, начиная со 2–3-го дня менструального цикла после проведения ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза и наличия условий для начала стимуляции.

Мониторинг роста фолликулов проводили 1 раз в 3–4 дня. При достижении фолликулами диаметра 19–20 мм с целью финального дозревания яйцеклеток назначали триггер овуляции – хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) в однократной дозе 6–10 тыс. МЕ. Трансвагинальную пункцию выполняли через 36 ч после введения препарата ХГЧ.

Метод оплодотворения полученных ооцитов – ЭКО или интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ) определяли на основании исходов предшествующих циклов ЭКО пациенток, если таковые были, и параметров спермограммы партнера на день оплодотворения.

Какое количество эмбрионов использовать для переноса, решали индивидуально, учитывая анамнез пациенток и качество полученных эмбрионов. После ПЭ в полость матки всем пациенткам назначали поддержку лютеиновой фазы препаратами гестагенов в средних рекомендуемых дозировках. С целью диагностики беременности исследовали кровь на ХГЧ через 11 дней, а также проводили УЗИ органов малого таза через 20–25 дней после ПЭ. При визуализации плодного яйца в полости матки диагностировали клиническую беременность, при наличии сердцебиения у эмбриона – развивающуюся маточную беременность.

Этические аспекты / Ethical aspects

Все пациентки подписали согласие на использование персональных данных, для проведения анализа использовались обезличенные данные, содержащиеся в амбулаторных картах. Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, Бразилия, 2013 г.).

Статистический анализ / Statistical analysis

В работе применяли методы общей статистики и корреляционного анализа с использованием пакета прикладных программ Excel (Microsoft, США) и пакета программ SPSS Statistics (IBM, США). Для сравнения групп нормально распределенных количественных данных между собой использовали t-критерий Стьюдента. Рассчитывали среднее и стандартную ошибку среднего арифметического ($M \pm m$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Клинико-анамнестическая характеристика обследованных женщин / Clinical and anamnestic characteristics of women examined

С целью определения эффективности гонадотропинов в программах ЭКО и ПЭ в настоящем исследовании проведен сравнительный ретроспективный

анализ пациенток по различным параметрам. Известно, что возраст женщины оказывает существенное влияние на эффективность циклов ЭКО и ПЭ [5]. Также, согласно выводам К.В. Краснопольской (2013), у пациенток старше 38 лет эффективность программ ВРТ ниже вследствие сниженного овариального резерва и «бедного» ответа яичников на контролируемую стимуляцию [3]. Данное состояние сопровождается получением меньшего количества яйцеклеток при ТВП, а также их «низким качеством» [5]. Более того, в работе Е.Б. Рудаковой с соавт. описано, что у пациенток старше 38 лет, помимо снижения овариального резерва, происходит резкое ухудшение хромосомного «качества» ооцитов, что проявляется большим количеством эмбрионов с хромосомными поломками, не способными дать здоровую прогрессирующую беременность [9]. По данным литературы, возраст пациенток старше 38 лет – фактор, не поддающийся коррекции и оказывающий значительное отрицательное влияние на эффективность программ ЭКО и ПЭ вне зависимости от метода индукции суперовуляции [10].

Учитывая вышесказанное, в нашем исследовании для исключения отрицательного влияния возраста на оценку фолликулостимулирующей эффективности гонадотропинов все пациентки были в возрасте от 18 до 35 лет. Средний возраст пациенток, пролеченных фоллитропином альфа (группа 1), составил $31,1 \pm 5,5$ лет, фоллитропином бета (группа 2) – $30,2 \pm 4,6$ лет, биоаналогом фоллитропина альфа (группа 3) – $31,5 \pm 2,7$ лет. Статистически значимые различия между сравниваемыми группами отсутствовали ($p > 0,05$).

