



<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.699>

Роль активности лютеинизирующего гормона в контролируемой стимуляции яичников при вспомогательных репродуктивных технологиях

О.А. Чуприна¹, Ф.Р. Рахматуллин³, Л.И. Печеник², Т.Ф. Немеровская², Р.М. Айдинова²,
В.Н. Меркулова², В.В. Гузий², Е.П. Шульга², А.Р. Галина³, Э.Ф. Гареева³, Е.И. Рогова⁴,
А.М. Кебедова⁵, Д.А. Огурлиев⁶, Г.С. Дресвянкин⁷

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации;

Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации;

Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, д. 29;

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3;

⁴ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»;
Россия, 295007 Симферополь, проспект академика Вернадского, д. 4;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, д. 1;

⁶ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации; Россия, 367005 Махачкала, площадь Ленина, д. 1;

⁷ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Для контактов: Оксана Александровна Чуприна, e-mail: oksachuprina@yandex.ru

Резюме

Активность лютеинизирующего гормона (ЛГ) играет ключевую роль в регуляции фолликулогенеза, овуляции и лютеинизации, определяя эффективность протоколов

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

контролируемой стимуляции яичников (КСЯ) при вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ). ЛГ обеспечивает синтез андрогенов в тека-клетках, которые служат субстратом для образования эстрогенов в клетках гранулы под действием фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а также регулирует экспрессию рецепторов, мейотическое созревание ооцита и формирование лютеиновой фазы. Современные исследования показывают, что сбалансированное сочетание активности ФСГ и ЛГ необходимо для оптимального роста фолликулов и полноценного созревания яйцеклеток. Дефицит ЛГ приводит к снижению уровня эстрадиола, нарушению стероидогенеза и ухудшению показателей оплодотворения. Добавление препаратов с активностью ЛГ повышает эффективность лечения у женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом, сниженным овариальным резервом, гипореактивностью яичников, а также у пациенток старшего репродуктивного возраста и при применении антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Использование человеческого менопаузального гонадотропина и его высокоочищенной формы, а также рекомбинантного ЛГ способствует улучшению гормонального профиля, повышению качества ооцитов и эмбрионов, а также снижению риска синдрома гиперстимуляции яичников. Включение активности ЛГ в схемы КСЯ обеспечивает более физиологичное созревание фолликулов и сбалансированный стероидный ответ. Оптимизация дозировки и сроков введения ЛГ, а также персонализация терапии с учетом возраста, овариального резерва и генетических особенностей пациентки позволяют повысить эффективность ВРТ, улучшить исходы лечения и обеспечить более безопасный и предсказуемый репродуктивный результат.

Ключевые слова: лютеинизирующий гормон, ЛГ, активность ЛГ, контролируемая стимуляция яичников, КСЯ, вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ, человеческий менопаузальный гонадотропин, рекомбинантный ЛГ, фолликулогенез, овариальный резерв, гипореактивность яичников, стероидогенез

Для цитирования: Чуприна О.А., Рахматуллин Ф.Р., Печеник Л.И., Немеровская Т.Ф., Айдинова Р.М., Меркулова В.Н., Гузий В.В., Шульга Е.П., Галина А.Р., Гареева Э.Ф., Рогова Е.И., Кебедова А.М., Огурлиев Д.А., Дресвянкин Г.С. Роль активности лютеинизирующего гормона в контролируемой стимуляции яичников при вспомогательных репродуктивных технологиях. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2026;[принятая рукопись]. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.699>.

The role of luteinizing hormone activity in controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technologies

Oksana A. Chuprina¹, Fanis R. Rakhmatullin³, Lira I. Pechenik², Tatiana F. Nemerovskaia²,

Radima M. Aidinova², Victoria N. Merkulova², Varvara V. Guzii², Elizaveta P. Shulga²,
Adelina R. Galina³, Elvina F. Gareeva³, Ekaterina I. Rogova⁴, Aida M. Kebedova⁵,
Dalgat A. Ogurliiev⁶, Grigory S. Dresvyankin⁷

¹Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
4 Mitrofana Sedina Str., Krasnodar 350063, Russia;

²Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
29 Nahichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia;

³Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
3 Lenin Str., Ufa 450008, Russia;

⁴Vernadsky Crimean Federal University;
4 Academician Vernadsky Avenue, Simferopol 295007, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian
Federation; 1 Ostrovityanova Str., Moscow 117513, Russia;

⁶Dagestan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
1 Lenin Square, Makhachkala, 367005 Russia;

⁷Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
3 Repina Str., Ekaterinburg 620028, Russia

Corresponding author: *Oksana A. Chuprina, e-mail: oksachuprina@yandex.ru*

Abstract

Luteinizing hormone (LH) activity plays a key role in regulating folliculogenesis, ovulation, and luteinization by determining the effectiveness of controlled ovarian stimulation (COS) protocols in assisted reproductive technologies (ART). LH stimulates androgen synthesis in theca cells serving as a platform for estrogen production in granulosa cells driven by follicle-stimulating hormone (FSH), and regulates receptor expression, oocyte meiotic maturation, and luteal phase formation. Current evidence indicates that a balanced combination of FSH and LH activity is essential for optimal follicular growth and full oocyte maturation. LH deficiency leads to decreased estradiol production, impaired steroidogenesis, and reduced fertilization outcomes. The addition of active LH-containing supplements improves treatment efficacy in women with hypogonadotropic hypogonadism, diminished ovarian reserve, ovarian hyporesponsiveness, as well as in older reproductive-age patients and those undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols. The use of human menopausal gonadotropin and its highly purified form, as well as recombinant LH, enhances hormonal balance, improves oocyte and embryo quality, and reduces the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. Incorporation of LH activity into COS regimens supports more physiological follicular maturation and a balanced steroid response. Optimization of LH dosing and timing, along with personalized therapy based on patient age, ovarian reserve, and genetic

characteristics, increases ART efficacy, improves treatment outcomes, and ensures a safer and more predictable reproductive result.

Keywords: luteinizing hormone, LH, LH activity, controlled ovarian stimulation, assisted reproductive technologies, human menopausal gonadotropin, recombinant LH, folliculogenesis, ovarian reserve, ovarian hyporesponsiveness, steroidogenesis

For citation: Chuprina O.A., Rakhmatullin F.R., Pechenik L.I., Nemerovskaia T.F., Aidinova R.M., Merkulova V.N., Guzii V.V., Shulga E.P., Galina A.R., Gareeva E.F., Rogova E.I., Kebedova A.M., Ogurliev D.A., Dresvyankin G.S. The role of luteinizing hormone activity in controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technologies. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2026;[accepted manuscript]. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.699>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject?
Лютеинизирующий гормон (ЛГ) необходим для полноценного стероидогенеза и созревания фолликулов, обеспечивая синтез андрогенов в тека-клетках и завершающие этапы мейотического созревания ооцита при контролируемой стимуляции яичников.	Luteinizing hormone (LH) is essential for steroidogenesis and oocyte maturation, supporting androgen synthesis in theca cells and completing meiotic maturation during controlled ovarian stimulation.
Недостаток ЛГ во время стимуляции ассоциирован со снижением уровня эстрадиола, ухудшением качества ооцитов и эмбрионов, а также более низкой частотой имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий.	Insufficient LH activity during stimulation reduces estradiol production, compromises oocyte and embryo quality and is linked to lower implantation rates in assisted reproductive technologies.
Высокоочищенный менопаузальный гонадотропин и рекомбинантный ЛГ демонстрируют сопоставимую эффективность, однако их клиническое действие зависит от возраста пациентки, овариального резерва и индивидуальной чувствительности рецепторов гонадотропинов.	Highly purified human menopausal gonadotropin and recombinant LH show similar efficacy, but clinical outcomes vary with patient age, ovarian reserve, and individual gonadotropin receptors responsiveness.
Что нового дает статья?	What are the new findings?
Статья систематизирует современные данные о дифференцированной сигнализации рецептора ЛГ/хорионического гонадотропина (LHCGR) и роли ЛГ на ранних стадиях фолликулогенеза, что позволяет по-новому интерпретировать механизм формирования доминантного фолликула.	The review integrates new evidence on LH/choriogonadotropin receptor (LHCGR) signaling and early LH involvement in folliculogenesis, refining understanding of dominant follicle formation.
Представлен анализ эффективности добавления ЛГ у ключевых групп пациенток: при гипореактивности яичников, низком овариальном резерве и у женщин старшего репродуктивного возраста, с акцентом на влияние на живорождение.	The article evaluates LH supplementation in hyporesponsive patients, diminished reserve, and advanced reproductive age, emphasizing its impact on live-birth outcomes.
Показана клиническая значимость фармакогенетических вариантов рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR) и LHCGR, определяющих индивидуальную	The review highlights pharmacogenetic variants of follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) and LHCGR that influence patient-based LH sensitivity and support individualized stimulation strategies.

чувствительность к ЛГ и необходимость персонализированного подбора схем стимуляции.	
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?
Персонализированное включение ЛГ-содержащих препаратов в протоколы контролируемой стимуляции яичников (КСЯ) может повысить эффективность вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) у пациенток с низким овариальным резервом и гипореактивностью, улучшив качество ооцитов, эмбрионов и частоту живорождений.	Personalized LH-containing drugs in controlled ovarian stimulation (COS) protocols may improve effectiveness of assisted reproductive technologies (ART) outcomes in women with diminished reserve or hyporesponse by enhancing oocyte quality and live-birth rates.
Использование ЛГ у женщин старшего репродуктивного возраста способно частично компенсировать возрастное снижение андрогенового субстрата, улучшая гормональный профиль и увеличивая вероятность имплантации.	LH use in older women of reproductive age may partially compensate for age-related declines in androgen production, improving hormonal balance and implantation rates.
Применение ЛГ-содержащих препаратов в протоколах стимуляции может снизить риск синдрома гиперстимуляции яичников за счет более физиологичного характера фолликулярного роста и сбалансированного стероидогенеза.	Using LH-containing drugs in stimulation protocols may reduce ovarian hyperstimulation risk by promoting more physiological follicular growth and balanced steroidogenesis.

Введение / Introduction

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) существенно изменили подход к лечению бесплодия, обеспечив возможность восстановления фертильности для миллионов пар [1]. Эффективность программ ВРТ во многом определяется оптимизацией контролируемой стимуляции яичников (КСЯ), которая влияет на количество и качество ооцитов, частоту оплодотворения и вероятность наступления клинической беременности [2].

Ключевую роль в КСЯ играют гонадотропины – фолликулостимулирующий (ФСГ), лютеинизирующий (ЛГ) и хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). ФСГ и ЛГ синтезируются аденогипофизом под контролем гонадотропин-рилизинг-гормона [3]. ФСГ стимулирует рост фолликулов, тогда как ЛГ обеспечивает стероидогенез, финальное созревание ооцитов и овуляцию [4, 5]. ХГЧ, будучи структурно сходным с ЛГ, используется для имитации овуляторного пика за счет выраженного лютеотропного действия [6].

Современные данные расширяют классическое понимание роли ЛГ: установлено, что он участвует в регуляции ранних этапов фолликулогенеза, отборе доминантного фолликула, формировании эндометриальной рецептивности и влияет на качество ооцитов [7, 8]. Эти наблюдения усилили интерес к персонализированному применению ЛГ в схемах КСЯ.

Однако вне контекста выраженного гипогонадотропного гипогонадизма доказательства универсальной пользы добавления ЛГ остаются противоречивыми [9]. Гетерогенность пациенток, различия овариального резерва и чувствительности

гонадотропиновых рецепторов обуславливают вариабельность клинического ответа, что требует уточнения показаний к включению ЛГ-содержащих препаратов.

