

УДК 618.177-089.888.11

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD546865>

Тактика ведения пациенток с «бедным» ответом на стимуляцию функции яичников по классификации POSEIDON: обзор литературы

Ю.А. Думанская¹, А.С. Калугина²¹ Медицинский центр Аймед, Санкт-Петербург, Россия;² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Одним из факторов, значительно снижающих результативность программ экстракорпорального оплодотворения, является «бедный» ответ на стимуляцию функции яичников. Ведение пациенток с таким ответом остается нерешенным вопросом в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Сложности во многом определены гетерогенностью групп этих пациенток и необходимостью персонализированного подхода к овариальной стимуляции. В работе отражены данные мировой литературы по тактике ведения пациенток с «бедным» ответом в соответствии с классификацией POSEIDON с целью повысить количество и качество получаемых ооцитов и показатели клинической беременности.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии; лечение бесплодия; овариальная стимуляция; POSEIDON; низкий овариальный резерв; «бедный» ответ.

Как цитировать

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. Т. 73. № 2. С. 119–129. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD546865>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD546865>

Management strategies for POSEIDON patients with poor ovarian response to ovarian stimulation: a literature review

Yuliya A. Dumanskaya¹, Alla S. Kalugina²

¹ Aymed Medical Center Ltd., Saint Petersburg, Russia;

² Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

A poor ovarian response to ovarian stimulation is a factor that significantly reduces the effectiveness of *in vitro* fertilization programs. Managing these patients remains an unresolved issue in assisted reproductive technology programs. The difficulties are largely determined by the heterogeneity of groups of patients with a poor ovarian response and the need for a personalized approach to ovarian stimulation. This review covers the data from the global literature on the management tactics of patients with a poor ovarian response according to the POSEIDON classification, with the aim of increasing the quantity and quality of retrieved oocytes and clinical pregnancy rates.

Keywords: assisted reproductive technology; infertility treatment; ovarian stimulation; POSEIDON classification; low ovarian reserve; poor ovarian response.

To cite this article

Dumanskaya YuA, Kalugina AS. Management strategies for POSEIDON patients with poor ovarian response to ovarian stimulation: a literature review. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2024;73(2):119–128. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD546865>

Received: 14.07.2023

Accepted: 04.03.2024

Published: 30.04.2024

Стимулом в очередной раз поднять тему тактики ведения пациенток со слабым ответом на стимуляцию функции яичников послужило отсутствие четкого представления и достаточных данных об эффективности различных схем данной стимуляции. Пациентки с «бедным» ответом составляют 9–24 % женщин, проходящих овариальную стимуляцию в программах вспомогательных репродуктивных технологий [1], и являются одной из самых сложных групп больных, преодолевающих бесплодие. Различия в возрасте и показателях овариального резерва приводят к гетерогенности групп таких пациенток и обуславливают трудности в их ведении. Персонализированный подход к лечению может помочь улучшить понимание патогенетических особенностей бесплодия и повысить количество получаемых ооцитов [2], что во многом определит исход лечения.

В 2011 г. Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) дало определение «бедного» овариального ответа в Болонских критериях [3]. Согласно этим критериям два из трех нижеперечисленных признака являются основанием для установления «бедного» ответа:

- поздний репродуктивный возраст (40 лет и более) или любой другой фактор риска «бедного» ответа;
- «бедный» ответ при предыдущих овариальных стимуляциях (3 ооцита или менее при стандартном протоколе стимуляции);
- отклонения в оценке овариального резерва (количество антральных фолликулов менее 5–7 или уровень антимюллерового гормона менее 0,5–1,1 нг/мл) [3].

В 2016 г. в попытке снизить гетерогенность групп, была разработана классификация POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number), разделяющая женщин с «бедным» ответом на четыре подгруппы с их определением как пациенток «с низким прогнозом», а не «плохо реагирующих на стимуляцию яичников» [4, 5].

Разделение основано на возрасте, результатах тестов овариального резерва и показателях предыдущих стимуляций. На практике это позволяет различать две основные

категории: «ожидаемые» пациентки с «бедным» ответом (группы 3 и 4) и «неожиданные» (группы 1 и 2). Последние обладают нормальными показателями овариального резерва, но «бедным» или субоптимальным ответом на стандартную овариальную стимуляцию. В качестве критерии данной классификации профессора Т.А. Назаренко и К.В. Краснопольская подчеркивают, что 9 ооцитов — совсем не плохой ответ, и неожиданная «бедность» или субоптимальность ответа у женщин старшего возраста — совсем не неожиданная [6]. Авторы настоящего обзора, в свою очередь, опираясь на классификацию POSEIDON, отмечают главный прогностический фактор эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий — возраст пациентки. В связи с этим женщины младше 35 лет отнесены к перспективным, старше 35 лет — к неперспективным, и этим будет определена тактика их ведения.

Группы пациенток, разделенные согласно классификации POSEIDON, представлены в таблице.

Целью определения групп POSEIDON является индивидуализация терапевтических подходов путем настройки овариальной стимуляции с точки зрения правильного режима подавления гипофиза, идеального выбора гонадотропина, а также дозы и оптимизации реакции яичников с целью увеличения количества ооцитов для получения зуплоидного эмбриона с наивысшим потенциалом имплантации для переноса. Классификация POSEIDON помогает предотвратить возможный ятрогенный субоптимальный ответ, лежащий в основе вероятных генетических факторов, таких как полиморфизм рецепторов к фолликулостимулирующему (ФСГ) и лютеинизирующему (ЛГ) гормонам [7].

На основе этого предложено несколько патофизиологических объяснений происхождения неожиданного «бедного»/субоптимального ответа для пациенток 1-й и 2-й групп. Чувствительность яичников в отношении гонадотропной стимуляции была доминирующей теорией, доказанной в исследовании генетических вариаций гонадотропинов и их рецепторов [7]. В частности,

Таблица. Группы пациенток по классификации POSEIDON

Table. POSEIDON groups of low prognosis patients

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Наличие результата предыдущих стимуляций	Впервые выявленный «бедный»/субоптимальный ответ	Впервые выявленный «бедный»/субоптимальный ответ	Низкий овариальный резерв до стимуляции	Низкий овариальный резерв до стимуляции
Возраст	Менее 35 лет	35 лет и более	Менее 35 лет	35 лет и более
Количество антральных фолликулов	5 и более	5 и более	Менее 5	Менее 5
Уровень антимюллерового гормона	1,2 нг/мл и более	1,2 нг/мл и более	Менее 1,2 нг/мл	Менее 1,2 нг/мл
Количество ооцитов после стандартной стимуляции	Менее 4 (подгруппа <i>a</i>) 4–9 (подгруппа <i>b</i>)	Менее 4 (подгруппа <i>a</i>) 4–9 (подгруппа <i>b</i>)	–	–

полиморфизм рецепторов к ФСГ (например, Ser680Asn и Thr307Ala) связан со сниженной чувствительностью к гонадотропинам [8] и может быть наиболее разумным объяснением неадекватной реакции на стимуляцию яичников [9]. Это, в дополнение к установленной потребности в более высоких дозах гонадотропинов у этих пациенток [10, 11], несмотря на нормальные маркеры овариального резерва [12] предполагает, что генетическая изменчивость рецепторов к ФСГ является маркером чувствительности яичников независимо от овариального резерва [13].

Таким образом, генетическая изменчивость может быть разумным объяснением снижения чувствительности яичников к стимуляции и неоптимального ответа в этой когорте пациенток [2]. Хотя четкие рекомендации по лечению женщин 1-й и 2-й групп POSEIDON не установлены, но должны быть учтены основные патоморфологические механизмы, ответственные за нарушение реакции на стимуляцию [14].

Использование более высоких доз рекомбинантных гонадотропинов может быть решением для значительного количества этих пациенток, особенно с полиморфизмом рецепторов к ФСГ. Полиморфизм Ser680Asn гена *FSHR* может отрицательно влиять на реакцию яичников на стимуляцию ФСГ, и женщины с генотипом Ser/Ser, по-видимому, более устойчивы к действию ФСГ. Фармакогенетическое исследование показало, что использование более высоких начальных доз ФСГ (225 МЕ) у женщин, гомозиготных по Ser680 (SS), привело к повышению уровня сывороточного эстрадиола. Он был сопоставим с уровнем у женщин, гомозиготных (AA) и гетерозиготных (AS) по Asn680, получавших более низкие дозы ФСГ (150 МЕ), и значительно превышал уровни у женщин, гомозиготных по Ser680 (SS), но получавших низкие дозы ФСГ (150 МЕ) [15].

Более того, в недавнем ретроспективном исследовании оценен эффект коррекции дозы ФСГ у женщин с субоптимальным ответом в анамнезе (получением 4–9 ооцитов) и продемонстрировано, что увеличение начальной дозы ФСГ привело к большему количеству полученных ооцитов в следующем цикле экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [16]. В этом исследовании 160 женщин младше 40 лет с нормальным овариальным резервом проходили второй цикл стимуляции яичников с применением протокола с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (антГнРГ) и ежедневным применением рекомбинантного ФСГ (рФСГ). Увеличение дозы рФСГ в последующем цикле (в среднем через 4 мес.) привело к повышению количества извлеченных ооцитов (9 против 6; $p < 0,001$) и эмбрионов хорошего качества (4 против 3; $p < 0,001$), чем в предыдущем цикле. Ретроспективный анализ показал, что увеличение на 50 МЕ начальной дозы рФСГ приводит к появлению еще одной яйцеклетки.

Кроме того, добавление рекомбинантного ЛГ (рЛГ) может быть вариантом лечения пациенток этих групп, особенно в случаях генетических мутаций гена ЛГ. Исследования показали, что пациентки с этим генетическим

вариантом могут показать неожиданно субоптимальный ответ на стимуляцию и нуждаются в более высокой кумулятивной дозе гонадотропинов [17, 18]. По данным клинических исследований, применение рЛГ может увеличивать количество ооцитов и приводить к повышению частоты беременностей у женщин с нормальным овариальным резервом и предыдущими неожиданно «бедными» [19] или неадекватными реакциями [20], поэтому использование рЛГ у этих женщин полностью оправдано, что необходимо подтвердить в дальнейших исследованиях.

Основная проблема, стоящая за субоптимальным или плохим ответом, заключается в том, что количество извлеченных яйцеклеток может не соответствовать овариальному резерву. С целью извлечения большего количества ооцитов в начале стимуляции следует рассмотреть более «мощный» препарат гонадотропина. Несколько рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов показали, что использование рекомбинантных препаратов связано со значительно большим количеством извлеченных ооцитов, чем при использовании мочевых гонадотропинов независимо от протокола подавления гипофиза [21–23]. Эти результаты, по-видимому, связаны с более высоким биопотенциалом рекомбинантных препаратов [24, 25]. Таким образом, более «мощные» рекомбинантные средства могут быть предложены в группах POSEIDON 1 и 2 [26].

В последнее время исследователи активно обсуждают новую стратегию DuoStim, содержащую двойную стимуляцию в одном и том же менструальном цикле [27, 28]. Ранее было высказано предположение, что в яичниковом цикле происходит только одна волна набора фолликулов. Однако было доказано, что две или три группы антральных фолликулов формируются в течение менструального цикла [29]. Двойная стимуляция была предложена в качестве одного из методов лечения пациенток 2-й группы POSEIDON. Поскольку показатели анеуплоидии в этой группе выше, чем у женщин младше 35 лет, для получения одного зуплоидного эмбриона необходимо большее количество яйцеклеток. Стратегия двойной стимуляции может способствовать максимальному выходу яйцеклеток за один овариальный цикл [7].

В более раннем исследовании сравнивали количество полученных ооцитов и зуплоидных бластоцист после стимуляций в фолликулярную и лютеиновую фазы [30]. В данной работе не сообщали о существенной разнице в количестве полученных ооцит-кумулюсных комплексов ($5,1 \pm 3,4$ против $5,7 \pm 3,3$) или частоте зуплоидных бластоцист ($46,9$ против $44,8$ %).

Другое исследование включало 188 женщин с плохим прогнозом, подвергнутых двойной овариальной стимуляции [31]. Авторы сообщали о меньшем количестве полученных ооцитов ($3,6 \pm 2,1$ против $4,3 \pm 2,8$; $p < 0,01$) и зуплоидных бластоцист ($0,5 \pm 0,8$ против $0,7 \pm 1,0$; $p = 0,02$) после стимуляции в первую фазу цикла по сравнению с показателем второй фазы.

Систематический обзор 8 исследований с включением 338 женщин показал отсутствие ухудшения качества или количества ооцитов, полученных после стимуляции в лютеиновую фазу, по сравнению эффектом от стимуляции в фолликулярной фазе [32].

Таким образом, результаты весьма противоречивы. Предположительно, двойная стимуляция может ускорить наступление беременности [32]. В настоящее время есть очень мало данных об акушерских и неонатальных исходах после двойной стимуляции. Протокол двойной стимуляции подлежит дальнейшему изучению для пациенток 2-й группы POSEIDON вместе с данными о его экономической эффективности и безопасности [7].

У пациенток, относящихся к 3-й и 4-й группам классификации POSEIDON, есть одна и та же особенность — низкий овариальный резерв, независимо от возраста подвергающий их высокому риску неблагоприятного репродуктивного исхода.

В связи с растущей тенденцией к откладыванию деторождения численность 4-й группы в настоящее время увеличивается, составляя более 50 % пациенток, входящих в классификацию POSEIDON, тогда как к 3-й группе отнесены примерно 10 % [33]. Таким женщинам необходимо уделить особое внимание в отношении тактики лечения, чтобы оптимизировать вероятность наличия по крайней мере одной зуплоидной бластоцисты для переноса. Ключом к успеху является индивидуализация на всех этапах лечения с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Ранее некоторые авторы выражали обеспокоенность тем, что стимуляция приводит к увеличению частоты эмбриональной анеуплоидии, предлагая использовать ЭКО в естественном цикле для пациенток с низким овариальным резервом [34, 35]. Однако данные предположения не были подтверждены [36–39]. Более того, ЭКО в естественном цикле приводит к чрезвычайно низким показателям живорождения у пациенток с низким овариальным резервом и составляет 2,6% на цикл и 7 % — суммарно после 6 циклов [40].

Напротив, согласно данным крупнейшего рандомизированного контролируемого исследования, живорождение составило 11 % на цикл при использовании длинного протокола с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) и ежедневным применением рФСГ в дозе 300 МЕ и рЛГ — в дозе 150 МЕ [41].

В литературе также сообщали о частоте продолжающейся беременности выше 20 % на цикл после двойной стимуляции у пациенток с плохим прогнозом [28, 42].

Таким образом, стимуляция яичников, а не естественный цикл, должна быть предпочтительным методом лечения первой линии у пациенток с низким овариальным резервом и плохим прогнозом. Однако выбор протокола стимуляции по-прежнему остается спорным.

Так, по данным метаанализа, включающего пациенток с низким овариальным резервом, сделан вывод

об отсутствии существенной разницы в показателях клинической беременности при сравнении длинного протокола с аГнРГ и протокола с антГнРГ [43]. Позже было опубликовано, что длинный протокол с аГнРГ увеличивает на один ооцит количество зрелых яйцеклеток по сравнению с результатом протокола с антГнРГ [44]. Причиной этого может быть синхронизация роста фолликулов, достигнутая путем десенсилизации гипофиза при применении длинного протокола с аГнРГ. Это имеет важное значение для пациентов с плохим овариальным резервом. У них обычно повышен уровень ФСГ в позднюю лютеиновую фазу, способствующий быстрому росту лидирующего фолликула и, соответственно, подавлению раннего развития других фолликулов в яичнике. Ингибирующий эффект на эндогенный ФСГ и асинхронный рост фолликулов также могут быть достигнуты в протоколах с антГнРГ с использованием короткого курса эстрадиола (по 4 мг/сутки) или оральных контрацептивов в течение 12–16 дней в качестве предварительной терапии [45, 46]. Поскольку еще одна полученная яйцеклетка увеличивает коэффициент живорождения примерно на 5 % [47, 48], длинный протокол с аГнРГ, а также протокол с антГнРГ с использованием прайминга следует рассматривать как лечение первой линии для пациентов с плохим прогнозом.

Выбор препарата для стимуляции также является предметом дискуссий. Ретроспективное исследование в 3-й и 4-й группах POSEIDON показало, что при использовании человеческого менопаузального гонадотропина у пациенток 3-й группы в длинном протоколе с аГнРГ может быть достигнута более высокая рождаемость на начатый цикл, чем в протоколе с антГнРГ [49]. Подобные результаты не отмечены у пациенток 4-й группы. Однако ретроспективный анализ длинных протоколов с аГнРГ у 999 пациенток с плохим прогнозом показал, что результаты применения рЛГ с рФСГ превосходили эффект использования человеческого менопаузального гонадотропина по частоте наступления клинической беременности на начатый цикл (12,5 против 8,1 %; $p < 0,02$) [50]. Интересно, что этот эффект был еще более выражен у пациенток с количеством антральных фолликулов менее 4 (10,2 против 1,5 %; $p < 0,01$).

Как было сказано выше, последние достижения в области двойной стимуляции представляют собой интересное решение для накопления эмбрионов в течение короткого промежутка времени, чтобы получить количество бластоцист, необходимое для увеличения вероятности наличия по крайней мере одной зуплоидной бластоцисты для последующего переноса криоэмбрионов [30, 31]. В своей публикации А. Vaiarelli и соавт. [27] сообщили, что пациенты с плохим прогнозом (по существу, 4-я группа POSEIDON), проходящие один цикл DuoStim, составили 65,5 % (203/310) женщин по крайней мере с одной зуплоидной бластоцистой для переноса. Показатели частоты продолжающейся беременности после переноса одной зуплоидной бластоцисты, полученной после

стимуляции в фолликулярную и лютеиновую фазы, были аналогичны (39,5 и 49,4 % соответственно) [26]. Несмотря на то что из исследования были исключены пациентки без ответа на двойную стимуляцию (43/353), частота продолжающейся беременности у женщин 4-й группы POSEIDON на цикл DuoStim составила 20,7 % (73/353), что можно считать весьма успешным результатом у столь сложной группы пациенток.

В другом исследовании авторы использовали двойную стимуляцию корифоллитропином альфа у пациенток 3-й (24 %, 13/54) и 4-й (76 %, 41/54) групп POSEIDON. Частота беременности в этом исследовании составила 20,4 % (11/54) [42].

Следовательно, существующие данные свидетельствуют о том, что даже у пациенток с плохим прогнозом может быть достигнута частота продолжающейся беременности около 20 %.

Однако в настоящее время нет результатов проспективных рандомизированных исследований со сравнением DuoStim и двух обычных циклов стимуляции по совокупному коэффициенту живорождения и затраченному времени до рождения ребенка.

На сегодняшний день нет идеальной схемы для ведения пациенток с плохим прогнозом. Такие пациентки каждый день встречаются в практике врача-репродуктолога. И основные цели применения критериев POSEIDON состоят в том, чтобы помочь клиницистам определить тонкие различия в характеристиках пациенток и дать рекомендации по возможным стратегиям стимуляции. Однако для выработки четких клинических рекомендаций необходимы дополнительные исследования, чтобы выяснить,

может ли оптимизация методов лечения в конкретной группе улучшить репродуктивные результаты.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено на собственные средства авторов без использования спонсорских средств и финансового обеспечения.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: Ю.А. Думанская — обзор литературы, написание текста; А.С. Калугина — написание текста, внесение окончательной правки.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried out from the authors' own funds without the use of sponsorship or financial support.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Personal contribution of each author: Yu.A. Dumanskaya — literature review, text writing; A.S. Kalugina — writing the text, making final edits.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Vaiarelli A., Cimadomo D., Ubaldi N., et al. What is new in the management of poor ovarian response in IVF? // *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018. Vol. 30, N. 3. P. 155–162. doi: 10.1097/gco.0000000000000452
- Сугурова А.Т., Яцук А.Г., Хусаинова Р.И. Клинико-генетические аспекты проблемы овариального ответа при применении вспомогательных репродуктивных технологий // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020. Т. 20, № 6 С. 48–55. EDN: JCTAVR doi: 10.17116/rosakush20202006148
- Ferraretti A.P., La Marca A., Fauser B.C., et al.; 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. Vol. 26, N. 7. P. 1616–1624. doi: 10.1093/humrep/der092
- Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number), Alviggi C., Andersen C.Y., et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept // *Fertil Steril*. 2016. Vol. 105, N. 6. P. 1452–1453. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.005
- Boudry L., Racca A., Tournaye H., et al. Type and dose of gonadotropins in poor ovarian responders: does it matter? // *Ther Adv Reprod Health*. 2021. Vol. 15. doi: 10.1177/26334941211024203
- Назаренко Т.А., Краснополянская К.В. Модификация схем стимуляции яичников: показания и эффективность // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017. Т. 17, № 5. С. 57–61. EDN: ZNGXMF doi: 10.17116/rosakush201717557-61
- La Marca A., Sighinolfi G., Argento C., et al. Polymorphisms in gonadotropin and gonadotropin receptor genes as markers of ovarian reserve and response in *in vitro* fertilization // *Fertil Steril*. 2013. Vol. 99, N. 4. P. 970–978. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.086
- Perez Mayorga M., Gromoll J., Behre H.M., et al. Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype // *J Clin Endocrinol Metab*. 2000. Vol. 85, N. 9. P. 3365–3369. doi: 10.1210/jcem.85.9.6789
- Simoni M., Nieschlag E., Gromoll J. Isoforms and single nucleotide polymorphisms of the FSH receptor gene: implications for human reproduction // *Hum Reprod Update*. 2002. Vol. 8, N. 5. P. 413–421. doi: 10.1093/humupd/8.5.413
- Lunenfeld B., Bilger W., Longobardi S., et al. Decision points for individualized hormonal stimulation with recombinant gonadotropins for treatment of women with infertility // *Gynecol Endocrinol*. 2019. Vol. 35, N. 12. P. 1027–1036. doi: 10.1080/09513590.2019.1650345

11. Polyzos N.P., Sunkara S.K. Sub-optimal responders following controlled ovarian stimulation: an overlooked group? // *Hum Reprod*. 2015. Vol. 30, N. 9. P. 2005–2008. doi: 10.1093/humrep/dev149
12. Mohiyiddeen L., Newman W.G., McBurney H., et al. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphisms are not associated with ovarian reserve markers // *Fertil Steril*. 2012. Vol. 97, N. 3. P. 677–681. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.040
13. Polyzos N.P., Drakopoulos P. Management strategies for POSEIDON's group 1 // *Front Endocrinol*. 2019. Vol. 10. P. 679. doi: 10.3389/fendo.2019.00679
14. Alviggi C., Conforti A., Esteves S.C., et al. Understanding ovarian hypo-response to exogenous gonadotropin in ovarian stimulation and its new proposed marker — the follicle-To-Oocyte (FOI) index // *Front Endocrinol*. 2018. Vol. 17, N. 9. P. 589. doi: 10.3389/fendo.2018.00589
15. Behre H.M., Greb R.R., Mempel A., et al. Significance of a common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene for the ovarian response to FSH: a pharmacogenetic approach to controlled ovarian hyperstimulation // *Pharmacogenet Genomics*. 2005. Vol. 15, N. 7. P. 451–456. doi: 10.1097/01.fpc.0000167330.92786.5e
16. Drakopoulos P., Santos-Ribeiro S., Bosch E., et al. The effect of dose adjustments in a subsequent cycle of women with suboptimal response following conventional ovarian stimulation // *Front Endocrinol*. 2018. Vol. 9. P. 361. doi: 10.3389/fendo.2018.00361
17. Alviggi C., Clarizia R., Pettersson K., et al. Suboptimal response to GnRHa long protocol is associated with a common LH polymorphism // *Reprod Biomed Online*. 2009. Vol. 18, N. 1. P. 9–14. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60418-x
18. Alviggi C., Pettersson K., Longobardi S., et al. A common polymorphic allele of the LH beta-subunit gene is associated with higher exogenous FSH consumption during controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology // *Reprod Biol Endocrinol*. 2013. Vol. 11, N. 1. P. 51. doi: 10.1186/1477-7827-11-51
19. Papaleo E., Vanni V.S., Viganò P., et al. Recombinant LH administration in subsequent cycle after «unexpected» poor response to recombinant FSH monotherapy // *Gynecol Endocrinol*. 2014. Vol. 30, N. 11. P. 813–816. doi: 10.3109/09513590.2014.932342
20. De Placido G., Alviggi C., Perino A., et al. Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial // *Hum Reprod*. 2005. Vol. 20, N. 2. P. 390–396. doi: 10.1093/humrep/deh625
21. Devroey P., Pellicer A., Nyboe A.A., Arce J.C. A randomized assessorblind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer // *Fertil Steril*. 2012. Vol. 97, N. 3. P. 561–571. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.016
22. Leherter P., Schertz J.C., Ezcurra D. Recombinant human follicle-stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human menopausal gonadotrophin: a meta-analysis // *Reprod Biol Endocrinol*. 2010. Vol. 8, N. 1. P. 112. doi: 10.1186/1477-7827-8-112
23. Hompes P.G., Broekmans F.J., Hoozemans D.A., et al. Effectiveness of highly purified human menopausal gonadotropin vs. recombinant follicle-stimulating hormone in first-cycle *in vitro* fertilization-intracytoplasmic sperm injection patients // *Fertil Steril*. 2008. Vol. 89, N. 6. P. 1685–1693. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.039
24. Platteau P., Andersen A.N., Balen A., et al. Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotrophin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled study // *Hum Reprod*. 2006. Vol. 21, N. 7. P. 1798–1804. doi: 10.1093/humrep/del085
25. Conforti A., Esteves S.C., Cimadomo D., et al. Management of women with an unexpected low ovarian response to gonadotropin // *Front Endocrinol*. 2019. Vol. 10. P. 387. doi: 10.3389/fendo.2019.00387
26. Alviggi C., Conforti A., Santi D., et al. Clinical relevance of genetic variants of gonadotropins and their receptors in controlled ovarian stimulation: a systematic review and metaanalysis // *Hum Reprod Update*. 2018. Vol. 24, N. 5. P. 599–614. doi: 10.1093/humupd/dmy019
27. Vaiarelli A., Cimadomo D., Trabucco E., et al. Double stimulation in the same ovarian cycle (DuoStim) to maximize the number of oocytes retrieved from poor prognosis patients: a multicenter experience and SWOT analysis // *Front Endocrinol*. 2018. Vol. 9. P. 317. doi: 10.3389/fendo.2018.00317
28. Vaiarelli A., Cimadomo D., Argento C., et al. Double stimulation in the same ovarian cycle (DuoStim) is an intriguing strategy to improve oocyte yield and the number of competent embryos in a short timeframe // *Minerva Ginecol*. 2019. Vol. 71, N. 5. P. 372–376. doi: 10.23736/s0026-4784.19.04390-9
29. Baerwald A.R., Adams G.P., Pierson R.A. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review // *Hum Reprod Update*. 2012. Vol. 18, N. 1. P. 73–91. doi: 10.1093/humupd/dmr039
30. Ubaldi F.M., Capalbo A., Vaiarelli A., et al. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation // *Fertil Steril*. 2016. Vol. 105, N. 6. P. 1488–1495. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.002
31. Cimadomo D., Vaiarelli A., Colamaria S., et al. Luteal phase anovulatory follicles result in the production of competent oocytes: intra-patient paired case-control study comparing follicular versus luteal phase stimulations in the same ovarian cycle // *Hum Reprod*. 2018. Vol. 33, N. 8. P. 1442–1448. doi: 10.1093/humrep/dey217
32. Boots C.E., Meister M., Cooper A.R., et al. Ovarian stimulation in the luteal phase: systematic review and meta-analysis // *J Assist Reprod Genet*. 2016. Vol. 33, N. 8. P. 971–980. doi: 10.1007/s10815-016-0721-5
33. Conforti A., Esteves S.C., Picarelli S., et al. Novel approaches for diagnosis and management of low prognosis patients in assisted reproductive technology: the POSEIDON concept // *Panminerva Med*. 2019. Vol. 61, N. 1. P. 24–29. doi: 10.23736/s0031-0808.18.03511-5
34. Kim C.-H., Kim S.-R., Cheon Y.-P., et al. Minimal stimulation using gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and recombinant human follicle-stimulating hormone versus GnRH antagonist multiple-dose protocol in low responders undergoing *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection // *Fertil Steril*. 2009. Vol. 92, N. 6. P. 2082–2084. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.005
35. Morgia F., Sbracia M., Schimberni M., et al. A controlled trial of natural cycle versus microdose gonadotropin-releasing hormone analog flare cycles in poor responders undergoing *in vitro* fertilization // *Fertil Steril*. 2004. Vol. 81, N. 6. P. 1542–1547. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.11.031
36. Barash O.O., Hinckley M.D., Rosenbluth E.M., et al. High gonadotropin dosage does not affect euploidy and pregnancy rates in IVF PGS cycles with single embryo transfer // *Hum Reprod*. 2017. Vol. 32, N. 11. P. 2209–2217. doi: 10.1093/humrep/dex299

37. Labarta E., Bosch E., Alamá P., et al. Moderate ovarian stimulation does not increase the incidence of human embryo chromosomal abnormalities in *in vitro* fertilization cycles // *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. Vol. 97, N. 10. P. E1987–E1994. doi: 10.1210/jc.2012-1738
38. Sekhon L., Shaia K., Santistevan A., et al. The cumulative dose of gonadotropins used for controlled ovarian stimulation does not influence the odds of embryonic aneuploidy in patients with normal ovarian response // *J Assist Reprod Genet.* 2017. Vol. 34, N. 6. P. 749–758. doi: 10.1007/s10815-017-0909-3
39. Wu Q., Li H., Zhu Y., et al. Dosage of exogenous gonadotropins is not associated with blastocyst aneuploidy or live-birth rates in PGS cycles in Chinese women // *Hum Reprod.* 2018. Vol. 33, N. 10. P. 1875–1882. doi: 10.1093/humrep/dey270
40. Polyzos N.P., 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. Vol. 27, N. 12. P. 3481–3486. doi: 10.1093/humrep/des318
41. Humaidan P., Chin W., Rogoff D., et al. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders // *Hum Reprod.* 2017. Vol. 32, N. 7. P. 544–555. doi: 10.1093/humrep/dex208
42. Alsbjerg B., Haahr T., Elbaek H.O., et al. Dual stimulation using corifollitropin alfa in 54 Bologna criteria poor ovarian responders — a case series // *Reprod Biomed Online.* 2019. Vol. 38, N. 5. P. 677–682. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.01.007
43. Pu D., Wu J., Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF // *Hum Reprod.* 2011. Vol. 26, N. 10. P. 2742–2749. doi: 10.1093/humrep/der240
44. Sunkara S.K., Coomarasamy A., Faris R., et al. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing *in vitro* fertilization: a randomized controlled trial // *Fertil Steril.* 2014. Vol. 101, N. 1. P. 147–153. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.035
45. Garcia-Velasco J.A., Bermejo A., Ruiz F., et al. Cycle scheduling with oral contraceptive pills in the GnRH antagonist protocol vs the long protocol: a randomized, controlled trial // *Fertil Steril.* 2011. Vol. 96, N. 3. P. 590–593. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.022
46. Hauzman E.E., Zapata A., Bermejo A., et al. Cycle scheduling for *in vitro* fertilization with oral contraceptive pills versus oral estradiol valerate: a randomized, controlled trial // *Reprod Biol Endocrinol.* 2013. Vol. 11, N. 1. P. 96. doi: 10.1186/1477-7827-11-96
47. De Geyter C., Fehr P., Moffat R., et al. Twenty years' experience with the Swiss data registry for assisted reproductive medicine: outcomes, key trends and recommendations for improved practice // *Swiss Med Wkly.* 2015. Vol. 145. doi: 10.4414/smw.2015.14087
48. Sunkara S.K., Rittenberg V., Raine-Fenning N., et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles // *Hum Reprod.* 2011. Vol. 26, N. 7. P. 1768–1774. doi: 10.1093/humrep/der106
49. Huang M.-C., Tzeng S.-L., Lee C.-I., et al. GnRH agonist long protocol versus GnRH antagonist protocol for various aged patients with diminished ovarian reserve: a retrospective study // *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13, N. 11. doi: 10.1371/journal.pone.0207081
50. Mignini Renzini M., Brigante C., Cotichio G., et al. Retrospective analysis of treatments with recombinant FSH and recombinant LH versus human menopausal gonadotropin in women with reduced ovarian reserve // *J Assist Reprod Genet.* 2017. Vol. 34, N. 12. P. 1645–1651. doi: 10.1007/s10815-017-1034-z

REFERENCES

1. Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi N, et al. What is new in the management of poor ovarian response in IVF? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2018;30(3):155–162. doi: 10.1097/gco.0000000000000452
2. Sugurova AT, Yashchuk AG, Khusainov RI. Clinical and genetic aspects of the problem of ovarian response when using assisted reproductive technologies. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2020;20(6):48–55. (In Russ.) EDN: JCTAVR doi: 10.17116/rosakush20202006148
3. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al.; 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(7):1616–24. doi: 10.1093/humrep/der092
4. Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number), Alviggi C, Andersen CY, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril.* 2016;105(6):1452–1453. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.005
5. Boudry L, Racca A, Tournaye H, et al. Type and dose of gonadotropins in poor ovarian responders: does it matter? *Ther Adv Reprod Health.* 2021;15. doi: 10.1177/26334941211024203
6. Nazarenko TA, Krasnopol'skaia KV. Modification of ovarian stimulation schemes: Indications and efficiency. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2017;17(5):57–61. (In Russ.) EDN: ZNGXMF doi: 10.17116/rosakush201717557-61
7. La Marca A, Sighinolfi G, Argento C, et al. Polymorphisms in gonadotropin and gonadotropin receptor genes as markers of ovarian reserve and response in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril.* 2013;99(4):970–978. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.086
8. Perez Mayorga M, Gromoll J, Behre HM, et al. Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3365–3369. doi: 10.1210/jcem.85.9.6789
9. Simoni M, Nieschlag E, Gromoll J. Isoforms and single nucleotide polymorphisms of the FSH receptor gene: implications for human reproduction. *Hum Reprod Update.* 2002;8(5):413–421. doi: 10.1093/humupd/8.5.413
10. Lunenfeld B, Bilger W, Longobardi S, et al. Decision points for individualized hormonal stimulation with recombinant gonadotropins for treatment of women with infertility. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(12):1027–1036. doi: 10.1080/09513590.2019.1650345
11. Polyzos NP, Sunkara SK. Sub-optimal responders following controlled ovarian stimulation: an overlooked group? *Hum Reprod.* 2015;30(9):2005–2008. doi: 10.1093/humrep/dev149
12. Mohiyiddeen L, Newman WG, McBurney H, et al. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphisms are not associated with ovarian reserve markers. *Fertil Steril.* 2012;97(3):677–681. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.040
13. Polyzos NP, Drakopoulos P. Management Strategies for POSEIDON's Group 1. *Front Endocrinol.* 2019;10:679. doi: 10.3389/fendo.2019.00679

14. Alviggi C, Conforti A, Esteves SC, et al. Understanding ovarian hypo-response to exogenous gonadotropin in ovarian stimulation and its new proposed marker — the follicle-To-Oocyte (FOI) index. *Front Endocrinol.* 2018;17(9):589. doi: 10.3389/fendo.2018.00589
15. Behre HM, Greb RR, Mempel A, et al. Significance of a common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene for the ovarian response to FSH: a pharmacogenetic approach to controlled ovarian hyperstimulation. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(7):451–456. doi: 10.1097/01.fpc.0000167330.92786.5e
16. Drakopoulos P, Santos-Ribeiro S, Bosch E, et al. The effect of dose adjustments in a subsequent cycle of women with suboptimal response following conventional ovarian stimulation. *Front Endocrinol.* 2018;9:361. doi: 10.3389/fendo.2018.00361
17. Alviggi C, Clarizia R, Pettersson K, et al. Suboptimal response to GnRH long protocol is associated with a common LH polymorphism. *Reprod Biomed Online.* 2009;18(1):9–14. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60418-x
18. Alviggi C, Pettersson K, Longobardi S, et al. A common polymorphic allele of the LH beta-subunit gene is associated with higher exogenous FSH consumption during controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11(1):51. doi: 10.1186/1477-7827-11-51
19. Papaleo E, Vanni VS, Viganò P, et al. Recombinant LH administration in subsequent cycle after “unexpected” poor response to recombinant FSH monotherapy. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(11):813–816. doi: 10.3109/09513590.2014.932342
20. De Placido G, Alviggi C, Perino A, et al. Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2005;20(2):390–396. doi: 10.1093/humrep/deh625
21. Devroey P, Pellicer A, Nyboe AA, et al. A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. *Fertil Steril.* 2012;97(3):561–571. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.016
22. Leher P, Schertz JC, Ezcurra D. Recombinant human follicle-stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human menopausal gonadotropin: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8(1):112. doi: 10.1186/1477-7827-8-112
23. Hompes PG, Broekmans FJ, Hoozemans DA, et al. Effectiveness of highly purified human menopausal gonadotropin vs. recombinant follicle-stimulating hormone in first-cycle *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril.* 2008;89(6):1685–1693. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.039
24. Platteau P, Andersen AN, Balen A, et al. Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotropin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled study. *Hum Reprod.* 2006;21(7):1798–1804. doi: 10.1093/humrep/del085
25. Conforti A, Esteves SC, Cimadomo D, et al. Management of women with an unexpected low ovarian response to gonadotropin. *Front Endocrinol.* 2019;10:387. doi: 10.3389/fendo.2019.00387
26. Alviggi C, Conforti A, Santi D, et al. Clinical relevance of genetic variants of gonadotropins and their receptors in controlled ovarian stimulation: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update.* 2018;24(5):599–614. doi: 10.1093/humupd/dmy019
27. Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, et al. Double stimulation in the same ovarian cycle (DuoStim) to maximize the number of oocytes retrieved from poor prognosis patients: a multicenter experience and SWOT analysis. *Front Endocrinol.* 2018;9:317. doi: 10.3389/fendo.2018.00317
28. Vaiarelli A, Cimadomo D, Argento C, et al. Double stimulation in the same ovarian cycle (DuoStim) is an intriguing strategy to improve oocyte yield and the number of competent embryos in a short timeframe. *Minerva Ginecol.* 2019;71(5):372–376. doi: 10.23736/s0026-4784.19.04390-9
29. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Hum Reprod Update.* 2012;18(1):73–91. doi: 10.1093/humupd/dmr039
30. Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, et al. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertil Steril.* 2016;105(6):1488–1495. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.002
31. Cimadomo D, Vaiarelli A, Colamaria S, et al. Luteal phase anovulatory follicles result in the production of competent oocytes: intra-patient paired case-control study comparing follicular versus luteal phase stimulations in the same ovarian cycle. *Hum Reprod.* 2018;33(8):1442–1448. doi: 10.1093/humrep/dey217
32. Boots CE, Meister M, Cooper AR, et al. Ovarian stimulation in the luteal phase: systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(8):971–980. doi: 10.1007/s10815-016-0721-5
33. Conforti A, Esteves SC, Picarelli S, et al. Novel approaches for diagnosis and management of low prognosis patients in assisted reproductive technology: the POSEIDON concept. *Panminerva Med.* 2019;61(1):24–29. doi: 10.23736/s0031-0808.18.03511-5
34. Kim C-H, Kim S-R, Cheon Y-P, et al. Minimal stimulation using gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and recombinant human follicle-stimulating hormone versus GnRH antagonist multiple-dose protocol in low responders undergoing *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2009;92(6):2082–2084. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.005
35. Morgia F, Sbracia M, Schimberni M, et al. A controlled trial of natural cycle versus microdose gonadotropin-releasing hormone analog flare cycles in poor responders undergoing *in vitro* fertilization. *Fertil Steril.* 2004;81(6):1542–1547. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.11.031
36. Barash OO, Hinckley MD, Rosenbluth EM, et al. High gonadotropin dosage does not affect euploidy and pregnancy rates in IVF PGS cycles with single embryo transfer. *Hum Reprod.* 2017;32(11):2209–2217. doi: 10.1093/humrep/dex299
37. Labarta E, Bosch E, Alamá P, et al. Moderate ovarian stimulation does not increase the incidence of human embryo chromosomal abnormalities in *in vitro* fertilization cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):E1987–E1994. doi: 10.1210/jc.2012-1738
38. Sekhon L, Shaia K, Santistevan A, et al. The cumulative dose of gonadotropins used for controlled ovarian stimulation does not influence the odds of embryonic aneuploidy in patients with normal ovarian response. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(6):749–758. doi: 10.1007/s10815-017-0909-3
39. