



УДК: 618.11-008.6

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2024.283>

Современные методы введение пациентов с бедным овариальным ответом на контролируруемую овариальную стимуляцию: обзор литературы

А.Н. Рыбина¹, А.Б. Кемел^{1,2}, Р.К. Валиев¹, Е. Аскар¹, Г.А. Танышева³, А. Элленбоген⁴

¹Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан;

²Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан;

³НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан;

⁴Медицинский центр Hillel Yaffe, Хадера, Израиль

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Бедный овариальный ответ (БОО) на контролируемую овариальную стимуляцию (КОС) представляет собой значительное препятствие при проведении процедур экстракорпорального оплодотворения. Многие пациентки, проходящие КОС, могут столкнуться с БОО, и в последние годы наблюдается рост этой проблемы среди молодых женщин. Частота БОО среди пациенток, проходящих КОС, варьирует от 9% до 24%.

Цель исследования – представить краткий обзор важной информации, ключевых открытий и идей в вопросах терапии пациенток с бедным овариальным ответом, включая адъювантную терапию, при контролируемой овариальной стимуляции.

Материалы и методы: Проведен поиск литературы по базам данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar глубиной 10 лет (2014-2024 гг.) среди всех типов клинических исследований, доступных в полной версии, на русском и английском языках, по ключевым словам и фразам: «бедный овариальный ответ», «адъювантная терапия», «группа Poseidon», «контролируемая овариальная стимуляция», «технология вспомогательной репродукции».

Результаты: Данные литературы указывают, что нестандартные схемы стимуляции яичников, *in vivo* и *in vitro* активации фолликулогенеза могут активировать рост фолликулов и извлечение ооцитов у пациенток с БОО.

Заключение: Данный обзор показывает, что предложенные стратегии терапии и фармацевтические методы лечения БОО значительно увеличивают количество яйцеклеток, извлекаемых в течение овариального цикла, количество жизнеспособных эмбрионов и показатели живорождения. Эти результаты свидетельствуют, что дополнительное адъювантное лечение (Мио-инозитол, Коэнзим Q10) и гормональная терапия (ДГЭА) в ходе КОС является оптимальным методом ведения пациенток с БОО.

Ключевые слова: бедный овариальный ответ (БОО), технология вспомогательной репродукции, контролируемая овариальная стимуляция (КОС), POSEIDON (стратегии, ориентированные на пациента, включающие индивидуальное количество яйцеклеток), адъювантная терапия.

Для цитирования: Кемел А., Валиев Р., Аскар Е., Рыбина А., Танышева Г., Элленбоген А. Современные методы ведения пациенток с бедным овариальным ответом на контролируемую овариальную стимуляцию: обзор литературы. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;4:9-18. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2024.283>

Modern methods of introduction of patients with poor ovarian response to controlled ovarian stimulation: A literature review

A.N. Rybina¹, A.B. Kemel^{1,2}, R.K. Valiev¹, Y. Askar¹, G.A. Tanysheva³, A. Ellenbogen⁴

¹“PERSONA” International Clinical Center for Reproductology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Semey Medical University NCJSC, Semey, the Republic of Kazakhstan;

⁴Hillel Yaffe Medical Center, Hadera, Israel

ABSTRACT

Relevance: Poor ovarian response to controlled ovarian stimulation is a serious problem that occurs during *in vitro* fertilization and embryo transfer procedures. Many women undergoing controlled ovarian stimulation may suffer from a poor ovarian response (POR), and currently its frequency tends to increase in young patients. Among women who receive controlled ovarian stimulation, the frequency of POR reached 9%-24%.

The study aimed to determine the effectiveness and safety of regimens including adjuvant therapy with controlled ovarian stimulation with POR.

Materials and Methods: Literature search was performed on all types of clinical trials in Russian and English, according to the following keywords and phrases related to the topic methods of introduction of patients with poor ovarian response: "poor ovarian response", "adjuvant therapy", "Poseidon group", "controlled ovarian stimulation", "assisted reproduction technology". The review used scientific databases such as PubMed, Scopus, Web of Science and Google Scholar. The criteria for selecting literature included relevance (publications devoted to this topic no older than 10 years) and relevance of research to the topic of the review, as well as the availability of full texts of articles.

Results: Comparison of ovarian response to adjuvant therapy with an alternative stimulation protocol, in some cases adjuvant therapy showed better results.

Conclusion: This review shows that the proposed strategies and pharmaceutical methods for the treatment of POR significantly increased the number of eggs extracted during the ovarian cycle, the number of viable embryos, or live birth rates. These results indicate that additional adjuvant treatment (DHEA, Coenzyme Q10) during controlled ovarian stimulation is the optimal method of management of patients with POR.

Keywords: poor ovarian response, assisted reproduction technology, controlled ovarian stimulation, POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number), adjuvant therapy.

How to cite: Kemel A., Valiev P., Askar E., Rybina A., Tanysheva G., Ellenbogen A. Modern methods of introduction of patients with poor ovarian response to controlled ovarian stimulation: A literature review. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;4:9-18. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2024.283>

Аналық безді бақыланатын ынталандыруға аналық бездерінің нашар жауабы бар науқастарды жүргізудің заманауи әдістері: әдебиетке шолу

А.Н. Рыбина¹, А.Б. Кемел^{1,2}, Р.К. Валиев¹, Е. Асқар¹, Г.А. Танышева³, А. Элленбоген⁴

¹«PERSONA» Халықаралық репродуктология клиникалық орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³КЕАҚ «Семей медицина университеті», Семей, Қазақстан Республикасы;

⁴Медициналық орталығы Hillel Yaffe, Хадера, Израил

АНДАТПА

Өзектілігі: Аналық бездердің, аналық безді бақыланатын ынталандыруға нашар реакциясы экстракорпоральды ұрықтандыру және эмбриондарды тасымалдау процедуралары кезінде туындайтын күрделі мәселе болып табылады. Аналық без бақыланатын гиперстимуляциясынан өтетін көптеген әйелдер аналық бездердің нашар реакциясынан зардап шегуі мүмкін және қазіргі уақытта оның жиілігі жас пациенттерде жоғарылайды. Аналық без бақыланатын гиперстимуляциясын алатын әйелдер арасында аналық бездің нашар реакциясы 9% -24% жетті.

Зерттеудің мақсаты – аналық бездерді бақыланатын ынталандыру кезінде аналық бездердің нашар жауабы бар науқастарды емдеу мәселелеріндегі адьювантты терапияны қамтитын схемаларға, маңызды ақпараттарға, негізгі ашылуларға және идеяларға қысқаша шолу.