Несмотря на большое число исследований, остаются нерешенными вопросы, касающиеся оптимальной необходимости применения ЛГ-содержащих препаратов при различных типах овариального ответа. Новые данные о дифференцированной лиганд-специфической сигнализации LHCGR (англ. luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor; рецептор лютеинизирующего гормона и хорионического гонадотропина), а также о влиянии ЛГ на качество ооцитов и эндометриальную рецептивность еще не интегрированы в большинство обзорных работ. Кроме того, в отечественной литературе недостаточно освещены различия между ЛГ-содержащими препаратами и их роль в персонализированных протоколах КСЯ, включая группы пациенток с гипореактивным ответом и сниженным овариальным резервом.

Настоящий обзор посвящен анализу современной роли ЛГ в программах ВРТ и возможностям индивидуализации стимуляции яичников с учетом молекулярных и клинических факторов.

Структура и гликозилирование гонадотропных гормонов /

Structure and glycosylation of gonadotropins

Лютеинизирующий гормон относится к семейству гликопротеиновых гормонов, включающему ФСГ, ХГЧ и тиреотропный гормон (ТТГ). Все они имеют общую α -субъединицу и уникальные β -субъединицы, определяющие биологические свойства и специфичность связывания с рецепторами.

Молекула ЛГ состоит из общей α -цепи и β -цепи длиной 121 аминокислоту. Обе субъединицы подвергаются N-связанному гликозилированию, что обеспечивает стабильность гормона, его биологическую активность и время циркуляции в кровотоке. Степень гликозилирования ЛГ ниже, чем у ХГЧ, что объясняет более короткий период его полувыведения.

В отличие от ЛГ, β -субъединица ХГЧ содержит дополнительный С-концевой пептид и два дополнительных сайта N-гликозилирования, что придает ХГЧ значительно более высокую устойчивость к протеолизу и пролонгированное действие [6]. ФСГ также имеет аналогичную α -цепь, но его β -субъединица короче (110 аминокислот) и отличается структурой углеводных остатков, определяющих иной клиренс и динамику взаимодействия с рецептором [10].

Рецепторы гонадотропинов / Gonadotropin receptors

Биологические эффекты гонадотропинов реализуются через мембранные рецепторы класса GPCR (англ. G-protein-coupled receptor; рецептор, связанный с G-белком),

экспрессируемые преимущественно в тканях половых желез и регулирующие фолликулогенез, овуляцию и стероидогенез [11]. ЛГ и ХГЧ взаимодействуют с общим рецептором LHCGR, тогда как ФСГ активирует специфический рецептор фолликулостимулирующего гормона (англ. follicle-stimulating hormone receptor, FSHR) [12]. Строение обоих рецепторов включает внеклеточный домен, 7 трансмембранных спиралей и внутриклеточную область, ответственную за запуск сигнальных каскадов [13, 14].

Несмотря на общий рецептор, ЛГ и ХГЧ вызывают отличающиеся внутриклеточные ответы. ЛГ, обладая коротким периодом полураспада, активирует преимущественно кратковременные ERK1/2 (англ. extracellular signal-regulated kinases 1 and 2; внеклеточно-сигнал-регулируемые киназы 1 и 2)-зависимые и АКТ (англ. serine/threonine kinase; серин/треониновая киназа)-зависимые сигналы, поддерживающие пролиферацию и выживание клеток гранулезы. ХГЧ, более гликозилированный и стабильный, активирует длительные сАМФ (англ. cyclic adenosine monophosphate; циклический аденозинмонофосфат)- и β -аррестин-зависимые пути, усиливающие стероидогенез, особенно синтез прогестерона [16, 17].

Классическая концепция «запасных рецепторов», основанная на исследованиях клеток Лейдига, пересматривается в свете современных данных о гетеродимеризации FSHR и LHCGR [18]. Формирование таких димеров обеспечивает перекрестную регуляцию: стимуляция ЛГ во второй половине фолликулярной фазы поддерживает рост фолликулов даже при сниженных уровнях ФСГ [19], а активация FSHR способна индуцировать ЛГ-подобные сигналы [20].

Экспрессия рецепторов также различается: FSHR локализуется на клетках гранулезы, тогда как LHCGR – на тека-клетках антральных фолликулов, гранулезе преовуляторных фолликулов и клетках желтого тела [11]. Эти особенности объясняют различия в чувствительности фолликулов к ЛГ и ФСГ на разных стадиях созревания.

Фармакогенетические исследования выявили полиморфизмы *LH β* (англ. luteinizing hormone beta subunit; β -субъединица лютеинизирующего гормона) и *LHCGR*, влияющие на чувствительность к гонадотропинам и открывающие возможности персонализированного подбора дозировок в программах ВРТ [21]. В клинике сочетание ФСГ и ХГЧ может усиливать антиапоптотические и пролиферативные эффекты ЛГ, что способствует оптимальному фолликулогенезу [22].

Синергетическое действие ЛГ и ФСГ в регуляции фолликулогенеза / Synergistic action of LH and FSH in folliculogenesis regulation

Современные представления о фолликулогенезе основаны на концепции тесного взаимодействия ЛГ и ФСГ. Оба гормона необходимы для нормального роста, созревания и овуляции фолликулов, однако их вклад различается в зависимости от стадии развития [23].

Если ранние модели рассматривали действие ФСГ и ЛГ как последовательное, то современные данные демонстрируют постоянное динамическое взаимодействие, обеспечиваемое перекрестной активацией FSHR и LHCGR на клетках гранулезы и теки.

На ранних стадиях ФСГ стимулирует пролиферацию клеток гранулезы, экспрессию ароматазы и синтез эстрадиола (E_2), создавая гормональные условия для дальнейшего роста фолликула. Одновременно ФСГ индуцирует экспрессию LHCGR в клетках гранулезы, подготавливая их к действию ЛГ в предовуляторный период.

На более поздних этапах ЛГ активирует стероидогенез в тека-клетках и клетках гранулезы, обеспечивая синтез андрогенов – субстрата для ароматизации в E_2 . Таким образом, ФСГ и ЛГ действуют синергично, поддерживая паракринно-эндокринную регуляцию созревания фолликула [24–26].

Совместное действие гонадотропинов также определяет экспрессию факторов роста - инсулиноподобного фактора роста 1 (англ. insulin-like growth factor 1, IGF-1), ингибина В, активина А), ангиогенез и предотвращает атрезию. При дефиците ЛГ, даже на фоне адекватной стимуляции ФСГ, нарушается стероидогенез и замедляется созревание фолликулов, что подчеркивает необходимость применения ЛГ-содержащих препаратов для полноценного ответа на ФСГ [27].

Ранние и поздние стадии фолликулогенеза / Early and late stages of folliculogenesis

На ранних этапах фолликулогенеза ключевую роль играет ФСГ, инициирующий пролиферацию клеток гранулезы, экспрессию ароматазы и синтез факторов роста, необходимых для последующего созревания фолликула [28]. Однако исследования *in vitro* показали, что стимуляция только ФСГ обеспечивает развитие лишь до преантральной стадии, что подчеркивает необходимость дополнительных сигналов со стороны ЛГ.

Ранее ранние стадии считались гонадотропин-независимыми, однако установлено, что функциональные LHCGR присутствуют как в тека-, так и в гранулезных клетках даже малых фолликулов [7, 18]. Это позволило пересмотреть хронологию регуляции: ЛГ участвует в переходе от первичных и преантральных к антральным фолликулам [23].

ФСГ на этом этапе запускает пролиферацию клеток гранулезы и развитие фолликула, тогда как ЛГ через тека-клетки обеспечивает достаточный уровень андрогенов, необходимых для последующей ароматизации в E_2 . Такой синергизм определяет нормальный рост доминантного фолликула и формирование оптимальной гормональной среды. Клинически недостаточная продукция E_2 при лечении только ФСГ компенсируется добавлением ЛГ-содержащих препаратов.

По мере увеличения размеров фолликула значение ЛГ возрастает. Переход к антральной стадии и формирование овуляторного фолликула напрямую зависят от активности

LHCGR: при нокауте рецептора ЛГ фолликулы не проходят антральную стадию и подвергаются атрезии [18]. Клинические данные также подтверждают, что стимуляция ЛГ способна поддерживать рост фолликулов диаметром более 14 мм даже при низкой концентрации ФСГ [29, 30], что соответствует классической двухклеточной–двухгонадотропиновой модели.

Добавление малых доз ЛГ на поздних этапах КСЯ способствует доминированию одного фолликула, снижая риск синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) [29, 30]. Предовуляторный пик ЛГ инициирует возобновление мейоза, овуляцию и формирование желтого тела, продуцирующего прогестерон (Р4).

Современные метаанализы показывают, что добавление ЛГ к терапии ФСГ увеличивает число зрелых ооцитов, улучшает их морфологию и метаболический профиль [31]. Комбинация ФСГ и ЛГ также способствует лучшей синхронизации фолликулярных волн, оптимизирует эндометриальную рецептивность и повышает частоту имплантации и наступления беременности [29, 30]. При низком уровне эндогенного ЛГ возможно нарушение созревания эндометрия, которое корректируется его дополнительной стимуляцией. Эффективность такого подхода особенно значима у пациенток с низким овариальным резервом и при наличии полиморфизмов рецепторов гонадотропинов, снижающих чувствительность яичников [29, 30].

Таким образом, согласованное воздействие ФСГ и ЛГ является необходимым условием для полноценного созревания фолликулов, формирования качественных ооцитов и обеспечения адекватной эндометриальной рецептивности, что служит основой персонализированных протоколов стимуляции в ВРТ.

Контролируемая модуляция фолликулярного развития под влиянием ЛГ-содержащих препаратов / Controlled modulation of follicular development influenced by LH-containing drugs

Современные данные молекулярной биологии показывают, что ЛГ регулирует рост и созревание фолликулов не только через классические сигнальные каскады, но и посредством контроля экспрессии собственного рецептора в клетках гранулезы. После стимуляции ЛГ наблюдается кратковременное снижение уровня матричной РНК (мРНК) LHCGR, обусловленное активностью специфических мРНК-связывающих белков, что является элементом физиологического отрицательного обратного механизма и предотвращает чрезмерную активацию рецептора [32].

Аналогичный эффект выявлен при воздействии ХГЧ: его введение усиливает активность белка LRBP (англ. LH receptor-binding protein; белок, связывающийся с рецептором ЛГ), который способствует деградации мРНК LHCGR и тем самым ограничивает

продолжительность рецепторного ответа [33]. Этот процесс защищает клетки гранулезы от чрезмерной стимуляции и преждевременной лютеинизации.

Таким образом, ЛГ играет двойную роль: стимулирует стероидогенез, пролиферацию и дифференцировку клеток гранулезы, одновременно контролируя собственный рецепторный сигнал за счет посттранскрипционной регуляции LHCGR. Баланс между этими механизмами обеспечивает физиологически контролируемое созревание фолликула, предотвращает преждевременное повышение прогестерона и формирует оптимальные условия для овуляции, образования желтого тела и успешной имплантации [32].

Эти данные подчеркивают, что регуляция активности ЛГ представляет собой многоуровневую систему, в которой гормон управляет интенсивностью собственного ответа, обеспечивая тонкое равновесие между ростом, созреванием и гормональной стабильностью фолликула.

Роль активности лютеинизирующего гормона в стимуляции яичников / The role of luteinizing hormone activity in ovarian stimulation

Хотя ФСГ является основным стимулятором начала фолликулогенеза, полноценное развитие фолликула невозможно без участия ЛГ. Недостаточная ЛГ-активность приводит к замедлению роста фолликулов, нарушению стероидогенеза и снижению качества ооцитов. ЛГ воздействует на несколько критически важных этапов овариальной функции.

Во-первых, ЛГ усиливает рекрутирование фолликулов, повышая экспрессию рецепторов ФСГ в клетках гранулезы, что увеличивает их чувствительность к стимуляции. Во-вторых, он активирует местные факторы роста, включая IGF-1 и EGF (англ. epidermal growth factor; эпидермальный фактор роста), поддерживающие пролиферацию и дифференцировку клеток гранулезы и теки. В-третьих, ЛГ запускает финальные этапы мейоза, обеспечивая формирование зрелого ооцита.

Помимо этого, ЛГ оказывает влияние на эндометрий, индуцируя децидуализацию стромальных клеток и создавая благоприятные условия для имплантации. Важной функцией ЛГ является предотвращение преждевременной лютеинизации, что обеспечивает синхронное созревание фолликулов и адекватный контроль секреции прогестерона.

В условиях КСЯ использование ЛГ-содержащих препаратов позволяет точнее регулировать время овуляции и степень созревания фолликулов. Несмотря на широкое применение ХГЧ для индукции овуляции, в ряде клинических ситуаций добавление ЛГ обладает преимуществами. У пациенток со сниженным овариальным резервом, а также при генетических вариациях рецепторов гонадотропинов, ЛГ-активность способствует достижению фолликулами морфофункциональной зрелости, повышает синхронность овуляторного ответа и улучшает качество ооцитов [29, 30].

Таким образом, ЛГ является важным компонентом эффективной стимуляции яичников: он координирует рост и созревание фолликулов, регулирует овуляцию и способствует оптимальной подготовке эндометрия, повышая вероятность успешной имплантации и наступления беременности в программах ВРТ.

Аналоги гонадотропинов в лечении бесплодия / Gonadotropin analogs in infertility treatment

Клиническое применение гонадотропинов имеет почти столетнюю историю, отражая эволюцию репродуктивной медицины – от биологических экстрактов к высокоочищенным и рекомбинантным препаратам. Первым веществом с гонадотропной активностью был выделенный в конце 1920-х годов ХГЧ, что положило начало созданию коммерческих препаратов для индукции овуляции [34]. Уже в 1931 г. появился первый экстракт ХГЧ, а использование животных гонадотропинов сформировало «двухэтапный протокол», где ФСГ/ЛГ-содержащие экстракты обеспечивали рост фолликулов, а ХГЧ – их финальное созревание [34].

Проблемы вариабельности и низкой воспроизводимости животных препаратов стимулировали поиск более физиологических источников гормонов. Так был создан человеческий менопаузальный гонадотропин (англ. human menopausal gonadotropin, hMG), содержащий ФСГ и ЛГ. Однако мочевые препараты имели ограничения: примеси, нестабильность активности и ограничения по производству. Разработка высокоочищенных форм hMG (англ. highly purified human menopausal gonadotropin, HP-hMG) обеспечила повышение стабильности и безопасности [34].

Революцией стало внедрение рекомбинантных технологий. Рекомбинантные ФСГ (рФСГ) и ЛГ (рЛГ), получаемые на клеточных линиях млекопитающих, обеспечили стандартизированное дозирование, высокую чистоту и минимальный риск иммуногенности. В современной практике КСЯ используются рФСГ, рЛГ, мочевые препараты и HP-hMG [34].

Сравнительные исследования показали сопоставимую эффективность рФСГ и hMG в индукции роста фолликулов, однако метаанализы продемонстрировали небольшое, но устойчивое преимущество hMG в частоте клинических беременностей и живорождений [29–31]. Предполагается, что этот эффект связан с наличием ЛГ-активности, обеспечивающей более физиологичный стероидогенез.

Дополнительные данные подтверждают, что ЛГ-активность hMG улучшает качество ооцитов и эмбрионов. Установлена ассоциация между увеличением дозы hMG и ростом доли зуплоидных эмбрионов у доноров ооцитов [35]. В исследовании M. Cozzolino с соавт. (2024)

более высокая доза hMG приводила к снижению частоты анеуплоидии ($p = 0,02$), особенно у женщин младше 35 лет ($p < 0,001$) [35].

Различия в частоте самопроизвольных выкидышей между схемами рФСГ и hMG клинически незначимы, однако у пациенток с низким уровнем эндогенного ЛГ применение hMG может быть предпочтительным.

Препараты гонадотропинов с активностью лютеинизирующего гормона / Gonadotropin preparations with luteinizing hormone activity

В современной репродуктивной медицине применяются 3 основные категории ЛГ-содержащих препаратов [36]:

1. hMG мочевого происхождения, где активность ЛГ обеспечивается преимущественно ХГЧ;
2. рекомбинантный ЛГ (лутропин альфа, рЛГ);
3. комбинированные препараты рФСГ + рЛГ в соотношении 2:1.

Человеческий менопаузальный гонадотропин (hMG) широко используется в протоколах КСЯ и содержит приблизительно равные количества ФСГ и ЛГ, однако технологическая очистка изменяет исходное соотношение гормонов, поэтому для поддержания ЛГ-активности в препарат добавляют ХГЧ [37]. При этом ХГЧ не является функциональным аналогом ЛГ: он имеет более длительный период полураспада, более высокое сродство к LHCGR и вызывает пролонгированную стимуляцию, что может приводить к избыточному стероидогенезу и нарушению синхронизации овуляторного ответа [37]. Эффективность ХГЧ зависит также от его происхождения (плацентарный/гипофизарный), которое производители указывают не всегда.

Метаанализ D. Santi с соавт., включивший 70 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), показал, что стимуляция только ФСГ повышает число ооцитов, но не увеличивает долю зрелых форм (МII). Добавление hMG или рЛГ улучшало количество зрелых ооцитов, качество эмбрионов, частоту имплантации и наступления беременности, тогда как использование ХГЧ как источника ЛГ-активности демонстрировало менее выраженный эффект [31].

Сравнение схем рФСГ + рЛГ и HP-hMG у женщин старше 35 лет выявило сопоставимые результаты по овариальному ответу и частоте наступления беременности [38, 39]. При этом HP-hMG ассоциировался с меньшим числом фолликулов среднего размера, что потенциально снижает риск СГЯ. Напротив, рФСГ + рЛГ в отдельных исследованиях сопровождался повышенной частотой СГЯ [40]. Это подчеркивает преимущества HP-hMG как более физиологичного и безопасного варианта индукции овуляции.

На молекулярном уровне активность ЛГ, обеспечиваемая ХГЧ и рЛГ, различается: рЛГ имеет точную дозировку и высокую чистоту, обеспечивая воспроизводимость действия, тогда как hMG выигрывает в доступности, длительном клиническом опыте и удобстве применения [41].

Несмотря на обширный опыт использования ЛГ-препаратов, универсальная необходимость добавления ЛГ остается дискуссионной из-за гетерогенности исследуемых популяций. Наибольшую клиническую пользу добавление ЛГ приносит женщинам с низким овариальным резервом, сниженным уровнем эндогенного ЛГ, пациенткам старшего репродуктивного возраста и при наличии полиморфизмов рецепторов гонадотропинов, снижающих чувствительность к стимуляции.

Таким образом, препараты с активностью ЛГ являются важным инструментом персонализированной КСЯ. Их рациональное применение позволяет оптимизировать фолликулогенез, снизить риск СГЯ и повысить эффективность программ ВРТ.

Клинические данные об использовании добавок с активностью ЛГ у различных категорий пациенток / Clinical data on using LH activity supplementations in different categories of female patients

Добавление экзогенной активности ЛГ рассматривается как один из способов повышения эффективности ВРТ [42]. Согласно последней редакции рекомендаций Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (англ. European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE), сочетанное применение ЛГ и ФСГ при КСЯ признано необходимым и обоснованным у женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом, у которых эндогенная секреция гонадотропинов недостаточна для индукции овуляции [43].

Также отмечено положительное влияние ЛГ-содержащих препаратов у пациенток с повышенной чувствительностью к стимуляции только рФСГ, где дополнительная ЛГ-активность способствует более физиологическому созреванию фолликулов [44, 45].

Напротив, у женщин моложе 35 лет с нормальным овариальным ответом добавление ЛГ не показало достоверных преимуществ [18, 46]. В то же время у пациенток в возрасте 36–39 лет отмечено умеренное улучшение овариального ответа и показателей имплантации при добавлении ЛГ [18, 47].

Наибольшее внимание уделяется пациенткам с так называемым плохим овариальным ответом (poor responders). В этой группе добавление ЛГ остается предметом активных дискуссий: часть клиницистов выступает за его регулярное использование при стимуляции в соответствии с болонскими критериями, однако совокупные данные не подтверждают универсальную целесообразность такой тактики [47].

Метаанализ РКИ, сравнивавших применение комбинации рЛГ + рФСГ с монотерапией рФСГ в циклах экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ЭКО/ИКСИ), не выявил статистически значимого увеличения частоты живорождений при добавлении ЛГ [48]. Аналогичные результаты показал ранний анализ, в котором сравнивались hMG и рФСГ: различий в показателях клинической беременности и живорождения выявлено не было [49]. В этом исследовании не наблюдалось достоверных отличий в частоте продолжающихся беременностей на одну пациентку (отношение шансов (ОШ) = 1,27; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 0,98–1,64).

Согласно руководству ESHRE 2019 г., для контролируемой стимуляции яичников допускается использование как рФСГ, так и hMG; также допускается применение высокоочищенных форм этих препаратов в протоколах с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [42].

Тем не менее последующие метаанализы продемонстрировали потенциальное преимущество hMG или рЛГ в сочетании с рФСГ по сравнению с изолированным применением рФСГ [29, 30]. Эти результаты подтверждены рядом других метаанализов, согласно которым hMG превосходит рФСГ по клинической эффективности в циклах ВРТ, что связывают с присутствием ЛГ-активности в его составе [31, 50].

Несмотря на накопленные данные, рабочая группа ESHRE в 2019 г. не достигла консенсуса относительно рутинного использования ЛГ-содержащих препаратов и не выдала конкретных рекомендаций по их применению. Однако последующие исследования, опубликованные после 2019 г., представили новые доказательства в пользу повышения активности ЛГ во время стимуляции, особенно в отношении отдельных категорий пациенток, что подробно рассматривается в следующих подразделах.

Таким образом, клинические данные свидетельствуют, что эффект добавления ЛГ-содержащих препаратов в протоколы ВРТ носит селективный характер и зависит от возраста, овариального резерва и индивидуальной чувствительности к стимуляции. Персонализированный подход к назначению ЛГ становится ключевым направлением в повышении эффективности программ ВРТ.

Гипогонадотропный гипогонадизм / Hypogonadotropic hypogonadism

Для пациенток с ановуляцией I типа по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), обусловленной гипоталамической аменореей, добавление ЛГ-содержащих препаратов является критически важным компонентом терапии. Женщины с гипогонадотропным гипогонадизмом, включая случаи синдрома Каллмана, характеризуются снижением или отсутствием эндогенной секреции гонадотропинов, что приводит к неадекватным овариальным ответам на стимуляцию ФСГ. У таких пациенток не происходит

нормального роста фолликулов и не достигается физиологический уровень E_2 , если не обеспечивается достаточная активность ЛГ [43].

