



Современные подходы к восстановлению фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом: обзор литературы

Ф.И. Шукуров, Х.З. Ахмеджанова, Н.Х. Мадолимова

Ташкентский государственный медицинский университет;

Узбекистан, 100109 Ташкент, ул. Фараби, д. 2

Для контактов: *Фарҳад Ишқулович Шукуров, e-mail: prof.farxadshukurov@gmail.com*

Резюме

Цель: систематизировать современные данные о диагностических возможностях и терапевтических подходах к восстановлению фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом, а также определить перспективные направления для дальнейших научных исследований и клинической практики

Материалы и методы. В обзор включены научные публикации, размещенные в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar за период с января 2020 г. по январь 2025 г. включительно согласно состоянию индексации на момент проведения поиска. Отбор статей осуществлялся в соответствии с международными рекомендациями PRISMA. На первом этапе поиска было выявлено 397 публикаций в PubMed/MEDLINE, 96 публикаций в Scopus, 121 публикация в Web of Science и 28 в Google Scholar. Дубликаты и неполнотекстовые версии были исключены. После процедуры отбора в обзор включены 60 публикаций, содержащие рандомизированные клинические исследования, метаанализы, систематические обзоры.

Результаты. Определение уровня антимюллерова гормона и подсчет антравальных фолликулов являются наиболее надежными предикторами овариального резерва и исходов лечения. Индивидуализированные протоколы контролируемой овариальной стимуляции позволяют увеличить частоту получения зрелых ооцитов, однако их эффективность ограничена возрастным снижением качества ооцитов. Экспериментальные подходы – терапия обогащенной

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

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

тромбоцитами плазмой (англ. platelet-rich plasma, PRP), использование стволовых клеток, митохондриальная поддержка демонстрируют перспективные результаты в пилотных исследованиях, но требуют дальнейшей стандартизации и оценки долгосрочной безопасности. Применение донорских ооцитов остается наиболее результативной стратегией при выраженном снижении овариального резерва.

Заключение. Несмотря на прогресс в изучении патогенеза овариального старения, оптимизация восстановления фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом остается комплексной задачей. Наиболее перспективными направлениями являются индивидуализированный выбор протоколов стимуляции, интеграция поддерживающих и экспериментальных методов, а также развитие молекулярных и генетических биомаркеров для персонализации терапии.

Ключевые слова: низкий овариальный резерв, поздний репродуктивный возраст, восстановление фертильности, контролируемая овариальная стимуляция, PRP-терапия, вспомогательные репродуктивные технологии

Для цитирования: Шукuroв Ф.И., Ахмеджанова Х.З., Мадолимова Н.Х. Современные подходы к восстановлению фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом: обзор литературы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;[принятая рукопись]. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.695>.

Current approaches to restore fertility in women of advanced reproductive age with low ovarian reserve: a literature review

Farkhad I. Shukurov, Khurshida Z. Akhmedzhanova, Namuna M. Madolimova

Tashkent State Medical University; 2 Farobi Str., Tashkent 100109, Uzbekistan

Corresponding author: Farkhad I. Shukurov, e-mail: prof.farxadshukurov@gmail.com

Abstract

Aim: to systematize current data on diagnostic potential and therapeutic approaches to restore fertility in women of advanced reproductive age with diminished ovarian reserve, as well as to identify promising directions for further research.

Materials and Methods. The review includes scientific publications indexed in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar spanning from January 2020 to January 2025 inclusive, according to the indexing status at the time of the literature search. Article selection was performed in accordance with the PRISMA international guidelines. At the initial search stage, 397 publications were identified in PubMed/MEDLINE, 96 in Scopus, 121 in Web of Science, and 28 in Google Scholar.

Duplicate and non-full-text records were excluded. After the selection procedure, 60 publications were included in the final review, comprising randomized clinical trials, meta-analyses, systematic reviews.

Results. Literature analysis demonstrated that the assessment of anti-Müllerian hormone levels and the antral follicle count remain the most reliable predictors of ovarian reserve and treatment outcomes. Individualized protocols for controlled ovarian stimulation improve the rate of mature oocyte retrieval; however, their efficacy is limited by age-related decline in oocyte quality. Experimental approaches such as platelet-rich plasma (PRP) therapy, stem cell application, and mitochondrial support show promising results in pilot studies but require further standardization and evaluation of long-term safety. The use of donor oocytes remains the most effective strategy in cases of severe ovarian reserve depletion.

Conclusion. Despite advances in elucidating the pathogenesis of ovarian aging, optimizing fertility restoration in women of advanced reproductive age with diminished ovarian reserve remains a multifactorial challenge. The most promising directions include the individualized selection of stimulation protocols, integration of supportive and experimental methods, as well as development of molecular and genetic biomarkers for personalized therapy.

Keywords: diminished ovarian reserve, advanced reproductive age, fertility restoration, controlled ovarian stimulation, platelet-rich plasma therapy, assisted reproductive technologies

For citation: Shukurov F.I., Akhmedzhanova Kh.Z., Madolimova N.X. Current approaches to restore fertility in women of advanced reproductive age with low ovarian reserve: a literature review. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;[accepted manuscript]. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.695>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject?
У женщин позднего репродуктивного возраста снижение овариального резерва является естественным возрастным процессом, сопровождающимся уменьшением числа и качества фолликулов, что значительно снижает вероятность спонтанного зачатия и повышает риск невынашивания беременности.	In women of advanced reproductive age, a decline in ovarian reserve is a natural age-related process accompanied by a reduction in both the number and quality of follicles, which markedly decreases the likelihood of spontaneous conception and increases the risk of pregnancy loss.
Дефицит овариального резерва связан с гормональным дисбалансом – снижением антиミュллерова гормона (АМГ), повышением фолликулостимулирующего гормона, нарушением овуляции и изменением рецептивности эндометрия, что приводит к затруднениям в имплантации и снижению эффективности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).	Ovarian reserve deficiency is associated with hormonal imbalance – reduced anti-Müllerian hormone (AMH), elevated follicle-stimulating hormone, ovulatory dysfunction, and altered endometrial receptivity, resulting in obstacle in implantation and reduced effectiveness of assisted reproductive technologies (ART).

Современные диагностические методы – определение уровня АМГ, подсчет количества антравальных фолликулов (КАФ), а также генетические и иммунологические маркеры в сочетании с инновационными подходами, такими как PRP-терапия (терапия, основанная на плазме, обогащенной тромбоцитами), использование факторов роста и клеточных технологий, демонстрируют высокую перспективность в восстановлении fertильности. Однако их клиническая эффективность и долгосрочная безопасность требуют дальнейших исследований.	Current diagnostic methods including assessing AMH level, antral follicles count (AFC), as well as genetic and immunological markers together with innovative approaches such as PRP therapy (platelet-rich plasma therapy), growth factors, and cellular technologies, demonstrate promising potential in fertility restoration. However, their clinical efficacy and long-term safety analysis require further investigation.
Что нового дает статья? Применение инновационных методов (PRP-терапия, факторы роста, клеточные технологии) открывает перспективы восстановления овариальной функции у женщин позднего репродуктивного возраста, улучшая кровоснабжение яичников и стимулируя рост фолликулов.	What are the new findings? The application of innovative methods (PRP therapy, growth factors, and cell-based technologies) opens up new avenues for restoring ovarian function in women of advanced reproductive age by improving ovarian blood supply and stimulating follicular growth.
Разработка персонализированных протоколов контролируемой овариальной стимуляции с учетом уровня АМГ, КАФ и генетических маркеров позволяет повысить эффективность получения качественных ооцитов и улучшить исходы программ ВРТ.	Development of personalized protocols for controlled ovarian stimulation taking into account AMH level, AFC, and genetic markers, enhances the efficiency of retrieving high-quality oocytes and improves ART outcomes.
Интеграция традиционных методов гормональной терапии с новейшими биотехнологиями и поддерживающими средствами (антиоксиданты, митохондриальная терапия) обеспечивает комплексный подход, повышающий шансы на успешное зачатие и вынашивание беременности.	The integration of traditional hormonal therapy with advanced biotechnologies and supportive measures (antioxidants, mitochondrial therapy) provides a comprehensive approach that increases the chances for successful conception and pregnancy maintenance.
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?
Внедрение индивидуализированных протоколов овариальной стимуляции с учетом возраста, уровня АМГ и КАФ позволит врачам более точно подбирать лечение у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом, повышая шансы на успешное зачатие.	The implementation of individualized ovarian stimulation protocols, taking into account age, AMH level, and AFC, will enable physicians to tailor treatment more precisely in women of advanced reproductive age with diminished ovarian reserve, thereby increasing the chances for successful conception.
Использование инновационных подходов (PRP-терапия, стволовые клетки, митохондриальная поддержка) может значительно улучшить качество ооцитов и эмбрионов, минимизируя риск осложнений и повышая эффективность программ ВРТ.	The use of innovative approaches (PRP therapy, stem cells, mitochondrial support) may markedly improve the quality of oocytes and embryos, minimizing a risk of complications and enhancing effectiveness of ART programs.
Оптимизация диагностических и лечебных алгоритмов сократит время достижения беременности, снизит расходы на многократные попытки экстракорпорального оплодотворения и повысит безопасность лечения для пациенток.	Optimizing diagnostic and therapeutic algorithms will reduce the timeframe required to achieve pregnancy, decrease the costs associated with multiple in vitro fertilization attempts, and improve treatment safety for patients.

Введение / Introduction

Поздний репродуктивный возраст характеризуется закономерным снижением овариального резерва и ухудшением качества ооцитов, что существенно ограничивает репродуктивный потенциал женщин. В этот период повышается частота как соматических, так и гинекологических заболеваний, усугубляющих возрастное снижение fertильности [1].