Материалдар мен әдістері: Әдебиеттерді іздеу орыс және ағылшын тілдеріндегі клиникалық зерттеулердің барлық түрлеріне сәйкес жүргізілді, аналық бездің нашар реакциясы бар науқастарды жүргізу тақырыбына қатысты келесі кілт сөздер мен сөз тіркестеріне сәйкес: «аналық бездің нашар реакциясы», «адьювантты терапия», «Poseidon тобы», «аналық безді бақыланатын ынталандыру», «көмекші репродуктивті технологиялар». Шолуда PubMed, Scopus, Web of Science және Google Scholar сияқты ғылыми дерекқорлар пайдаланылды. Әдебиеттерді іріктеу критерийлеріне өзектілігі (10 жастан аспайтын осы тақырыпқа арналған басылымдар) және зерттеудің шолу тақырыбына сәйкестігі, сондай-ақ мақалалардың толық мәтіндерінің қол жетімділігі кірді.

Нәтижелері: Әдебиет деректері аналық безді ынталандырудың стандартты емес схемалары, in vivo және in vitro фолликулогенезді белсендіру аналық бездерінің нашар жауабы бар емделушілерде фолликулалардың өсуін және аналық жасушалардың шығуын белсендіруі мүмкін екенін көрсетеді.

Қорытынды: Бұл шолу аналық бездің нашар реакциясы үшін ұсынылған стратегиялар мен фармацевтикалық емдеу аналық без циклі кезінде алынған жұмыртқа жасушаларының санын, өміршең эмбриондардың санын немесе тірі туу көрсеткіштерін айтарлықтай арттырғанын көрсетеді. Бұл нәтижелер бақыланатын аналық безді ынталандыру кезінде қосымша адьювантты емдеу (DHEA, коэнзим Q10) аналық бездің нашар жауабы бар науқастарды басқарудың оңтайлы әдісі екенін көрсетеді.

Түйінді сөздер: аналық бездердің нашар реакциясы, көмекші репродуктивті технологиялар, аналық безді бақыланатын ынталандыру, POSEIDON (жұмыртқа жасушаларының жеке санын қамтитын пациентке бағытталған стратегиялар), адьювантты терапия.

Введение: Эффективность программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ) определяется кумулятивной частотой живорождения, то есть учитывающей роды, произошедшие при переносе свежего или замороженного эмбриона от одной стимуляции яичников. Этот показатель растет с увеличением количества полученных яйцеклеток [1]. То есть, чем больше получено яйцеклеток, тем большее количество эмбрионов возможно получить, криоконсервировать, и иметь несколько попыток переноса замороженных-оттаянных эмбрионов, в результате, который и получить рождение живого ребенка. При этом учитываются только первые роды.

Кумулятивная частота родов достигает 70% при получении ≥ 25 ооцитов [1]. Однако, от 9 до 24% пациенток, проходящих контролируемую овариальную стимуляцию (КОС), получают неадекватный бедный ответ яичников (БОО) [2].

Термин БОО был впервые введен Болонскими критериями (БК) как состояние, которое включает, по крайней мере, два из следующих признаков: старший возраст женщины (≥ 40 лет), предыдущий БОО с ≤ 3 ооцитами, полученными после обычной стимуляции и/или показатель резерва яичников (т.е. количество антральных фолликулов (КАФ) < 7 или Антимюллеров гормон (АМГ) $< 1,1$ нг/мл).

Критика [3-4] по поводу значительной неоднородности БК в популяции помешала широкому их использованию в клинической практике. В связи с этим Группа POSEIDON (Patient Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) недавно предложила пересмотреть данные критерии, чтобы преодолеть ограничения БК. Новая система классификации пациенток с бесплодием включает категории с "ожидаемой" и "неожиданной" недостаточной реакцией яичников на экзогенные гонадотропины. Критерии POSEIDON, были разработаны для более точной оценки БОО и улучшения подхода врачей к лечению таких пациенток [5].



Таблица 1 – Классификация POSEIDON / Table 1 – POSEIDON classification [5]

Группа / Group	Определение / Definition
1	Пациентки моложе 35 лет, имеющие адекватные значения КАФ ≥ 5 , АМГ $\geq 1,2$ нг/мл и БОО / Patients younger than 35 years old, presenting with adequate values of AFC ≥ 5 , AMH ≥ 1.2 ng/ml, and POR
1a	При извлечении менее 4 ооцитов после стандартной стимуляции яичников / With less than 4 oocytes retrieved, after standard ovarian stimulation
1b	С аспирацией/извлечением 4-9 ооцитов после стандартной стимуляции яичников / With 4-9 oocytes aspirated/retrieved, after standard ovarian stimulation
2	Пациентки старше 35 лет, имеющие адекватные значения КАФ ≥ 5 , АМГ $\geq 1,2$ нг/мл и БОО / Patients older than 35 years old, presenting with adequate values of AFC ≥ 5 , AMH ≥ 1.2 ng/ml, and POR
2a	При извлечении менее 4 ооцитов после стандартной стимуляции яичников / With less than 4 oocytes retrieved, after standard ovarian stimulation
2b	С аспирацией/извлечением 4-9 ооцитов после стандартной стимуляции яичников / With 4-9 oocytes aspirated/retrieved, after standard ovarian stimulation
3	Пациентки моложе 35 лет, имеющие низкие значения КАФ < 5 , АМГ $< 1,2$ нг/мл и БОО / Patients younger than 35 years old, presenting with poor values of AFC < 5 , AMH < 1.2 ng/ml, and POR
4	Пациентки старше 35 лет, имеющие низкие значения КАФ < 5 , АМГ $< 1,2$ нг/мл и БОО / Patients older than 35 years old, presenting with poor values of AFC < 5 , AMH < 1.2 ng/ml, and POR

Примечания/Notes: КАФ/AFC – количество антральных фолликулов/Antral Follicle Count; АМГ/AMH – Антимюллеров гормон/anti-Müllerian hormone; БОО/POR – бедный овариальный ответ/poor ovarian response

Предлагаемая по POSEIDON стратификация может служить руководством для персонализации протоколов лечения и включает следующее:

- Использование различных схем аналогов ГнРГ.
- Выявление полиморфизмов генов гонадотропинов и их рецепторов.
- Подбор начальной дозы ФСГ.
- Персонализация доз гонадотропинов (например, монотерапия ФСГ или препараты, содержащие ЛГ).
- Оценка специальных схем, включая накопление ооцитов/эмбрионов для достижения максимальных результатов.

Вместе с тем, даже придерживаясь предлагаемых стратегий, у женщин с БОО в программах ВРТ вероятны неадекватные результаты: отсутствие ответа на стимуляцию, отсутствие/низкая частота оплодотворения, низкая частота/отсутствие эмбрионов хорошего морфологического качества. Это заставляет в последнее десятилетие ученых направить поиски на разработку методов, позволяющих повысить эффективность ВРТ у женщин с БОО.

