

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Лапштаева А.В., Еремкина Т.Я., Шишканова Т.И., Степкина К.О., Рыжов А.В., Данилова Я.А., Шейн А.В., Сычев И.В.

*ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: av\_lapshtaeva@mail.ru*

С целью повышения эффективности программ ЭКО исследователями в области репродуктивной медицины применяются различные модификации протоколов стимуляции суперовуляции. Ароматаза P450 является ключевым ферментом, катализирующим превращение андростендиона в эстрон, а тестостерона в эстрадиол на заключительном этапе стероидогенеза, и имеет важнейшее значение в процессе формирования фолликулярного резерва и подготовке эндометрия к имплантации эмбриона как в естественном цикле, так и при стимуляции овуляции. Высокоселективные ингибиторы ароматазы III поколения блокируют превращение андрогенов в эстрогены в клетках гранулы яичников, индуцируют снижение уровня циркулирующих эстрогенов, что приводит к увеличению количества и чувствительности фолликулярных рецепторов к ФСГ, а также может способствовать улучшению результатов ЭКО за счет получения ооцитов необходимого качества и количества, а также улучшению клинико-морфологических характеристик эндометрия и образованию пинопов. В настоящем обзоре приведены данные об эффективности применения ингибиторов ароматазы в протоколах стимуляции у женщин со «слабым» ответом, с высоким риском синдрома гиперстимуляции яичников и у женщин с эндометриозом. В статье описывается возможность реализации лечебного действия у пациенток с гормонально активными злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, ингибиторы ароматазы, цитохром P450.

## USING OF AROMATASE INHIBITORS IN VITRO FERTILIZATION PROGRAMS

Lapshtaeva A.V., Eremkina T.Ya., Shishkanova T.I., Stepkina K.O., Ryzhov A.V., Danilova Ya.A., Shein A.V., Sychev I.V.

*National Research Mordovia State University, Saransk, e-mail: av\_lapshtaeva@mail.ru*

Researchers in reproductive medicine are applying various modifications of superovulation stimulation protocols to increase the effectiveness of IVF programs. Aromatase P450 is a key enzyme that catalyzes the conversion of androstenedione to estrone, and testosterone to estradiol at the final stage of steroidogenesis, and is crucial in the formation of the follicular reserve and the preparation of the endometrium for implantation of the embryo both in the natural cycle and during ovulation stimulation. Highly selective third-generation aromatase inhibitors block the conversion of androgens to estrogens in ovarian granulosa cells, induce a decrease in the level of circulating estrogens, which helps to increase the number and sensitivity of follicular receptors to FSH, and can also lead to improved IVF results by obtaining the necessary quality and quantity of oocytes, and also improving the clinical and morphological characteristics of the endometrium and the formation of pinopods. This review presents data on the effectiveness of aromatase inhibitors in stimulation protocols in women with a "weak" response, with a high risk of ovarian hyperstimulation syndrome, and in women with endometriosis. The article describes the possibility of implementing a therapeutic effect in patients with hormone-active malignant neoplasms.

Keywords: infertility, in vitro fertilization, aromatase inhibitors, cytochrome P450.

Бесплодный брак является глобальной медико-социальной проблемой современности. Создание более 40 лет назад экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) открыло новые возможности супружеским парам, ранее обреченным на бездетность. Вместе с тем, проводя анализ терапевтической эффективности процедуры, следует отметить, что только каждая третья попытка ЭКО приводит к наступлению беременности, а каждая четвертая завершается рождением ребенка [1]. В соответствии с протоколом, метод ЭКО можно проводить с

использованием индукции суперовуляции и в естественном менструальном цикле. Индукция овуляции - сложная система воздействия на рецепторы половых желез с помощью лекарственных препаратов для создания в женском организме условий, благоприятствующих выходу яйцеклетки из фолликула. С целью улучшения показателей эффективности циклов ЭКО исследователи в области репродуктивной медицины используют различные модификации протоколов стимуляции суперовуляции, однако результативность процедуры по-прежнему остается на относительно низком уровне. В этой связи перспективным направлением представляется дальнейший поиск способов улучшения ответа яичников на стимуляцию [2-4]. В последние годы появляются сведения об успешном применении ингибиторов ароматазы при лечении бесплодия [5-7].

