

ДИАГНОСТИКА И ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН С НИЗКИМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ ЯИЧНИКОВ К ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ

Ихтиярова Г.А., Шодиев Б.В., Курбанова З.Ш., Розикова Д.К.,

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сина.

✓ Резюме,

В последние десять лет широко обсуждается проблема "овариального резерва" и её значение для выбора методов лечения бесплодия у женщин. Несмотря на значительное количество работ, до сих пор не установлена диагностическая ценность отдельных параметров в определении функционального состояния яичников при различных формах бесплодия. Резерв яичников определяет количество и качество первичного фолликулярного запаса яичников. Низкий овариальный резерв указывает на ограничение количества ооцитов в яичниках у женщин репродуктивного возраста и является важной причиной бесплодия у многих пар. Данной проблеме продолжительное время не уделялось внимание учёных в связи со стремительным развитием экстракорпорального оплодотворения как эффективного метода лечения бесплодия. В ряде исследований показано, что приблизительно у 10% женщин, перенесших экстракорпоральное оплодотворение, ожидаемый ответ на стимуляцию гонадотропинами будет слабым. Но в реальности, частота может быть намного выше в популяции бесплодных женщин, так как многие из них не завершают полного обследования или по каким-либо причинам не проходят цикл ЭКО. В данном обзоре проанализированы некоторые аспекты диагностики и ведения пациенток с ограниченным яичниковым резервом и его влияние на фертильность и долгосрочное здоровье женщин.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, анти-Мюллеровый гормон, тест на овариальный резерв, число антральных фолликулов, гонадотропины, живорождаемость.

DIAGNOSIS AND PREPARATION OF WOMEN WITH LOW OVARIAN RESERVE FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

Ixtiyarova G.A., Shodiyev B.V., Kurbanova Z. Sh., Rozikova D.Q.,

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali Ibn Sina,
200101, Uzbekistan, Bukhara city, 1 Navai Avenue stride <http://bsmi.uz>.

✓ Resume,

In the last ten years, the concept of "ovarian reserve" and its significance for the selection of methods for treating infertility in women have been widely discussed. Despite a significant amount of work, the diagnostic value of individual parameters in determining the functional state of the ovaries in various forms of infertility has not yet been established. The ovarian reserve determines the quantity and quality of the primary ovarian follicular reserve. Low ovarian reserve indicates a limitation of the number of oocytes in the ovaries in women of reproductive age and is an important cause of infertility in many couples. For a long time, this problem has not been given attention of scientists due to the rapid development of in vitro fertilization as an effective method of treating infertility. A number of studies have shown that approximately 10% of women who have undergone IVF, the expected response to stimulation with gonadotropins will be weak. But in reality, the frequency may be much higher in the population of infertile women, since many of them do not complete the full surveys either for some reason do not pass the in vitro fertilization cycle. This review analyzes some aspects of the diagnosis and management of patients with low ovarian reserve and its effect on fertility and long-term health of women.

Key words: in vitro fertilization, anti-Mullerian hormone, tests for ovarian reserve, number of antral follicles, gonadotropins, live birth.

TUXUMDON ZAXIRASI PAST BO'LGAN BEPUSHT AYOLLARNI YORDAMCHI REPRODUKTIV TEXNOLOGIYALARGA TAYYORLASH DOLZARBLIGI

Ixtiyarova G.A., Shodiyev B.V., Kurbanova Z.Sh., Rozikova D.K.,

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti.