Все предлагаемые методики можно разделить на 2 группы: 1 – *in vivo* активация фолликулогенеза и 2 – *in vitro* активация.

К *in vivo* активации фолликулогенеза относится: изменение схем стимуляции с целью получения большего числа зрелых яйцеклеток, адьювантная терапия. К *in vitro* активации – хирургическая фрагментация коркового слоя яичников по методу Кавамура.

Цель исследования – представить краткий обзор важной информации, ключевых открытий и идей в вопросах терапии пациенток с бедным овариальным ответом, включая адьювантную терапию, при контролируемой овариальной стимуляции.

Материалы и методы: Поиск литературы был проведен в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar по всем типам клинических исследований на русском и английском языках по ключевым словам и фразам, связанным с темой «Методы введения пациенток

с БОО»: "бедный овариальный ответ", "адьювантная терапия", "группа Poseidon", "контролируемая овариальная стимуляция", "вспомогательные репродуктивные технологии". Критерии отбора литературы включали актуальность (публикации не старше 10 лет) и релевантность исследований теме обзора, а также доступность полных текстов статей.

Результаты: Включенные публикации разделили на 3 группы по типу использованных методов и применяемых препаратов при БОО на КОС: 1 – нестандартные схемы стимуляции яичников, 2 – *in vivo* активация фолликулогенеза, 3 – *in vitro* активация фолликулогенеза.

1. Нестандартные схемы стимуляции яичников

Двойная стимуляция яичников (ДуоСтим). Двойная стимуляция яичников в одном цикле (ДуоСтим), начинающаяся с лютеиновой фазы, позволяет извлечь больше ооцитов за короткий промежуток времени. В 2019 году Т. Madani и коллеги сравнили эффективность ДуоСтим в фолликулярной и лютеиновой фазах у женщин с плохим ответом. Они обнаружили, что количество ооцитов, полученных после первой и второй стимуляции, существенно не различалось, но качество ооцитов, извлечённых после первой стимуляции, было выше [6]. А. Vaiarelli и соавторы в 2019 году также изучили результаты ДуоСтим и предложили использовать эту стратегию для увеличения количества извлекаемых яйцеклеток и получения компетентных эмбрионов в короткие сроки, что особенно важно для данной группы пациенток [7].

Прогестерон. Эндогенные и экзогенные прогестероны используются для предотвращения выброса ЛГ в стимуляции яичников [8]. Q. Chen и др. в 2019 году изучали эффективность прогестерона. Результаты показали, что частота преждевременных скачков ЛГ в группе прогестерона была ниже, чем в группе антагонистов. В группе прогестероном (PPOS) среднее количество яйцеклеток и жизнеспособных эмбрионов было сопоставимо с таковым в группе антГнРГ, коэффициент живорождения был одинаковым между двумя группами [9].

N. Massin в 2017 году выявил, что протокол стимуляции с прогестероном не влияет на количество собранных ооцитов или качество полученных эмбрионов. Однако основным замеченным недостатком было то, что для этого требуется полное замораживание и отсроченный перенос [8].

У женщин старшего возраста с бесплодием и БОО доказано, что, по сравнению с коротким протоколом аГнРГ, протокол PPOS улучшает количество фолликулов, количество яйцеклеток, клиническую беременность и показатели живорождения. Таким образом, протокол PPOS может обеспечить новую стратегию лечения для индукции овуляции у пациенток с БОО [10]. Расширяя наши знания в этом направлении, было выявлено, что введение прогестерона ингибирует пролиферацию гранулярных клеток и рост антральных фолликулов во время стимуляции яичников с помощью фосфатидилинозитол-3 киназы/протеинкиназы В и митоген-активируемой протеинкиназы.

Прогестин. Эффективность прогестина у пациенток с БОО еще не была тщательно изучена, в исследовании Chen и др. в 2017 году с использованием прогестина показало результаты минимальной стимуляции при БОО. Исследование представило доказательства, показывающие, что стимуляция с помощью прогестина способна контролировать овуляцию доминантного фолликула, не влияя при этом на качество яйцеклеток. Таким образом, прогестин может быть использован в качестве возможного средства предотвращения преждевременной овуляции [11].

В частности, стимуляция яичников прогестином с использованием 4 против 10 мг медроксипрогестерона ацетата в день сопоставима и не отличалась с точки зрения количества извлеченных яйцеклеток и исходов беременности [12].

Таким образом, стимуляция яичников прогестином может быть первым выбором для стимуляции яичников из-за лучшего контроля концентрации ЛГ, более низких затрат и более легкого перорального введения.

PPOS – протокол выбора при БОО. В исследовании, проведенном в 2020 году у пациенток, которые АМГ < 1,1 нг/мл, мягкие протоколы стимуляции, включая протоколы PPOS и мини-стимуляции, были более подходящими и удобными [13].

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Выбор дозировки ФСГ играет ключевую роль при стимуляции яичников, особенно в повторных циклах стимуляции. В 2018 году Bosch и коллеги провели исследование среди пациенток, проходивших повторные циклы стимуляции после первоначального использования фоллитропина дельта или фоллитропина альфа в предыдущем РКИ. Результаты показали, что фоллитропин дельта и фоллитропин альфа обеспечили схожие результаты по среднему количеству извлеченных яйцеклеток, частоте продолжающейся беременности и коэффициентам живорождения. Присутствие антител к ФСГ не повлияло на реакцию яичников, а исследование подтвердило низкий потенциал иммуногенности фоллитропина дельта при повторной стимуляции и подтвердило его эффективность и безопасность [14].

В исследовании по оптимизации дозы ФСГ для пациенток с БОО не было выявлено существенных различий между дозировками 450 и 600 МЕ гонадотропина в день по количеству извлеченных яйцеклеток, беременности, частоте имплантации или оплодотворению [14].

Аналогичное исследование обобщило данные о дозировке ФСГ для пациенток, получавших лечение по протоколу с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), и показало, что дозы гонадотропина в диапазоне от 100 до 600 МЕ/сут в зависимости от базального уровня ФСГ или КАФ не влияют на частоту отмены цикла, беременности или живорождения [15]. Согласно рекомендациям ESHRE 2020 года, дозы

гонадотропина выше 300 МЕ не рекомендуются для пациенток с прогнозируемым БОО [16].

Летрозол. Летрозол является высокоселективным нестероидным ингибитором ароматазы. Он предотвращает синтез эстрогена путем ингибирования активности фермента ароматазы, тем самым увеличивая экспрессию рецепторов ФСГ в фолликуле. Введение летрозола может улучшить показатели беременности при обычных протоколах приема антГнРГ [17]. E. Bastu и др. в 2016 году провели РКИ для изучения влияния добавления или отказа от добавления летрозола к стандартному протоколу стимуляции овуляции, в который вошли пациентки с БОО, получавшие три разные дозы гонадотропина во время стимуляции овуляции [18]. А также мягкая стимуляция с добавлением летрозола была столь же эффективной, как стимуляция более высокими дозами гонадотропинов в этой популяции пациенток [19].

Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ). Индивидуальный выбор между агонистами и антагонистами ГнРГ в протоколах контролируемой овариальной стимуляции (КОС) играет важную роль в ведении пациенток. Введение антГнРГ в ранней фолликулярной фазе может снизить уровень гонадотропина, улучшая синхронизацию фолликулов и эффективность стимуляции овуляции. В 2015 году А.М. Maged и коллеги провели исследование, сравнив отсроченный протокол с использованием антГнРГ со стандартным протоколом у пациенток с БОО. В РКИ сравнивали введение ГнРГ на первый или восьмой день, и было показано улучшение параметров цикла ЭКО и частоты клинической беременности в группе с отсроченным началом ГнРГ [20].

Другие исследования также сравнивали различные протоколы. У женщин, для которых стандартный протокол с аГнРГ оказался неэффективным, сравнивались протоколы с использованием противозачаточных таблеток и аГнРГ или антГнРГ. Хотя при первом протоколе наблюдалось большее количество эмбрионов для переноса, показатели беременности и имплантации были сопоставимы, что подчеркивает важность учёта возраста и образа жизни при выборе протокола стимуляции [21]. M. Schimberni и коллеги в 2016 году также сравнили три протокола для пациенток с плохим ответом и показали, что использование короткого протокола с аГнРГ привело к наивысшей частоте беременности и самой низкой стоимости лечения, в то время как протокол с КЦ показал низкую эффективность и высокие затраты [22].

В 2017 году С. Siristatidis и коллеги сравнили мягкий протокол с а/ант ГнРГ с обычным протоколом, при этом количество извлеченных яйцеклеток оказалось ниже в мягком протоколе [23]. Аналогичным образом, исследование С.В. Lambalk и др. в 2017 году показало, что у пациенток с БОО протокол с антагонистами был связан с более низким риском синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) при сопоставимых показателях беременности [24].

Исследование M. Toftager и др. в 2016 году подтвердило, что протоколы с антГнРГ снижают риск СГЯ по сравнению с длительными протоколами с аГнРГ, что делает их предпочтительными для пациенток с высоким риском СГЯ [25]. В 2021 году W. Li и коллеги изучили вопрос выбора начальной дозы гонадотропина и разработали номограммы для определения оптимальной дозы в протоколах с аГнРГ, однако они пока не адаптированы для протоколов с антГнРГ [26].

Двойной триггер. Комбинация аГнРГ с триггером хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) обеспечивает окончательное созревание и извлечение яйцеклеток. Этот двойной триггер может быть возможным методом лечения синдрома пустого фолликула и БОО, поскольку он связан с увеличением числа живорождений и лучшим качеством сохраненных эмбрионов. В исследовании, проведенном в 2019 году, пациентки были распределены по трем случайным группам с различными протоколами,



предусматривающими добавление аГнРГ в комбинации с ХГЧ. Группа, которой вводили протокол двойного триггера, показала большее количество эмбрионов высшего качества, чем две другие [27].

Рекомбинантный лютеинизирующий гормон (рЛГ). В различных группах ЭКО исследуются потребность и роль рЛГ при стимуляции яичников. В 2015 году S. Gizzo и др. изучал оптимальное время для введения рЛГ во время цикла ЭКО. Хотя увеличение толщины эндометрия наблюдалось при введении рЛГ в начале фолликулярной фазы, самый высокий ответ яичников наблюдался при введении рЛГ в середине-поздней фазе. Ограниченный размер исследования и отсутствие информации о различиях в факторах внутри фолликулярного роста указывают на необходимость проведения дальнейших крупномасштабных клинических испытаний [28]. Более того, не было четкого ответа на определение порога уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) в циклах лечения анГнРГ, а также на определение того, какие подгруппы женщин могли бы извлечь выгоду из адьювантного лечения рЛГ [29]. P. Humaidan и др. в 2017 году оценили эффективность КОС, сравнив комбинацию рекомбинантного человеческого ФСГ (р-чФСГ) плюс рЛГ в фиксированном соотношении с монотерапией р-чФСГ. Частота неблагоприятных исходов беременности была значительно ниже в группе р-чФСГ/рЛГ, чем в группе р-чФСГ, но показатели живорождения были одинаковыми в обеих группах [30].

2. In vivo активация фолликулогенеза

К in vivo активации фолликулогенеза относится адьювантная терапия с применением гормональных препаратов, витаминов, антиоксидантов.

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА). ДГЭА, являясь важным предшественником андрогенов, широко используется для улучшения показателей овариальной стимуляции при БОО. Применение ДГЭА у женщин со сниженным овариальным резервом увеличило частоту клинических беременностей, хотя его влияние на количество извлеченных яйцеклеток, имплантацию и вероятность выкидышей было незначительным [31]. В аналогичном исследовании было установлено, что предварительное лечение ДГЭА или тестостероном может улучшить показатели рождаемости при вспомогательных репродуктивных технологиях, особенно у женщин старшего возраста с уменьшенным овариальным резервом. Хотя дозировка ДГЭА варьируется от 50 до 100 мг в сутки, а продолжительность лечения — от 1 до 12 месяцев, оптимальные параметры ещё предстоит определить [32]. В исследовании по изучению влияния добавок ДГЭА на овуляцию у пациенток с плохим ответом был выявлен статистически значимый эффект в группе, получавшей лечение, что может быть связано с увеличением экспрессии андрогеновых и ФСГ-рецепторов в гранулезных клетках после добавления ДГЭА [33].

Трансдермальный тестостерон. Предварительная терапия перед стимуляцией яичников значительно повышает процент живорождений и снижает требуемые дозы ФСГ. В 2016 году J.K. Bosdou и коллеги предположили, что применение 10 мг трансдермального тестостерона в течение 21 дня увеличивает количество яйцеклеток менее чем на 1,5, однако более высокие дозы тестостерона могут быть более эффективными [34]. В целом, адьювантная терапия тестостероном ассоциируется с повышением показателей рождаемости, клинических беременностей, а также увеличением общего числа извлеченных яйцеклеток [35].

Гормон роста (ГР). ГР рассматривается как вспомогательная терапия при ЭКО у пациенток с БОО, однако данные о его эффективности противоречивы. В 2015 году K. Lattes и коллеги изучали влияние низких доз ГР, вводимых в цикле ЭКО у пациенток с плохим ответом. В ретроспективном исследовании с самоконтролем 64 па-

циенткам назначали низкие дозы ГР при использовании того же протокола и доз гонадотропина. Исследование показало высокие показатели беременности без побочных эффектов и с минимальными затратами [36].