Понятие «низкий овариальный резерв» отражает состояние, при котором уменьшается количество и качество фолликулов, что проявляется снижением уровня антимюллерова гормона (АМГ), уменьшением количества антальных фолликулов (КАФ) и повышением концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в раннюю фолликулярную fazу. Клиническая значимость низкого овариального резерва определяется его прямым влиянием на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): у таких пациенток чаще отмечаются неудачные циклы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и спонтанные потери беременности [2].

Актуальность данной проблемы подтверждается глобальной тенденцией к отсроченному материнству, что сопровождается ростом числа женщин, обращающихся за специализированной помощью после 35 лет. Согласно данным М.В. Денисенко с соавт., сниженный овариальный резерв ассоциирован с уменьшением эффективности программ ЭКО, независимо от вариаций возрастных групп, включенных в исследование [3].

В то же время развитие инновационных технологий, включая PRP-терапию (PRP-терапия (терапия, основанная на обогащенной тромбоцитами плазме; англ. platelet-rich plasma therapy), применение стволовых клеток, митохондриальную поддержку и оптимизацию протоколов контролируемой овариальной стимуляции, открывает перспективы персонализированного восстановления fertильности у женщин позднего репродуктивного возраста [4].

Социальные и медицинские последствия снижения овариального резерва носят комплексный характер: увеличивается распространенность бесплодия и невынашивания беременности, снижается качество жизни женщин, формируются выраженные психоэмоциональные нарушения [5]. С точки зрения здравоохранения это обуславливает необходимость разработки программ, направленных на раннюю диагностику, профилактику и внедрение инновационных репродуктивных технологий.

Цель: систематизировать современные данные о диагностических возможностях и терапевтических подходах к восстановлению fertильности у женщин позднего репродуктивного

возраста с низким овариальным резервом, а также определить перспективные направления для дальнейших научных исследований и клинической практики.

Материалы и методы / Materials and Methods

В обзор включены научные публикации, размещенные в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar за период с января 2020 г. по январь 2025 г. включительно согласно состоянию индексации на момент проведения поиска. Алгоритм поиска включал использование следующих ключевых слов и их комбинаций на русском и английском языках: «низкий овариальный резерв», «поздний репродуктивный возраст», «восстановление фертильности», «контролируемая овариальная стимуляция», «PRP-терапия», «стволовые клетки», «вспомогательные репродуктивные технологии», «diminished ovarian reserve», «late reproductive age», «fertility restoration», «controlled ovarian stimulation», «PRP therapy», «stem cells», «assisted reproductive technologies». Отбор публикаций осуществлялся в соответствии с международными рекомендациями PRISMA (англ. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Включению подлежали исследования, соответствующие следующим критериям: диагностика и терапия снижения овариального резерва у женщин позднего репродуктивного возраста; в выборку включались только взрослые пациентки; публикации содержали данные рандомизированных клинических исследований (РКИ), метаанализов, систематических обзоров, посвященных диагностике, лечению и прогнозированию снижения овариального резерва.

Два автора независимо друг от друга проводили скрининг публикаций. На первом этапе анализировались названия и аннотации, затем отбирались полные тексты релевантных исследований. Дубликаты и неполнотекстовые версии исключались. Полные тексты потенциально подходящих публикаций оценивались для окончательного включения; разногласия решались путём консенсуса. На этапе идентификации выявлено 397 публикаций: 152 в PubMed, 96 в Scopus, 121 в Web of Science и 28 в Google Scholar. После удаления 72 дубликатов осталось 325 источников. На этапе скрининга исключены 130 нерелевантных работ по критериям тематического несоответствия, отсутствия полнотекстового доступа и низкого уровня методологического качества. Оценка методологического качества проводилась с использованием валидированных инструментов: шкалы Jadad для РКИ, шкалы Newcastle–Ottawa (NOS) для наблюдательных исследований и инструмента AMSTAR 2 для систематических обзоров. В анализ включались только публикации, получившие удовлетворительные или высокие оценки качества.

В итоговую выборку включены 60 публикаций, в том числе 32 на английском и 28 на русском языках, которые были использованы для систематического анализа (**рис. 1**).

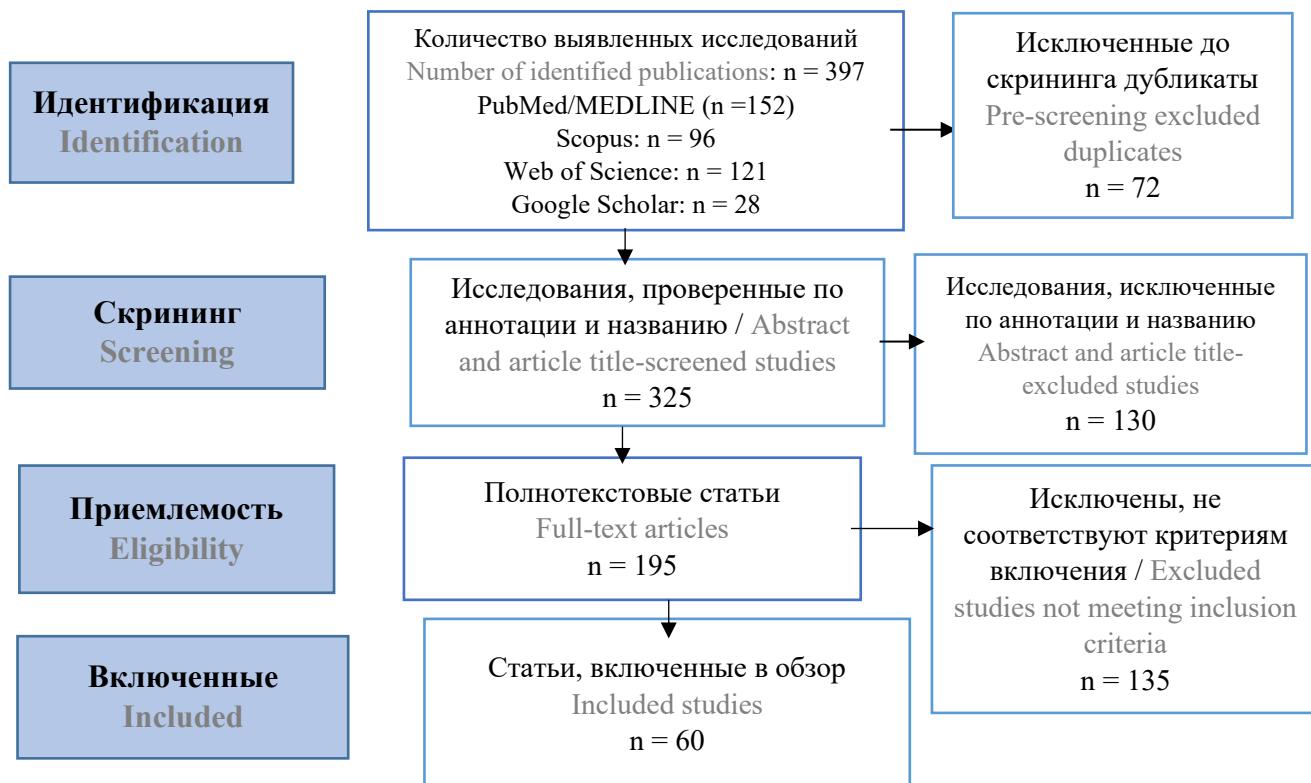


Рисунок 1. Алгоритм поиска исследований.

Figure 1. Study search algorithm.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Методы оценки овариального резерва / Methods for assessing ovarian reserve

Современная репродуктивная медицина располагает широким набором инструментов для оценки овариального резерва, отражающего количественный и качественный потенциал фолликулярного аппарата яичников и являющегося важным предиктором fertильности женщины. Корректный выбор диагностических методов позволяет не только определить вероятность естественного зачатия, но и прогнозировать эффективность программ ВРТ.

В исследовании И.И. Мягких установлен уровень соматотропного гормона < 1,71 нг/мл как неблагоприятный прогностический маркер успешности ЭКО [6]. Повышение уровня ФСГ и снижение ингибина В указывают на истощение овариального резерва. Концентрации эстрadiола и лютеинизирующего гормона (ЛГ) могут использоваться в качестве дополнительных индикаторов, однако их высокая вариабельность ограничивает прогностическую значимость [7].

Трансвагинальная эхография остается надежным методом оценки КАФ и объема яичников. Снижение КАФ менее 5 и уменьшение объема яичников ассоциированы с низким

ответом на контролируемую овариальную стимуляцию. Применение современных технологий, включая трехмерное ультразвуковое исследование (УЗИ) и контрастно-усиленные методики, повышает точность оценки структуры и перфузии яичников [8].

Согласно данным Е.Д. Дубинской с соавт., эпигенетические механизмы, включая изменения метилирования ДНК и модификации гистонов, играют значимую роль в регуляции функции яичников и могут быть связаны с возраст-ассоциированным снижением овариального резерва [9]. Эти процессы рассматриваются как одно из перспективных направлений в исследовании патогенеза репродуктивного старения.

Оценка овариального резерва имеет высокую прогностическую ценность в прогнозировании ответа на стимуляцию яичников и вероятности получения жизнеспособных ооцитов при ЭКО. Среди существующих показателей именно АМГ и КАФ признаны наиболее надежными предикторами числа извлеченных ооцитов и вероятности наступления клинической беременности [10].

Таблица 1. Значение диагностических методов при снижении овариального резерва.

Table 1. The significance of diagnostic methods in diminished ovarian reserve.