✓ Резюме,

So'nggi o'n yil ichida "tuxumdon zaxirasi" muammosi va uning ayollarda bepushtlikni davolash usullarini tanlashdagi ahamiyati keng muhokama qilinmoqda. Ishning katta hajmiga qaramay, bepushtlikning turli shakllaridagi tuxumdonlarning funktsional holatini aniqlashda individual parametrlarning diagnostik qiymati hali aniqlanmagan. Tuxumdonlar zaxirasi tuxumdonlarning birlamchi follikulyar rezervining miqdori va sifatini aniqlaydi. Tuxumdonlar zaxirasining pastligi, reproduktiv yoshdagi ayollarda tuxumdonlardagi oosit miqdori cheklanganligidan dalolat beradi va ko'plab juftliklardagi bepushtlikning muhim sababidir. In vitro urug'lantirishning bepushtlikni davolashning samarali usuli sifatida rivojlanmaganligi munosabati bilan ushbu muammo uzoq vaqt davomida olimlar e'tiborida bo'lmagan. Bir qator tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, in vitro urug'lantirish boshdan kechirayotgan ayollarning taxminan 10 foizida gonadotropin stimulyatsiyasiga tuxumdonlardan kutilgan javob sust bo'ladi. Ammo aslida, bepusht ayollarda bu chastota ancha yuqori bo'lishi mumkin, chunki ularning ko'plari to'liq tekshiruvdan o'tmagan yoki biron sababga ko'ra IVF siklidan o'tmagan bo'lishi mumkin. Ushbu maqolada tuxumdon zaxirasi cheklangan bemorlarni tashxislash va davolashning ba'zi jihatlar va uning tug'ish hamda ayollarning uzoq muddatli salomatligiga ta'siri tahlil qilinadi.

Kalit so'zlar: in vitro urug'lantirish, anti-Myuller gormoni, tuxumdon zaxirasini tekshirish, antral follikulalar soni, gonadotropinlar, tirik tug'ruqlar.

Снижение яичникового резерва - явление, которое часто отмечается у женщин в возрасте от 30 до 39 лет, но может затронуть и молодых женщин. Считается, что в возрасте 37-38 лет наблюдается ускоренное снижение фолликулярного резерва до критического уровня в 25 000. Впоследствии остается очень ограниченное время для зачатия с собственными яйцеклетками. Считается, что это явление сопровождается ухудшением качества из-за старения ооцитов и, следовательно, у молодых женщин с низким овариальным резервом (НОР) все же может быть больше шансов на зачатие. Тем не менее, последние данные оспаривают это, и НОР, ассоциированный с низким уровнем вероятности наступления беременности и высокой вероятностью потери беременности, независим от возраста [1,2,3].

Выявление НОР, независимо от того, является ли оно возрастным или нет, важно, поскольку такие женщины имеют более низкие шансы зачатия, чем сопоставимые по возрасту пациентки с нормальным фолликулярным резервом яичников. Важной характеристикой НОР является сокращение общего числа менструальных циклов в связи с ранним менархе. Между тем, этот фактор не может быть использован в качестве диагностического критерия. В ряде работ, для оценки резерва яичников и прогнозирования реакции на стимуляцию яичников, использовались различные тесты на овариальный резерв (ТОР) [3,4]. К примеру, увеличение возраста, как правило, предполагает ограничение шансов получить яйцеклетки при процедуре ЭКО, а также наступления беременности и живорожденности. Однако НОР может встречаться и у молодых женщин; следовательно, поиск других маркеров состояния яичникового резерва необходим для выявления подобных женщин во избежание отнесения их в группу пациенток с необъяснимым бесплодием. Повышенный базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) является одним из первых ТОР, связанных со слабым ответом стимулированных яичников. Вместе с тем, и нормальный уровень ФСГ не исключает такого ответа, а повышение его содержания происходит относительно поздно в ходе продолжающегося сокращения запаса фолликулов яичников. Авторы этого исследования пришли к заключению, что уровень базальной секреции ФСГ не может являться идеальным тестом. Напротив, количество антральных фолликулов (АFC) и антимюллеровый гормон (АМГ) являются наиболее чувствительными маркерами резерва яичников, выявленными на сегодняшний день, и идеально подходят для планирования персонализированных протоколов стимуляции яичников. Эти чувствительные маркеры позволяют прогнозировать весь спектр реакции яичников с достоверной точностью, и врачи могут использовать любой из двух маркеров, поскольку их можно считать равноценными [2,3,5].