Известно, что на наступление беременности и ее вынашивание могут оказывать влияние экстрагенитальные и гинекологические заболевания. При анализе анамнеза пациенток не выявлено тяжелых соматических, в том числе аутоиммунных заболеваний, требующих постоянного применения лекарственных препаратов. Частота встречаемости экстрагенитальной патологии соответствовала общепопуляционным значениям (табл. 1).

При анализе данных гинекологической заболеваемости выявляли миому матки, гиперпластические процессы эндометрия, хронический эндометрит (табл. 2). В группе 1 миома матки встречалась у 5 (20,0 %), в группе 2 – у 7 (28,0 %), в группе 3 – у 4 (16,0 %) женщин. Следует отметить, что частота встречаемости миомы матки была незначительно выше в группе 2, не отличаясь тем не менее от общепопуляционных значений, что в свою очередь является прогностически незначимым для эффективности программ ЭКО и ПЭ, так как размеры миоматозных узлов у всех пациенток, вошедших в исследование, не превышали диаметра 45 мм, не деформировали полость матки и не оказывали негативного влияния на наступление беременности.

Гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе встречались у 2 (8,0 %) пациенток в группах 1 и 3 и у 3 (12,0 %) пациенток в группе 2.

Хронический эндометрит, к которому относили лейкоцитарную инфильтрацию стромы, выявленную в первую фазу менструального цикла, фиброз стромы, положительный маркер CD-138, верифицировали при помощи пайпель-биопсии эндометрия, показанием для проведения которой было нарушение кровотоков в сосудах матки по данным доплерометрии. Диагноз был поставлен у 3 (12,0 %) пациенток в группе 1, у 5 (20,0 %) в группе 2 и у 4 (16,0 %) в группе 3.

Все пациентки, у которых был гистологически верифицирован хронический эндометрит, в зависимости от морфологической картины проходили необходимое лечение, к которому относится антибактериальная терапия, физиолечение (электроимпульсная терапия, интерференцтерапия, магнитотерапия).

Гормональный статус / Hormonal state

Известно, что при нарушении гормонального статуса в репродуктивной системе женщин положительные исходы ЭКО наблюдались в значительно меньшей степени (15–35 %) [11].

Анализируя гормональный статус обследованных пациенток, следует отметить, что нарушение выработки гормонов щитовидной железы, пролактина отмечалось у пациенток всех трех групп с частотой, не превышающей популяционные значения. Нарушений выработки других гормонов (половых, гонадотропинов) у пациенток, вошедших в исследование, выявлено не было. Все пациентки, которым была необходима коррекция гормонального профиля, проходили лечение совместно с врачами-эндокринологами в Клиническом госпитале Лапино (ГК «Мать и Дитя»).

Уровень АМГ в сыворотке крови является единственным маркером овариального запаса и фактором, определяющим эффективность ЭКО и ПЭ. Концентрация АМГ менее 1,2 нг/мл в сыворотке крови, определяемая перед началом программы ЭКО, считается предиктором «бедного» овариального ответа [5, 12].

С целью оценки эффективности гонадотропинов в программах ВРТ, вне зависимости от овариального резерва, в наше исследование включены пациентки с уровнем АМГ не ниже 1 нг/мл (табл. 3).

Как следует из данных таблицы 3, средний уровень АМГ по группам статистически не различался ($p > 0,05$).

Анализ причин бесплодия / Analyzing infertility causes

При анализе анамнеза пациенток с бесплодием отмечено, что частота первичного и вторичного бесплодия у пациенток не различалась по группам. Первичное бесплодие наблюдалось у 47,3 %, вторичное – у 52,7 %.

Оценивая паритет обследованных пациенток, выявлено, что частота самопроизвольных/артифициальных

Таблица 1. Экстрагенитальная патология в группах пациенток.

Table 1. Extragenital pathology in patient groups.