Диагностический метод Diagnostic method	Преимущества Advantages	Ограничения Limitations	Клиническая значимость Clinical significance
Антимюллеров гормон Anti-Müllerian hormone	Раннее выявление снижения овариального резерва; стабильность в течение цикла Early detection of decreased ovarian reserve; stability throughout the menstrual cycle	Естественное возрастное снижение уровня; вариабельность тест-систем Natural age-related decline; inter-assay variability	Наиболее надежный биомаркер The most reliable biomarker
Количество антравальных фолликулов Antral follicles count	Прямое отражение количества фолликулов; доступность Directly reflects follicle count; easy accessibility	Субъективность подсчета; зависимость от опыта врача AFC subjectivity; operator-dependent accuracy	Основной критерий при выборе протокола ЭКО Key criterion for IVF protocol selection
ФСГ, ЛГ, эстрадиол FSH, LH, estradiol	Отражают функцию гипофизарно-яичниковой оси	Зависимость от фазы цикла; вариабельность Cycle phase-dependent; variability	Базовый гормональный фон Baseline hormonal background

Диагностический метод Diagnostic method	Преимущества Advantages	Ограничения Limitations	Клиническая значимость Clinical significance
	Reflect hypothalamic-pituitary-ovarian axis function		
Генетические маркеры Genetic markers	Индивидуальный прогноз; возможность персонализации Individual prognosis; potential for personalization	Высокая стоимость; ограниченная доступность High cost; limited accessibility	Перспективный подход Promising approach
Иммунологические маркеры (цитокины, аутоантитела) Immunological markers (cytokines, autoantibodies)	Оценка рецептивности эндометрия и воспалительных процессов Assessing endometrial receptivity and inflammatory processes	Пока не вошли в рутинную практику Not yet introduced in routine practice	Перспективное направление исследований Promising research field

Примечание: ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютенизирующий гормон. Источник: собственное обобщение по данным современной литературы, 2020–2025 гг.

Note: IVF – in vitro fertilization; FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone. Source: author's synthesis based on current literature data, 2020–2025.

POSEIDON-классификация объединяет данные гормональных и ультразвуковых маркеров, позволяя более точно стратифицировать пациенток с низким ответом на стимуляцию [11]. Однако, несмотря на высокую клиническую значимость, ни один из существующих показателей не способен в полной мере отразить качество ооцитов и вероятность рождения здорового ребенка. Концентрация АМГ варьирует в зависимости от используемых лабораторных тест-систем и может изменяться при сопутствующих эндокринных нарушениях [12].

Ультразвуковые методы подвержены операторской зависимости и требуют высокой квалификации специалиста, тогда как генетические тесты пока ограничены высокой стоимостью и низкой доступностью. В связи с этим комплексный подход, объединяющий гормональные, инструментальные и молекулярные методы, представляется оптимальным для стратификации пациенток позднего репродуктивного возраста и выбора персонализированной тактики терапии [13].

Возрастное снижение овариального резерва и его клиническое значение/ Age-related decline in ovarian reserve and its clinical significance

Овариальный резерв является динамическим показателем, отражающим количество и качество примордиальных и растущих фолликулов, и его снижение носит мультифакторный характер. Помимо естественных возрастных процессов, ключевую роль играют патологические воздействия, включая генетические, эндокринные, ятрогенные и средовые факторы. Как отмечают L. Rienzi с соавт., после 35 лет наблюдается закономерное уменьшение числа фолликулов и ухудшение качества ооцитов, а после 40 лет вероятность наступления беременности резко снижается [14].

Эти изменения связаны с накоплением митохондриальных мутаций, нарушением мейотических процессов и увеличением частоты анеуплоидий. По данным исследований, к 45 годам запас примордиальных фолликулов составляет менее 1,0 % от исходного числа [15].

Раннее истощение овариального резерва может быть связано с носительством премутаций гена *FMR1*, полиморфизмами гена трансформирующего фактора роста бета-1 (англ. transforming growth factor beta-1, *TGF-β1*), а также с нарушениями в генах, регулирующих процессы фолликулогенеза [16]. Значимую роль играют эндокринные заболевания, включая синдром поликистозных яичников, тиреоидные дисфункции и гиперпролактинемию. Дисбаланс половых стероидов и нарушение гипоталамо-гипофизарной регуляции способствуют преждевременной недостаточности яичников и развитию ановуляторных циклов [17].

К факторам образа жизни относятся курение, злоупотребление алкоголем, хронический стресс и низкая физическая активность, которые ускоряют овариальное старение за счет индукции окислительного стресса и апоптоза гранулезных клеток [18]. Избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с инсулинорезистентностью и нарушением стероидогенеза, что снижает вероятность наступления беременности. Экологические факторы, такие как воздействие ксенобиотиков, эндокринных дизрапторов и тяжелых металлов, также ускоряют истощение фолликулярного пула [19].

Среди патологических факторов значимую роль играют доброкачественные и злокачественные опухоли яичников, эндометриоз и хронические воспалительные процессы органов малого таза, оказывающие негативное влияние на качество фолликулярного аппарата [20]. Хирургические вмешательства, включая лапароскопическую цистэктомию, нередко сопровождаются повреждением корковой ткани и снижением числа антравальных фолликулов, особенно при двусторонних операциях [21]. Проведение химио- и радиотерапии вызывает

выраженный гонадотоксический эффект, что ведет к преждевременной недостаточности яичников [22].

Таблица 2. Сравнительная характеристика терапевтических подходов.

Table 2. Comparative characteristics of therapeutic approaches.

Метод Method	Эффективность Effectiveness	Преимущества Advantages	Ограничения Limitations
Контролируемая овариальная стимуляция Controlled ovarian stimulation	Средняя Moderate	Наиболее широко применяемый метод Most widely used method	Эффективность снижается с возрастом Effectiveness decreases with age
PRP-терапия PRP therapy	Перспективная Promising	Активизация фолликулов; улучшение микроциркуляции Follicle activation; improved microcirculation	Нет стандартизации; ограниченные данные о безопасности Lack of standardization; limited safety data
Стволовые клетки Stem cell therapy	Экспериментальная Experimental	Потенциал регенерации овариальной ткани Potential for ovarian tissue regeneration	Ограниченные клинические исследования Limited clinical evidence
Митохондриальная терапия Mitochondrial therapy	Перспективная Promising	Улучшение качества ооцитов Improvement of oocyte quality	Небольшое количество исследований Limited number of studies
Донорские ооциты Donor oocytes	Высокая High	Наивысшие шансы наступления беременности The highest chances of pregnancy	Отсутствие генетического родства; этические аспекты Lack of genetic relatedness; ethical considerations

Примечание: PRP – обогащенная тромбоцитами плазма. Источник: собственное обобщение по данным современной литературы, 2015–2025 гг.

Note: PRP – platelet-rich plasma. Source: author's synthesis based on current literature data, 2015–2025.

Снижение овариального резерва у женщин позднего репродуктивного возраста является результатом сочетания естественных возрастных процессов и неблагоприятных факторов внутренней или внешней среды. Комплексное понимание этих механизмов имеет ключевое значение для своевременной диагностики и выбора оптимальных стратегий сохранения репродуктивного потенциала [23].

Современные подходы к контролируемой овариальной стимуляции / Current approaches to controlled ovarian stimulation

Контролируемая овариальная стимуляция (КОС) занимает центральное место в программах ВРТ, поскольку направлена на получение нескольких зрелых ооцитов в одном цикле. Однако у пациенток позднего возраста эффективность КОС ограничивается не только снижением овариального ответа, но и ухудшением качества ооцитов, что делает необходимым максимально персонализированный подход к выбору протокола [24].

Классический длинный протокол с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (англ. gonadotropin-releasing hormone, GnRH) позволяет эффективно предотвратить преждевременный выброс ЛГ, однако у женщин с низким овариальным резервом нередко сопровождается чрезмерным угнетением гипофиза и снижением числа полученных ооцитов. Как указывают С. Chen с соавт., применение данного протокола у пациенток с низким овариальным резервом требует осторожности, поскольку может приводить к недостаточному ответу яичников и снижению эффективности стимуляции [25].

В противоположность этому, схемы с антагонистами GnRH характеризуются меньшей длительностью стимуляции, более низкой дозовой нагрузкой и высокой гибкостью, что особенно важно для женщин с ограниченными овариальными ресурсами. Метаанализы подтверждают, что у пациенток старшего возраста применение антагонистов GnRH снижает риск синдрома гиперстимуляции и повышает вероятность получения хотя бы одного зрелого ооцита [26]. Для усиления ответа яичников активно используются стратегии прайминга, включающие эстрогеновое или прогестероновое воздействие перед началом стимуляции, что позволяет синхронизировать рост фолликулов и повысить ее эффективность [27].

Перспективными считаются микродозированные схемы, основанные на применении низких доз агонистов GnRH в сочетании с высокими дозами гонадотропинов, которые демонстрируют положительный эффект у женщин с преждевременной недостаточностью яичников, повышая частоту получения зрелых ооцитов.

Современная репродуктивная медицина подчеркивает значимость индивидуализации протоколов. Согласно критериям POSEIDON, пациентки с низким овариальным резервом относятся к особой категории с низким прогнозом, где определяющим фактором является не только количество полученных ооцитов, но и их качество [28].

В этой связи рассматривается применение адаптивных схем, включающих использование андрогенов, дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и гормона роста, что может способствовать повышению овариального ответа и улучшению исходов лечения [29].

Таким образом, выбор протокола КОС у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом должен учитывать баланс между эффективностью, безопасностью и индивидуальными характеристиками пациентки. Современные рекомендации отдают предпочтение схемам с антагонистами GnRH, микродозированным стратегиям и протоколам, основанным на персонализированной оценке овариального резерва и предыдущего репродуктивного ответа.