Таким образом, целью работы явилось проанализировать данные отечественной и зарубежной литературы, посвященные возможности использования препаратов ингибиторов ароматазы в программах ЭКО.

Ароматаза P450 представляет собой ключевой фермент, катализирующий превращение андростендиона в эстрон, а тестостерона в эстрадиол на заключительном этапе стероидогенеза, и имеет важнейшее значение в процессе формирования фолликулярного резерва и подготовке эндометрия к имплантации эмбриона как в естественном цикле, так и при стимуляции овуляции. Данный фермент принадлежит к суперсемейству цитохрома P450 и включает в себя два компонента, которые располагаются на внутренней митохондриальной мембране на границе с матриксом: ароматазный цитохром P450 и НАДФН-зависимый флавопротеин. Ароматаза кодируется геном CYP19A1, который состоит из девяти кодирующих экзонов (II-X) и 5'-нетранслируемой области и расположен в коротком плече 15-й хромосомы 15q21.1 [8].

В репродуктивном периоде антральные фолликулы яичников и лютеиновые клетки экспрессируют ароматазу P450, а основным индуктором ее активности является фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), действие которого зависит от ряда факторов. Так, известно, что эстрадиол увеличивает влияние ФСГ на клетки гранулезы за счет активации эстрогеновых рецепторов. Андрогены, помимо их прямого участия в фолликулогенезе, также модулируют действие ФСГ и увеличивают экспрессию ароматазы [9; 10].

У женщин с нормальным менструальным циклом экспрессия данного фермента в яичниках не меняется в течение фолликулярной фазы [11]. Выраженное повышение сывороточного эстрадиола в этот период происходит за счет увеличения количества гранулезных клеток в процессе фолликулогенеза. Необходимо отметить, что уровень эстрадиола у пациенток старшего репродуктивного возраста остается относительно стабильным до перименопаузы, несмотря на уменьшение овариального резерва, что связано

с повышением активности ароматазы [12]. Выявлено, что экспрессия гена ароматазы в 3 раза выше у женщин старше 36 лет в отличие от более молодых пациенток. В условиях достаточного синтеза эстрадиола происходит пик лютеинизирующего гормона (ЛГ) и овуляция, после которой происходит быстрое подавление ФСГ-зависимой экспрессии ароматазы, обусловленное повышением экспрессии рецепторов ЛГ в преовуляторных фолликулах и увеличением уровня ЛГ.

Таким образом, в регуляции нормального функционирования циклических процессов, происходящих в женской репродуктивной системе, координации секреции гонадотропных гормонов и регуляции фолликулогенеза большую роль играет своевременная и тканеспецифическая экспрессия ароматазы в яичниках. Однако в некоторых случаях существует необходимость снижения ферментативной активности, и ароматаза может выступать в качестве потенциальной мишени для селективного ингибирования.

За последние десятилетия накоплен опыт использования ингибиторов ароматазы как в программах ЭКО – у женщин с нормальным и «слабым» ответом на стимуляцию суперовуляции, предрасположенных к развитию тромбоза или синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), пациенток с эндометриозом, - так и при проведении программ сохранения фертильности перед началом химиотерапии эстрогензависимых опухолей, в первую очередь рака эндометрия и молочной железы [5-7; 13; 14].