В большинстве подходов к определению НОР учитываются определенные параметры, отмеченные при стимуляции яичников в процессе подготовки к процедуре ЭКО: это либо низкая пиковая концентрация эстрадиола после обычной стимуляции яичников (300-500 пг / мл), либо небольшое количество фолликулов (≤ 5 фолликулов) и / или ооцитов (≤ 5). В некоторых случаях учитывается возраст ≥ 40 лет, аномальные значе-

ния ТОР или предыдущий плохой ответ стимулированных яичников. По сути, это ретроспективный диагноз после по меньшей мере одного цикла ЭКО с обычной стимуляцией. В обзоре, опубликованном в 2000 году, были задокументированы определения НОР. На совещании "Рабочей группы ESHRE по определению НОР в 2011 году были обсуждены вопросы преодоления ограничений, связанных с отсутствием универсальных определений при проведении любых исследований и реализации значимых вмешательств, были предложены Болонские критерии диагностики НОР [6]. В частности, Болонские критерии рекомендуют наличие как минимум двух из следующих трех признаков НОР: пожилой репродуктивный возраст матери (≥ 40 лет) и / или любой другой фактор риска развития НОР; доказанный в прошлом НОР (три ооцита с обычным протоколом стимуляции); аномальные ответы на ТОР: AFC, 5-7 фолликулов или АМГ 0,5-1,1 нг / мл.

Два эпизода НОР после максимальной стимуляции достаточны для выявления пациента со слабым ответом, к примеру, молодой возраст и аномальный ТОР. Как было упомянуто выше, термин "НОР" относится к ответу яичника и, следовательно, является ретроспективным диагнозом после одного стимулированного цикла. Таким образом, женщины старше 40 лет с аномальной ТОР могут быть классифицированы как пациенты с ожидаемым слабым ответом, поскольку как пожилой возраст, так и аномальная ТОР могут указывать на снижение резерва яичников и выступать в качестве суррогата в цикле стимуляции яичников [6]. Таким образом, консенсус ESHRE признан наиболее важным шагом к унифицированному определению НОР, и предложенные критерии должны использоваться в любом будущем рандомизированном контролируемом исследовании, включающем стратегии вмешательства для НОР [7,8].

Репродуктивное старение - это непрерывный процесс от рождения до менопаузы. Фертильность достигает пика в возрасте до тридцати лет, затемона постепенно снижается, что обусловлено уменьшением первичного фолликулярного запаса с началом овуляций и в большей степени - с ростом фолликулярной атрезии. Согласно результатам исследования, математическая модель предполагает, что у женщин наблюдается двухфазное экспоненциальное снижение фолликулов яичника: с момента рождения до 38-летнего возраста и далее с последующим ускоренным спадом. В недавних работах эта точка зрения была оспорена, и авторы предположили, что снижение связано с прогрессирующим ростом атрезии в течение репродуктивного периода. Ещё одним важным аспектом являются различия в размере нарастающего фолликулярного пула (НФП) у женщин, поскольку известно, что среди ровесниц нормальным запасом ооцитов фолликулярный пул может различаться до сотни раз. Между тем, остаётся открытым вопрос, связано ли это с разницей в размере исходного фолликулярного пула или с разницей в темпе его истощения. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что НФП в разные периоды жизни может иметь различную реакцию на изменение уровня гормонов, связанного с возрастом.

Таким образом фолликулярная атрезия представляет серьёзную проблему для процесса стимуляции яичников, поскольку величина набранных фолликулов пропорциональна размеру НФП. В работе KweeJ, SchatsR, McDonnellJ, SchoemakerJ, LambalkC.B. сдела-

ны выводы, что у женщин всех возрастных групп с НФП ниже нормального диапазона вполне ожидаем субоптимальный ответ на стимуляцию яичников и укороченный репродуктивный жизненный цикл. Учитывая фиксированный временной интервал между окончанием фертильности и менопаузой, у этих женщин можно прогнозировать раннюю менопаузу.