Иновационные и экспериментальные методы «омоложения» яичников/ Innovative and experimental approaches to ovarian “rejuvenation”

В условиях ограниченной эффективности традиционных протоколов ВРТ у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом все большее внимание привлекают инновационные методы, направленные на «омоложение» яичников и улучшение качества ооцитов. Эти подходы остаются преимущественно экспериментальными, однако демонстрируют перспективные результаты в клинических и доклинических исследованиях [30]. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (англ. platelet rich plasma, PRP) основывается на способности факторов роста тромбоцитов – фактора роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), инсулиноподобного фактора роста-1 (англ. insulin-like growth factor-1, IGF-1), трансформирующего фактора роста бета (англ. transforming growth factor beta, TGF- β), фактора роста тромбоцитов (англ. platelet-derived growth factor, PDGF) стимулировать ангиогенез, процессы регенерации тканей и активацию спящих фолликулов. Согласно данным M. Éliás M. с соавт., интраовариальное введение PRP способствует повышению уровня АМГ, улучшению стероидного профиля и увеличению частоты овуляций, что в конечном итоге отражается на повышении эффективности программ ЭКО у женщин с низким овариальным резервом [31]. При этом остаются нерешенными вопросы стандартизации методики, определения оптимального времени введения и оценки долгосрочной безопасности.

Трансплантация мезенхимальных и индуцированных плюрипотентных стволовых клеток рассматривается как перспективный метод восстановления овариальной ткани. Экспериментальные исследования на животных моделях продемонстрировали возможность восстановления фолликулогенеза, нормализации гормонального профиля и увеличения числа антравальных фолликулов после введения стволовых клеток [32].

В клинической практике проводятся пилотные исследования, однако эффективность и безопасность клеточной терапии у женщин с преждевременным истощением яичников требуют подтверждения в рамках рандомизированных контролируемых исследований [33].

Метод *in vitro activation* (IVA), предполагающий активацию примордиальных фолликулов с последующей трансплантацией ткани яичника пациентке, также привлек внимание исследователей. Первые клинические отчеты зафиксировали случаи наступления беременностей у женщин с преждевременной недостаточностью яичников [34]. Тем не менее метод остается технически сложным, требует лапароскопического вмешательства и сопряжен с риском повреждения ткани яичника, что ограничивает его широкое применение.

Как показано в работе J. Tesarik с соавт., митохондриальная дисфункция ооцитов играет ключевую роль в возраст-ассоциированном снижении их энергетического и репродуктивного потенциала [35]. В связи с этим в конце 1990-х – начале 2000-х годов в литературе обсуждались различные экспериментальные концепции митохондриальной поддержки ооцитов, включая попытки аутологичного переноса митохондрий, позднее обозначенные термином AUGMENT (Autologous Germline Mitochondrial Energy Transfer). Однако данные подходы не получили подтвержденной клинической эффективности и в настоящее время рассматриваются исключительно как экспериментальные и исторические.

В последние годы активно изучаются механизмы оксидативного стресса в патогенезе овариального старения. В ряде экспериментальных моделей показано, что применение антиоксиданта N-ацетилцистеина может способствовать улучшению качества ооцитов при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды [36]. Вместе с тем клиническое значение антиоксидантной терапии, а также ее влияние на количественные показатели овариального резерва и эффективность программ ВРТ остаются недостаточно изученными и требуют дальнейших исследований.

Таким образом, экспериментальные методы омоложения яичников открывают новые возможности в лечении бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста. Однако большинство из них пока находятся на стадии клинической апробации, что обуславливает необходимость проведения многоцентровых исследований с длительным наблюдением для окончательной оценки их эффективности и безопасности.

Поддерживающие и вспомогательные методы / Supportive and adjunctive therapeutic strategies

Поддерживающие меры рассматриваются как важный элемент комплексной стратегии восстановления fertильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом. Хотя их эффективность уступает специфическим протоколам ВРТ или инновационным экспериментальным подходам, они способны оказывать положительное влияние

на качество ооцитов, гормональную и метаболическую стабильность, а также повышать вероятность наступления беременности [37].

Оксидативный стресс является одним из ключевых факторов, ускоряющих овариальное старение и ухудшение качества ооцитов. Применение антиоксидантов, таких как коэнзим Q10, мелатонин, витамины С и Е, а также микроэлементов (цинк, селен), показало способность снижать уровень свободных радикалов, улучшать митохондриальную функцию и стимулировать овариальный ответ [38]. В ряде исследований отмечено повышение уровня АМГ и увеличение числа антравальных фолликулов у женщин, проходивших антиоксидантную терапию перед программами ЭКО.

Как отмечают H. Su с соавт., комбинированная оценка уровня АМГ и показателя *follicular output rate* (FORT; скорость выхода фолликулов) у женщин позднего репродуктивного возраста позволяет более точно характеризовать функциональное состояние яичников и прогнозировать их реакцию на стимуляцию [39].

Питание также оказывает значимое влияние на репродуктивный потенциал. Диеты, обогащенные полиненасыщенными жирными кислотами, фолатами, витаминами группы В и антиоксидантами, ассоциируются с улучшением качества ооцитов и эмбрионов. Дополнительное применение нутрицевтиков, включая миоинозитол, L-карнитин и витамин D, рассматривается как вспомогательная стратегия, направленная на оптимизацию овариальной функции и улучшение метаболического статуса женщин с низким овариальным резервом [40].

Регулярная физическая активность умеренной интенсивности способствует улучшению микроциркуляции, снижению уровня воспалительных маркеров и нормализации гормонального баланса. Хронический стресс, напротив, негативно влияет на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, снижая эффективность как ВРТ, так и естественного зачатия. По данным S.W. Golenbock с соавт., включение психотерапии, йоги, медитации и стресс-менеджмент программ в лечебные комплексы демонстрирует улучшение исходов репродуктивной терапии и повышение качества жизни пациенток [41]. Однако прямых клинических данных, подтверждающих эффективность таких программ в рамках ВРТ, на данный момент недостаточно.

Таким образом, поддерживающие и вспомогательные меры не могут рассматриваться как самостоятельное лечение бесплодия у женщин с низким овариальным резервом, однако их интеграция в протоколы повышает общую эффективность терапии за счет улучшения качества ооцитов, стабилизации метаболических процессов и снижения негативного влияния внешних факторов.

Эффективность различных стратегий вспомогательных репродуктивных технологий / Effectiveness of different assisted reproductive technology strategies

Применение ВРТ остается основным и наиболее результативным способом преодоления бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом. В зависимости от степени снижения овариального резерва и прогноза фертильности используются различные стратегии, включающие программы с собственными ооцитами, донорскими клетками и криоконсервацию [42].

Программы ЭКО и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) при использовании собственных ооцитов у женщин с низким овариальным резервом характеризуются ограниченной результативностью вследствие снижения как числа, так и качества яйцеклеток. Тем не менее внедрение индивидуализированных схем стимуляции, включая протоколы с антагонистами GnRH, микродозированные схемы и стратегию двойной стимуляции в одном цикле, позволяет увеличить вероятность получения хотя бы одного эмбриона с высоким потенциалом имплантации [43].

Дополнительно применение преимплантационного генетического тестирования анеуплоидий (англ. preimplantation genetic testing of aneuploidy, PGT-A) в этой категории пациенток снижает риск переноса хромосомно аномальных эмбрионов и невынашивания [44]. При выраженному снижении овариального резерва и неудачах повторных попыток ВРТ с собственными ооцитами ведущим методом достижения беременности остается использование донорских яйцеклеток. По данным R.S. Williams с соавт., анализ более 40000 циклов ВРТ показал, что программы донорства ооцитов демонстрируют высокие и стабильные показатели имплантации и живорождения, практически не зависящие от возраста реципиента, а различия между коммерческими банками ооцитов и программами доноров клиник минимальны [45].

Несмотря на возможные этические и психологические трудности, данный подход признан «золотым стандартом» лечения женщин позднего репродуктивного возраста с крайне низким ответом на стимуляцию [46].

Перспективным направлением является также криоконсервация ооцитов методом витрификации, позволяющая сохранить фертильность у женщин, планирующих отсроченное материнство. Хотя оптимальным считается проведение криопрограммы в возрасте до 35 лет, исследования показывают, что даже у женщин старшего возраста витрификация может использоваться как стратегия накопления ооцитов в нескольких циклах стимуляции (англ. oocyte accumulation strategy) [47]. Это повышает вероятность формирования жизнеспособного эмбриона и успешного наступления беременности.

Таким образом, применение ВРТ у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом требует персонализированного подхода, учитывающего возраст, уровень овариального резерва и репродуктивный анамнез. Наиболее перспективными стратегиями являются использование индивидуализированных протоколов стимуляции и внедрение PGT-A, тогда как программы с донорскими ооцитами остаются наиболее результативным решением в случаях тяжелого снижения овариального резерва.

Анализ клинических исследований и метаанализов свидетельствует о том, что эффективность различных методов восстановления fertильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом существенно зависит от выбранной терапевтической стратегии, индивидуальных характеристик пациенток и используемых протоколов стимуляции [48].

Проспективные и рандомизированные исследования подтверждают ограниченную результативность стандартных схем КОС в данной группе. Так, частота живорождений при использовании собственных ооцитов у женщин старше 40 лет не превышает 5–10 % на цикл [49]. Вместе с тем внедрение индивидуализированных протоколов, включая стратегию двойной стимуляции в одном цикле (англ. DuoStim), демонстрирует положительную тенденцию к увеличению числа получаемых ооцитов и эмбрионов высокого качества. Как указывают Y. Luo с соавт., применение протокола DuoStim у пациенток с низким овариальным резервом позволяет получить большее число ооцитов в пределах одного менструального цикла и тем самым увеличивает шансы на получение переносимого эмбриона, что рассматривается как потенциальное преимущество данной стратегии [50].

Результаты исследований применения PRP указывают на улучшение гормонального профиля (повышение уровня АМГ, снижение концентрации ФСГ), а также на рост частоты овуляций и клинических беременностей. Однако доказательная база по этому методу пока ограничена малым числом рандомизированных клинических исследований [51].

Систематические обзоры подтверждают, что использование донорских ооцитов остается наиболее эффективным методом у женщин позднего репродуктивного возраста с тяжелым истощением овариального резерва: частота имплантации и живорождений достигает 40–50 % на цикл [52].