Группа Group	Группа 1 Group 1 (n = 25) n (%)	Группа 2 Group 2 (n = 25) n (%)	Группа 3 Group 3 (n = 25) n (%)	В популяции In population %	p
Экстрагенитальная патология Extragenital pathology					
Заболевания желудочно-кишечного тракта Diseases of the gastrointestinal tract	3 (12,0)	3 (12,0)	2 (8,0)	8,0–16,0	p > 0,05
Воспалительные заболевания мочевыделительной системы Inflammatory diseases of the urinary system	2 (8,0)	2 (8,0)	2 (8,0)	10,0–20,0	p > 0,05
Заболевания сердечно-сосудистой системы Diseases of the cardiovascular system	2 (8,0)	4 (16,0)	3 (12,0)	8,0–16,0	p > 0,05
Заболевания дыхательной системы Respiratory system diseases	3 (12,0)	2 (8,0)	3 (12,0)	8,0–10,0	p > 0,05
Заболевания щитовидной железы Thyroid diseases	3 (12,0)	5 (20,0)	4 (16,0)	20,0	p > 0,05

Примечание: p – статистические различия по сравнению с общепопуляционными значениями.

Note: p – significant difference compared to general population.

Таблица 2. Гинекологическая заболеваемость в группах пациенток.

Table 2. Gynecological morbidity in patient groups.

Группа Group	Группа 1 Group 1 (n = 25) n (%)	Группа 2 Group 2 (n = 25) n (%)	Группа 3 Group 3 (n = 25) n (%)	В популяции In population %	p
Гинекологическая патология Gynecological pathology					
Эктопия шейки матки Ectopic cervical	3 (12,0)	5 (20,0)	4 (16,0)	15–20	p > 0,05
Эндометриоз Endometriosis	5 (20,0)	5 (20,0)	4 (16,0)	10–30	p > 0,05
Хронический сальпингоофорит Chronic salpingoophoritis	3 (12,0)	2 (8,0)	4 (16,0)	8–20	p > 0,05
Миома матки Uterine fibroids	5 (20,0)	7 (28,0)	4 (16,0)	25–30	p > 0,05
Гиперпластические процессы эндометрия Endometrial hyperplastic processes	2 (8,0)	3 (12,0)	2 (8,0)	5–20	p > 0,05
Хронический эндометрит Chronic endometritis	3 (12,0)	5 (20,0)	4 (16,0)	8–27	p > 0,05

Примечание: p – статистические различия по сравнению с общепопуляционными значениями.

Note: p – significant difference compared to general population.

Таблица 3. Уровень антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови пациенток.

Table 3. The level of anti-Müllerian hormone (AMH) in patient blood serum.

Группа Group	Группа 1 Group 1 (n = 25) M ± m	Группа 2 Group 2 (n = 25) M ± m	Группа 3 Group 3 (n = 25) M ± m	p
Уровень АМГ, нг/мл AMH level, ng/ml	5,09 ± 0,87	3,28 ± 0,35	5,0 ± 0,58	p ₁₋₂ = 0,059 p ₂₋₃ = 0,931 p ₃₋₁ = 0,514

Примечание: p – статистические различия между группами.

Note: p – significant inter-group difference.

абортов в анамнезе была незначительна и статистически незначимо выше в группе 2; частота родов живым плодом была несущественно выше в группе 3 ($p > 0,05$).

Согласно отчету Управления по оплодотворению и эмбриологии человека (Human Fertilisation and Embryology Administration, HFEA) Европейского центра репродукции и эмбриологии, показатель рождения живого ребенка в каждом цикле ЭКО составляет при трубном факторе бесплодия – 13,3 %, при эндометриозе – 15,0 %, при бесплодии неясного генеза – 15,9 %, при мужском факторе бесплодия – 19,6 % [13]. Статистический анализ причин бесплодия у пар представлен в **таблице 4**. Согласно представленным данным и анализу факторов бесплодия у обследованных пар, можно отметить, что бесплодие сочетанного характера, изолированное мужское и женское бесплодие встречались в каждой группе с одинаковой частотой.