В клинической практике чаще всего используют высокоселективные ингибиторы ароматазы III поколения, такие как летрозол и анастрозол, механизм действия которых заключается в блокировании превращения андрогенов в эстрогены в клетках гранулезы яичников, вызывая снижение уровня циркулирующих эстрогенов, что приводит к освобождению гипоталамо-гипофизарной оси от влияния эстрогена и повышению продукции ФСГ аденогипофизом по механизму отрицательной обратной связи, а также возрастанию уровня интравариальных андрогенов. Это способствует увеличению количества и чувствительности фолликулярных рецепторов к ФСГ, а также росту первичных фолликулов, что непосредственно может привести к улучшению результатов ЭКО за счет получения ооцитов необходимого качества и количества [10].

Кроме того, учитывая короткий период полураспада препаратов данной группы (около 45 часов), их антиэстрогенный эффект во время поздней фолликулярной фазы значительно снижается, что приводит к увеличению толщины эндометрия. Имеются сведения об улучшении клинико-морфологических характеристик эндометрия и образовании пиноподов, являющихся релевантными маркерами эндометриальной восприимчивости в результате приема летрозолола [15].

Преимуществом ингибиторов ароматазы является также отсутствие антиэстрогенных

периферических эффектов, что может быть объяснено высокой скоростью элиминации летрозола (в течение 72 часов), в отличие от кломифена цитрата, выведение которого из организма может занять до 2 месяцев, поэтому применение представителей данной группы в протоколах контролируемой овариальной стимуляции яичников (КОС) является наиболее безопасным.

В настоящее время наибольший интерес представляет применение ингибиторов ароматазы в циклах ЭКО у женщин со «слабым» ответом яичников на стимуляцию суперовуляции [16]. По данным авторов, «слабый» ответ на стимуляцию у пациенток ассоциирован со снижением ароматазной активности клеток гранулезы [17]. Так, в исследовании Bahçeci M. с соавторами был отмечен пониженный уровень эстрадиола в фолликулярной жидкости, а полученные лютеинизированные клетки фолликулов синтезировали меньшее количество эстрогенов в отличие от женщин с нормальным ответом [18]. По результатам других исследований – активность ароматазы достоверно не различалась у пациенток с хорошим и «бедным» ответом. Кроме того, количественные показатели имплантации эмбрионов и наступления беременности были значительно ниже у пациенток со «слабым» ответом (5,3% и 9,1% соответственно) по сравнению с женщинами с адекватным ответом (19,7% и 54,8% соответственно), несмотря на одинаковое качество эмбрионов [19].

Обоснование использования препаратов у данной группы пациенток основано на уникальной способности препаратов к интраовариальному накоплению андрогенов, которые увеличивают чувствительность яичников к ФСГ и играют решающую роль в ранней фолликулярной стадии развития и пролиферации гранулезных клеток [20].

Недавно опубликованное исследование, проведенное с целью оценки эффективности летрозола у женщин с неудачными попытками ЭКО [20], продемонстрировало более высокий уровень тестостерона и андростендиона в фолликулярной жидкости у пациенток, получавших летрозол в дозе 2,5 мг, по сравнению с женщинами, принимающими ФСГ/человеческий менопаузальный гонадотропин. Они имели большее количество извлеченных ооцитов и более высокую частоту имплантации (25% против 9,4%). Помимо этого, литературные данные свидетельствуют, что добавление летрозола к гонадотропинам у пациенток с «бедным» ответом приводит к значительному улучшению фолликулярного ответа и уменьшению необходимой для овуляции дозы ФСГ почти в 20 раз [21], что позволяет снизить экономические затраты на дорогостоящие гонадотропные препараты.

Ряд исследователей при проведении сравнительного анализа стандартных протоколов стимуляции суперовуляции и схем с использованием ингибитора ароматазы отметили, что применение комбинации летрозола и рФСГ приводило к сопоставимым показателям

беременности с пациентками, получавшими для стимуляции овуляции а-ГтРГ и рФСГ [22]. Кроме того, несмотря на более низкую концентрацию эстрадиола в сыворотке крови в день введения ХГЧ у пациенток, получавших летрозол, по сравнению с контрольной группой, не принимавшей ингибитор ароматазы, наиболее благоприятные показатели беременности наблюдались в группе, принимавшей летрозол. Однако среднее число извлеченных ооцитов метафазы II и качество эмбрионов оказались схожими в обеих группах [21].