Метаанализы показывают, что применение антиоксидантов (коэнзим Q10, мелатонин, витамины) и нутрицевтиков способствует улучшению параметров овариального ответа и качества ооцитов, однако их влияние на итоговую частоту живорождений остается противоречивым [53]. Данные о применении стволовых клеток и технологии IVA остаются

крайне ограниченными: большинство публикаций относится к pilotным исследованиям и экспериментам на животных моделях, что не позволяет пока рекомендовать эти методы для широкой клинической практики [54].

Сравнительный анализ существующих подходов (табл. 3) показывает, что:

- программы ЭКО/ИКСИ с собственными ооцитами характеризуются низкой результативностью, особенно после 40 лет;
- индивидуализированные протоколы стимуляции (антагонисты GnRH, DuoStim) позволяют умеренно увеличить число эмбрионов;
- PRP-терапия, IVA и клеточные технологии остаются экспериментальными методами с ограниченной доказательной базой;
- антиоксидантная терапия и нутрицевтики могут рассматриваться как вспомогательные меры, оказывающие ограниченный, но положительный эффект;
- донорские ооциты сохраняют статус наиболее эффективной стратегии, обеспечивая показатели наступления беременности и родов, сопоставимые с таковыми у женщин молодого возраста.

Таблица 3. Эффективность методов восстановления фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом.

Table 3. Effectiveness of fertility restoration methods in women of advanced reproductive age with diminished ovarian reserve.

Метод Method	Сильные стороны Strengths	Ограничения / слабые стороны Limitations / weaknesses	Эффективность (по данным исследований) Effectiveness (based on research data)
ЭКО/ИКСИ с собственными ооцитами IVF/ICSI with own oocytes	Возможность использования собственного генетического материала Allows use of patient's own genetic material	Низкая частота живорождений после 40 лет; высокий риск анеуплоидий Low live-birth rate after age 40; high risk of aneuploidy	≤ 5–10 % на цикл ≤ 5–10 % per cycle
Индивидуализированные протоколы стимуляции (антагонисты GnRH, DuoStim, микродозированные схемы)	Снижение риска гиперстимуляции; увеличение числа эмбрионов хорошего качества	Требуют точного подбора; не всегда увеличивают частоту живорождений	Умеренное повышение числа зрелых ооцитов и эмбрионов

Метод Method	Сильные стороны Strengths	Ограничения / слабые стороны Limitations / weaknesses	Эффективность (по данным исследований) Effectiveness (based on research data)
Individualized stimulation protocols (GnRH antagonists, DuoStim, micro-dose regimens)	Reduced risk of hyperstimulation; increased number of good-quality embryos	Require precise adjustment; not always increase live-birth rates	Moderate increase in mature oocytes and embryos
PRP-терапия PRP therapy	Улучшение гормонального профиля (\uparrow АМГ, \downarrow ФСГ); рост частоты овуляций Improved hormonal profile (\uparrow AMH, \downarrow FSH); increased ovulation rate	Недостаточная стандартизация; ограниченная доказательная база Lack of standardization; limited evidence base	Ограниченные клинические данные Limited clinical data
Клеточные технологии (стволовые клетки, IVA) Cellular technologies (stem cells, IVA)	Потенциальное восстановление фолликулогенеза и овариальной функции Potential restoration of folliculogenesis and ovarian function	Данные ограничены; высокая стоимость; этические и технические сложности Limited data; high cost; ethical and technical challenges	Пилотные исследования и эксперименты на животных Pilot studies and animal experiments
Антиоксиданты и нутрицевтики (коэнзим Q10, мелатонин, миоинозитол и др.) Antioxidants and nutraceuticals (coenzyme Q10, melatonin, myo-inositol, etc.)	Снижение окислительного стресса; улучшение mitochondrialной функции и качества ооцитов Reduction of oxidative stress; improvement of mitochondrial function and oocyte quality	Эффект на итоговую частоту живорождений противоречив Effect on final live-birth rate remains controversial	Улучшение параметров овариального ответа; неоднозначное влияние на живорождения Improved ovarian response parameters; ambiguous impact on live-birth outcomes
Донорские ооциты Donor oocytes	Высокая эффективность; показатели сопоставимы с молодыми женщинами High efficiency; outcomes comparable to young women	Этические, психологические и юридические аспекты Ethical, psychological, and legal concerns	Частота имплантации и живорождений High implantation and live-birth rates

Примечание: ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида; GnRH – гонадотропин-рилизинг гормон; DuoStim – двойная стимуляция овуляции в одном менструальном цикле; PRP – обогащенная тромбоцитами плазма; АМГ – антимюллеров гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; IVA – *in vitro* activation – активация фолликулов *in vitro*. Источник: собственное обобщение по данным современной литературы, 2020–2025 гг/

Note: IVF – *in vitro* fertilization; ICSI – intracytoplasmic sperm injection; GnRH – gonadotropin-releasing hormone; DuoStim – double ovarian stimulation in a single cycle; PRP-platelet-rich plasma; AMH – anti-Müllerian hormone; FSH – follicle-stimulating hormone; IVA – *in vitro* activation. Source: author's synthesis based on modern literature data, 2020–2025.

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о том, что использование донорских ооцитов остается наиболее результативным методом для женщин позднего репродуктивного возраста с тяжелым снижением овариального резерва, тогда как персонализированные протоколы контролируемой овариальной стимуляции и экспериментальные технологии (PRP-терапия, IVA, клеточная терапия) открывают новые перспективы, но требуют дальнейшей валидации в многоцентровых рандомизированных исследованиях.

Ограничения доказательной базы и перспективы дальнейших исследований / Evidence-base limitations and directions for future studies

Несмотря на рост числа публикаций, посвященных данной проблеме, сохраняется ряд ограничений, препятствующих внедрению инновационных подходов в широкую практику. Большинство исследований основаны на ограниченных выборках, что снижает статистическую мощность и универсальность выводов [55]. Для многих экспериментальных методов отсутствуют данные долгосрочной эффективности и безопасности, а протоколы отличаются высокой гетерогенностью, что осложняет проведение метаанализов и разработку клинических рекомендаций.

Как подчеркивают I. Rooda с соавт., существующие исследования нередко имеют ограниченные выборки и различающиеся методологические подходы, что затрудняет получение статистически достоверных выводов и формирование единых стандартов клинической практики [56].

Дополнительные трудности связаны с этическими и социальными аспектами. Методы «омоложения» яичников (PRP, стволовые клетки, митохондриальные технологии) сопряжены с неопределенными биологическими рисками и потенциальными эпигенетическими последствиями [57]. Использование донорских ооцитов также вызывает вопросы биоэтики,

связанные с анонимностью донора и социальной приемлемостью в разных культурах. Не менее значимы экономические ограничения: высокая стоимость ЭКО и донорских программ формирует неравный доступ к лечению, особенно в странах с низким уровнем медицинского финансирования [58].

Психологические барьеры – стресс, связанный с лечением бесплодия, и социальные стереотипы относительно позднего материнства также оказывают негативное влияние на исходы. Как подчеркивают A. Sharma A. с соавт., психоэмоциональное напряжение, возникающее у пациенток в процессе лечения бесплодия, может снижать эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий и требовать комплексного психосоциального сопровождения [59]. Перспективы дальнейших исследований связаны с углублённой персонализацией лечения. Концепция POSEIDON уже продемонстрировала эффективность в стратификации пациенток с низким овариальным резервом. Будущие направления включают разработку усовершенствованных алгоритмов подбора протоколов стимуляции с учетом возраста, гормонального статуса, генетических и молекулярных маркеров, а также предшествующего репродуктивного ответа.

Классические показатели овариального резерва, такие как АМГ, КАФ и уровень ФСГ, не всегда обладают достаточной прогностической ценностью, что ограничивает их применение для персонализированного прогнозирования репродуктивных исходов.

В последние годы активно исследуются новые молекулярные и генетические маркеры, включая профили микроРНК, экспрессию митохондриальных генов, эпигенетические изменения и уровни свободной ДНК в фолликулярной жидкости, которые демонстрируют потенциал в прогнозировании качества ооцитов и вероятности успешной имплантации [60].

Существенной проблемой остается высокая вариабельность подходов к лечению женщин с низким овариальным резервом в разных странах, что осложняет сопоставимость данных и замедляет внедрение доказательных практик. В этой связи ключевым направлением развития является формирование международных клинических рекомендаций, основанных на результатах многоцентровых исследований и метаанализов, с обязательным учетом медицинских и биоэтических аспектов.

Будущее восстановление fertильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом, вероятно, будет связано с интеграцией нескольких подходов: индивидуализированных протоколов стимуляции; инновационных технологий (PRP, IVA, клеточная терапия); поддерживающих мер (антиоксидантная терапия, нутрицевтики,

психоэмоциональная поддержка). Такая мультидисциплинарная модель ведения позволит не только повысить эффективность программ ВРТ, но и улучшить общее качество жизни женщин.

Таким образом, перспективы дальнейших исследований заключаются в развитии персонализированных стратегий терапии, расширении спектра биомаркеров, стандартизации международных протоколов и интеграции комбинированных методов. Реализация этих направлений создаст основу для перехода от экспериментальных технологий к клинически обоснованным, доступным и эффективным стратегиям восстановления фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом.

Заключение / Conclusion

Проведенный анализ литературы показывает, что восстановление фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом остается одной из наиболее актуальных и сложных задач современной репродуктивной медицины. Традиционные методы, включая контролируемую овариальную стимуляцию, обеспечивают ограниченные результаты, в то время как использование донорских ооцитов демонстрирует наибольшую эффективность. Экспериментальные подходы (PRP-терапия, активация фолликулов *in vitro*, клеточные технологии) открывают новые перспективы, однако требуют дальнейшей валидации и подтверждения безопасности в крупных рандомизированных исследованиях.