Таким образом, не выявлено статистически значимых различий пациенток в группах по возрасту, состоянию овариального резерва, экстрагенитальной и гинекологической патологии, а также паритету.

Анализ эффективности используемых гонадотропинов / Analyzing efficacy of gonadotropin use

Учитывая, что все пациентки были сопоставимы по возрасту и овариальному резерву, среднее суммарное количество гонадотропинов, используемых для индукции суперовуляции, в трех группах не различалось и составило в среднем 1500 ± 300 –400 МЕ.

Отсутствие клинических различий у пациенток в программах ЭКО и ПЭ в трех группах позволяли сделать акцент именно на сравнении эффективности используемых для овариальной стимуляции гонадотропинов, исключая влияние на наступление беременности других факторов. С этой целью проводился анализ основных показателей эффективности циклов ЭКО и ПЭ (**табл. 5**).

Одним из факторов, оказывающим влияние на эффективность программ ЭКО и ПЭ, является количество полученных ооцитов при ТВП яичников.

ВОЗ, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration, FDA), Европейское агентство по лекарственным средствам (англ. European Medicines Agency, EMA), Министерства здравоохранения различных стран предлагали свои критерии, на основании которых биоаналог любого фоллитропина можно считать терапевтически эквивалентным [14]. Терапевтическая эквивалентность – это аналогичные оригинальному препарату эффективность и безопасность у препарата биоаналога.

Доказано, что терапевтическая эквивалентность препаратов во всех трех группах соответствует как российским, так и международным стандартам. Порог эквивалентности сравниваемых гонадотропинов был выбран на основании данных уже существующих международных исследований по эффективности терапии при ВРТ с участием женщин с нормальным овариальным резервом, в циклах с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и стартовой дозой ФСГ, равной 150 МЕ [7, 15–18]. Минимальное количество ооцитов было получено в группе 2, однако это не являлось статистически значимым по сравнению с группами 1 и 3 (**табл. 5**).

Успех имплантации напрямую зависит от качества переносимых эмбрионов и состояния эндометрия. Для оценки потенциала эмбрионов к имплантации проанализировали их количество и качество (**табл. 5**). Максимальное количество эмбрионов на 5-е сутки, в том числе и эмбрионов «высокого качества» (бластоциста категории не ниже 3 BB), было в группе 3 (Примапур®), а наименьшее – в группе 2 (Пурегон®).

Процент наступления клинической беременности оценивали не ранее, чем на 5-й неделе после переноса эмбриона. В группе пациенток, использовавших

Таблица 4. Факторы бесплодия обследованных пациенток.

Table 4. Infertility factors in patients examined.

Факторы бесплодия Infertility factors	Группа Group	Группа 1 Group 1 (n = 25) n (%)	Группа 2 Group 2 (n = 25) n (%)	Группа 3 Group 3 (n = 25) n (%)	В популяции In population %	p
Трубно-перитонеальный фактор Tubal-peritoneal factor		7 (28,0)	8 (32,0)	8 (32,0)	24,0–32,0	$p > 0,05$
Мужской фактор Male factor		8 (32,0)	10 (40,0)	7 (28,0)	28,0–36,0	$p > 0,05$
Сочетание факторов (трубно-перитонеальный + мужской факторы) Combined factors (tubal-peritoneal + male factors)		10 (40,0)	6 (24,0)	10 (40,0)	24,0–32,0	$p > 0,05$

Примечание: p – статистические различия по сравнению с общепопуляционными значениями.

Note: p – significant difference compared to general population.

Таблица 5. Основные показатели эффективности программ экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона с применением различных гонадотропинов.**Table 5.** Major efficacy parameters in in vitro fertilization and embryo transfer protocols assisted with various gonadotropins.