Клинические наблюдения показали, что при монотерапии ФСГ фолликулы могут расти, однако формирующиеся яйцеклетки часто оказываются функционально неполноценными, что подтверждает ключевую роль ЛГ в овариальной стероидогенезе и обеспечении оптимального качества ооцитов [51]. ЛГ стимулирует тека-клетки к синтезу андрогенов, которые служат субстратом для ароматизации в E_2 в клетках гранулезы, тем самым создавая эндокринную среду, необходимую для полноценного фолликулогенеза и овуляции.

Современные рекомендации международных профессиональных сообществ – ESHRE, ASRM (англ. American Society for Reproductive Medicine; Американское общество репродуктивной медицины) предусматривают несколько терапевтических опций для женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом: использование чМГ, комбинации ФСГ с рЛГ, а в отдельных случаях – комбинации ФСГ и ХГЧ [43]. Выбор схемы зависит от клинических характеристик пациентки, доступности препаратов и индивидуальной переносимости.

Рандомизированные исследования показали, что оптимальным считается соотношение рФСГ и рЛГ 2:1, обеспечивающее развитие одного доминантного фолликула – основной цели терапии при индукции овуляции у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом. Это соотношение обеспечивает физиологическую концентрацию эстрадиола и минимизирует риск многоплодной беременности и гиперстимуляции яичников.

Таким образом, для пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом ЛГ не просто дополняет действие ФСГ, а является необходимым звеном в обеспечении полноценного фолликулогенеза, овуляции и последующей лютеиновой трансформации. Именно эта группа пациенток является наиболее показательной для оценки фундаментальной роли ЛГ в регуляции репродуктивной функции.

Выраженное снижение уровня ЛГ / Profound LH decrease

Нормальная концентрация ЛГ в сыворотке крови играет ключевую роль в поддержании фолликулогенеза, стероидогенеза и полноценного созревания ооцитов. Клинические наблюдения показали, что чрезмерное подавление секреции ЛГ во время стимуляции яичников может иметь неблагоприятные последствия для качества яйцеклеток и исходов лечения.

У женщин с крайне низким уровнем ЛГ ($< 0,5$ мМЕ/мл) во время стимуляции яичников, несмотря на получение большего числа ооцитов, наблюдались эмбрионы с более низкой частотой имплантации, что сопровождалось снижением частоты клинических беременностей и живорождений [29, 30]. Эти данные свидетельствуют о том, что чрезмерное снижение концентрации ЛГ может негативно влиять на качество ооцитов и эмбриональный потенциал.

Ранее было установлено, что уровень ЛГ в среднефолликулярной фазе ниже порога 0,5–0,7 мМЕ/мл, возникающий вследствие супрессии агонистами ГнРГ и монотерапии ФСГ, ассоциируется со снижением овариального ответа и неблагоприятными результатами цикла ЭКО [29, 30, 50]. Однако результаты разных исследований неоднозначны: если одни авторы подтверждают неблагоприятное влияние низкого уровня ЛГ [50], другие не выявляют статистически значимых различий [29, 30].

Эта вариабельность объясняется коротким периодом полураспада ЛГ и его пульсирующим характером секреции, что делает оценку единовременных измерений сывороточного уровня менее точной.

В случаях, когда уровень ЛГ падает до критических значений, возможны 2 клинических подхода [29, 30]:

1. динамическое измерение уровня фолликулярного ЛГ (или ХГЧ) с последующей корректировкой дозировки препарата;
2. первоначальное включение активности ЛГ в протокол стимуляции, что обеспечивает более стабильный гормональный фон и предотвращает развитие дефицита ЛГ.

Последняя стратегия считается более безопасной, так как не существует четко определенного порогового значения, при котором добавление ЛГ становится вредным, а умеренное восполнение его активности может улучшить исходы у отдельных категорий пациенток.

Что касается влияния аналогов ГнРГ, установлено, что агонисты ГнРГ вызывают более глубокое и продолжительное подавление секреции ЛГ, чем антагонисты, что делает добавление ЛГ особенно полезным в этих протоколах [47]. В исследовании Р. Platteau с соавт. [52] и А. Pezzuto с соавт. [53] показано, что у женщин, получавших агонисты ГнРГ, добавление ЛГ-активности улучшало исходы беременности.

При применении антагонистов ГнРГ добавление ЛГ также может быть оправдано — особенно у пациенток с рецидивирующими неудачами имплантации, где отмечалось повышение частоты имплантации и живорождений [29, 30].

Тем не менее ряд работ демонстрируют, что активность ЛГ может ускорять развитие эмбрионов, улучшать их морфокинетику и повышать частоту живорождений при применении антагонистных протоколов [48, 54–57]. Более того, повышение уровня ЛГ в течение первых 5 дней стимуляции может указывать на пациентов, предрасположенных к резкому последующему снижению ЛГ после введения антагониста, и, следовательно, к потенциальной необходимости его дополнительного введения [58].

Благоприятное действие активности ЛГ в этих условиях связывают не только с улучшением качества эмбрионов, но и с оптимизацией эндометриальной децидуализации и повышением восприимчивости матки к имплантации [57].

Таким образом, чрезмерное подавление ЛГ в протоколах стимуляции может привести к субоптимальному качеству ооцитов и снижению частоты успешной имплантации. Персонализированная коррекция активности ЛГ, основанная на уровне его сывороточной концентрации и типе применяемого протокола, является рациональным подходом к повышению эффективности программ ВРТ.

*Женщины с низким овариальным ответом и сниженным овариальным резервом /
Women with poor ovarian response and diminished ovarian reserve*

Проблема слабого овариального ответа остается одной из наиболее значимых в практике ВРТ, особенно у женщин старшего репродуктивного возраста и пациенток с ограниченным овариальным резервом. Для этой категории применение ЛГ-содержащих препаратов рассматривается как перспективная стратегия повышения эффективности стимуляции и улучшения исходов лечения.

В метаанализе P. Leheret с соавт., включавшем более 6000 циклов ЭКО, было показано, что добавление рЛГ повышало частоту наступления беременности на 9% в общей популяции пациенток [59]. Однако у женщин с низким овариальным ответом положительный эффект оказался еще более выраженным: отношение рисков (ОР) составило 1,3 (95 % ДИ = 1,01–1,67), что подчеркивает особую значимость ЛГ для этой группы.

В крупнейшем многоцентровом рандомизированном исследовании, включившем 939 женщин, проведено сравнение эффективности стимуляции только рФСГ (300 МЕ) и комбинации рФСГ (300 МЕ) с рЛГ (150 МЕ) у пациенток, соответствующих Болонским критериям: возраст > 40 лет, ≤ 3 ооцита после стандартной стимуляции, низкий уровень антимюллерового гормона (АМГ) или малое число антральных фолликулов. Первичный анализ не выявил различий в частоте наступления беременности, однако последующий пост-хок-анализ показал, что частота живорождений была достоверно выше у женщин со средней и тяжелой степенью снижения овариального ответа, получавших рЛГ [47]. Для количественной оценки степени тяжести применялась шкала базовой оценки тяжести (англ. Baseline Severity Score, BSC), включающая 3 критерия: возраст ≥ 40 лет, уровень АМГ $< 0,5$ нг/мл и получение < 2 ооцитов в предыдущем цикле ВРТ. Пациентки классифицировались как легкие (BSC = 0), умеренные (BSC = 1) и тяжелые (BSC = 2) «низкие ответчики». Позднее шкала была усовершенствована и получила название PROsPeR (англ. poor responder outcome prediction; предсказательная модель исходов у пациенток с низким овариальным ответом),

продемонстрировав хорошую прогностическую ценность для оценки вероятности живорождения у женщин с низким ответом на стимуляцию.

В масштабном исследовании реальной клинической практики, включавшем 9787 циклов ЭКО, P. Arvis с соавт. подтвердили, что пациентки с умеренной и тяжелой степенью по шкале PROsPeR имели значительно более высокие кумулятивные показатели живорождения при использовании комбинации рФСГ и рЛГ по сравнению с монотерапией рФСГ. Этот эффект связывают с повышением качества ооцитов, что подтверждается более высоким соотношением числа эмбрионов к числу полученных ооцитов [60].

Современная стратификация пациенток с неблагоприятным прогнозом в программах ВРТ осуществляется по критериям POSEIDON, которые учитывают возраст, овариальный резерв – АМГ и АФЧ (анти-фолликулостимулирующие антитела) и ответ на предыдущие стимуляции.

Группы 1 и 2 включают женщин с нормальным овариальным резервом, но неожиданно слабым или неоптимальным ответом (в группе 1 возраст < 35 лет, в группе 2 \geq 35 лет). Группы 3 и 4 представляют женщин со сниженным овариальным резервом (соответственно моложе и старше 35 лет). Для групп 1 и 2 предполагается, что низкая чувствительность к стимуляции может быть обусловлена недостаточной стартовой дозой гонадотропинов или полиморфизмами рецепторов гонадотропинов. В этих случаях возможные подходы включают увеличение дозы гонадотропинов, добавление рЛГ или проведение двойной стимуляции, однако достоверные данные РКИ о преимуществе таких стратегий пока отсутствуют [61].

Ретроспективное исследование P.E. Levi-Setti с соавт. показало, что у женщин с крайне низким овариальным ответом (1–3 ооцита), преимущественно относящихся ко 2-й и 4-й группам POSEIDON, применение рЛГ позволило достичь сопоставимых показателей беременности и живорождения по сравнению с монотерапией ФСГ, несмотря на худшие исходные клинические параметры [62].

В исследовании B. Berker с соавт. (у пациенток групп 3 и 4 POSEIDON добавление чМГ с начала стимуляции существенно увеличивало частоту живорождений и снижало долю отменённых циклов из-за отсутствия оплодотворения [63].

Дополнительные наблюдения также показали, что комбинированное применение ЛГ и ФСГ у женщин с низким ответом способствует улучшению стероидогенеза в яичниках (повышению уровней 17-гидроксипрогестерона, андростендиона, эстрадиола и эстрона), что коррелирует с лучшими исходами оплодотворения [64].

Таким образом, накопленные данные подтверждают, что у женщин с низким овариальным ответом или сниженным овариальным резервом добавление активности ЛГ в протоколы стимуляции способствует улучшению качества ооцитов, повышению частоты

живорождений и снижению числа неудачных циклов. Этот эффект наиболее выражен у пациенток старшего репродуктивного возраста и при выраженном снижении овариального резерва, что подчеркивает необходимость персонализированного подбора схем стимуляции в данной группе.

Женщины с гипореактивностью яичников / Women with hyporesponsive ovaries

Влияние ЛГ-содержащих препаратов на результаты ЭКО у пациенток с недостаточным ответом на монотерапию ФСГ остается предметом активного обсуждения. Согласно современным данным, добавление препаратов с активностью ЛГ у таких женщин обеспечивает более выраженный овариальный ответ по сравнению с простым увеличением дозы рФСГ [44].

У пациенток с гипореактивностью яичников клинически нередко наблюдаются признаки «замедленного старта» фолликулярного роста или «застоя» фолликулов на фоне стимуляции исключительно рФСГ. Это состояние, характеризующееся недостаточной чувствительностью фолликулярного аппарата к ФСГ, указывает на относительный дефицит активности ЛГ, необходимой для оптимальной стероидогенезной поддержки и созревания фолликула.