Ряд авторов получили противоположные результаты [23]. Уровень сывороточного эстрадиола в день введения ХГЧ, количество зрелых фолликулов и извлеченных ооцитов, а также процент эмбрионов высокого качества были достоверно выше у пациенток, стимулированных согласно протоколу micro-flare по сравнению с женщинами, получавшими ан-ГтРГ и летрозол. Толщина эндометрия, скорость оплодотворения и количество перенесенных эмбрионов были одинаковыми в обеих группах. Несмотря на это, частота имплантации и беременности была ниже, а общая частота отмены цикла выше при применении летрозола.

В 2008 году было опубликовано первое рандомизированное исследование, целью которого явилась оценка эффективности введения летрозола во время лютеиновой фазы стимулированного цикла ЭКО у доноров ооцитов [24]. Были выявлены значительно более низкие уровни эстрадиола в сыворотке у пациенток, получавших летрозол, по сравнению с контрольной группой через 4, 7 и 10 дней после введения ХГЧ. При этом достоверной разницы уровня ЛГ в обеих группах не наблюдалось. Garcia-Velasco с соавторами установили, что пациентки, получавшие как летрозол, так и плацебо, имели сопоставимый уровень сывороточного эстрадиола в день введения ХГЧ. Интересным является резкое, статистически значимое падение эстрадиола через 4 дня после извлечения яйцеклеток у женщин, принимавших ингибитор ароматазы (279 против 1,586 пг/мл), и сохранение низкой концентрации на 7-й и 10-й дни. Однако это сопровождалось значительным увеличением уровня ЛГ на 7-е и 10-е сутки [25]. Резкое снижение уровня сывороточного эстрадиола привело к более быстрому восстановлению концентрации ЛГ, что является перспективным аспектом не только для доноров яйцеклеток, осуществляющих перенос эмбрионов, но и для пациенток с высоким риском развития СГЯ, осуществляющих криоконсервацию эмбрионов.

Положительный эффект от применения ингибиторов ароматазы в программах ЭКО заключается также в снижении риска развития тромбозов за счет снижения синтеза эстрогенов клетками гранулезы [20].

Повышенная ароматазная активность в эндометрии продемонстрирована у женщин, страдающих эндометриозом, что ассоциировано с плохими репродуктивными исходами [5; 26]. Применение ингибиторов ароматазы в протоколах ЭКО

у пациенток с данной патологией имеет значительное преимущество, поскольку препараты данной группы способны блокировать фермент не только в гранулезных клетках, но и в патологических очагах эндометрия [27].

Отмечена эффективность терапии ингибиторами ароматазы в сочетании с анастрозолом, проводимой у бесплодных женщин с эндометриомами в циклах ЭКО [20]. Наблюдалось достоверное снижение объема эндометриомы (на 29%) и концентрации онкомаркера СА-125 в сыворотке крови (на 61%). Беременность была достигнута в 45% случаев, а рождение живого ребенка наблюдалось лишь в 15%, что может также быть обусловлено неудовлетворительным качеством эмбрионов [25].

По данным других авторов, у пациенток, получавших комбинированную терапию препаратов ФСГ с летрозолом, был достоверно более низкий пиковый уровень эстрадиола при ЭКО по сравнению с пациентками, получавшими только гонадотропин, однако комбинация дала сходный выход ооцитов и эмбрионов по сравнению с традиционным протоколом у женщин с эндометриозом [28].

В последнее время активно обсуждается возможность использования летрозола у больных онкологическими заболеваниями, проходящих стимуляцию яичников с целью сохранения фертильности до химиотерапии, а также криоконсервации эмбрионов или ооцитов [16].

