

doi: 10.17116/repro201622551-55

Высокий уровень прогестерона в процессе контролируемой овариальной стимуляции протокола ЭКО. Что страдает — яйцеклетка или эндометрий?

Д.В. ОГОРОДНИКОВ², д.м.н., проф. Ю.Э. ДОБРОХОТОВА¹¹Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия, 117997; ²Центр репродукции и генетики «Нова клиник», Москва, Россия, 119415

Замечено, что при использовании как агонистов, так и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в процессе стимуляции часто наблюдается умеренный рост сывороточной концентрации прогестерона. Многие исследователи сходятся в консенсусе, что избыточное и/или преждевременное повышение уровня прогестерона на высоте фолликулярной индукции, до момента триггирования овуляции, способно негативно влиять на частоту наступления беременности после ЭКО. В свою очередь показано, что высокий уровень прогестерона не способен оказывать клинически значимого влияния на потенциальные характеристики ооцита и раннего эмбриона. В качестве очевидного факта необходимо признать, что основным механизмом реализации патологического влияния высокого уровня прогестерона проявляется через прямое, но в данном случае деструктивное, моделирование секреторных процессов пролиферирующего эндометрия, преждевременно открывая «окно имплантации» и рассинхронизируя имплантационную готовность эмбриона и эндометрия.

Ключевые слова: высокий уровень прогестерона в фолликулярную фазу, стимуляция яичников, преждевременная лютеинизация, имплантация.

High progesterone level during the controlled ovarian stimulation in IVF protocol. What suffers — oocytes or endometrium?

D.V. OGORODNIKOV², YU.E. DOBROKHOTOVA¹¹The Obstetrician and Gynecology Department of the Medical Faculty of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia, 117997; ²The Centre of Reproduction and Genetics «Nova Clinic», Moscow, Russia, 119415

It was observed that the usage of agonists as well as antagonists of gonadotropin-releasing hormones in ovarian stimulation is often accompanied by the moderate increase of progesterone serum concentration. Many researchers consider the excessive and/or premature progesterone increase before the ovulation triggering to have negatively influence on the pregnancy rate after IVF. Other authors have demonstrated that high progesterone has no clinically significantly influence on the oocyte and the early embryo. The obvious fact is that the main pathological influence of the high progesterone shows itself via direct (here destructive) modeling of secretory processes of the proliferation endometrium, prematurely opening the implantation window and desynchronising the implantation readiness of the embryo and endometrium.

Keywords: follicular progesterone elevation, ovarian stimulation, premature luteinization, implantation.

Замечено, что при использовании как агонистов, так и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в процессе стимуляции часто наблюдается умеренный рост сывороточной концентрации прогестерона. Несмотря на то что клиническое значение этого явления некатегорично и продолжает оспариваться, с 1991 г. до сегодняшнего дня, многие исследователи [1–4] сходятся в консенсусе, что избыточное и/или преждевременное повышение уровня прогестерона на высоте фолликулярной индукции до момента триггирования овуляции способно нега-

тивно влиять на частоту наступления беременности после ЭКО. Между тем, анализируя большое количество исследовательских и дискуссионных публикаций, необходимо отметить, что и сегодня остается актуальным сразу ряд ключевых вопросов, один из которых можно сформулировать так: Каким образом высокий уровень прогестерона снижает шансы на успех в ЭКО?

Извечный, но отнюдь не риторический вопрос репродуктивной медицины: эмбрион или эндометрий? В срезе обсуждаемой темы перефразирован-