Группа Group	Группа 1 Group 1 (n = 25)	Группа 2 Group 2 (n = 25)	Группа 3 Group 3 (n = 25)	p
Количество полученных яйцеклеток, M ± m Number of oocytes obtained, M ± m	9,2 ± 1,1	8,00 ± 0,91	11,01 ± 1,36	p ₁₋₂ = 0,400 p ₂₋₃ = 0,285 p ₃₋₁ = 0,065
Количество зрелых яйцеклеток, M ± m Number of mature oocytes, M ± m	4,00 ± 1,01	5,00 ± 0,55	6,00 ± 1,06	p ₁₋₂ = 0,388 p ₂₋₃ = 0,178 p ₃₋₁ = 0,406
Количество полученных эмбрионов, M ± m Number of embryos obtained, M ± m	3,44 ± 0,56	2,76 ± 0,37	4,24 ± 0,52	p ₁₋₂ = 0,316 p ₂₋₃ = 0,024 p ₃₋₁ = 0,300
Количество эмбрионов высокого качества, M ± m Number of high quality embryos, M ± m	2,00 ± 0,54	2,00 ± 0,30	3,00 ± 0,45	p ₁₋₂ = 1,000 p ₂₋₃ = 0,161 p ₃₋₁ = 0,070
Клиническая беременность, % Clinical pregnancy, %	48,0	44,0	44,0	p > 0,05
Take Home Baby, %	52,0	60,0	64,0	p > 0,05

Примечание: p – статистические различия между группами; выделены значимые различия.

Note: p – significant inter-group differences are highlighted in bold.

Примапур®, частота наступления клинической беременности составила 44,0 %, в группе использовавших Гонал-ф® – 48,0 %, а в группе использовавших Пурегон® – 44,0 %, что не являлось статистически значимым различием между группами (p > 0,05).

В США впервые отметили, что следует внедрить новые критерии оценки эффективности программ ВРТ, поскольку результатом должен считаться родившийся ребенок, а не беременность, шанс наступления которой в последнее время значительно вырос. В клиниках, специализирующихся на ЭКО, стали вводить новые критерии оценки эффективности программ. Таким критерием оценки стал показатель «Take Home Baby», т. е. количество здоровых детей, выписанных домой. Показатель «Take Home Baby» рассчитывается как отношение числа родов с рождением детей, выживших более 27 дней, к числу процедур переноса эмбрионов [19]. В нашем исследовании при оценке частоты живорождения статистически значимых различий между группами выявлено не было. Показатель рождения живого ребенка был незначительно выше в группе пациенток, получавших биоаналог фоллитропина альфа (64,0 %) (табл. 5).

Учитывая что биоаналог фоллитропина альфа производится в РФ по полному циклу от субстанции до готовой лекарственной формы, не требуется дополнительных расходов на его транспортировку и ввоз на территорию РФ, его использование будет являться экономически более целесообразным и минимизировать риски, связанные с возможным нарушением логистических цепочек. Недавнее клинико-экономи-

ческое исследование, включившее анализ минимизации затрат и анализ влияния на бюджет, показало, что использование фоллитропина альфа при проведении овариальной стимуляции в популяции женщин с бедным овариальным ответом приводит к экономии бюджетных средств [20].

Ограничения исследования / Study limitations

Малая выборка пациентов обусловлена ограничениями оказания плановой медицинской помощи населению в связи с ростом заболеваемости COVID-19 в стране в период выполнения данной работы, в связи с чем необходимы более масштабные исследования в условиях реальной клинической практики.

Заключение / Conclusion

В ходе проведенного исследования выявлено, что все используемые в реальной клинической практике фолликулостимулирующие препараты, содержащие фоллитропин альфа, фоллитропин бета и биоаналог фоллитропина альфа, обладали одинаковой терапевтической эффективностью в программах ЭКО и ПЭ.