Результаты метаанализа, проведенного А. Conforti и соавт., подтвердили, что добавление рЛГ в протокол овариальной стимуляции у пациенток с гипореактивностью приводит к значительному увеличению числа полученных ооцитов, повышению частоты имплантации и клинической беременности [65]. Аналогичные результаты были получены в рандомизированном исследовании А.Р. Ferraretti с соавт., где добавление рЛГ к рФСГ способствовало увеличению частоты живорождений по сравнению с монотерапией рФСГ [45].

Несмотря на то что оптимальные критерии для назначения ЛГ-содержащих препаратов при гипореактивности остаются предметом изучения, выдвинута гипотеза, что у этих пациенток имеется относительный дефицит ЛГ [66]. Он может быть обусловлен чрезмерным подавлением гипофизарной секреции ЛГ при применении агонистов или антагонистов ГнРГ, а также генетическими вариантами, влияющими на чувствительность рецепторов ЛГ.

Так, носительство определенных полиморфизмов гена β -субъединицы ЛГ ассоциировано с типичным профилем гипореактивности при стимуляции рФСГ [67]. Аналогичным образом, женщины, имеющие распространенный вариант гена рецептора *LHCGR*, демонстрируют лучший ответ на стимуляцию при добавлении экзогенной активности ЛГ [68]. Эти данные подтверждают концепцию, что фармакогенетические различия могут влиять на индивидуальную чувствительность яичников и определять эффективность овариальной стимуляции.

Кроме того, прием ЛГ-содержащих препаратов женщинами с гипореактивностью способствует нормализации стероидного профиля фолликулярной жидкости. Согласно данным S. Marchiani с соавт., на фоне комбинированной терапии рФСГ и рЛГ отмечалось повышение уровней эстрадиола и прогестерона при одновременном снижении относительного содержания андрогенов, что указывает на восстановление физиологического баланса стероидогенеза [64].

Таким образом, для пациенток с гипореактивностью яичников на стимуляцию только ФСГ добавление ЛГ-содержащих препаратов может иметь критическое значение для достижения оптимального фолликулярного роста, полноценного созревания ооцитов и повышения частоты наступления беременности. Учитывая генетическую и эндокринную гетерогенность данной группы, выбор схемы стимуляции должен осуществляться персонализированно, с возможным учетом фармакогенетических характеристик пациентки и динамики ее эндогенной ЛГ-секреции.

Женщины с нормальным овариальным ответом / Women with normal ovarian response

Хотя у пациенток с нормальным овариальным ответом применение ЛГ-содержащих препаратов не является строго необходимым, ряд исследований указывают на потенциальные преимущества их использования. В частности, было показано, что применение чМГ по сравнению с рФСГ позволяет получить больше эмбрионов высокого качества, что способствует улучшению показателей имплантации и частоты наступления беременности [31, 69, 70].

Дополнительно предполагается, что добавление как hMG, так и рЛГ к рФСГ может повысить вероятность рождения живорожденного ребенка у бесплодных женщин с нормальным овариальным ответом, особенно у пациенток старше 32 лет и у женщин с избыточной массой тела или ожирением, у которых часто наблюдаются трудности с зачатием и вынашиванием беременности [71]. Механизм этого эффекта связывают, в частности, с улучшением толщины эндометрия и повышением его рецептивности – ключевых факторов, определяющих успешность имплантации при ЭКО/ИКСИ [71].

Активность ЛГ также рассматривалась в контексте профилактики СГЯ. В исследовании D. Cazerta с соавт. приняли участие 999 женщин с бесплодием, рандомизированных для получения монотерапии рФСГ или комбинации рФСГ + рЛГ (75 МЕ/сут, начиная с 7-го дня стимуляции) [72]. Средний возраст, а также число перенесенных эмбрионов существенно не различались между группами. Несмотря на то что в группе, получавшей добавку рЛГ, общее количество извлеченных яйцеклеток было несколько ниже ($6,1 \pm 3,0$ против $6,6 \pm 3,8$; $p < 0,05$), частота клинических беременностей оказалась достоверно выше (16,8 % против 11,9 %; $p < 0,05$).

Таким образом, даже у женщин с нормальным овариальным ответом добавление ЛГ-содержащих препаратов может способствовать улучшению качества эмбрионов, повышению частоты имплантации и клинических беременностей, а также потенциально снижать риск развития СГЯ за счет более физиологичного фолликулярного ответа. Эти данные подчеркивают необходимость индивидуализированного подхода при выборе схем овариальной стимуляции даже у пациенток с нормальным ответом на ФСГ.

Женщины с высоким овариальным ответом / Women with high ovarian response

Использование ЛГ-содержащих препаратов во время овариальной стимуляции также изучалось у женщин с прогнозируемо высоким овариальным ответом. Исследование, проведенное в США, в котором сравнивали влияние НР-hMG и рФСГ на исходы программ ЭКО, показало, что лечение НР-hMG сопровождалось более высокой частотой наступления беременности и живорождения, а также меньшей частотой самопроизвольных выкидышей как после переноса свежих, так и криоконсервированных эмбрионов. Кроме того, у пациенток, получавших НР-hMG, реже развивались побочные эффекты, включая СГЯ [73].

Недавний экономический анализ, проведенный А. Khair с соавт. в США с участием женщин с ожидаемым высоким овариальным ответом, показал, что применение НР-hMG по сравнению с рФСГ позволяет достигать аналогичных показателей живорождения при меньшем числе переносов эмбрионов и снижает частоту СГЯ, что в совокупности ведет к сокращению общих затрат на одно живорождение [74].

Таким образом, данные свидетельствуют, что у женщин с высоким овариальным ответом использование НР-hMG по сравнению с рФСГ не только улучшает клинические исходы, но и повышает безопасность лечения, обеспечивая более физиологичное воздействие на процесс фолликулогенеза и снижая риск осложнений, связанных с гиперстимуляцией.

Женщины старшего репродуктивного возраста / Women of advanced reproductive age

Роль использования ЛГ-содержащих препаратов у женщин старшего материнского возраста (35–40 лет) активно изучается, поскольку с возрастом наблюдаются физиологические изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, включающие снижение уровня эндогенного ЛГ, уменьшение продукции андрогенов и повышение доли полностью гликозилированных изоформ ФСГ с меньшей биологической активностью. Эти факторы могут отрицательно влиять на качество ооцитов и частоту наступления беременности.

Систематический обзор и метаанализ 12 РКИ показал, что хотя у женщин, получавших только рФСГ, извлекалось больше яйцеклеток, комбинация рЛГ и рФСГ была ассоциирована с более высокой частотой имплантации и клинической беременности [75]. Однако лишь в двух исследованиях [76, 77] сообщалось о результатах живорождения, что ограничивает возможность окончательных выводов. В частности, в исследовании R. Matorras с соавт.,

включавшем женщин 35–39 лет, отмечено значительное увеличение частоты живорождений (19,0 % против 7,4 %; $p = 0,047$) [76].

Следует учитывать, что большинство РКИ данной категории были рассчитаны на выявление различий по частоте наступления клинической беременности или количеству полученных ооцитов, а не по показателю живорождения – наиболее клинически значимому исходу. Как отмечают авторы, большое количество самопроизвольных потерь беременности у женщин старшего возраста приводит к существенному снижению числа наблюдаемых случаев живорождения, что делает проведение крупномасштабных исследований экономически затруднительным.

Аналогичные результаты получены в исследовании A.P. Bielfeld с соавт., основанном на данных немецкого регистра [78]. У женщин 35–40 лет с нормальным овариальным резервом применение комбинации рФСГ и рЛГ (в соотношении 2:1) приводило к более высоким показателям клинической беременности и живорождения по сравнению с монотерапией рФСГ. При этом частота СГЯ между группами не различалась, что подтверждает безопасность комбинированного подхода.

Обобщая имеющиеся данные, можно заключить, что комбинация рФСГ и рЛГ у женщин старшего репродуктивного возраста способствует оптимизации овариального ответа и повышению качества ооцитов, частично компенсируя возрастное снижение активности ЛГ и андрогенового субстрата [75, 78].

Тем не менее результаты отдельных исследований остаются противоречивыми. Так, в исследовании T.E. König с соавт., включавшем 253 пациентки 35 лет и старше, не выявлено достоверных различий в частоте имплантации (18,8 % против 20,7 %) и клинической беременности (28,0 % против 29,7 %) между группами рФСГ и рФСГ + рЛГ [79]. Схожие данные получены T.N. Vuong с соавт., где добавление рЛГ с 6-го дня стимуляции не оказывало существенного влияния на исходы [77].

Е. Bosch с соавт. выдвигают гипотезу, что для достижения максимального эффекта добавки ЛГ следует начинать с первого дня стимуляции, чтобы обеспечить оптимальное воздействие на тека- и гранулезные клетки [80]. Однако ввиду разнородности существующих данных и ограниченного числа крупных РКИ, вопрос о рутинном применении рЛГ у женщин старшего возраста остается открытым.

Таким образом, добавление ЛГ в схемы стимуляции у женщин 35–40 лет представляется обоснованным при индивидуализированном подходе, особенно у пациенток с признаками снижения овариального резерва, относительным дефицитом ЛГ или неоднократными неудачами имплантации. Однако для формирования клинических

рекомендаций необходимы дальнейшие проспективные исследования с использованием стандартизированных протоколов и стратификацией по возрасту и овариальному резерву.

Заключение / Conclusion

Современные данные подтверждают ключевую роль ЛГ-содержащих препаратов в регуляции овариальной функции и оптимизации протоколов стимуляции овуляции. Переход от классической линейной модели фолликулогенеза к динамически взаимосвязанной концепции подчеркивает, что нормальный рост фолликулов, созревание ооцитов и овуляция обеспечиваются согласованным действием ФСГ и ЛГ на всех этапах цикла. ЛГ не только поддерживает стероидогенез и финальное созревание ооцитов, но и выполняет важные регуляторные функции, предотвращая преждевременную лютеинизацию и обеспечивая физиологическое созревание доминантного фолликула.

На клиническом уровне включение ЛГ-содержащих препаратов в схемы стимуляции показало наибольшую эффективность у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом, сниженным овариальным резервом, возрастными изменениями репродуктивной системы и гипореактивностью яичников. В этих случаях добавление ЛГ способствует улучшению качества ооцитов, повышению уровня эстрадиола и улучшению рецептивности эндометрия, что отражается на росте частоты имплантации и живорождения. Кроме того, использование ЛГ-содержащих схем позволяет более точно контролировать овариальный ответ и снижать риск СГЯ, что особенно важно у пациенток с СПКЯ.

Интеграция ЛГ-содержащих препаратов в современные протоколы стимуляции представляет собой стратегический шаг к более физиологичному и персонализированному подходу в лечении бесплодия. Такой подход отражает современную тенденцию к индивидуализации протоколов ВРТ и рассматривается как потенциальное направление повышения эффективности и безопасности лечения, требующее дальнейшей клинической валидации.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 06.11.2025. В доработанном виде: 30.12.2025. Принята к печати: 12.01.2026. Опубликована: 14.01.2026.	Received: 06.11.2025. Revision received: 30.12.2025. Accepted: 12.01.2026. Published: 14.01.2026.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли 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.	Authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note

Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

1. Анварова Ш.А., Шукуров Ф.И., Туламетова Ш.А. Инновационные методы решения проблемы женского бесплодия, ассоциированного с эндокринными нарушениями. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(5):706–19. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514>.
2. 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):277–86. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.304>.
3. Башмакова Н.В., Новоселова Е.Н., Назаренко Т.А. и др. Реальная клиническая практика лечения бесплодия в России: мнение 425 врачей-репродуктологов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(6):680–706. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.468>.
4. Орлова Н.А., Ковнир С.В., Ходак Ю.А. и др. Рекомбинантный лютеинизирующий гормон человека для терапии бесплодия: получение линий-продуцентов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2017;11(3):33–42. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.3.033-042>.
5. Боярский К.Ю. Влияние гликозилирования молекулы ФСГ на фолликулярную динамику и овариальную стимуляцию в программах ЭКО/ИКСИ (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2012;(4):40–4.
6. Cole L.A. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:102. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-102>.
7. Arroyo A. Kim B., Yeh J. Luteinizing hormone action in human oocyte maturation and quality: signaling pathways, regulation, and clinical impact. *Reprod Sci*. 2020;27(6):1223–52. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00137-x>.