ный как: ооцит или эндометрий? и в данном случае не теряет своей принципиальности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Так, ряд исследователей [5] высказали мнение о негативном воздействии высокого уровня прогестерона в преовуляторный период на качество ооцита, соответственно эмбриона. Однако в подавляющем большинстве случаев авторы [2, 6–9] сходились во мнении, что созревающий ооцит интактен к прогестерону и не зависит от его концентрации, к слову сказать, как и доимплантационный эмбрион [8]. В одном недавнем исследовании продемонстрировано, что сывороточная концентрация прогестерона не связана с качественными характеристиками яйцеклетки или эмбриона, в том числе оплодотворением и количеством доступных эмбрионов для передачи или криоконсервации [9]. Ранее E. Kolibianakis и соавт. [10] оценивали влияние отсрочки введения хорионического гонадотропина человека (чХГ) на частоту наступления беременности у пациенток, получающих рФСГ и антагонисты ГнРГ. По итогам исследования [10, 11] установлено, что продление фолликулярной фазы не влияет на качество яйцеклетки или эмбриона, но связано со значительно уменьшенной частотой регистрации клинической беременности, вероятнее всего, приводя к снижению потенциала эндометрия и наблюдающейся в норме синхронности развития эндометрия и эмбриона.

Дополнительным доказательством утверждения, что стимуляция суперовуляции, осложненная повышением сывороточной концентрации прогестерона, не оказывает негативного влияния на качество получаемых эмбрионов, служат исследования, анализирующие качественные эмбриологические и клинические результаты циклов донации ооцитов, когда превышение пороговой концентрации прогестерона (1,2 нг/мл) не отражалось на частоте наступления и потери беременности у реципиенток [12]. Объединенные результаты недавнего метаанализа (8 исследований) показали аналогичные результаты [3]. В показательном исследовании M. Melo [12] продемонстрировал эффект повышенной концентрации прогестерона в донорских программах при стимуляции одного и того же донора в последовательных циклах, когда в одном протоколе концентрация прогестерона в день триггера была $\geq 1,2$ нг/мл, а в другом $< 1,2$ нг/мл. Реципиенты распределялись по группам в зависимости от преовуляторной концентрации прогестерона доноров ооцитов. Количество полученных, в том числе зрелых гамет, незначительно различалось в зависимости от уровня прогестерона донора на момент триггера и логично превосходило в группе с уровнем прогестерона $\geq 1,2$ нг/мл. Однако различий в частоте оплодотворения, дробления и формирования blastocyst не выявлено. Также идентичными оказались ча-

стота имплантации и частота прогрессирующей беременности у реципиенток обеих групп. Дополнительно необходимо отметить, что данная модель исследования уникальна тем, что гарантированно обеспечивает дифференцировку оценки негативного влияния прогестерона на ооцит/эмбрион и эндометрий соответственно, так как эмбрион перемещается в полость матки женщины, по определению имеющей иной прогестероновый фон. В чем-то похожий сценарий исследования, оценивающий качественные характеристики эмбриона и частоты наступления беременности в последовательных циклах ВРТ через криоконсервацию эмбрионов, у одной и той же пациентки, когда на первом этапе производился только забор ооцитов, после контролируемой индукции, а на втором — эмбрионы переносились в полость матки в естественном криоцикле.

Объединенные результаты 16 исследований [3] также не выявили взаимосвязи высокой концентрации прогестерона в цикле индукции и коэффициентов частоты наступления беременности и потери беременности в последующих циклах оттаивания эмбрионов. В совокупности представленные данные говорят о том, что едва ли вообще есть практически значимая связь концентрации прогестерона в течение всего протокола ЭКО и качества ооцита/эмбриона [3].

Вместе с тем возможность реализации деструктивного влияния высокого уровня прогестерона на ожидания в программе ЭКО через слизистую оболочку полости матки, наверное, самый очевидный аспект этого вопроса. Всем хорошо известны моделирующие эффекты эстрадиола и прогестерона, зеркально отражающиеся на морфологическом статусе эндометрия. Показано, что обязательное восполнение только этих двух гормонов в циклах тотальной заместительной гормонотерапии (ЗГТ) с переносом эмбрионов, в условиях вызванного или естественного климакса достаточно для нормальной подготовки эндометрия, имплантации и течения беременности [13–15]. С другой стороны, с позиции логики простых рассуждений, опережающий овуляцию (забор ооцитов) подъем концентрации прогестерона способен запустить опережающую секреторную перестройку эндометрия, что, в конечном счете, может рассинхронизировать имплантационную готовность эндометрия и blastocyst и, как следствие, уменьшить число благополучных исходов, что принципиально важно при наличии выполненных условий адекватного эмбриона и непатологического эндометрия. Между тем действительно надежные с позиции достоверности выводы относительно деструктивного влияния раннего повышения уровня прогестерона возможно получить только путем прямого прицельного исследования эндометрия. Проведенные исследования объективно доказывают состоятельность данной гипотезы.