Однако на состояние фолликулярного резерва влияют и иные факторы, которые могут в еще большей степени истощить фолликулярный запас яичников в репродуктивном жизненном цикле: эндометриоз, некоторые инфекции малого таза, операции на яичниках. Считается, что такие этиологические факторы вызывают нарушение внутрифолликулярных эндокринных и других регуляторных механизмов, снижение активности ароматазы, снижение биологической активности гонадотропного фактора и изменение кровотока. Известно, что эндометриоз и ее хирургическое удаление вызывают НОР[9]. Механическое давление на кору яичника, нарушение сосудистых сетей и изменение кортикальной стромы являются одними из механизмов, приводящих к повреждению фолликулов яичника. Генитальный туберкулез, даже в латентной форме, все чаще признается причиной НОР у индийских женщин. Известно, что такие женщины имеют аномальные ТОР и демонстрируют признаки слабого ответа и снижения выхода ооцитов во время ЭКО, что требует применения высоких доз гонадотропинов для стимуляции яичников[10].

Несмотря на возрастающий научный интерес к различным аспектам, связанным со вспомогательными репродуктивными технологиями, механизмы формирования НОР при отсутствии структурных повреждений гонад в настоящее время еще не раскрыты [12,13,14]. Дискуссионными остаются вопросы, касающиеся роли хламидийной инфекции, ожирения, курения, эмболизации маточных артерий при миоме в негативном ответе яичников на стимуляцию у пациентов, перенесших ЭКО[11]. Общеизвестен факт, что химио- и лучевая терапия отрицательно влияют на резерв яичников[15,16]. Тем не менее, внедрение новых стандартов лечения больных с онкопатологией способствует увеличению выживаемости пациентов, в их числе - детей и молодых людей.

Установлено, что женщины определенных этнических групп имеют НОР, определяемый по маркерам овариального резерва яичников, либо во время процедуры ЭКО. По сравнению с представительницами белой расы, женщины из Индии, Юго-Восточной Азии, Ближнего Востока и стран карибского бассейна, прошедшие ЭКО в Великобритании, показали более низкий уровень рождаемости, что указывает на возможную причинную роль этнической принадлежности[18]. Так, при обследовании индийских женщин, перенесших ЭКО, было установлено, что возраст их яичников оказался примерно на 6 лет старше, чем у испанок[17]. В исследовании, сфокусированном на изучении маркеров овариального резерва у женщин разных этнических групп, было установлено, что китайские, латиноамериканские и африканские женщины имели меньший резерв яичников по сравнению с кавказскими женщинами того же возраста [19]. Авторы исследования, оценившего различия в резерве яичников между различными этническими группами, пришли к выводу, что у бангладешских женщин, которые мигрировали в Великобританию взрослыми или

проживали в Бангладеш, был более низкий овариальный резерв по сравнению с мигрировавшими в детстве и европейскими женщинами. Вместе с тем, роль этнической принадлежности многогранна, и при оценке межгрупповых различий необходимо учитывать фактор раннего полового созревания[20]. Репродуктивные возможности здоровой женщины ограничены временным интервалом 35-40 лет, однако репродуктивный период женщины с НОР ограничен, и резко снижены шансы забеременеть с помощью собственных яйцеклеток. Большое число научных публикаций, содержащих рекомендации по эффективному методу лечения женщин с НОР, рассматривают их в контексте ЭКО и указывают на снижение частоты наступления беременности и рождаемости вне зависимости от возраста[1,2,25].

Важным аспектом подготовки к ЭКО является контролируемая стимуляция яичников (COS) с увеличением выхода ооцитов и получением эмбрионов с хорошим потенциалом имплантации, что достигается минимизацией подавления функциональной активности гипофиза, профилактикой преждевременного секреторного выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ)[26]. Для проведения контролируемой стимуляции яичников наиболее широко используемые протоколы COS яичников у пациенток с ИЯР включают стимуляцию высокими дозами ФСГ (300-450 МЕ / день) для обеспечения максимального выхода ооцитов[26]. Добавление ЛГ в ранней фолликулярной фазе может оказывать благотворное влияние на ооцит и, следовательно, качество эмбриона, но согласно мнению[27], данная методика не привела к убедительным результатам. В работе [28] показано, что малые дозы ХГЧ или добавление чисто человеческого менопаузальных гонадотропинов, где ХГЧ является источником активности ЛГ, способствовали некоторому улучшению выхода ооцитов.