Известно, что большинство режимов комбинированной химиотерапии включают цитостатики, вызывающие значительное снижение фолликулярного резерва яичников. В течение одного года после приема циклофосфида, метотрексата и фторурацила или доксорубина риск возникновения преждевременной овариальной недостаточности и бесплодия с возрастом увеличивается и составляет 78% и 38% соответственно для пациенток с раком молочной железы в возрасте 40 лет [29]. Поэтому часто женщины вынуждены прибегать к процедуре ЭКО, во время которой происходит значительное повышение уровня эстрогенов, имеющих основополагающую роль в патогенезе рака молочной железы и оказывающих отрицательное влияние на течение заболевания. По этой причине целесообразно одновременное введение гонадотропина и ингибитора ароматазы с целью подавления супрафизиологического уровня эстрадиола в циклах ЭКО [30].

Результаты исследований показывают, что стимуляция овуляции с помощью летрозола снижает пролиферативное влияние эстрогена на ткани [30; 31] и не увеличивает риск развития рецидива у больных злокачественными новообразованиями [32]. Однако в работе Revelli A. при использовании гонадотропина с летрозолом отмечалось более низкое количество ооцитов, доступных для криоконсервирования [33]. По данным других авторов, использование комбинации гонадотропина и ингибитора ароматазы III поколения наряду с

более низким уровнем сывороточного эстрадиола приводило к извлечению наибольшего количества зрелых ооцитов по сравнению с контрольной группой [15; 34]. Соотношение эстрадиол-ооциты у женщин с раком молочной железы, принимавших ингибитор ароматазы, составило  $52,4 \pm 78,8$  пг/мл, что было достоверно ниже, чем при использовании стандартных протоколов КОС [35]. Vaughan D.A. с соавторами, проводя оценку данных более чем 9000 циклов ЭКО, установили, что группа пациенток, имевших показатель соотношения эстрадиол-ооциты в диапазоне от 250 до 750, показала значимое увеличение частоты клинической беременности по сравнению с группой, которая имела значение более 1500. Вероятно, соотношение эстрадиол-ооциты может служить в качестве прогностического маркера репродуктивных исходов ЭКО [36].

### **Выводы**

1. Проведенный обзор литературы позволяет предположить, что использование ингибиторов ароматазы III поколения (анастрозол, летрозол) является перспективным методом повышения эффективности циклов ЭКО у пациенток со «слабым» ответом на стимуляцию суперовуляции за счет увеличения чувствительности фолликулярных рецепторов к ФСГ и роста первичных фолликулов.

2. Способность современных ингибиторов ароматазы к эффективному снижению уровня циркулирующих эстрогенов, а также наличие у них короткого периода полураспада, в отличие от антиэстрогенов (кломифена цитрата), позволяет рассмотреть возможность применения этих препаратов в протоколах стимуляции суперовуляции у женщин с высоким риском синдрома гиперстимуляции яичников.

3. За счет способности ингибиторов ароматазы блокировать фермент не только в гранулезных клетках, но и в эктопических эндометриоидных очагах, их применение в протоколах ЭКО у пациенток с эндометриозом имеет значительное преимущество, однако не оказывает влияние на качественные и количественные характеристики получаемых ооцитов.

4. Системный обзор литературы показал, что применение ингибиторов ароматазы в протоколах стимуляции суперовуляции у женщин с гормонально активными злокачественными новообразованиями является наиболее перспективным методом, позволяющим снизить пролиферативное влияние эстрогена на ткани.

### **Список литературы**

1. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2016 год // Проблемы репродукции. 2017. № 5. С. 10-21.