Тем не менее, добавление ГР к стандартному протоколу ЭКО с анГнРГ требует осторожности. В одном РКИ [37] ГР был введён в дополнение к протоколу анГнРГ, что сократило продолжительность лечения и увеличило количество собранных и оплодотворенных ооцитов, хотя различия в частоте клинической беременности были незначительными, что требует внимательного подхода к использованию ГР.

В исследовании D.M. Dakhly и др. в 2016 году пациентки были разделены на четыре группы, и наилучшие результаты по количеству извлеченных и оплодотворенных яйцеклеток показала группа, получавшая длительный протокол с агонистами и ГР [38]. В 2017 году X.L. Li и коллеги пытались оценить эффективность ГР у женщин с плохим ответом на гормональную стимуляцию, но добавление ГР к протоколу ЭКО не привело к значительному улучшению показателей клинической беременности и живорождения. Влияние времени введения ГР и комбинации лекарств, вероятно, также сыграло свою роль [39]. До настоящего времени нет убедительных данных, подтверждающих необходимость рутинного добавления ГР в протоколы стимуляции яичников для пациенток с БОО.

Кроме того, у пациенток с нормальной реакцией на гонадотропины применение ГР не улучшает результаты ЭКО [40].

Мио-инозитол (МИ). Инозитолы представляют собой семейство карбоциклических полиспиртов с девятью возможными стереоизомерами, включая МИ, который оказался полезным в ситуациях, связанных с женским бесплодием и поддержанием физиологической беременности.

В исследовании F. Caprio и др. в 2015 году изучалось влияние МИ на функцию яичников при БОО. В группу лечения были включены пациентки, которые принимали МИ (4 г) + фолиевую кислоту (400 мкг) в течение предыдущих 3 месяцев. Применение добавок МИ у пациенток с БОО привело к увеличению количества извлеченных яйцеклеток [41], а также к имплантации и частоте наступления беременности [42]. В исследовании S. Mohammadi и др. в 2021 году в отношении реакции яичников показали аналогичные положительные результаты [43].

Коэнзим Q10. В 2018 году Y. Xu с коллегами изучали эффект предварительной терапии антиоксидантами с коэнзимом Q10 на реакцию яичников и качество эмбрионов. Результаты показали, что коэнзим Q10 улучшает реакцию яичников на стимуляцию и эмбриональные параметры у молодых женщин с низким овариальным резервом в циклах ЭКО-ИКСИ. Однако для подтверждения влияния на клинические результаты необходимы дальнейшие исследования [44]. Кроме того, сочетание дегидроэпиандростерона и коэнзима Q10 улучшило реакцию яичников по сравнению с одним ДГЭА, но не привело к значимым улучшениям клинических исходов [45].

Интраовариальная инфузия богатой тромбоцитами плазмы (PRP). PRP это плазма, содержащая высокие концентрации тромбоцитов. Их гранулы содержат широкий спектр белков и гормонов, а также многочисленных факторов роста, цитокины и хемокины, играя важную роль в организации восстановления и репарации тканей. Кроме того, тромбоциты служат источником белков, обладающих антимикробной активностью. В исследовании [46], проведенном в 2017г по 2019г участвовали 30 пациенток с БОО в соответствии с Болонскими критериями. Процедуры PRP проводились не менее чем через 2 месяца после последнего цикла ИКСИ-ЭТ. Введение PRP осуществляли в течение ранней фолликулярной фазы цикла. Контроль терапии осуществили на основании: оценки АФК, сывороточного ФСГ, ЛГ, АМГ и Э2 в течение трех

последовательных месяцев после лечения PRP. На третий месяц после лечения PRP участники прошли цикл ИКСИ-ЭТ. В цикле ИКСИ после лечения PRP получение ооцитов было успешным у 29 из 30 участниц (96,6%). В итоге, сравнивая цикл ИКСИ-ЭТ после PRP с циклом до PRP, наблюдалось значительное увеличение количества извлеченных ооцитов, количества полученных ооцитов МП, количества полученных эмбрионов с двумя пронуклеусами и количества эмбрионов, достигших стадии дробления в циклах ИКСИ-ЭТ после PRP [46].

Аутологичная трансплантация стволовых клеток в яичники (autologous stem cell ovarian transplantation, ASCOT). ASCOT состоит в мобилизации стволовых клеток из костного мозга в периферическую кровь с помощью их обработки гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) и последующего сбора путем афереза. G-CSF вводят подкожно 10 мкг/кг/д в течение 5 дней. На пятый день производят сбор стволовых клеток. Стволовые клетки доставляют в яичниковую артерию с помощью внутриаартериального катетера.

В исследовании S. Herrera и др. участвовали 15 пациенток, имевших БОО в соответствии с Болонскими критериями. Основными оценочными факторами были: клиническое улучшение овариального резерва, умеренное по количеству антральных фолликулов и уровням антимюллера гормона, отслеживаемыми до 5 месяцев после ASCOT. Выводы исследования: забор ооцитов был успешно выполнен в 85,7% начатых циклов, ооциты МП были получены в 82,1%, а эмбрионы в 67,8%. Частота отмены цикла COS также значительно снизилась до 14,2%. После ASCOT было получено в общей сложности 51 ооциты МП и 36 эмбрионов после ИКСИ. Этот метод привел к увеличению количества антральных фолликулов и извлеченных ооцитов [47].

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК). Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) — это разнообразная мультипотентных негематопоэтических стволовых клеток с низкой иммуногенностью. Первоначально МСК выделены из костного мозга, однако МСК также могут быть выделены из множества тканей, включая пуповину, жировую ткань и плаценту. Мезенхимальные стволовые клетки обладают свойствами: иммуномодулирующей, пролиферативной, антиапоптотической, антифибротической и участвуют в регуляции аутофагии и окислительного стресса. Терапевтическая эффективность МСК основана на этих свойствах. Трансплантация МСК является отличным вариантом для фундаментального лечения БОО благодаря их низкой иммуногенности, широкому источнику и доступности [48]. Однако надо исключить потенциальные риски так как, стволовые клетки, которые интенсивно размножаются в культуре, могут запустить опухолевый процесс [49].