Во избежание резкого роста эндогенной секреции ЛГ у женщин со слабым ответом на стимуляцию, перенесших ЭКО, широко используются агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (ГнРГ). Несмотря на то, что длинный протокол, включающий ГнРГ, увеличивает как продолжительность лечения, так и общую дозу гонадотропинов, необходимую для развития фолликулов, агонисты могут эффективно способствовать набору фолликулов. Короткий протокол, предусматривающий введение агониста в ранней фолликулярной фазе до введения гонадотропина, является одним из наиболее широко используемых протоколов с ГнРГ у пациенток со слабым ответом на стимуляцию[29].

Ряд специалистов предпочитает microdoseflare-up протоколы и ультракороткие протоколы, чтобы минимизировать подавление гипофиза, но не добились улучшения клинических результатов[26].

В последнее десятилетие протокол с антагонистами ГнРГ все чаще используется в ведении женщин с НОР, перенесших ЭКО. Антагонисты обеспечивают эффективный способ предотвращения преждевременного выброса ЛГ без увеличения продолжительности лечения. Частота зачатия была аналогичной при работе по короткому протоколу с агонистами. Также в двух мета-анализах исследователи не обнаружили различий в частоте наступления беременности при лечении по вышеуказанным протоколам[29].

ЭКО в естественном цикле используется в качестве альтернативы схемам с высокими дозами при

НОР, чтобы снизить нагрузку гонадотропином для улучшения качества ооцитов и уменьшения материальных затрат пациентов[30]. Неудачи ЭКО в естественном цикле могут достигать 50%, при этом частота наступления беременности составляет 8-18%. Протокол ЭКО в естественном цикле для улучшения выхода фолликулов и успешного извлечения ооцитов включает малые дозы ФСГ с антагонистом ГнРГ[31,32,33], либо минимальную стимуляцию с пероральным введением летрозола или цитрата кломифена и небольшими дозами гонадотропинов, являясь альтернативой протоколам с высокими дозами у женщин с НОР[34].

На этапе подготовки к процедуре ЭКО назначение пероральных противозачаточных средств: прогестагенов и этинилэстрадиола предназначено для улучшения синхронизации роста фолликулов, предотвращения преждевременной овуляции и планирования циклов. Предварительное лечение пероральными таблетками может способствовать увеличению продолжительности стимуляции [35].

В недавних исследованиях представлены результаты применения андрогенов (дегидроэпиандростерона или трансдермального тестостерона) у пациентов со слабым ответом на стимуляцию с целью оптимизации внутрифолликулярной среды и чувствительности фолликулов к экзогенному ФСГ[36,37,38,39]. Авторы отметили, что различные параметры, включая количество ооцитов, качество эмбрионов и уровень рождаемости не подтвердили ожиданий в полной мере. В попытке улучшить выход ооцитов и показатели частоты зачатия также была предпринята попытка изучить эффективность включения гормона роста (ГН) в качестве вспомогательного компонента терапии в сочетании с СОС. Ограниченные данные, касающиеся небольшого числа женщин, позволяют предположить, что ГН в качестве адъюванта может быть полезен [38,39,40]. Эффективность малых доз аспирина при подготовке к процедуре ЭКО в попытке улучшить показатели зачатия и живорожденности была доказана.

На темп снижения овариального резерва влияют атрезии либо повреждения яичника различного генеза. С точки зрения de Velde and Pearson, 2002; Goswami and Conway, 2005) в этом кроется объяснение существования значительной биологической вариабельности овариального резерва среди женщин одного возраста, имеющих временные различия от начала развития субфертильности до менопаузы. Общий потенциал фертильности оценивается измерением содержания антимюллерова гормона и количества антральных фолликулов и, таким образом, прогнозируются шансы зачатия при ЭКО.