2. Busnelli A., Papaleo E., Del Prato D., La Vecchia I., Iachini E., Paffoni A., Candiani M., Somigliana E. A retrospective evaluation of prognosis and cost-effectiveness of IVF in poor responders according to the Bologna criteria. *Human Reproduction*. 2014. vol. 30. no 2. P. 315-322.
3. Oudendijk J., Yarde F., Eijkemans M., Broekmans F.J., Broer S.L. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor? A systematic review. *Human Reproduction Update*. 2011. vol. 8. no 1. P. 1-11.
4. Papathanasiou A., Searle B., King N., Bhattacharya S. Trends in 'poor responder' research: lessons learned from RCTs in assisted conception. *Human Reproduction Update*. 2016. vol. 22. no 3. P. 306-319.
5. Меркулова А.И. Ингибиторы ароматазы в лечении бесплодия у пациенток со «слабым» ответом на стимуляцию овуляции // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. № 3. С. 169–175.
6. Franik S., Eltrop S., Kremer J., Kiesel L., Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. vol. 5. P. 26-27.
7. Abu Hashim H. Aromatase inhibitors for endometriosis-associated infertility; Do we have sufficient evidence? *International Journal of Fertility and Sterility*. 2016. vol. 3. P. 270-277.
8. Kamat A., Hinshelwood M.M., Murry B.A., Mendelson C.R. Mechanisms in tissue-specific regulation of estrogen biosynthesis in humans. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2002. vol. 13. no. 3. P. 122-128.
9. Shohat-Tal A., Sen A., Barad D.H., Kushnir V., Gleicher N. Genetics of androgen metabolism in women with infertility and hypoandrogenism. *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group. 2015. vol. 11. no 7. P. 429–441.
10. Zhang J., Qiu X., Gui Y., Xu Y., Li D., Wang L. Dehydroepiandrosterone improves the ovarian reserve of women with diminished ovarian reserve and is a potential regulator of the immune response in the ovaries. *BioScience Trends*. 2015. Vol. 9. no 6. P. 350–359.
11. Яковлев П.П. Активность ароматазы P450 яичников в естественном менструальном цикле и при стимуляции суперовуляции// *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. №5. С. 46-55.
12. Palomba S. Aromatase inhibitors for ovulation induction. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015. vol. 100. no 5. P. 1742–1747.
13. Фадеева Е.П., Лисянская А.С. Ингибиторы ароматазы третьего поколения в эндокринотерапии рака молочной железы и рака эндометрия: успехи и неудачи комбинированной терапии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016. № 3. С. 169–175.



14. Pistelli M., Mora A.D., Ballatore Z., Berardi R. Aromatase inhibitors in premenopausal women with breast cancer: The state of the art and future prospects. *Current Oncology*. 2018. Vol. 25. no 2. P. e168–e175.
15. Ben-Haroush A., Ben-Aharon I., Lande Y., Fisch B. Use of Aromatase Inhibitors in IVF for Fertility Preservation of Non-Breast Cancer Patients: A Case Series. *Israel Medical Association Journal*. 2018. vol. 20. no 3. P.145-146.
16. Papanikolaou E., Polyzos N., Humaidan P., Pados G., Bosch E., Tournaye H., Tarlatzis B. Aromatase inhibitors in stimulated IVF cycles. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2011. vol. 9. P. 85.
17. Hurst B.S., Zacur H.A., Schlaff W.D., Berkovitz G.D. Use of granulosa-luteal cell culture to evaluate low and high clinical responses to menotropin stimulation. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1992. vol. 15. P. 567-572.
18. Bahçeci M., Ulug U., Turan E., Akman M.A. Comparisons of follicular levels of sex steroids, gonadotropins and insulin like growth factor-1 (IGF-1) and epidermal growth factor (EGF) in poor responder and normoresponder patients undergoing ovarian stimulation with GnRH antagonist. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2007. vol. 130. P. 93-98.
19. Neal M.S., Reade C.J., Younglai E.V., Holloway A.C., Goodrow G.J. Granulosa cell aromatase activity in women undergoing IVF: a comparison of good and poor responders. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2008. vol. 3. P.138-142.
20. Garcia-Velasco J.A. The use of aromatase inhibitors in in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2012. vol. 98. no 6. P. 1356-1358.
21. Ozmen B., Sonmezer M., Atabekoglu C.S., Olmus H. Use of aromatase inhibitors in poor-responder patients receiving GnRH antagonist protocols. *Reproductive Biomedicine Online*. 2009. vol. 19. P. 478–485.
22. Goswami S.K., Das T., Chattopadhyay R., Sawhney V., Kumar J., Chaudhury K., Chakravarty B.N., Kabir S.N. A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report. *Human Reproduction*. 2004. vol. 19. P. 2031–2035.
23. Schoolcraft W.B., Surrey E.S., Minjarez D.A., Stevens J.M., Gardner D.K. Management of poor responders: can outcomes be improved with a novel gonadotropin-releasing hormone antagonist/letrozole protocol? *Fertility and Sterility*. 2008. vol.89. P. 151–156.
24. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B., Donoso P., Papanikolaou E., Smitz J., Devroey P. Luteal phase oestradiol suppression by letrozole: a pilot study in oocyte donors. *Reproductive Biomedicine Online*. 2008. vol. 17. P.307–311.