3. In vitro активация фолликулогенеза

In vitro активация фолликулогенеза включает операцию: фрагментацию коркового слоя яичников. Корковый слой яичника иссекается, далее фрагментируется, после фрагментации in vitro корковые кубики пересаживаются обратно в тот же яичник с помощью аппликатора или в контралатеральный яичник. После пересадки рана и разрез покрывается рассасывающимся адгезивом, чтобы избежать прилипания яичника к окружающим тканям. Метод IVA способствует росту остаточных фолликулов яичников. В исследовании [55], участвовали 11 пациенток, имевшие БОО в соответствии с Болонскими критериями, у которых не удалось достичь беременности после трех или более циклов ЭКО. У 9 из 11 пациенток с БОО в возрасте от 30 до 45 лет, лечившихся с помощью упрощенной процедуры IVA, после лечения было обнаружено увеличение числа антральных фолликулов в нескольких волнах роста. В итоге: из всех полученных ооцитов у 68,7% обнаружены успешные показатели оплодотворе-

ния, при этом 56,9% ооцитов развились в эмбрионы высокого качества [50].

Обсуждение: Результаты нашего обзора можно обобщить следующими ключевыми выводами: во-первых, почти во всех протоколах с адьювантным и гормональным лечением использовалась более низкая дозировка гонадотропина, чем в контрольной группе (протокол без адьювантного и гормонального лечения); во-вторых, среди этих гормональных и адьювантных методов лечения ДГЭА, Коэнзим Q10 и Мио-инозитол были тремя ведущими препаратами, которые повышали вероятность наступления беременности, и эти методы лечения также имели более низкие показатели отмены цикла у пациенток с БОО. Роль ГР в лечении бесплодия остается неопределенной, за исключением женщин с дефицитом ГР. Применение ГР не улучшает исходы у пациенток с нормальной реакцией на гонадотропины, проходящих цикл ЭКО; в-третьих, протокол, состоящий из совместного лечения кломифеном, имел наименьшую вероятность наступления беременности, хотя общая доза гонадотропина, используемая в этом протоколе, была наиболее экономичной. Протокол PPOS дает наиболее высокую кумулятивную частоту живорождения у пациенток с БОО. Примечательно, что вариабельность в определении БОО остается наиболее поразительной особенностью этих исследований, поэтому согласованное определение имеет важное значение.

Закключение: Управление БОО представляет собой серьезную проблему для специалистов по вспомогательным репродуктивным технологиям. Из-за отсутствия стандартного определения, а также из-за гетерогенности факторов, связанных с БОО, не было достигнуто консенсуса в отношении наиболее эффективного терапевтического вмешательства для преодоления плохого извлечения ооцитов. Новая концепция гипо-ответа, критерии POSEIDON, помогает улучшить ведение пациенток, проходящих ВРТ, способствует индивидуальному подходу к ведению пациенток, тем самым предоставляя лучшие инструменты для максимизации показателей успеха ЭКО. Предложенные протокола стимуляции лечения БОО значительно увеличивают количество яйцеклеток, извлекаемых в течение овариального цикла, количество жизнеспособных эмбрионов и показатели живорождаемости. Эти результаты свидетельствуют, что дополнительное адьювантное лечение (Мио-инозитол, Коэнзим Q10) и гормональная терапия (ДГЭА) в ходе КОС является оптимальным методом ведения пациенток с БОО.

Этот обзор предоставит специалистам в репродуктивной медицине методы управления пациентками с БОО во время стимуляции, позволит увеличить вероятность получения качественных ооцитов.

Получено/Received/Жіберілоді: 18.07.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданган: 13.12.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланган: 31.12.2024



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Polyzos N, Drakopoulos P, Parra J, Pellicer A, Santos-Ribeiro S, Tournaye H, Bosch E, Garcia-Velasco J. Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including ~15,000 women. *Fertil Steril*. 2018;110:661-670. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.039>
2. Panagiotis D, Erlisa B, Liese B, Alberto V, Antonis M, Sandro CE, Herman T, Christophe B. Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna criteria to the Poseidon concept. *Ther Adv Reprod Health*. 2020;14. <https://doi.org/10.1177/2633494120941480>
3. Boza A, Oguz SY, Misirlioglu S. Utilization of the Bologna criteria: a promise unfulfilled? A review of published and unpublished/ongoing trials. *Fertil Steril*. 2018;109:104-109. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.09.024>
4. Younis JS, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal. *J Ovarian Res*. 2015;8:76. <https://doi.org/10.1186/s13048-015-0204-9>
5. Galatis D., Kalopita K., Grypiotis I., Flessas I., Kiriakopoulos N., Micha G. Researching the Phenomenon of Poor Ovarian Responders and Management Strategies in IVF: A Narrative Review // *Acta Med. Acad.* – 2022. – Vol. 51(2). – P. 108-122. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.379>
6. Madani T, Hemat M, Arabipour A, Khodabakhshi SH, Zolfaghari Z. Double mild stimulation and egg collection in the same cycle to manage poor ovarian responders. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod*. 2019;48(5):329-333. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.12.004>
7. Vaiarelli A, Cimadomo D, Argento C, Ubaldi N, Trabucco E, Drakopoulos P. Double stimulation in the same ovarian cycle (DuoStim) is an intriguing strategy to improve oocyte yield and the number of competent embryos in a short timeframe. *Minerva Ginecol*. 2019;71(5):372-376. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.19.04390-9>
8. Massin N. New stimulation regimens: endogenous and exogenous progesterone used to block the LH surge during ovarian stimulation for IVF. *Hum. Reprod. Upd*. 2017;23(2): 211-220. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw047>
9. Chen Q, Chai W, Wang Y, Cai R, Zhang S, Lu X. Progestin vs. Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist for the Prevention of Premature Luteinizing Hormone Surges in Poor Responders Undergoing In vitro Fertilization Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:796. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00796>
10. Zhenni M, Yuanhong S, Zhengao S, Yang Y. Ovulation induction with high progesterone levels may be more suitable for elderly patients with low ovarian response. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod*. 2021; 50(2):101661. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.101661>
11. Chen Q, Wang Y, Sun L, Zhang S, Chai W, Hong Q. Controlled ovulation of the dominant follicle using progestin in minimal stimulation in poor responders. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2017;15(1):71. <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0291-0>
12. Dong J, Wang Y, Chai WR, Hong QQ, Wang NL, Sun LH. The pregnancy outcome of progestin-primed ovarian stimulation using four versus 10 mg of medroxyprogesterone acetate per day in infertile women undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *BJOG*. 2017;124(7):1048-1055. <https://doi.org/10.1111/1471-052814622>
13. Dai X, Wang Y, Yang H, Gao T, Yu C, Cao F, Xia X, Wu J, Zhou X, Chen L. AMH has no role in predicting oocyte quality in women with advanced age undergoing IVF/ICSI cycles. *Sci Rep*. 2020;12:10(1):19750. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76543-y>
14. Bosch E, Havelock J, Martin FS, Rasmussen BB, Klein BM, Mannaerts B, Arce JC. ESTHER-2 Study Group. Follitropin delta in repeated ovarian stimulation for IVF: a controlled, assessor-blind Phase 3 safety trial. *Reprod. Biomed. Online*. 2019;38(2):195-205. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo>
15. Tilborg TC, Broekmans FJ, Dölleman M, Eijkemans MJ, Mol BW, Laven JS. Individualized follicle-stimulating hormone dosing and in vitro fertilization outcome in agonist downregulated cycles: a systematic review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2016;95(12):1333-1344. <https://doi.org/10.1111/aogs.13032>
16. Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, Kunicki M, Marca AL, Lainas G, Clef NL, Massin N, Mastenbroek S, Polyzos N, Kamal Sunkara S, Timeva T, Töyli M, Urbancsek J, Vermeulen N, Broekmans F. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum. Reprod Open*. 2020;2:hoaa009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa009>
17. Qin Y. Effects of using letrozole in combination with the GnRH antagonist protocol for patients with poor ovarian response: A meta-analysis. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod*. 2021;50(8):102139. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2021.102139>
18. Bastu E, Buyru F, Ozsurmeli M, Demiral I, Dogan M, Yeh J. A randomized, single-blind, prospective trial comparing three different gonadotropin doses with or without the addition of letrozole during ovulation stimulation in patients with poor ovarian response. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2016;203:30-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.027>
19. Kamath MS, Maheshwari A, Bhattacharya S, Lor KY, Gibreel A. Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017;11(11):CD008528. <https://doi.org/10.1002/14651858>
20. Maged AM, Nada AM, Abohamila F, Hashem AT, Mostafa WA, Elzayat AR. Delayed Start Versus Conventional GnRH Antagonist Protocol in Poor Responders Pretreated With Estradiol in Luteal Phase: A Randomized Controlled Trial. *Reprod. Sci*. 2015;22(12):1627-1631. <https://doi.org/10.1177/1933719115590666>