Таким образом, женщины с выявленным низким овариальным резервом имеют повышенный риск утраты способности к зачатию, ограничения продолжительности репродуктивного периода. Многие пациентки со сниженным овариальным резервом, получив рекомендации о нежелательности отсрочки зачатия после 30 лет, всё же не следуют им. Тем не менее, анализ современных научных исследований показывает, что именно тестирование и выявление пациенток с низким овариальным резервом могут способствовать принятию ими решения об ЭКО с персонализированным подходом к проведению подготовительных мероприятий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. La Marca A, Nelson SM, Sighinolfi G et al. Anti-Müllerian hormone-based prediction model for a live birth in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2011;22:341-9. [PubMed] [Google Scholar]
2. Ikhtiyarova G.A., Shodiyev B.V., Ashurova N. Microelement support in women with recurrent reproductive losses // *Problems and solutions of advanced scientific research* 2019. P 107-116. [PubMed] [Google Scholar]
3. Ikhtiyarova G.A., Aslanova M. Hormonal methods of abortion in women with antenatal fetal death // *Problems and solutions of advanced scientific research USA*. 2019.- P 289-293. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA. et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: An individual patient data approach. *Hum Reprod Update*. 2013;19:26-36. [PubMed] [Google Scholar]
5. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: From theory to practice. *Hum Reprod Update*. 2014;20:124-40. [PubMed] [Google Scholar]
6. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC. Et al. L ESHRE Working Group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26:1616-24. [PubMed] [Google Scholar]
7. Venetis CA. The Bologna criteria for poor ovarian response: The good, the bad and the way forward. *Hum Reprod*. 2014;29:1839-41. [PubMed] [Google Scholar]
8. Ferraretti AP, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: Is there a need for revision? *Hum Reprod*. 2014;29:1842-5. [PubMed] [Google Scholar]
9. Seyhan A, Ata B, Uncu G. The impact of endometriosis and its treatment on ovarian reserve. *Semin Reprod Med*. 2015;33:422-8. [PubMed] [Google Scholar]
10. Malhotra N, Sharma V, Bahadur A. et al. The effect of tuberculosis on ovarian reserve among women undergoing IVF in India. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;117:40-4. [PubMed] [Google Scholar]
11. Tropeano G, Di Stasi C, Amoroso S. et al. Long-term effects of uterine fibroid embolization on ovarian reserve: A prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2010;94:2296-300. [PubMed] [Google Scholar]
12. Iwase A, Nakamura T, Nakahara T. et al. Anti-Müllerian hormone and assessment of ovarian reserve after ovarian toxic treatment: A systematic narrative review. *Reprod Sci*. 2015;22:519-26. [PubMed] [Google Scholar]
13. Bala J, Seth S, Dhankhar R, Ghalaut VS. Chemotherapy: Impact on anti-Müllerian hormone levels in breast carcinoma. *J Clin Diagn Res*. 2016;10:BC19-21. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Sonigo C, Seroke A, C?drin-Durner I. et al. History of ABVD alters the number of oocytes vitrified after in vitro maturation in fertility preservation candidates. *Future Oncol*. 2016 [PubMed] [Google Scholar]
15. Moy V, Jindal S, Lieman H. et al. Obesity adversely affects serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in Caucasian women. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32:1305-11. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
16. Firms S, Cruzat VF, Keane KN. et al. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: A review and presentation of original data. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:134. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
17. Iglesias C, Banker M, Mahajan N. et al. Ethnicity as a determinant of ovarian reserve: Differences in ovarian aging between Spanish and Indian women. *Fertil Steril*. 2014;102:244-9. [PubMed] [Google Scholar]
18. Jayaprakash K, Pandian D, Hopkisson J. et al. Effect of ethnicity on live birth rates after in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection treatment. *BJOG*. 2014;121:300-6. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
19. Bleil ME, Gregorich SE, Adler NE. et al. Race/ethnic disparities in reproductive age: An examination of ovarian reserve estimates across four race/ethnic groups of healthy, regularly cycling women. *Fertil Steril*. 2014;101:199-207. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
20. Begum K, Muttukrishna S, Sievert LL. et al. Ethnicity or environment: Effects of migration on ovarian reserve among

- Bangladeshi women in the United Kingdom. *FertilSteril*. 2016;105:744-54.e1. [PubMed] [Google Scholar]
21. Jindal S, Greenesid K, Berger D. et al. Impaired gremlin 1 (GREM1) expression in cumulus cells in young women with diminished ovarian reserve (DOR) *J Assist Reprod Genet*. 2012;29:159-62. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 22. Skiadas CC, Duan S, Correll M. et al. Ovarian reserve status in young women is associated with altered gene expression in membranagranulosa cells. *Mol Hum Reprod*. 2012;18:362-71. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 23. Desai SS, Roy BS, Mahale SD. Mutations and polymorphisms in FSH receptor: Functional implications in human reproduction. *Reproduction*. 2013;146:R235-48. [PubMed] [Google Scholar]
 24. Gleicher N, Yu Y, Himaya E. et al. Early decline in functional ovarian reserve in young women with low (CGGn< 26) FMR1 gene alleles. *Transl Res*. 2015;166:502-7.e1-2. [PubMed] [Google Scholar]
 25. Polyzos NP, Nwoye M, Corona R. et al. Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online*. 2014;28:469-74. [PubMed] [Google Scholar]
 26. Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, Rienzi L. Management of poor responders in IVF: Is there anything new? *Biomed Res Int* 2014. 2014 352098. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 27. Madani T, MohammadiYeganeh L, Khodabakhshi S, Akhoond MR et al. Efficacy of low dose hCG on oocyte maturity for ovarian stimulation in poor responder women undergoing intracytoplasmic sperm injection cycle: A randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29:1213-20. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 28. Polyzos NP, De Vos M, Corona R. et al. Addition of highly purified HMG after corifollitropinalfa in antagonist-treated poor ovarian responders: A pilot study. *Hum Reprod*. 2013;28:1254-60. [PubMed] [Google Scholar]
 29. Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod*. 2011;26:2742-9. [PubMed] [Google Scholar]
 30. Polyzos NP, Blockeel C, Verpoest W. et al. Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2012;27:3481-6. [PubMed] [Google Scholar]
 31. Kedem A, Tsur A, Haas J. et al. Is the modified natural in vitro fertilization cycle justified in patients with "genuine" poor response to controlled ovarian hyperstimulation? *FertilSteril*. 2014;101:1624-8. [PubMed] [Google Scholar]
 32. Lainas TG, Sfontouris IA, Venetis CA. et al. Live birth rates after modified natural cycle compared with high-dose FSH stimulation using GnRH antagonists in poor responders. *Hum Reprod*. 2015;30:2321-30. [PubMed] [Google Scholar]
 33. Polyzos NP, Drakopoulos P, Tournaye H. Modified natural cycle IVF for poor ovarian responders: Rethink before concluding. *Hum Reprod*. 2016;31:221-2. [PubMed] [Google Scholar]
 34. Jovanovic VP, Kort DH, Guarnaccia MM, Sauer MV. Et al.. Does the addition of clomiphene citrate or letrozole to gonadotropin treatment enhance the oocyte yield in poor responders undergoing IVF? *J Assist Reprod Genet*. 2011;28:1067-72. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 35. Hauzman EE, Zapata A, Bermejo A. et al. Cycle scheduling for in vitro fertilization with oral contraceptive pills versus oral estradiol valerate: A randomized, controlled trial. *ReprodBiolEndocrinol*. 2013;11:96. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 36. Gleicher N, Barad DH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR) *ReprodBiolEndocrinol*. 2011;9:67. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 37. Jirge PR, Chougule SM, Gavalı VG, Bhomkar DA. Impact of dehydroepiandrosterone on clinical outcome in poor responders: A pilot study in women undergoing in vitro fertilization, using bologna criteria. *J Hum Reprod Sci*. 2014;7:175-80. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 38. Ikhtiyarova G.A., Musaxodjayeva D.A., Narzullayeva N.S., _ Gynecological and somatic history of women with uterine myoma according to retrospective analysis *European journal of pharmaceutical and medical research SJIF Impact Factor* 4.897 2019,6(9) 153-157 [PubMed] [Google Scholar]
 39. Ихтиярова Г.А., Рахматуллаева М.М. Гинекологияда гормонал терапия. Бухоро, 2019, № 654-412 Укув кулланма.
 40. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD009749. [PubMed] [Google Scholar]

Поступила 09.03.2020