8. Mao R., Hou X., Feng X. et al. Recombinant human luteinizing hormone increases endometrial thickness in women undergoing assisted fertility treatments: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2024;15:1434625. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1434625>.
9. Di Segni N., Busnelli A., Secchi M. et al. Luteinizing hormone supplementation in women with hypogonadotropic hypogonadism seeking fertility care: Insights from a narrative review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:907249. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.907249>.
10. Anderson R.C., Newton C.L., Anderson R.A., Millar R.P. Gonadotropins and their analogs: current and potential clinical applications. *Endocr Rev.* 2018;39(6):911–37. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00052>.
11. Casarini L., Simoni M. Recent advances in understanding gonadotropin signaling. *Fac Rev.* 2021;10:41. <https://doi.org/10.12703/r/10-41>.
12. Smits G., Campillo M., Govaerts C. et al. Glycoprotein hormone receptors: determinants in leucine-rich repeats responsible for ligand specificity. *EMBO J.* 2003;22(11):2692–703. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg260>.
13. Duan J., Xu P., Cheng X. et al. Structures of full-length glycoprotein hormone receptor signalling complexes. *Nature*. 2021;598(7882):688–92. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03924-2>.
14. Duan J., Xu P., Zhang H. et al. Mechanism of hormone and allosteric agonist mediated activation of follicle stimulating hormone receptor. *Nat Commun.* 2023;14(1):519. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36170-3>.
15. Troppmann B., Kleinau G., Krause G., Gromoll J. Structural and functional plasticity of the luteinizing hormone/choriogonadotrophin receptor. *Hum Reprod Update.* 2013;19(5):583–602. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt023>.
16. Grzesik P., Kreuchwig A., Rutz C. et al. Differences in signal activation by LH and hCG are mediated by the LH/CG receptor's extracellular hinge region. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:140. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00140>.
17. Riccetti L., Yvinec R., Klett D. et al. Human luteinizing hormone and chorionic gonadotropin display biased agonism at the LH and LH/CG receptors. *Sci Rep.* 2017;7(1):940. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01078-8>.
18. Casarini L., Santi D., Brigante G., Simoni M. Two hormones for one receptor: evolution, biochemistry, actions, and pathophysiology of LH and hCG. *Endocr Rev.* 2018;39(5):549–92. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00065>.

19. Jonas K.C., Chen S., Virta M. et al. Temporal reprogramming of calcium signalling via crosstalk of gonadotrophin receptors that associate as functionally asymmetric heteromers. *Sci Rep.* 2018;8(1):2239. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20722-5>.
20. Simoni M., Paradiso E., Lockhart V. et al. Pleiotropism of gonadotropin action. *LE STUDIUM Multidisciplinary Journal.* 2020;4:1–7. <https://doi.org/10.34846/le-studium.194.02.fr.03-2020>.
21. Conforti A., Di Girolamo R., Guida M. et al. Pharmacogenomic of LH and its receptor: are we ready for clinical practice? *Reprod Biol Endocrinol.* 2025;23(Suppl 1):29. <https://doi.org/10.1186/s12958-025-01359-2>.
22. Casarini L., Riccetti L., De Pascali F. et al. Estrogen modulates specific life and death signals induced by LH and hCG in human primary granulosa cells in vitro. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5):926. <https://doi.org/10.3390/ijms18050926>.
23. La Marca A., Longo M., Sighinolfi G. et al. New insights into the role of LH in early ovarian follicular growth: a possible tool to optimize follicular recruitment. *Reprod Biomed Online.* 2023;47(6):103369. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103369>.
24. Shoham Z. The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2002;77(6):1170–7. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03157-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03157-6).
25. Lisi F., Rinaldi L., Fishel S. et al. Use of recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal F) and recombinant luteinizing hormone (Luveris) for multiple follicular stimulation in patients with a suboptimal response to in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2003a;79(4):1037–8. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04917-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04917-8).
26. Bosch E., Alviggi C., Lispi M. et al. Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2021;36(6):1469–80. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab065>.
27. Бабичев В.Н. Организация и функционирование нейроэндокринной системы. *Проблемы эндокринологии.* 2013;59(1):62–9.
28. Wu J., Nayudu P.L., Kiesel P.S., Michelmann H.W. Luteinizing hormone has a stage-limited effect on preantral follicle development in vitro. *Biol Reprod.* 2000;63(1):320–7. <https://doi.org/10.1095/biolreprod63.1.320>.
29. Hill M.J., Levens E.D., Levy G. et al. The use of recombinant luteinizing hormone in patients undergoing assisted reproductive techniques with advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012;97(5):1108–14.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.01.130>.

30. Conforti A., Esteves S.C., Di Rella F. et al. The role of recombinant LH in women with hypo-response to controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):18. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0460-4>.
31. Santi D., Casarini L., Alviggi C., Simoni M. Efficacy of follicle-stimulating hormone (FSH) alone, FSH + luteinizing hormone, human menopausal gonadotropin or FSH + human chorionic gonadotropin on assisted reproductive technology outcomes in the "personalized" medicine era: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:114. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00114>.
32. Nair A.K., Peezel H., Menon K.M. The role of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor-specific mRNA binding protein in regulating receptor expression in human ovarian granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2239–43. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2739>.
33. Menon K.M., Menon B. Regulation of luteinizing hormone receptor expression by an RNA binding protein: role of ERK signaling. *Indian J Med Res*. 2014;140 Suppl(Suppl 1):S112–9.
34. Lunenfeld B., Bilger W., Longobardi S. et al. The development of gonadotropins for clinical use in the treatment of infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:429. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00429>.
35. Cozzolino M., Mossetti L., Mariani G. et al. The ovarian stimulation regimen does not affect aneuploidy or blastocyst rate. *Reprod Biomed Online*. 2024;49(2):103851. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2024.103851>.
36. Бекетова А.Н., Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Кабанова Д.И. Мочевые и рекомбинантные гонадотропины в программах ЭКО (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2014;(3):45–52.
37. Ezcurra D., Humaidan P. A review of luteinising hormone and human chorionic gonadotropin when used in assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:95. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-95>.
38. Moro F., Scarinci E., Palla C. et al. Highly purified hMG versus recombinant FSH plus recombinant LH in intrauterine insemination cycles in women ≥ 35 years: a RCT. *Hum Reprod*. 2015; 30(1):179–85. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu302>.
39. Orvieto R. HMG versus recombinant FSH plus recombinant LH in ovarian stimulation for IVF: does the source of LH preparation matter? *Reprod Biomed Online*. 2019;39(6):1001–6. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.08.010>.
40. Pacchiarotti A., Sbracia M., Frega A. et al. Urinary hMG (Meropur) versus recombinant FSH plus recombinant LH (Pergoveris) in IVF: a multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2467–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.035>.

41. Tehraninejad E.S, Taghinejad M.F., Rashidi B.H., Haghollahi F. Controlled ovarian stimulation with r-FSH plus r-LH vs. HMG plus r-FSH in patients candidate for IVF/ICSI cycles: an RCT. *Int J Reprod Biomed.* 2017;15(7):435–40.
42. Nedresky D., Singh G. Physiology, Luteinizing Hormone. 2022 Sep 26. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2025 Jan. 2022 Sep 26.
43. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E., Broer S., Griesinger G. et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(2):hoaa009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa009>.
44. De Placido G., Mollo A., Alviggi C. et al. Rescue of IVF cycles by HMG in pituitary down-regulated normogonadotrophic young women characterized by a poor initial response to recombinant FSH. *Hum Reprod.* 2001;16(9):1875–9. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.9.1875>.
45. Ferraretti A.P., Gianaroli L., Magli M.C. et al. Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. *Fertil Steril.* 2004;82(6):1521–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.06.041>.
46. Kolibianakis E.M., Collins J., Tarlatzis B.C. et al. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):651–71. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml038>.
47. Humaidan P., Chin W., Rogoff D. et al. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Hum Reprod.* 2017;32(3):544–55. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew360>.
48. Mochtar M.H., Danhof N.A., Ayeleke R.O. et al. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):CD005070. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005070.pub3>.
49. Westergaard L.G., Laursen S.B., Andersen C.Y. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2000;15(5):1003–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.5.1003>.
50. Melo P., Eapen A., Chung Y. et al. Controlled ovarian stimulation protocols for assisted reproduction: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025;7(7):CD012586. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012586.pub2>.
51. Shoham Z., Mannaerts B., Insler V., Coelingh-Bennink H. Induction of follicular growth using recombinant human follicle-stimulating hormone in two volunteer women with

- hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 1993;59(4):738–42. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55852-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55852-x).
52. Platteau P., Nyboe Andersen A., Loft A. et al. Highly purified HMG versus recombinant FSH for ovarian stimulation in IVF cycles: a randomized assessor-blind study. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(2):190–8. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60194-0](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60194-0).
 53. Pezzuto A., Ferrari B., Coppola F., Nardelli GB. LH supplementation in down-regulated women undergoing assisted reproduction with baseline low serum LH levels. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(2):118–24. <https://doi.org/10.3109/09513590903215516>.
 54. He W., Lin H., Lv J. et al. The impact of luteinizing hormone supplementation in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: a retrospective cohort study. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(6):513–7. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1411473>.
 55. Paterson N.D., Foong S.C., Greene C.A. Improved pregnancy rates with luteinizing hormone supplementation in patients undergoing ovarian stimulation for IVF. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(7):579–83. <https://doi.org/10.1007/s10815-012-9740-z>.
 56. Setti A.S., Braga D., Iaconelli A., Borges E. Improving implantation rate in 2nd ICSI cycle through ovarian stimulation with FSH and LH in GnRH antagonist regimen. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021;43(10):749–58. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1736306>.
 57. Wang M., Huang R., Liang X. et al. Recombinant LH supplementation improves cumulative live birth rates in the GnRH antagonist protocol: a multicenter retrospective study using a propensity score-matching analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):114. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00985-4>.
 58. Kol S. LH supplementation in ovarian stimulation for IVF: the individual, LH-deficient, patient perspective. *Gynecol Obstet Invest*. 2020;85(1):1–5. <https://doi.org/10.1159/000509162>.
 59. Leher P., Kolibianakis E.M., Venetis C.A. et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:17. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-17>.
 60. Arvis P., Giraudeau B., Fabbro-Peray P. et al. Effect of recombinant LH supplementation on cumulative live birth rate in poor ovarian responders: a real-world, multicentre controlled study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19:189. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.08.035>.
 61. Chinta P., Broer S., van Wely M. et al. POSEIDON classification and the proposed treatment options for poor/suboptimal ovarian responders: an update and review. *Hum Reprod Open*. 2021;2021(1):hoaa070. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa070>.