Для клинической практики приоритетным является применение персонализированных протоколов стимуляции на основе концепции POSEIDON и комплексной оценки овариального резерва. Врачам следует предоставлять пациенткам полную информацию о прогнозах, возможностях и ограничениях терапии. Поддерживающие меры (нутрицевтики, антиоксидантная терапия, модификация образа жизни) должны рассматриваться как дополнительные стратегии, но не как основные методы лечения. При выраженном снижении овариального резерва донорские программы остаются наиболее надежным и результативным вариантом достижения беременности.

Дальнейшее развитие данной области связано с расширением применения индивидуализированных протоколов стимуляции, внедрением новых молекулярных и генетических биомаркеров с высокой прогностической ценностью, интеграцией инновационных технологий (PRP, IVA, клеточная терапия) после их клинической валидации, созданием международных протоколов ведения пациенток для стандартизации подходов и повышения их эффективности.

Таким образом, успешное восстановление фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом будет зависеть от комплексного подхода, включающего современные технологии, персонализацию терапии и междисциплинарное взаимодействие специалистов.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 25.10.2025. В доработанном виде: 23.12.2025. Принята к печати: 24.12.2025. Опубликована онлайн: 29.12.2025.	Received: 25.10.2025. Revision received: 23.12.2025. Accepted: 24.12.2025. Published online: 29.12.2025.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями); Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

- Сыркашева А.Г., Ильина Е.О., Долгушина Н.В. Бесплодие у женщин старшего репродуктивного возраста: причины, тактика ведения, перспективы использования преимплантационного генетического тестирования. *Проблемы репродукции*. 2020;26(1):61–8.
- Урюпина К.В., Куценко И.И., Кравцова Е.И. и др. Преодоление бедного овариального ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(1):98–107. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-98-107>.
- Денисенко М.В., Бондаренко В.Н., Бреслав И.Ю. и др. Ретроспективный анализ исходов программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с различным состоянием

- овариального резерва. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2025;13(2):7–17. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2025-13-2-7-17>.
4. Доброхотова Ю.Э., Казиева М.Д., Ильина И.Ю. и др. Аутологичная обогащенная тромбоцитами плазма (PRP) при сниженном овариальном резерве после цистэктомии. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2025;74(4):46–54. <https://doi.org/10.17816/JOWD678865>.
 5. Harris B.S., Jukic A.M., Truong T. et al. Markers of ovarian reserve as predictors of future fertility. *Fertil Steril.* 2023;119(1):99–106. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.10.014>.
 6. Мягких И.И. Особенности гинекологического анамнеза женщин позднего репродуктивного возраста, приводящие к снижению овариального резерва. *Огарёв-Online.* 2021;(13):1–6.
 7. Ахмеджанова Х.З., Шукров Ф.И. Гормональный статус у женщин позднего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом. *Журнал гуманитарных и естественных наук.* 2024;16(1):91–9.
 8. Qaziyeva N.K. Qurbanova C.F., İsmayılova A.F. et al. Значимость АМГ в этиологии и патогенезе бесплодия у женщин репродуктивного возраста. *Müasir Ginekologiya və Perinatologiyaların Aktual Məsələləri.* 2020;7(1):42–6.
 9. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Колесникова С.Н. и др. Эпигенетика в клинической гинекологии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021;20(2):110–6. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-2-110-116>.
 10. Kozar N., Gavrić Lovrec V., Kovačić B., Reljić M. Predictive value of AMH in late reproductive age: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2025;15(1):21073. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-07411-w>.
 11. Думанская Ю.А., Калугина А.С. Тактика ведения пациенток с «бедным» ответом на стимуляцию функции яичников по классификации POSEIDON: обзор литературы. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2024;73(2):119–28. <https://doi.org/10.17816/JOWD546865>.
 12. Merlini E., Tincati C., Sacchi V. et al. Predictors of low ovarian reserve in cART-treated women living with HIV. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(39):e27157. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027157>.
 13. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. М.: МЕДпресс-информ, 2023. 268 с.
 14. Rienzi L., Cimadomo D., Ubaldi F.M. et al. IVF in advanced maternal age. *Reprod Biomed Online.* 2021;42(5):789–801.

15. Mikwar M., MacFarlane A.J., Marchetti F. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2020;785:108320. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108320>.
16. Ma L., Lu H., Chen R. et al. Identification of key genes and potential new biomarkers for ovarian aging: a study based on RNA-sequencing data. *Front Genet.* 2020;11:590660. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.590660>.
17. Pashchenko A., Gorpichenko I., Tyshchenko O., Voronina E. Hormonal status in women of late reproductive age with low ovarian reserve. *Georgian Medical News.* 2024;(341):42–6.
18. Зотов С.В., Лихачева В.В., Мотырева П.Ю. и др. Факторы риска снижения овариального резерва женщин: актуальное состояние проблем. *Acta Biomedica Scientifica.* 2024;9(3):69–78. <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.3.6>.
19. Анварова Ш.А., Шукров Ф.И., Туламетова Ш.А. Инновационные методы решения проблемы женского бесплодия, ассоциированного с эндокринными нарушениями. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2024;18(5):706–19. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514>.
20. Dzotsenidze S., Pkhaladze L., Kristesashvili J. et al. Functional state of the reproductive system after unilateral oophorectomy. *Georgian Med News.* 2024;(351):170–4.
21. Айзикович Б.И., Зотов С.В., Кулешов В.М. и др. Лечение эндометриоидных кист яичника с позиции сохранения fertильности: обзор современных методов. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2021;(2):32–9.
22. Michalczyk K., Cymbaluk-Płoska A. Fertility preservation and long-term monitoring of gonadotoxicity in girls, adolescents and young adults undergoing cancer treatment. *Cancers (Basel).* 2021;13(2):202. <https://doi.org/10.3390/cancers13020202>.
23. Zhu Q., Li Y., Ma J., Liang X. Potential factors result in diminished ovarian reserve: a comprehensive review. *J Ovarian Res.* 2023;16(1):208. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01296-x>.
24. Dermolo M., Ansa M., Siferih M. Ovarian response to controlled stimulation and its predictors in a limited-resource setting. *BMC Womens Health.* 2024;24(1):279. <https://doi.org/10.1186/s12905-024-02991-7>.
25. Chen C., Zeng X., Zhang H. et al. Comparison between the modified long gonadotropin-releasing hormone agonist protocol and the non-downregulation protocol in POSEIDON groups: a propensity score matching retrospective cohort study. *Front Endocrinol.* 2023;14:1189357. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1189357>.

26. Буданова М.А. Оценка причин снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки*. 2021;9:94–102. <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2021.09.05>.
27. Guan S., Feng Y., Huang Y., Huang J. Progestin-primed ovarian stimulation protocol for patients in assisted reproductive technology: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol*. 2021;12:702558. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.702558>.
28. Roque M., Haahr T., Esteves S.C., Humaidan P. The POSEIDON stratification - moving from poor ovarian response to low prognosis. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(2):282–92. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200100>.
29. Zhu F., Yin S., Yang B. et al. TEAS, DHEA, CoQ10, and GH for poor ovarian response undergoing IVF-ET: a systematic review and network meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):64. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01119-0>.
30. Sills E.S. The scientific and cultural journey to ovarian rejuvenation: background, barriers, and beyond the biological clock. *Medicines (Basel)*. 2021;8(6):29. <https://doi.org/10.3390/medicines8060029>.
31. Éliás M., Kónya M., Kekk Z. et al. Platelet-rich plasma (PRP) treatment of the ovaries significantly improves fertility parameters and reproductive outcomes in diminished ovarian reserve patients: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2024;17(1):104. <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01423-2>.
32. Ulin M., Cetin E., Hobeika E. et al. Human mesenchymal stem cell therapy and other novel treatment approaches for premature ovarian insufficiency. *Reprod Sci*. 2021;28(6):1688–96. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00528-z>.
33. Wang M.Y., Wang Y.X., Li-Ling J., Xie H.Q. Adult stem cell therapy for premature ovarian failure: from bench to bedside. *Tissue Eng Part B Rev*. 2022;28(1):63–78. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2020.0205>.
34. Kapoorb E. Premature ovarian insufficiency. Current opinion in endocrine and metabolic research. 2023;28(5):100435. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2023.100435>.
35. Tesarik J., Galán-Lázaro M., Mendoza-Tesarik R. Ovarian aging: molecular mechanisms and medical management. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1371. <https://doi.org/10.3390/ijms22031371>.
36. Park S.U., Walsh L., Berkowitz K.M. Mechanisms of ovarian aging. *Reproduction*. 2021;162(2):R19–R33. <https://doi.org/10.1530/REP-21-0022>.