Так, исследования эндометрия в соответствии с критериями Нойс в день триггирования или забора ооцитов продемонстрировали, что стимуляция яичников сопряжена с опережением секреторных изменений эндометрия [16], а при превышении 3-дневного интервала регистрируется заметная тенденция снижения частоты имплантации. Кроме этого, индукция роста фолликулов часто сопряжена с изменением рецепторного статуса эндометрия, характеризующегося снижением плотности рецепторов эстрадиола, и увеличением экспрессии рецепторов прогестерона по сравнению с натуральными циклами [17]. Предполагается, что повышение концентрации прогестерона оказывает влияние на ряд генов клеток эндометрия, вовлеченных в процессы адгезии и нидации раннего эмбриона [18]. Однако и этот аспект пока остается дискуссионным.

Во-первых, несмотря на то что ускоренное созревание эндометрия в цикле стимуляции суперовуляции было наглядно продемонстрировано в ряде работ посредством гистологического исследования в день пункции [16, 19—21], это совершенно не означает, что темпы секреторной перестройки будут критичны, опережая закрытием «окна имплантации» момент адгезии и нидации бластоцисты. Таким образом, в какой степени нарушается потенциальная готовность эндометрия у пациентов с высоким уровнем сывороточного прогестерона на момент эмбриотрансфера — вопрос пока открытый.

Во-вторых, очень немногие исследования вообще оценивали влияние концентрации прогестерона в сыворотке крови на морфологическое строение, а тем более профили экспрессии генов эндометрия во время «окна имплантации» [18, 22]. R. Li и соавт. [22] в своем исследовании оценивали экспрессию генов маркеров имплантации остеопонтина и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в пробах эндометрия на 6-й день после забора ооцитов в зависимости от уровня прогестерона на день триггера у пациенток как с нормальным уровнем прогестерона (<4 нмоль/л, $n=7$), так и высоким (≥ 4 нмоль/л, $n=12$). Продемонстрировано изменение экспрессии генов остеопонтина и VEGF у пациенток с высоким уровнем прогестерона. В другом исследовании [18] проводили оценку профилей экспрессии функциональных генов эндометрия (более 100) на 7-й день после использования триггера (5-й день после трансвагинальной пункции фолликулов) в момент предполагаемого «окна имплантации» в зависимости от концентрации прогестерона в день введения чХГ у 12 доноров ооцитов. Авторы [18] исследования отметили изменение экспрессии генов, ответственных за нормальную имплантационную функцию эндометрия, в том числе позиционируемых как маркеры рецептивности эндометрия, в группе женщин с высокой концентрацией прогестерона ($>1,5$ нг/мл) на день вве-

дения чХГ по сравнению с контролем независимо от используемого аналога ГнРГ.

Значимые различия экспрессии генов эндометрия между пациентками, проходящими стимуляцию яичников с целью ЭКО по протоколу с антагонистами ГнРГ с концентрацией прогестерона в день использования триггера выше и ниже 1,5 нг/мл, были также отмечены в работе I. VanVaerenbergh и соавт. [21]. Все пациентки были разделены на три группы в зависимости от концентрации сывороточного прогестерона: $\leq 0,9$ нг/мл (группа А), 1—1,5 нг/мл (группа В) и $>1,5$ нг/мл (группа С). Продемонстрированы незначительные различия в экспрессии генов эндометрия между группами А и В и существенные различия между группами В и С. И хотя, сравнивая экспрессию генов эндометрия во время «окна имплантации» у пациенток с высоким и нормальным уровнем прогестерона в сыворотке в день введения чХГ, эти авторы обнаружили существенные различия в экспрессии генов, вероятно, играющих роль в нарушении функционального состояния эндометрия.