25. Garcia-Velasco J.A., Quea G., Piro M. Letrozole administration during the luteal phase after ovarian stimulation impacts corpus luteum function: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertility and Sterility*. 2009. vol. 2. P. 222–225.
26. Aghajanova L., Hamilton A., Kwintkiewicz J., Vo K.C., Giudice L.C. Steroidogenic enzyme and key decidualization marker dys-regulation in endometrial stromal cells from women with versus without endometriosis. *Biology of Reproduction*. 2009. Vol. 80. P. 105-114.
27. Casper R.F., Mitwally M.J. Aromatase inhibitors for ovulation induction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006. vol. 9. no 3. P. 60–71.
28. Kim S.J., Choo C.W., Kim S.K., Lee J.R., Jee B.C., Suh C.S., Lee W.D., Kim S.H. The effects of letrozole on women with endometriosis undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Gynecological Endocrinology*. 2019. P.1-4.
29. Bines J., Oleske D.M., Cobleigh M.A. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1996. vol. 14. no 5. P. 1718-1729.
30. // Oktay K., Hourvitz A., Sahin G., Oktem O., Safro B., Cil A., Bang H. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006. vol. 91. no 10. P.3885-3890.
31. Azim A.A., Costantini-Ferrando M., Lostritto K., Oktay K. Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007. vol. 92. P. 197–2200.
32. Azim AA., Costantini-Ferrando M., Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *Journal of Clinical Oncology*. 2008. vol.26. P. 2630–2635.
33. Revelli A., Porcu E., Levi Setti P.E., Delle Piane L., Merlo D.F., Anserini P. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast ? *Gynecological Endocrinology*. 2013. vol. 29. no 11. P.993-996.
34. Pereira N., Hancock K., Cordeiro C.N., Lekovich J.P., Schattman G.L., Rosenwaks Z. Comparison of ovarian stimulation response in patients with breast cancer undergoing ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins to patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropins alone for elective cryopreservation of oocytes. *Gynecological Endocrinology*. 2016. vol. 32. no 10. P. 823-836.
35. Shim Y.J., Seol A., Lee D., Kim S.K., Lee J.R., Jee B.C., Suh C.S., Kim S.H. The serum estradiol/oocyte ratio in patients with breast cancer undergoing ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins. *Obstetrics and Gynecology Science*. 2018. vol. 61. no 2. P.242-246.

36. Vaughan D.A., Harrity C., Sills E.S., Mocanu E.V. Serum estradiol:oocyte ratio as a predictor of reproductive outcome: an analysis of data from >9000 IVF cycles in the Republic of Ireland. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2016. vol. 33. P. 481–488.