Новый гонадотропный препарат, созданный в России, являющийся биоаналогом фоллитропина альфа, не отличался по показателям клинической эффективности от других известных оригинальных гонадотропинов и может использоваться для овариальной стимуляции в программах ВРТ, при этом суммарная доза введенного препарата на цикл лечения не отличалась от других сравниваемых гонадотропинов.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 15.03.2022. В доработанном виде: 10.05.2022.	Received: 15.03.2022. Revision received: 10.05.2022.
Принята к печати: 12.05.2022. Опубликовано: 30.06.2022.	Accepted: 12.05.2022. Published: 30.06.2022.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внести равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Благодарности	Acknowledgements
Выражаем благодарность врачам, принявшим участие в сравнительном анализе использования различных гонадотропинов в программах ЭКО и ПЭ, Д.П. Камиловой, А.А. Мискун.	We are grateful to thank the doctors D.P. Kamilova, A.A. Miskun who participated in the comparative analysis of the use of various gonadotropins in the programs of in vitro fertilization and embryo transfer.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Не требуется.	Not required.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, представленные в этой статье, будут доступны после деидентификации (текст, таблицы, рисунки и приложения) по запросу спустя 3 мес и до 2 лет после публикации статьи. Для этого будет необходимо предоставить обоснование для осуществления метаанализа индивидуальных данных участников. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик khetagurovadi13@mail.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The data on individual participants that are the basis of the results, the research Protocol, the statistical analysis plan, and the principles of analysis presented in this article will be available after de-identification (text, tables, figures, and appendices) on request 3 months and up to 2 years after the publication of the article. To do this, it will be necessary to provide a justification for conducting a meta-analysis of individual data of participants. Offers must be sent to the mailbox khetagurovadi13@mail.ru. To get access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Чеботникова Т.В. Гонадотропины: история создания. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2008;(1-2):78-9.
- Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 211 с.
- Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Диагностика и терапевтические программы с использованием методов восстановления естественной фертильности и вспомогательных репродуктивных технологий. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2013. 376 с.
- Gianaroli L., Geraedts J., Veiga A., Simon B. The 'father of IVF' and a founding father of ESHRE. *Hum Reprod*. 2010;25(12):2933-5. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq331>.
- Касьянова Г.В., Курцер М.А., Лебедева Е.Г., Младова Е.С. Экстракорпоральное оплодотворение в естественном цикле: за и против. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013;12(4):10-16.
- Назаренко Т.А., Краснопольская К.В. «Бедный ответ». М.: МЕДпресс-информ, 2012. 75 с.
- Marci R., Caserta D., Lisi F. et al. In vitro fertilization stimulation protocol for normal responder patients. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(2):109-12. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.712002>.
- Приказ Минздрава РФ №107н от 30.08.2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». М., 2012. 61 с. Режим доступа: https://arhgbk6.ru/media/2019/07/19/1260979371/Prikaz_Minzdrava_Rossii_N_107n_o_poryadke_ispol_zovaniya_VRT.pdf.
- Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю., Стрижова Т.В. и др. Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифакторная проблема клинической репродуктологии. *Медицинский Совет*. 2015;(9):84-91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-9-84-91>.
- Кулаков И.И., Леонов Б.В., Кузьмичев Л.Н., Смольникова В.Ю. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. М.: МИА, 2005. 592 с.
- Аншина М.Б., Исакова Э.В., Калинина Е.А. и др. Синдром гиперстимуляции яичников. Клинические рекомендации. *Проблемы репродукции*. 2013;19(2):8-14.
- Hamdine O., Eijkemans M.J., Lentjes E.W. et al. Ovarian response prediction in GnRH antagonist treatment for IVF using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod*. 2015;30(1):170-8. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu266>.
- The Human Fertilization and Embryology Authority (HFEA) of Great Britain Faces Expanding Storage Time for Cryopreserved Human Embryos. Available at: <http://hdl.handle.net/10822/890699>.
- Guidance for Industry Bioequivalence Recommendations for Specific Products. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). June 2010. 7 p. Available at: <https://www.fda.gov/media/71401/download>.
- Strowitzki T., Kuczynski W., Mueller A., Bias P. Safety and efficacy of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) for up to 3 cycles in infertile women using assisted reproductive technology: a phase 3 open-label follow-up to Main Study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):31. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0164-y>.
- Rombauts L. Is there a recommended maximum starting dose of FSH in IVF? *J Assist Reprod Genet*. 2007;24(8):343-9. <https://doi.org/10.1007/s10815-007-9134-9>.
- Rettenbacher M., Andersen A.N., GarciaVelasco J.A. et al. A multi-centre phase 3 study comparing efficacy and safety of Bemfol® versus Gonaf® in women undergoing ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(5):504-13. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.01.005>.
- Камилова Д.П., Овчинникова М.М., Абляева Э.Ш. и др. Эффектив-