Вместе с тем в недавнем небольшом исследовании были проанализированы профили экспрессии генов эндометрия у пациентов с нормальным и повышенным уровнем сывороточного прогестерона на день введения чХГ, используя подход, описанный E. Labarta и соавт. [18]. Биопсии эндометрия были выполнены в момент пункции фолликулов и на 3-й день соответственно. Авторы [23] отметили, что смещение генных профилей эндометрия, взятого в момент пункции, указывало на ускоренное созревание эндометрия в течение периода преовуляции у пациенток с высоким уровнем прогестерона ($>1,5$ нг/мл) на день введения чХГ. Однако биомаркеры (гены, которые активируются во время «окна имплантации») более позднего эндометрия были сравнимы в обеих группах. В заключение авторы [24] исследования выдвигают гипотезу о том, что преждевременное повышение уровня прогестерона вызывает опережающий транскрипторный сдвиг экспрессии генов эндометрия к прорецептивной и рецептивной стадии, но все же не сказывается на восприимчивости эндометрия во время «окна имплантации» независимо от порога концентрации прогестерона на день введения чХГ. С этой позиции по-иному раскрываются исследования, демонстрирующие снижение эффективности ЭКО при переносе эмбрионов на 3-и сутки у пациенток с высокой концентрацией прогестерона в сыворотке крови на день введения чХГ. С другой стороны, когда перенос эмбрионов выполнялся на 5-й день культивирования, вредного воздействия на исход ЭКО не наблюдалось [24, 25], в частности, у пациенток в протоколах с антагонистами ГнРГ [25]. Подтверждая сформулированный ранее постулат, что продление культивации до 5-х суток способствует преодолению негативного воздействия высокого

уровня прогестерона, но, вероятно, отчасти за счет отбора наиболее потенциальных эмбрионов [24, 26]. Однако необходимо отметить, что в более поздних крупных исследованиях это предположение было отклонено неоднократно [3, 9, 27], доказывая, что раннее повышение уровня прогестерона отражается в снижении частоты имплантации и живорождения вне зависимости от длительности культивации эмбрионов до момента трансфера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение сывороточной концентрации прогестерона в конце фазы индукции оказывает негативное влияние на частоту наступления беременности в программе ЭКО. В качестве очевидного факта необходимо признать механизм реализации патологического влияния высокого уровня прогестерона на эффективность стимулированного цикла. Хорошо спланированные клинические исследования в программах донации ооцитов и с отложенным переносом эмбрионов убедительно демонстрируют, что высокий уровень прогестерона не способен оказывать клинически значимого влияния на потенциальные характеристики ооцита и раннего эмбриона. Объективно доказывая, что основной негативный эффект прогестерона проявляется через прямое, но в данном случае деструктивное, моделирование секреторных

процессов пролиферирующего эндометрия, преждевременно открывая «окно имплантации» и рассинхронизируя имплантационную готовность эмбриона и эндометрия. Однако в качестве дополнения необходимо отметить, что проблема эндометрия в индуцированном цикле еще более масштабная, чем может показаться с первого взгляда. Кроме опережающего логику естественного менструального цикла повышения концентрации прогестерона, есть еще ряд важных вопросов, которые нельзя рассматривать в отрыве друг от друга в общем повествовании. В частности:

— опережающий и более высокий уровень эстрадиола с коротким плато, преждевременным и более резким снижением сывороточного уровня;

— более высокий уровень прогестерона, также с преждевременным и резким снижением.