62. Levi-Setti P.E., Zerbetto I., Baggiani A. et al. An observational retrospective cohort trial on 4,828 IVF cycles evaluating different low prognosis patients following the POSEIDON criteria. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:282. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00282>.
63. Berker B., Şükür Y.E., Özdemir E.Ü. et al. Human menopausal gonadotropin commenced on early follicular period increases live birth rates in POSEIDON group 3 and 4 poor responders. *Reprod Sci*. 2021;28(2):488–94. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00300-9>.
64. Marchiani S., Tamburrino L., Benini F. et al. LH supplementation of ovarian stimulation protocols influences follicular fluid steroid composition contributing to the improvement of ovarian response in poor responder women. *Sci Rep*. 2020;10(1):12907. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69325-z>.
65. Conforti A., Esteves S.C., Di Rella F. et al. The role of recombinant LH in women with hypo-response to controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):18. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0460-4>.
66. Alviggi C., Vigilante L., Cariati F. et al. The role of recombinant LH in ovarian stimulation: what's new? *Reprod Biol Endocrinol*. 2025;23(Suppl 1):38. <https://doi.org/10.1186/s12958-025-01361-8>.
67. Alviggi C., Pettersson K., Longobardi S. et al. A common polymorphic allele of the LH beta-subunit gene is associated with higher exogenous FSH consumption during controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:51. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-51>.
68. Ga R., Cheemakurthi R., Kalagara M. et al. Effect of LHCGR gene polymorphism (rs2293275) on LH supplementation protocol outcomes in second IVF cycles: a retrospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:628169. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.628169>.
69. Smitz J., Andersen A.N., Devroey P. et al. Endocrine profile in serum and follicular fluid differs after ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH in IVF patients. *Hum Reprod*. 2007;22(3):676–87. <https://doi.org/10.1093/humrep/del445>.
70. Ziebe S., Lundin K., Janssens R. et al. Influence of follicular stimulation with HP-hMG or recombinant FSH on embryo quality parameters and clinical outcome in IVF patients. *Reprod Biomed Online*. 2007;15(5):539–46. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem221>.
71. Liang Y., Hou X., Chen H. et al. Assisted reproductive technology outcomes in women with normal ovarian response receiving recombinant luteinizing hormone/human menopausal gonadotropin: an observational study. *Int J Womens Health*. 2024;16:1103–11. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S454410>.

72. Caserta D., Mantovani A., Marci R. et al. Environment and women's reproductive health. *Hum Reprod Update*. 2011;17(3):418–33. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq061>.
73. Witz C.A., Daftary G.S., Doody K.J. et al. Randomized, assessor-blinded trial comparing highly purified human menotropin and recombinant follicle-stimulating hormone in high responders undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2020;114(2):321–30. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.03.029>.
74. Khair A., Brown T., Markert M. et al. Highly purified human menopausal gonadotropin (HP-hMG) versus recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) for controlled ovarian stimulation in US predicted high-responder patients: a cost-comparison analysis. *Pharmacoecon Open*. 2023;7(5):851–60. <https://doi.org/10.1007/s41669-023-00429-8>.
75. Conforti A., Esteves S.C., Humaidan P. et al. Recombinant human luteinizing hormone co-treatment in ovarian stimulation for assisted reproductive technology in women of advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):91. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00759-4>.
76. Matorras R., Prieto B., Exposito A. et al. Mid-follicular LH supplementation in women aged 35-39 years undergoing ICSI cycles: a randomized controlled study. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(6):879–87. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2009.09.016>.
77. Vuong T.N. Phung H.T., Ho M.T. Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant follicle-stimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged ≥ 35 years: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2015;30(5):1188–95. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev038>.
78. Bielfeld A.P., Schwarze J.E., Verpillat P. et al. Effectiveness of recombinant human FSH: recombinant human LH combination treatment versus recombinant human FSH alone for assisted reproductive technology in women aged 35-40 years. *Reprod Biomed Online*. 2024;48(6):103725. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103725>.
79. König T.E., van der Houwen L.E., Overbeek A. et al. Recombinant LH supplementation to a standard GnRH antagonist protocol in women of 35 years or older undergoing IVF/ICSI: a randomized controlled multicentre study. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2804–12. <https://doi.org/10.1093/humrep/det266>.
80. Bosch E. Comment on 'Recombinant LH supplementation to a standard GnRH antagonist protocol in women of 35 years old or older undergoing IVF/ICSI: a randomized controlled multicentre study'. *Hum Reprod*. 2014;29(3):636–7. <https://doi.org/10.1093/humrep/det431>.

References:

1. Anvarova Sh.A., Shukurov F.I., Tulametova Sh.A. Innovative methods for solving the problem of female infertility associated with endocrine disorders. [Innovacionnye metody

- resheniya problemy zhenskogo besplodiya, associirovannogo s endokrinnyimi narusheniyami]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(5):706–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514>.
2. 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. [Retrospektivnoe sravnitel'noe issledovanie iskhodov vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij u zhenshchin v programmah ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya s primeneniem rekombinantnyh gonadotropinov]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(3):277–86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.304>.
 3. Bashmakova N.V., Novoselova E.N., Nazarenko T.A. et al. Real clinical practice of infertility treatment in Russia: a collective opinion of 425 reproductologists. [Real'naya klinicheskaya praktika lecheniya besplodiya v Rossii: mnenie 425 vrachej-reproduktologov]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(6):680–706. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.468>.
 4. Orlova N.A., Kovnir S.V., Khodak Yu.A. et al. Recombinant human luteinizing hormone for the treatment of infertility: the generation of producer cell lines. [Rekombinantnyj lyuteiniziruyushchij gormon cheloveka dlya terapii besplodiya: poluchenie linij-producentov]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2017;11(3):33–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.3.033-042>.
 5. Boiarskiĭ K.Iu. Influence of glycosylation of FSH on follicular dynamics and ovarian stimulation in IVF/ICSI programs. [Vliyanie glikozilirovaniya molekuly FSG na follikulyarnuyu dinamiku i ovarial'nuyu stimulyaciyu v programmah EKO/IKSI (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii*. 2012;(4):40–4. (In Russ.)
 6. Cole L.A. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:102. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-102>.
 7. Arroyo A. Kim B., Yeh J. Luteinizing hormone action in human oocyte maturation and quality: signaling pathways, regulation, and clinical impact. *Reprod Sci*. 2020;27(6):1223–52. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00137-x>.
 8. Mao R., Hou X., Feng X. et al. Recombinant human luteinizing hormone increases endometrial thickness in women undergoing assisted fertility treatments: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2024;15:1434625. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1434625>.

9. Di Segni N., Busnelli A., Secchi M. et al. Luteinizing hormone supplementation in women with hypogonadotropic hypogonadism seeking fertility care: Insights from a narrative review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:907249. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.907249>.
10. Anderson R.C., Newton C.L., Anderson R.A., Millar R.P. Gonadotropins and their analogs: current and potential clinical applications. *Endocr Rev*. 2018;39(6):911–37. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00052>.
11. Casarini L., Simoni M. Recent advances in understanding gonadotropin signaling. *Fac Rev*. 2021;10:41. <https://doi.org/10.12703/r/10-41>.
12. Smits G., Campillo M., Govaerts C. et al. Glycoprotein hormone receptors: determinants in leucine-rich repeats responsible for ligand specificity. *EMBO J*. 2003;22(11):2692–703. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg260>.
13. Duan J., Xu P., Cheng X. et al. Structures of full-length glycoprotein hormone receptor signalling complexes. *Nature*. 2021;598(7882):688–92. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03924-2>.
14. Duan J., Xu P., Zhang H. et al. Mechanism of hormone and allosteric agonist mediated activation of follicle stimulating hormone receptor. *Nat Commun*. 2023;14(1):519. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36170-3>.
15. Troppmann B., Kleinau G., Krause G., Gromoll J. Structural and functional plasticity of the luteinizing hormone/choriogonadotrophin receptor. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):583–602. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt023>.
16. Grzesik P., Kreuchwig A., Rutz C. et al. Differences in signal activation by LH and hCG are mediated by the LH/CG receptor's extracellular hinge region. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:140. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00140>.
17. Riccetti L., Yvinec R., Klett D. et al. Human luteinizing hormone and chorionic gonadotropin display biased agonism at the LH and LH/CG receptors. *Sci Rep*. 2017;7(1):940. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01078-8>.
18. Casarini L., Santi D., Brigante G., Simoni M. Two hormones for one receptor: evolution, biochemistry, actions, and pathophysiology of LH and hCG. *Endocr Rev*. 2018;39(5):549–92. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00065>.
19. Jonas K.C., Chen S., Virta M. et al. Temporal reprogramming of calcium signalling via crosstalk of gonadotrophin receptors that associate as functionally asymmetric heteromers. *Sci Rep*. 2018;8(1):2239. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20722-5>.
20. Simoni M., Paradiso E., Lockhart V. et al. Pleiotropism of gonadotropin action. *LE STUDIUM Multidisciplinary Journal*. 2020;4:1–7. <https://doi.org/10.34846/le-studium.194.02.fr.03-2020>.

21. Conforti A., Di Girolamo R., Guida M. et al. Pharmacogenomic of LH and its receptor: are we ready for clinical practice? *Reprod Biol Endocrinol.* 2025;23(Suppl 1):29. <https://doi.org/10.1186/s12958-025-01359-2>.
22. Casarini L., Riccetti L., De Pascali F. et al. Estrogen modulates specific life and death signals induced by LH and hCG in human primary granulosa cells in vitro. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5):926. <https://doi.org/10.3390/ijms18050926>.
23. La Marca A., Longo M., Sighinolfi G. et al. New insights into the role of LH in early ovarian follicular growth: a possible tool to optimize follicular recruitment. *Reprod Biomed Online.* 2023;47(6):103369. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103369>.
24. Shoham Z. The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2002;77(6):1170–7. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03157-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03157-6).
25. Lisi F., Rinaldi L., Fishel S. et al. Use of recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal F) and recombinant luteinizing hormone (Luveris) for multiple follicular stimulation in patients with a suboptimal response to in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2003a;79(4):1037–8. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04917-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04917-8).
26. Bosch E., Alviggi C., Lispi M. et al. Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2021;36(6):1469–80. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab065>.
27. Babichev V.N. Organization and functioning of the neuroendocrine system. [Organizaciya i funkcionirovanie nejroendokrinnoj sistemy]. *Problemy endokrinologii.* 2013;59(1):62–9. (In Russ.).
28. Wu J., Nayudu P.L., Kiesel P.S., Michelmann H.W. Luteinizing hormone has a stage-limited effect on preantral follicle development in vitro. *Biol Reprod.* 2000;63(1):320–7. <https://doi.org/10.1095/biolreprod63.1.320>.
29. Hill M.J., Levens E.D., Levy G. et al. The use of recombinant luteinizing hormone in patients undergoing assisted reproductive techniques with advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012;97(5):1108–14.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.01.130>.
30. Conforti A., Esteves S.C., Di Rella F. et al. The role of recombinant LH in women with hypo-response to controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):18. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0460-4>.
31. Santi D., Casarini L., Alviggi C., Simoni M. Efficacy of follicle-stimulating hormone (FSH) alone, FSH + luteinizing hormone, human menopausal gonadotropin or FSH + human chorionic gonadotropin on assisted reproductive technology outcomes in the "personalized"