ность применения биоаналогового фоллитропина альфа в реальной клинической практике: результаты наблюдательного исследования «ФОЛЛИТРОПИН». *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(1):5–21. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.212>.

19. Квашнина Е.В., Аскеров Р.А., Маясина Е.Н. Take-home baby – критерий оценки качества технологии ЭКО, оценка группы

беременных женщин. *Проблемы репродукции*. 2012;18(2):68–71.

20. Перова К.А., Щуров Д.Г., Блинов Д.В. и др. Фармакоэкономический анализ применения фоллитропина альфа при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022;15(1):40–50. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.129>.

References:

- Chebotnikova T.V. Gonadotropiny: istoriya sozdaniya. [Gonadotropiny: istoriya sozdaniya]. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2008;(1–2):78–9. (In Russ.).
- Nazarenko T.A., Mishieva N.G. Infertility and age: ways to solve the problem. [Besplodie i vozrast: puti resheniya problemy]. *Moscow: MEDpress-inform*, 2014. 211 p. (In Russ.).
- Krasnopol'skaya K.V., Nazarenko T.A. Clinical aspects of the infertility treatment in marriage. Diagnosis and therapeutic programs using methods for restoring natural fertility and assisted reproductive technologies: a guide. [Klinicheskie aspekty lecheniya besplodiya v brake. Diagnostika i terapevicheskie programmy s ispol'zovaniem metodov vosstanovleniya estestvennoj fertilit'nosti i vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologij]. *Moscow: GEOTAR-Media*, 2013. 376 p. (In Russ.).
- Gianaroli L., Geraedts J., Veiga A., Simon B. The 'father of IVF' and a founding father of ESHRE. *Hum Reprod*. 2010;25(12):2933–5. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq331>.
- Kasyanova G.V., Kurtser M.A., Lebedeva E.G., Mladova E.S. Natural cycle in vitro fertilization: pro and contra. [Ekstrakorporal'noe oplodotvorenje v estestvennom cikle: za i protiv]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2013;12(4):10–16. (In Russ.).
- Nazarenko T.A., Krasnopol'skaya K.V. "Poor response". [«Bednyj otvet»]. *Moscow: MEDpress-inform*, 2012. 75 p. (In Russ.).
- Marci R., Caserta D., Lisi F. et al. In vitro fertilization stimulation protocol for normal responder patients. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(2):109–12. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.712002>.
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 107n dated August 30, 2012 "On the procedure for using assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions on their use". *Moscow*, 2012. 61 p. (In Russ.). Available at: https://arhgb6.ru/media/2019/07/19/1260979371/Prikaz_Minzdrava_Rossii_N_107n_o_poryadke_ispol'zovaniya_VRT.pdf.
- Rudakova E.B., Zamakhovskaya L.Y., Strizhova T.V. et al. Outcomes of in vitro fertilization as a multifactorial clinical problem or reproductive medicine. *Meditsinskiy sovet*. 2015;(9):84–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-9-84-91>.
- Kulakov I.I., Leonov B.V., Kuzmichev L.N., Smolnikova V.Yu. Treatment of female and male infertility. Assisted reproductive technologies. [Lechenie zhenskogo i muzhskogo besplodiya. Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii]. *Moscow: MA*, 2005. 592 p. (In Russ.).
- Anshina M.B., Isakova E.V., Kalinina E.A. et al. Ovarian hyperstimulation syndrome. Clinical guidelines. [Sindrom giperstimulyatsii yaichnikov. Klinicheskie rekomendacii]. *Problemy reprodukcii*. 2013;19(2):8–14. (In Russ.).
- Hamdine O., Eijkemans M.J., Lentjes E.W. et al. Ovarian response prediction in GnRH antagonist treatment for IVF using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod*. 2015;30(1):170–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu266>.