Не очевидно, но очень вероятно, что не только преждевременный рост концентрации прогестерона, но в целом неправильное гормональное регулирование эндометрия в составе всех перечисленных дефектов индуцированного цикла в конечном счете, и реализуется в подавлении качественных клинических результатов протоколов ЭКО. Важно признать, что дальнейшие оценки по-прежнему необходимы.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bosch E, Valencia I, Escudero E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. (2003). Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertility and Sterility*. 2003;80(6):1444-1449.
doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.002
2. Fanchin R, Hourvitz A, Olivennes F, Taieb J, Hazout A, Frydman R. Premature progesterone elevation spares blastulation but not pregnancy rates in in vitro fertilization with coculture. *Fertility and Sterility*. 1997;68(4):648-652.
doi: 10.1016/s0015-0282(97)80464-5
3. Venetis C, Kolibianakis E, Bosdou J, Tarlatzis B. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Human Reproduction Update*. 2013;19(5):433-457.
doi: 10.1093/humupd/dmt014
4. Venetis C, Kolibianakis E, Bosdou J, Lainas G, Sfontouris I, Tarlatzis B, Lainas T. Estimating the net effect of progesterone elevation on the day of hCG on live birth rates after IVF: a cohort analysis of 3296 IVF cycles. *Human Reproduction*. 2015;30(3):84-691.
doi: 10.1093/humrep/deu362
5. Schoolcraft W, Sinton E, Schlenker T, Huynh D, Hamilton F, Meldrum D. Lower pregnancy rate with premature luteinization during pituitary suppression with leuprolide acetate**Presented at the 45th Annual Meeting of The American Fertility Society, San Francisco, California, November 13 to 16, 1989. *Fertility and Sterility*. 1991;55(3):563-566.
doi: 10.1016/s0015-0282(16)54186-7
6. Silverberg K, Martin M, Olive D, Burns W, Schenken R. Elevated serum progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration in in vitro fertilization cycles do not adversely affect embryo quality**Presented at the 48th Annual Meeting of The American Fertility Society, New Orleans, Louisiana, October 31 to November 5, 1992. *Fertility and Sterility*. 1994;61(3):508-513.
doi: 10.1016/s0015-0282(16)56584-4
7. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, de Ziegler D, Selva J, Frydman R. Premature progesterone elevation does not alter oocyte quality in in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 1996;65(6):1178-1183.
doi: 10.1016/s0015-0282(16)58335-6
8. Azem F, Lessing J, Malcov M, Ben-Yosef D, Almog B, Amit A. Does high serum progesterone level on the day of human chorionic gonadotropin administration affect pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer?. *Gynecological Endocrinology*. 2008;24(7):368-372.
doi: 10.1080/09513590802196353
9. Hill M, Royster G, Healy M, Richter K, Levy G, DeCherney A, Levens E, Suthar G, Widra E, Levy M. Are good patient and embryo characteristics protective against the negative effect of elevated progesterone level on the day of oocyte maturation?. *Fertility and Sterility*. 2015;103(6):1477-1484.e5.
doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.038
10. Kolibianakis E, Albano C, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem A, Devroey P. Prolongation of the follicular phase in in vitro fertilization results in a lower ongoing pregnancy rate in cycles stimulated with recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertility and Sterility*. 2004;82(1):102-107.

- doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.01.027
11. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Human Reproduction Update*. 2006;12(6):731-746.
doi: 10.1093/humupd/dml004
 12. Melo M. The significance of premature luteinization in an oocyte-donation programme. *Human Reproduction*. 2006;21(6):1503-1507.
doi: 10.1093/humrep/dei474
 13. de Ziegler D, Cornel C, Bergeron C, Hazout A, Bouchard P, Frydman R. Controlled preparation of the endometrium with exogenous estradiol and progesterone in women having functioning ovaries**Supported in part by a grant from Ciba-Geigy Pharmaceuticals, Rueil, France. *Fertility and Sterility*. 1991;56(5):851-855.
doi: 10.1016/s0015-0282(16)54654-8
 14. Navot D, Laufer N, Kopolovic J, Rabinowitz R, Birkenfeld A, Lewin A, Granat M, Margalioth E, Schenker J. Artificially Induced Endometrial Cycles and Establishment of Pregnancies in the Absence of Ovaries. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(13):806-811.
doi: 10.1056/nejm198603273141302
 15. Textbook of Assisted Reproductive Technologies. 2013.
doi: 10.3109/9780203092934
 16. Kolibianakis E, Bourgain C, Albano C, Osmanagaoglu K, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroey P. Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin releasing hormone antagonists, and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. *Fertility and Sterility*. 2002;78(5):1025-1029.
doi: 10.1016/s0015-0282(02)03323-x
 17. Papanikolaou E. Steroid receptor expression in late follicular phase endometrium in GnRH antagonist IVF cycles is already altered, indicating initiation of early luteal phase transformation in the absence of secretory changes. *Human Reproduction*. 2005;20(6):1541-1547.
doi: 10.1093/humrep/deh793
 18. Labarta E, Martinez-Conejero J, Alama P, Horcajadas J, Pellicer A, Simon C, Bosch E. Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis. *Human Reproduction*. 2011;26(7):1813-1825.
doi: 10.1093/humrep/der126
 19. Simon C. Similar endometrial development in oocyte donors treated with either high- or standard-dose GnRH antagonist compared to treatment with a GnRH agonist or in natural cycles. *Human Reproduction*. 2005;20(12):3318-3327.
doi: 10.1093/humrep/dei243
 20. Van Vaerenbergh I, Van Lommel L, Ghislain V, In't Veld P, Schuit F, Fatemi H, Devroey P, Bourgain C. In GnRH antagonist/rec-FSH stimulated cycles, advanced endometrial maturation on the day of oocyte retrieval correlates with altered gene expression. *Human Reproduction*. 2009;24(5):1085-1091.
doi: 10.1093/humrep/den501
 21. Van Vaerenbergh I, Fatemi H, Blockeel C, Van Lommel L, In't Veld P, Schuit F, Kolibianakis E, Devroey P, Bourgain C. Progesterone rise on HCG day in GnRH antagonist/rFSH stimulated cycles affects endometrial gene expression. *Reproductive BioMedicine Online*. 2011;22(3):263-271.
doi: 10.1016/j.rbmo.2010.11.002
 22. Li R, Qiao J, Wang L, Li L, Zhen X, Liu P, Zheng X. MicroRNA array and microarray evaluation of endometrial receptivity in patients with high serum progesterone levels on the day of hCG administration. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9(1):29.
doi: 10.1186/1477-7827-9-29
 23. Haozi D, Bissonnette L, Gala A, Assou S, Entezami F, Perrochia H, Dechaud H, Hugues J, Hamamah S. Endometrial Receptivity Profile in Patients with Premature Progesterone Elevation on the Day of hCG Administration. *BioMed Research International*. 2014;2014:1-10.
doi: 10.1155/2014/951937
 24. Papanikolaou E, Kolibianakis E, Pozzobon C, Tank P, Tournaye H, Bourgain C, Van Steirteghem A, Devroey P. Progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration impairs pregnancy outcome in day 3 single-embryo transfer, while has no effect on day 5 single blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*. 2009;91(3):949-952.
doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.064
 25. Ochsenkühn R, Arzberger A, von Schönfeldt V, Gallwas J, Roggenhofer N, Crispin A, Thaler C, Noss U. Subtle progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration is associated with lower live birth rates in women undergoing assisted reproductive technology: a retrospective study with 2,555 fresh embryo transfers. *Fertility and Sterility*. 2012;98(2):347-354.
doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.041
 26. Elgindy E, Abou-Setta A, Mostafa M. Blastocyst-stage versus cleavage-stage embryo transfer in women with high oestradiol concentrations: randomized controlled trial. *Reproductive BioMedicine Online*. 2011;23(6):789-798.
doi: 10.1016/j.rbmo.2011.08.011
 27. Huang Y, Wang E, Du Q, Xiong Y, Guo X, Yu Y, Sun Y. Progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotropin administration adversely affects the outcome of IVF with transferred embryos at different developmental stages. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13(1).
doi: 10.1186/s12958-015-0075-3