21. Merviel P, Cabry-Goubet R, Lourdel E, Devaux A, Belhadri-Mansouri N, Copin H, Benkhalifa M. Comparative prospective study of 2 ovarian stimulation protocols in poor responders: effect on implantation rate and ongoing pregnancy. *Reprod. Health.* 2015;12:52. <https://doi.org/10.1186/s12978-015-0039-2>
22. Schimberni M, Ciardo F, Schimberni M, Giallonardo A, De Pratti V, Sbracia M. Short gonadotropin-releasing hormone agonist versus flexible antagonist versus clomiphene citrate regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016;20(20):4354-4361. <https://www.europeanreview.org/article/11610>
23. Siristatidis C, Salamalekis G, Dafopoulos K, Basios G, Vogiatzi P, Papantoniou N. Mild Versus Conventional Ovarian Stimulation for Poor Responders Undergoing IVF/ICSI. *In Vivo.* 2017;31(2):231-237. <https://doi.org/10.21873/invivo.11050>
24. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, F van der Veen, M van Wely. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum. Reprod. Upd.* 2017;23(5):560-579. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx017>
25. Toftager M, Bogstad J, Bryndorf T, Lossel K, Rocker J, Holland T. Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Hum. Reprod.* 2016;31(6):1253-1264. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew051>
26. Li W, Zhang W, Zhao H, Chu Y, Liu X. Efficacy of the depot gonadotropin-releasing hormone agonist protocol on in vitro fertilization outcomes in young, poor ovarian responders from POSEIDON group 3. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2022;157(3):733-740. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13933>
27. Haas J, Zilberberg E, Nahum R, Mor Sason A, Hourvitz A, Gat I. Does double trigger (GnRH-agonist + hCG) improve outcomes in poor responders undergoing the IVF-ET cycle? A pilot study. *Gynecol. Endocrinol.* 2019;35(7):628-630. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1576621>
28. Gizzo S, Andrisani A, Noventa M, Manfè S, Oliva A, Gangemi M. Recombinant LH supplementation during IVF cycles with a GnRH-antagonist in estimated poor responders: A cross-matched pilot investigation of the optimal daily dose and timing. *Mol. Med. Rep.* 2015;12(3):4219-4229. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3904>
29. Younis JS, Laufer N. Recombinant luteinizing hormone supplementation to recombinant follicle-stimulating hormone therapy in gonadotropin-releasing hormone analog cycles: what is the evidence. *Curr. Med. Res. Opin.* 2018;34(5):881-886. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1417827>
30. Humaidan P, Chin W, Rogoff D, D'Hooghe T, Longobardi S, Hubbard J. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Hum. Reprod.* 2017;32(3):544-555. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew360>
31. Noushin MA, Sahu A, Singh S, Singh S, Jayaprakasan K, Basheer R. Dehydroepiandrosterone (DHEA) role in enhancement and maintenance of implantation (DREAM): randomized double-blind placebo-controlled trial-study protocol. *BMJ Open.* 2021;11(10):e054251. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054251>
32. Neves AR, Montoya-Botero P, Polyzos NP. The Role of Androgen Supplementation in Women With Diminished Ovarian Reserve: Time to Randomize, Not Meta-Analyze. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021;12:653857. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.653857>
33. Elprince M, Kishk EA, Metawie OM, Albiely MM. Ovarian stimulation after dehydroepiandrosterone supplementation in poor ovarian reserve: a randomized clinical trial. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020;302(2):529-534. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05603-5>
34. Bosdou JK, Venetis CA, Dafopoulos K, Zepiridis L, Chatzimeletiou K, Anifandis G. Transdermal testosterone pretreatment in poor responders undergoing ICSI: a randomized clinical trial. *Hum. Reprod.* 2016;31(5):977-985. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew028>
35. Noventa M, Vitagliano A, Andrisani A, Blaganje M, Viganò P, Papaolo E. Testosterone therapy for women with poor ovarian response undergoing IVF: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019;36(4):673-683. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1383-2>
36. Lattes K, Brassesco M, Gomez M, Checa MA. Low-dose growth hormone supplementation increases clinical pregnancy rate in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Gynecol. Endocrinol.* 2015;31(7):565-568. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1025378>
37. Bassiouny YA, Dakhly DMR, Bayoumi YA, Hashish NM. Does the addition of growth hormone to the in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection antagonist protocol improve outcomes in poor responders? A randomized, controlled trial. *Fertil. Steril.* 2016;105(3):697-702. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.026>
38. Dakhly DM, Bayoumi YA, Gad Allah SH. Which is the best IVF/ICSI protocol for use in poor responders receiving growth hormone as an adjuvant treatment? A prospective randomized trial. *Gynecol. Endocrinol.* 2016;32(2):116-119. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1092136>
39. Li XL, Wang L, Lv F, Huang XM, Wang LP, Pan Y. The influence of different growth hormone addition protocols to poor ovarian responders on clinical outcomes in controlled ovary stimulation cycles: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(12):e6443. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006443>
40. Norman RJ, Hart RJ. Human growth hormone use in poor ovarian response – caution and opportunities. *Ther. Adv. Reprod. Heal.* 2021;15:15. <https://doi.org/10.1177/2633494121999420>
41. Caprio F, D'Eufemia MD, Trotta C, Campitiello MR, Ianniello R, Mele D. Myo-inositol therapy for poor-responders during IVF: a prospective controlled observational trial. *J. Ovarian Res.* 2015;8(37). <https://doi.org/10.1186/s13048-015-0167-x>