- The Human Fertilization and Embryology Authority (HFEA) of Great Britain Faces Expanding Storage Time for Cryopreserved Human Embryos. Available at: <http://hdl.handle.net/10822/890699>.
- Guidance for Industry Bioequivalence Recommendations for Specific Products. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). June 2010. 7 p. Available at: <https://www.fda.gov/media/71401/download>.
- Strowitzki T., Kuczynski W., Mueller A., Bias P. Safety and efficacy of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) for up to 3 cycles in infertile women using assisted reproductive technology: a phase 3 open-label follow-up to Main Study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):31. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0164-y>.
- Rombauts L. Is there a recommended maximum starting dose of FSH in IVF? *J Assist Reprod Genet*. 2007;24(8):343–9. <https://doi.org/10.1007/s10815-007-9134-9>.
- Rettenbacher M., Andersen A.N., GarciaVelasco J.A. et al. A multi-centre phase 3 study comparing efficacy and safety of Bemfola® versus Gonal-f® in women undergoing ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(5):504–13. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.01.005>.
- Kamilova D.P., Ovchinnikova M.M., Ablyayeva E.Sh. et al. An observational study «FOLLITROPIN» comparing the efficacy of follitropin alpha biosimilar: the real-world data. [Effektivnost' primeneniya bioanalogovogo follitropina al'fa v real'noj klinicheskoy praktike: rezul'taty nablyudatel'nogo issledovaniya «FOLLITROPIN»]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(1):5–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.212>.
- Kvashnina E.V., Askerov R.A., Maisina E.N. Take-home baby rate as a criteria of IVF quality. The analysis of pregnant women. [Take-home baby – kriterij ocenki kachestva tekhnologii EKO, ocenka gruppy beremennykh zhenshchin]. *Problemy reprodukcii*. 2012;18(2):68–71. (In Russ.).
- Perova K.A., Shchurov D.G., Blinov D.V. et al. Pharmacoeconomic analysis of the application of follitropin alfa in combination with assisted reproductive technologies. [Farmakoeconomicheskij analiz primeneniya follitropina al'fa pri ispol'zovanii vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologij]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022;15(1):4050. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.129>.

Сведения об авторах:

Курцер Марк Аркадьевич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0175-1968>.

Касьянова Галина Викторовна – врач-репродуктолог, Клинический госпиталь Лапино, Группа компаний «Мать и дитя», Московская область, Россия.

Овчинникова Мария Михайловна – врач акушер-гинеколог, репродуктолог, Клинический госпиталь Лапино, Группа компаний «Мать и дитя», Московская область, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>.

Хетагурова Диана Таймуразовна – аспирант ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. E-mail: khetagurovadi13@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9972-5287>.

About the authors:

Mark A. Kurtser – MD, Dr Sci Med, Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0175-1968>.

Galina V. Kasyanova – MD, Reproductologist, Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child», Moscow region, Russia.

Maria M. Ovchinnikova – MD, Obstetrician-Gynecologist, Reproductologist, Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child», Moscow region, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>.

Diana T. Khetagurova – MD, Postgraduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. E-mail: khetagurovadi13@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9972-5287>.