- medicine era: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:114. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00114>.
32. Nair A.K., Peegel H., Menon K.M. The role of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor-specific mRNA binding protein in regulating receptor expression in human ovarian granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2239–43. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2739>.
33. Menon K.M., Menon B. Regulation of luteinizing hormone receptor expression by an RNA binding protein: role of ERK signaling. *Indian J Med Res*. 2014;140 Suppl(Suppl 1):S112–9.
34. Lunenfeld B., Bilger W., Longobardi S. et al. The development of gonadotropins for clinical use in the treatment of infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:429. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00429>.
35. Cozzolino M., Mossetti L., Mariani G. et al. The ovarian stimulation regimen does not affect aneuploidy or blastocyst rate. *Reprod Biomed Online*. 2024;49(2):103851. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2024.103851>.
36. Beketova A.N., Krasnopol'skaia K.V., Nazarenko T.A., Kabanova D.I. Urinary and recombinant gonadotropins in IVF (a review). [Mochevye i rekombinantnye gonadotropiny v programmah EKO (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii*. 2014;(3):45–52. (In Russ.).
37. Ezcurra D., Humaidan P. A review of luteinising hormone and human chorionic gonadotropin when used in assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:95. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-95>.
38. Moro F., Scarinci E., Palla C. et al. Highly purified hMG versus recombinant FSH plus recombinant LH in intrauterine insemination cycles in women ≥ 35 years: a RCT. *Hum Reprod*. 2015; 30(1):179–85. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu302>.
39. Orvieto R. HMG versus recombinant FSH plus recombinant LH in ovarian stimulation for IVF: does the source of LH preparation matter? *Reprod Biomed Online*. 2019;39(6):1001–6. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.08.010>.
40. Pacchiarotti A., Sbracia M., Frega A. et al. Urinary hMG (Meropur) versus recombinant FSH plus recombinant LH (Pergoveris) in IVF: a multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2467–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.035>.
41. Tehraninejad E.S, Taghinejad M.F., Rashidi B.H., Haghollahi F. Controlled ovarian stimulation with r-FSH plus r-LH vs. HMG plus r-FSH in patients candidate for IVF/ICSI cycles: an RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2017;15(7):435–40.
42. Nedresky D., Singh G. Physiology, Luteinizing Hormone. 2022 Sep 26. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2025 Jan. 2022 Sep 26.

43. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E., Broer S., Griesinger G. et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2):hoaa009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa009>.
44. De Placido G., Mollo A., Alviggi C. et al. Rescue of IVF cycles by HMG in pituitary down-regulated normogonadotrophic young women characterized by a poor initial response to recombinant FSH. *Hum Reprod*. 2001;16(9):1875–9. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.9.1875>.
45. Ferraretti A.P., Gianaroli L., Magli M.C. et al. Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. *Fertil Steril*. 2004;82(6):1521–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.06.041>.
46. Kolibianakis E.M., Collins J., Tarlatzis B.C. et al. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):651–71. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml038>.
47. Humaidan P., Chin W., Rogoff D. et al. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Hum Reprod*. 2017;32(3):544–55. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew360>.
48. Mochtar M.H., Danhof N.A., Ayeleke R.O. et al. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD005070. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005070.pub3>.
49. Westergaard L.G., Laursen S.B., Andersen C.Y. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2000;15(5):1003–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.5.1003>.
50. Melo P., Eapen A., Chung Y. et al. Controlled ovarian stimulation protocols for assisted reproduction: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;7(7):CD012586. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012586.pub2>.
51. Shoham Z., Mannaerts B., Insler V., Coelingh-Bennink H. Induction of follicular growth using recombinant human follicle-stimulating hormone in two volunteer women with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 1993;59(4):738–42. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55852-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55852-x).
52. Platteau P., Nyboe Andersen A., Loft A. et al. Highly purified HMG versus recombinant FSH for ovarian stimulation in IVF cycles: a randomized assessor-blind study. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(2):190–8. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60194-0](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60194-0).

53. Pezzuto A., Ferrari B., Coppola F., Nardelli GB. LH supplementation in down-regulated women undergoing assisted reproduction with baseline low serum LH levels. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(2):118–24. <https://doi.org/10.3109/09513590903215516>.
54. He W., Lin H., Lv J. et al. The impact of luteinizing hormone supplementation in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: a retrospective cohort study. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(6):513–7. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1411473>.
55. Paterson N.D., Foong S.C., Greene C.A. Improved pregnancy rates with luteinizing hormone supplementation in patients undergoing ovarian stimulation for IVF. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(7):579–83. <https://doi.org/10.1007/s10815-012-9740-z>.
56. Setti A.S., Braga D., Iaconelli A., Borges E. Improving implantation rate in 2nd ICSI cycle through ovarian stimulation with FSH and LH in GnRH antagonist regimen. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021;43(10):749–58. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1736306>.
57. Wang M., Huang R., Liang X. et al. Recombinant LH supplementation improves cumulative live birth rates in the GnRH antagonist protocol: a multicenter retrospective study using a propensity score-matching analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20(1):114. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00985-4>.
58. Kol S. LH supplementation in ovarian stimulation for IVF: the individual, LH-deficient, patient perspective. *Gynecol Obstet Invest.* 2020;85(1):1–5. <https://doi.org/10.1159/000509162>.
59. Leher P., Kolibianakis E.M., Venetis C.A. et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12:17. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-17>.
60. Arvis P., Giraudeau B., Fabbro-Peray P. et al. Effect of recombinant LH supplementation on cumulative live birth rate in poor ovarian responders: a real-world, multicentre controlled study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19:189. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.08.035>.
61. Chinta P., Broer S., van Wely M. et al. POSEIDON classification and the proposed treatment options for poor/suboptimal ovarian responders: an update and review. *Hum Reprod Open.* 2021;2021(1):hoaa070. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa070>.
62. Levi-Setti P.E., Zerbetto I., Baggiani A. et al. An observational retrospective cohort trial on 4,828 IVF cycles evaluating different low prognosis patients following the POSEIDON criteria. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:282. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00282>.

63. Berker B., Şükür Y.E., Özdemir E.Ü. et al. Human menopausal gonadotropin commenced on early follicular period increases live birth rates in POSEIDON group 3 and 4 poor responders. *Reprod Sci.* 2021;28(2):488–94. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00300-9>.
64. Marchiani S., Tamburrino L., Benini F. et al. LH supplementation of ovarian stimulation protocols influences follicular fluid steroid composition contributing to the improvement of ovarian response in poor responder women. *Sci Rep.* 2020;10(1):12907. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69325-z>.
65. Conforti A., Esteves S.C., Di Rella F. et al. The role of recombinant LH in women with hyporesponse to controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):18. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0460-4>.
66. Alviggi C., Vigilante L., Cariati F. et al. The role of recombinant LH in ovarian stimulation: what's new? *Reprod Biol Endocrinol.* 2025;23(Suppl 1):38. <https://doi.org/10.1186/s12958-025-01361-8>.
67. Alviggi C., Pettersson K., Longobardi S. et al. A common polymorphic allele of the LH beta-subunit gene is associated with higher exogenous FSH consumption during controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:51. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-51>.
68. Ga R., Cheemakurthi R., Kalagara M. et al. Effect of LHCGR gene polymorphism (rs2293275) on LH supplementation protocol outcomes in second IVF cycles: a retrospective study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:628169. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.628169>.
69. Smits J., Andersen A.N., Devroey P. et al. Endocrine profile in serum and follicular fluid differs after ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH in IVF patients. *Hum Reprod.* 2007;22(3):676–87. <https://doi.org/10.1093/humrep/del445>.
70. Ziebe S., Lundin K., Janssens R. et al. Influence of follicular stimulation with HP-hMG or recombinant FSH on embryo quality parameters and clinical outcome in IVF patients. *Reprod Biomed Online.* 2007;15(5):539–46. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem221>.
71. Liang Y., Hou X., Chen H. et al. Assisted reproductive technology outcomes in women with normal ovarian response receiving recombinant luteinizing hormone/human menopausal gonadotropin: an observational study. *Int J Womens Health.* 2024;16:1103–11. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S454410>.
72. Caserta D., Mantovani A., Marci R. et al. Environment and women's reproductive health. *Hum Reprod Update.* 2011;17(3):418–33. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq061>.
73. Witz C.A., Daftary G.S., Doody K.J. et al. Randomized, assessor-blinded trial comparing highly purified human menotropin and recombinant follicle-stimulating hormone in high

- responders undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2020;114(2):321–30. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.03.029>.
74. Khair A., Brown T., Markert M. et al. Highly purified human menopausal gonadotropin (HP-hMG) versus recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) for controlled ovarian stimulation in US predicted high-responder patients: a cost-comparison analysis. *Pharmacoecon Open*. 2023;7(5):851–60. <https://doi.org/10.1007/s41669-023-00429-8>.
75. Conforti A., Esteves S.C., Humaidan P. et al. Recombinant human luteinizing hormone co-treatment in ovarian stimulation for assisted reproductive technology in women of advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):91. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00759-4>.
76. Matorras R., Prieto B., Exposito A. et al. Mid-follicular LH supplementation in women aged 35-39 years undergoing ICSI cycles: a randomized controlled study. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(6):879–87. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2009.09.016>.
77. Vuong T.N. Phung H.T., Ho M.T. Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant follicle-stimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged ≥ 35 years: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2015;30(5):1188–95. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev038>.
78. Bielfeld A.P., Schwarze J.E., Verpillat P. et al. Effectiveness of recombinant human FSH: recombinant human LH combination treatment versus recombinant human FSH alone for assisted reproductive technology in women aged 35-40 years. *Reprod Biomed Online*. 2024;48(6):103725. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103725>.
79. König T.E., van der Houwen L.E., Overbeek A. et al. Recombinant LH supplementation to a standard GnRH antagonist protocol in women of 35 years or older undergoing IVF/ICSI: a randomized controlled multicentre study. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2804–12. <https://doi.org/10.1093/humrep/det266>.
80. Bosch E. Comment on 'Recombinant LH supplementation to a standard GnRH antagonist protocol in women of 35 years old or older undergoing IVF/ICSI: a randomized controlled multicentre study'. *Hum Reprod*. 2014;29(3):636–7. <https://doi.org/10.1093/humrep/det431>.

Сведения об авторах / About the authors:

Чуприна Оксана Александровна / Oksana A. Chuprina. E-mail: oksachuprina@yandex.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6161-4084>.

Рахматуллин Фанис Ражапович / Fanis R. Rakhmatullin. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3586-9991>.

Печеник Лира Игоревна / Lira I. Pechenik. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0723-7733>.

Немеровская Татьяна Федоровна / Tatiana F. Nemerovskaia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7864-9219>.

Айдинова Радима Мурадиновна / Radima M. Aidinova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4750-3221>.

Меркулова Виктория Николаевна / Victoria N. Merkulova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1723-0130>.

Гузий Варвара Владимировна / Varvara V. Guzii. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8850-5059>.

Шульга Елизавета Петровна / Elizaveta P. Shulga. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9411-9071>.

Галина Аделина Руслановна / Adelina R. Galina. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9588-0754>.

Гареева Эльвина Фазитовна / Elvina F. Gareeva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5910-3411>.

Рогова Екатерина Ильинична / Ekaterina I. Rogova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3361-4074>.

Кебедова Аида Мусагаджиевна / Aida M. Kebedova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4797-1434>.

Огурлиев Далгат Алимович / Dalgat A. Ogurliev. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2538-6265>.

Дресвянкин Григорий Станиславович / Grigory S. Dresvyankin. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7331-9991>.