42. Nazari L, Salehpour S, Hosseini S, Saharkhiz N, Azizi E, Hashemi T. Effect of myo-inositol supplementation on ICSI outcomes among poor ovarian responder patients: A randomized controlled trial. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2020;49(5):P. 101698. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101698>
43. Mohammadi S, Eini F, Bazarganipour F, Taghavi SA, Kutenace MA. The effect of Myo-inositol on fertility rates in poor ovarian responder in women undergoing assisted reproductive technique: a randomized clinical trial. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2021;19(1):61. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00741-0>
44. Xu Y, Nisenblat V, Lu C. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018;16:29. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0343-0>
45. Gat I, Blanco MS, Balakier H, Librach CL, Claessens A, Ryan EA. The use of coenzyme Q10 and DHEA during IUI and IVF cycles in patients with decreased ovarian reserve. *Gynecol. Endocrinol.* 2016;32(7):534–537. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1137095>
46. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Grigoriadis S, Pantou A, Tsioulou P, Maziotis E, Rapani A, Giannelou P, Nitsos N, Kokkali G, Koutsilieris M, Pantos K. Reactivating Ovarian Function through Autologous Platelet-Rich Plasma Intraovarian Infusion: Pilot Data on Premature Ovarian Insufficiency, Perimenopausal, Menopausal, and Poor Responder Women. *J. Clin. Med.* 2020;9(6):1809 <https://doi.org/10.3390/jcm9061809>
47. Herraiz S, Romeu M, Buigues A, Martínez S, Díaz-García C, Gomez-Seguí I, Martínez J, Pellicer N, Pellicer A. Autologous stem cell ovarian transplantation to increase reproductive potential in patients who are poor responders. *Fertil. Steril.* 2018;2:496-505. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.025>
48. Li Z, Zhang M, Tian Y, Li Q, Huang X. Mesenchymal Stem Cells in Premature Ovarian Insufficiency: Mechanisms and Prospects. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:1-13. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.718192>
49. Prockop DJ, Olson SD. Clinical trials with adult stem/progenitor cells for tissue repair: let's not overlook some essential precautions. *Blood.* 2007;109(8). <https://doi.org/10.1182/blood-2006-03-013433>
50. Kawamura K, Ishizuka B, Aaron JWH. Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve. *RBMO.* 2020;40:245-253. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.09.007>

Информация об авторах:

Кемел А.Б. (корреспондирующий автор) – резидент 3 курса специализации Акушерства и Гинекология, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77478131044, e-mail: akmarzhan_kemel@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6576-0326>.

Валиев Р.К. – Кандидат медицинских наук, репродуктолог, акушер-гинеколог, Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77772258189, e-mail: rvaliev75@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2526-42917>.

Аскар Е. – акушер-гинеколог, Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», докторант, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77075670670, e-mail: yenglik.askar@yahoo.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2538-3728>.

Рыбина А.Н. – репродуктолог, акушер-гинеколог, Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», докторант, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77772636715, e-mail: oedema@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-66837>.

Танышева Г.А. – Кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, зав. Кафедрой акушерства и гинекологии им. А.А. Козбагарова, НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан, тел. +77771535357, e-mail: gulyash1965@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>.

Элленбоген А. – д.м.н., профессор, Почётный член Американского общества акушеров-гинекологов, почётный член Филиппинского общества акушеров-гинекологов. Главный редактор журнала «Старение мужчины», Президент ISSAM, Почетный профессор Университета Бар-Илан (Рамат-Гана, Израиль), Медицинский центр Hillel Yaffe, Израиль, тел. +972 50-624-6722, e-mail: ellenbogen55@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7981-7985>

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Кемел А.Б., Валиев Р.К., Аскар Е., Рыбина А.Н., Танышева Г.А., Элленбоген А.

Проведение исследования – Рыбина А.Н., Валиев Р.К., Аскар Е., Кемел А.Б.

Валидация результатов – Валиев Р.К., Рыбина А.Н., Кемел А.Б.

Написание черновика рукописи – Кемел А.Б., Валиев Р.К., Рыбина А.Н., Аскар Е., Танышева Г.А.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Information about the authors:

A.B. Kemel (corresponding author) – 3rd year resident in Obstetrics and Gynecology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77478131044, e-mail: akmarzhan_kemel@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6576-0326>.

R.K. Valiev – Candidate of Medical Sciences, Fertility specialist, Obstetrician-Gynecologist, “PERSONA” International Clinic of Reproductive Health, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77772258189, e-mail: rvaliev75@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2526-42917>.

E. Askar – Obstetrician-gynecologist, “PERSONA” International Clinic of Reproductive Health; Doctoral student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77075670670, e-mail: yenglik.askar@yahoo.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2538-3728>.

A.N. Rybina – Fertility Specialist, Obstetrician-Gynecologist, “PERSONA” International Clinic of Reproductive Health, Almaty, the Republic of Kazakhstan; Doctoral student, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel. +77772636715, e-mail: oedema@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-66837>.

G.A. Tanysheva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department named after A.A. Kozbagarov, Semey Medical University, Semey, the Republic of Kazakhstan, tel. +77771535357, e-mail: gulyash1965@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>.

A. Ellenbogen – MD, Professor, Honorary Member of the American Society of Obstetricians and Gynecologists, Honorary Member of the Philippine Society of Obstetricians and Gynecologists. Editor-in-Chief of the journal "Aging Men", President of ISSAM, Honorary Professor at Bar-Ilan University (Ramat Gan, Israel). Hillel Yaffe Medical Center, Israel, tel. +972 50-624-6722, e-mail: ellenbogen55@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7981-7985>.

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – A.B. Kemel, R.K. Valiev, E. Askar, A.N. Rybina, G.A. Tanysheva, A. Ellenbogen

Investigation – A.N. Rybina, R.K. Valiev, A.B. Kemel, E. Askar

Validation – R.K. Valiev, A.B. Kemel, A.N. Rybina

Writing – Original Draft Preparation – A.B. Kemel, R.K. Valiev, A.N. Rybina, E. Askar, G.A. Tanysheva

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.