37. Chen H., Wang S., Song M. et al. Oocyte and dietary supplements: a mini review. *Front Cell Dev Biol.* 2025;13:1619758. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1619758>.
38. Lima L.G., Santos A.A.M.D., Gueiber T.D. et al. Relation between selenium and female fertility: a systematic review. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(7):701–9. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1744288>.
39. Su H., Zuo L., Wu Y. et al. Clinical significance of combined detection of anti-Mullerian hormone and follicular output rate in women of late reproductive age. *Am J Transl Res.* 2021;13(6):6270–8.
40. He L., Xu Q., Hao L. et al. Ovarian reserve modulates the impact of vitamin D deficiency on assisted reproductive outcomes in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Front Nutr.* 2024;11:1486958. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1486958>.
41. Golenbock S.W., Wise L.A., Lambert-Messerlian G.M. et al. Association between a history of depression and anti-müllerian hormone among late-reproductive aged women: the Harvard study of moods and cycles. *Women's Midlife Health.* 2020;6:9. <https://doi.org/10.1186/s40695-020-00056-x>.
42. Zhang C., Song S., Yang M. et al. Diminished ovarian reserve causes adverse ART outcomes attributed to effects on oxygen metabolism function in cumulus cells. *BMC Genomics.* 2023;24(1):655. <https://doi.org/10.1186/s12864-023-09728-0>.
43. Polat M., Mumusoglu S., Yarali Ozbek I. et al. Double or dual stimulation in poor ovarian responders: where do we stand? *Ther Adv Reprod Health.* 2021;15:26334941211024172. <https://doi.org/10.1177/26334941211024172>.
44. Ou Z., Liu N., Chen A. et al. Effects of preimplantation genetic testing for aneuploidy on embryo transfer outcomes in women of advanced reproductive age with no more than three retrieved oocytes. *Fertil Steril.* 2025;123(6):991–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.12.010>.
45. Williams R.S., Ellis D.D., Wilkinson E.A. et al. Factors affecting live birth rates in donor oocytes from commercial egg banks vs. program egg donors: an analysis of 40,485 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology registry in 2016-2018. *Fertil Steril.* 2022;117(2):339–48. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.10.006>.
46. Robin F.K., Andrade G.M., Bos-Mikich A. et al. Donor oocyte cycle characteristics and outcomes: factors potentially linked with successful endings. *JBRA Assist Reprod.* 2023;27(2):185–90. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220046>.

47. Lee K.-S., Lin M.-H., Hwu Y.-M. et al. The live birth rate of vitrified oocyte accumulation for managing diminished ovarian reserve: a retrospective cohort study. *J Ovarian Res.* 2023;16(1):49. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01128-y>.
48. Conforti A., Carbone L., Di Girolamo R. et al. Therapeutic management in women with a diminished ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2025;123(3):457–76. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.09.038>.
49. Havrljenko J., Kopitovic V., Pjevic A.T. et al. The prediction of IVF outcomes with autologous oocytes and the optimal MII oocyte/embryo number for live birth at advanced maternal age. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(10):1799. <https://doi.org/10.3390/medicina59101799>.
50. Luo Y., Sun L., Dong M. et al. The best execution of the DuoStim strategy (double stimulation in the follicular and luteal phase of the same ovarian cycle) in patients who are poor ovarian responders. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):102. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00655-3>.
51. Maged A.M., Mohsen R.A., Salah N. et al. The value of intraovarian autologous platelet rich plasma in women with poor ovarian reserve or ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024;24(1):85. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06251-2>.
52. Braun C.B., DeSantis C.E., Lee J.C. et al. Trends and outcomes of fresh and frozen donor oocyte cycles in the United States. *Fertil Steril.* 2024;122(5):844–55. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.07.004>.
53. Bochynska S., García-Pérez M.Á., Tarín J.J. et al. The final phases of ovarian aging: a tale of diverging functional trajectories. *J Clin Med.* 2025;14(16):5834. <https://doi.org/10.3390/jcm14165834>.
54. Ali I., Padhiar A.A., Wang T. et al. Stem cell-based therapeutic strategies for premature ovarian insufficiency and infertility: a focus on aging. *Cells.* 2022;11(23):3713. <https://doi.org/10.3390/cells11233713>.
55. Burchett H.E.D., Kneale D., Blanchard L. et al. When assessing generalisability, focusing on differences in population or setting alone is insufficient. *Trials.* 2020;21(1):286. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-4178-6>.
56. Rooda I., Méar L., Hassan J., Damdimopoulou P. The adult ovary at single cell resolution: an expert review. *Am J Obstet Gynecol.* 2025;232(4S):S95.e1–S95.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.05.046>.

57. Sills E.S., Wood S.H. Epigenetics, ovarian cell plasticity, and platelet-rich plasma: Mechanistic theories. *Reprod Fertil.* 2022;3(4):C44–C51. <https://doi.org/10.1530/RAF-22-0078>.
58. Appiah D., Ganle J.K. Ethical constraints and dilemmas in the provision of in-vitro fertilization treatment in Ghana: from the perspectives of experts. *BMC Med Ethics.* 2024;25(1):114. <https://doi.org/10.1186/s12910-024-01113-0>.
59. Sharma A., Shrivastava D. Psychological problems related to infertility. *Cureus.* 2022;14(10):e30320. <https://doi.org/10.7759/cureus.30320>.
60. Wang T., Xu P., Yuan J. et al. Mitochondrial dysfunction in oocytes: implications for fertility and ageing. *J Ovarian Res.* 2025;18(1):186. <https://doi.org/10.1186/s13048-025-01764-6>.

References:

1. Syrkasheva A.G., Ilina E.O., Dolgushina N.V. Infertility in women of advanced reproductive age: etiology, management, application of preimplantation genetic screening. [Besplodie u zhenshchin starshego reproduktivnogo vozrasta: prichiny, taktika vedeniya, perspektivy ispol'zovaniya preimplantacionnogo geneticheskogo testirovaniya]. *Problemy reprodukciyi.* 2020;26(1):61–8. (In Russ.).
2. Uryupina K.V., Kucenko I.I., Kravczova E.I. et al. Overcoming poor ovarian response in assisted reproductive technology programs in patients of late reproductive age. [Preodolenie bednogo ovarial'nogo otveta v programmah vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij u pacientok pozdnego reproduktivnogo vozrasta]. *Medicinskij vestnik Yuga Rossii.* 2024;15(1):98–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-1-98-107>.
3. Denisenko M.V., Bondarenko V.N., Breslav I.Yu. et al. Retrospective analysis of IVF outcomes in women with different ovarian reserve status. [Retrospektivnyj analiz iskhodov programm ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya u zhenshchin s razlichnym sostoyaniem ovarial'nogo rezerva]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2025;13(2):7–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2025-13-2-7-17>.
4. Dobrokhotova Yu.E., Kazieva M.D., Ilina I.Yu. et al. Autologous platelet-rich plasma (PRP) in women with reduced ovarian reserve after cystectomy. [Autologichnaya obogashchennaya trombocitami plazma (PRP) pri snizhennom ovarial'nom rezerve posle cistektomii]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej.* 2025;74(4):46–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD678865>.
5. Harris B.S., Jukic A.M., Truong T. et al. Markers of ovarian reserve as predictors of future fertility. *Fertil Steril.* 2023;119(1):99–106. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.10.014>.

6. Myagkikh I.I. Features of gynecological history in women of late reproductive age leading to a decrease in ovarian reserve. [Osobennosti ginekologicheskogo anamneza zhenshchin pozdnego reproduktivnogo vozrasta, privodyashchie k snizheniyu ovarial'nogo rezerva]. *Ogaryov-Online*. 2021;(13):1–6. (In Russ.).
7. Akhmedzhanova Kh.Z., Shukurov F.I. Hormonal status in women of late reproductive age with low ovarian reserve [Gormonal'nyj status u zhenshchin pozdnego reproduktivnogo vozrasta s nizkim ovarial'nym rezervom]. *Zhurnal gumanitarnyh i estestvennyh nauk*. 2024;16(1):91–9. (In Russ.).
8. Qaziyeva N.K., Qurbanova C.F., İsmayılova A.F. et al. The significance of AMH in the etiology and pathogenesis of infertility in women of reproductive age. [Znachimost' AMG v etiologii i patogeneze besplodiya u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta]. *Müasir Ginekologiya və Perinatologiyanın Aktual Məsələləri*. 2020;7(1):42–6. (In Azerb.).
9. Dubinskaya E.D., Gasparov A.S., Kolesnikova S.N. et al. Epigenetics in clinical gynecology. [Epigenetika v klinicheskoy ginekologii]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2021;20(2):110–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-2-110-116>.
10. Kozar N., Gavrić Lovrec V., Kovačić B., Reljić M. Predictive value of AMH in late reproductive age: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2025;15(1):21073. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-07411-w>.
11. Dumanskaya Yu.A., Kalugina A.S. Management strategies for POSEIDON patients with poor ovarian response to ovarian stimulation: a literature review. [Taktika vedeniya pacientok s «bednym» otvetom na stimulyaciyu funkciyi yaichnikov po klassifikacii POSEIDON: obzor literatury]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2024;73(2):119–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD546865>.
12. Merlini E., Tincati C., Sacchi V. et al. Predictors of low ovarian reserve in cART-treated women living with HIV. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(39):e27157. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027157>.
13. Nazarenko T.A. Ovarian function stimulation. [Stimulyaciya funkciyi yaichnikov]. Moscow: MEDpress-inform, 2023. 268 p. (In Russ.).
14. Rienzi L., Cimadomo D., Ubaldi F.M. et al. IVF in advanced maternal age. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(5):789–801.
15. Mikwar M., MacFarlane A.J., Marchetti F. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2020;785:108320. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108320>.

16. Ma L., Lu H., Chen R. et al. Identification of key genes and potential new biomarkers for ovarian aging: a study based on RNA-sequencing data. *Front Genet.* 2020;11:590660. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.590660>.
17. Pashchenko A., Gorpichenko I., Tyshchenko O., Voronina E. Hormonal status in women of late reproductive age with low ovarian reserve. *Georgian Medical News.* 2024;(341):42–6.
18. Zotov S.V., Likhacheva V.V., Motyрева P.Yu. et al. Risk factors for diminished ovarian reserve in women: Current state of the problem. [Faktory riska snizheniya ovarial'nogo rezerva zhenshchin: aktual'noe sostoyanie problem]. *Acta Biomedica Scientifica.* 2024;9(3):69–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.3.6>.
19. Anvarova Sh.A., Shukurov F.I., Tulametova Sh.A. Innovative methods for solving the problem of female infertility associated with endocrine disorders. [Innovacionnye metody resheniya problemy zhenskogo besplodiya, associrovannogo s endokrinnymi narusheniyami]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2024;18(5):706–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514>.
20. Dzotsenidze S., Pkhaladze L., Kristesashvili J. et al. Functional state of the reproductive system after unilateral oophorectomy. *Georgian Med News.* 2024;(351):170–4.
21. Ayzikovich B.I., Zotov S.V., Kuleshov V.M. et al. Treatment of endometrioid ovarian cysts concerning fertility: a review of modern methods. [Lechenie endometrioidnyh kist yaichnika s pozicii sohraneniya fertilitnosti: obzor sovremennyh metodov]. *Mat' i ditya v Kuzbasse.* 2021;(2):32–9. (In Russ.).
22. Michalczyk K., Cymbaluk-Płoska A. Fertility preservation and long-term monitoring of gonadotoxicity in girls, adolescents and young adults undergoing cancer treatment. *Cancers (Basel).* 2021;13(2):202. <https://doi.org/10.3390/cancers13020202>.
23. Zhu Q., Li Y., Ma J., Liang X. Potential factors result in diminished ovarian reserve: a comprehensive review. *J Ovarian Res.* 2023;16(1):208. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01296-x>.
24. Dermolo M., Ansa M., Siferih M. Ovarian response to controlled stimulation and its predictors in a limited-resource setting. *BMC Womens Health.* 2024;24(1):279. <https://doi.org/10.1186/s12905-024-02991-7>.
25. Chen C., Zeng X., Zhang H. et al. Comparison between the modified long gonadotropin-releasing hormone agonist protocol and the non-downregulation protocol in POSEIDON groups: a propensity score matching retrospective cohort study. *Front Endocrinol.* 2023;14:1189357. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1189357>.

26. Budanova M.A. [Ocenka prichin snizheniya ovarial'nogo rezerva u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta]. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2021;9:94–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2021.09.05>.
27. Guan S., Feng Y., Huang Y., Huang J. Progestin-primed ovarian stimulation protocol for patients in assisted reproductive technology: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol*. 2021;12:702558. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.702558>.
28. Roque M., Haahr T., Esteves S.C., Humaidan P. The POSEIDON stratification - moving from poor ovarian response to low prognosis. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(2):282–92. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200100>.
29. Zhu F., Yin S., Yang B. et al. TEAS, DHEA, CoQ10, and GH for poor ovarian response undergoing IVF-ET: a systematic review and network meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):64. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01119-0>.
30. Sills E.S. The scientific and cultural journey to ovarian rejuvenation: background, barriers, and beyond the biological clock. *Medicines (Basel)*. 2021;8(6):29. <https://doi.org/10.3390/medicines8060029>.
31. Éliás M., Kónya M., Kekk Z. et al. Platelet-rich plasma (PRP) treatment of the ovaries significantly improves fertility parameters and reproductive outcomes in diminished ovarian reserve patients: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2024;17(1):104. <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01423-2>.
32. Ulin M., Cetin E., Hobeika E. et al. Human mesenchymal stem cell therapy and other novel treatment approaches for premature ovarian insufficiency. *Reprod Sci*. 2021;28(6):1688–96. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00528-z>.
33. Wang M.Y., Wang Y.X., Li-Ling J., Xie H.Q. Adult stem cell therapy for premature ovarian failure: from bench to bedside. *Tissue Eng Part B Rev*. 2022;28(1):63–78. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2020.0205>.
34. Kapoorb E. Premature ovarian insufficiency. Current opinion in endocrine and metabolic research. 2023;28(5):100435. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2023.100435>.
35. Tesarik J., Galán-Lázaro M., Mendoza-Tesarik R. Ovarian aging: molecular mechanisms and medical management. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1371. <https://doi.org/10.3390/ijms22031371>.
36. Park S.U., Walsh L., Berkowitz K.M. Mechanisms of ovarian aging. *Reproduction*. 2021;162(2):R19–R33. <https://doi.org/10.1530/REP-21-0022>.
37. Chen H., Wang S., Song M. et al. Oocyte and dietary supplements: a mini review. *Front Cell Dev Biol*. 2025;13:1619758. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1619758>.

38. Lima L.G., Santos A.A.M.D., Gueiber T.D. et al. Relation between selenium and female fertility: a systematic review. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(7):701–9. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1744288>.
39. Su H., Zuo L., Wu Y. et al. Clinical significance of combined detection of anti-Müllerian hormone and follicular output rate in women of late reproductive age. *Am J Transl Res.* 2021;13(6):6270–8.
40. He L., Xu Q., Hao L. et al. Ovarian reserve modulates the impact of vitamin D deficiency on assisted reproductive outcomes in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Front Nutr.* 2024;11:1486958. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1486958>.
41. Golenbock S.W., Wise L.A., Lambert-Messerlian G.M. et al. Association between a history of depression and anti-müllerian hormone among late-reproductive aged women: the Harvard study of moods and cycles. *Women's Midlife Health.* 2020;6:9. <https://doi.org/10.1186/s40695-020-00056-x>.
42. Zhang C., Song S., Yang M. et al. Diminished ovarian reserve causes adverse ART outcomes attributed to effects on oxygen metabolism function in cumulus cells. *BMC Genomics.* 2023;24(1):655. <https://doi.org/10.1186/s12864-023-09728-0>.
43. Polat M., Mumusoglu S., Yarali Ozbek I. et al. Double or dual stimulation in poor ovarian responders: where do we stand? *Ther Adv Reprod Health.* 2021;15:26334941211024172. <https://doi.org/10.1177/26334941211024172>.
44. Ou Z., Liu N., Chen A. et al. Effects of preimplantation genetic testing for aneuploidy on embryo transfer outcomes in women of advanced reproductive age with no more than three retrieved oocytes. *Fertil Steril.* 2025;123(6):991–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.12.010>.
45. Williams R.S., Ellis D.D., Wilkinson E.A. et al. Factors affecting live birth rates in donor oocytes from commercial egg banks vs. program egg donors: an analysis of 40,485 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology registry in 2016-2018. *Fertil Steril.* 2022;117(2):339–48. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.10.006>.
46. Robin F.K., Andrade G.M., Bos-Mikich A. et al. Donor oocyte cycle characteristics and outcomes: factors potentially linked with successful endings. *JBRA Assist Reprod.* 2023;27(2):185–90. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220046>.
47. Lee K.-S., Lin M.-H., Hwu Y.-M. et al. The live birth rate of vitrified oocyte accumulation for managing diminished ovarian reserve: a retrospective cohort study. *J Ovarian Res.* 2023;16(1):49. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01128-y>.

48. Conforti A., Carbone L., Di Girolamo R. et al. Therapeutic management in women with a diminished ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2025;123(3):457–76. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.09.038>.
49. Havrljenko J., Kopitovic V., Pjevic A.T. et al. The prediction of IVF outcomes with autologous oocytes and the optimal MII oocyte/embryo number for live birth at advanced maternal age. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(10):1799. <https://doi.org/10.3390/medicina59101799>.
50. Luo Y., Sun L., Dong M. et al. The best execution of the DuoStim strategy (double stimulation in the follicular and luteal phase of the same ovarian cycle) in patients who are poor ovarian responders. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1);102. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00655-3>.
51. Maged A.M., Mohsen R.A., Salah N. et al. The value of intraovarian autologous platelet rich plasma in women with poor ovarian reserve or ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024;24(1):85. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06251-2>.
52. Braun C.B., DeSantis C.E., Lee J.C. et al. Trends and outcomes of fresh and frozen donor oocyte cycles in the United States. *Fertil Steril.* 2024;122(5):844–55. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.07.004>.
53. Bochynska S., García-Pérez M.Á., Tarín J.J. et al. The final phases of ovarian aging: a tale of diverging functional trajectories. *J Clin Med.* 2025;14(16):5834. <https://doi.org/10.3390/jcm14165834>.
54. Ali I., Padhiar A.A., Wang T. et al. Stem cell-based therapeutic strategies for premature ovarian insufficiency and infertility: a focus on aging. *Cells.* 2022;11(23):3713. <https://doi.org/10.3390/cells11233713>.
55. Burchett H.E.D., Kneale D., Blanchard L. et al. When assessing generalisability, focusing on differences in population or setting alone is insufficient. *Trials.* 2020;21(1):286. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-4178-6>.
56. Rooda I., Méar L., Hassan J., Damdimopoulou P. The adult ovary at single cell resolution: an expert review. *Am J Obstet Gynecol.* 2025;232(4S):S95.e1–S95.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.05.046>.
57. Sills E.S., Wood S.H. Epigenetics, ovarian cell plasticity, and platelet-rich plasma: Mechanistic theories. *Reprod Fertil.* 2022;3(4):C44–C51. <https://doi.org/10.1530/RAF-22-0078>.

58. Appiah D., Ganle J.K. Ethical constraints and dilemmas in the provision of in-vitro fertilization treatment in Ghana: from the perspectives of experts. *BMC Med Ethics.* 2024;25(1):114. <https://doi.org/10.1186/s12910-024-01113-0>.
59. Sharma A., Shrivastava D. Psychological problems related to infertility. *Cureus.* 2022;14(10):e30320. <https://doi.org/10.7759/cureus.30320>.
60. Wang T., Xu P., Yuan J. et al. Mitochondrial dysfunction in oocytes: implications for fertility and ageing. *J Ovarian Res.* 2025;18(1):186. <https://doi.org/10.1186/s13048-025-01764-6>.

Сведения об авторах / About the authors:

Шукуров Фархад Ишкулович, д.м.н., проф. / **Farkhad I. Shukurov**, MD, Dr Sci Med, Prof. E-mail: prof.farxadshukurov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4511-6085>.

Ахмеджанова Хуршида Закировна / **Khurshida Z. Akhmedzhanova**, PhD. E-mail: xurshidazakirovna@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3845-5567>.

Мадолимова Намуна Хасанбоевна / **Namuna M. Madolimova**, PhD. E-mail: namunakhan1992@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7749-4761>.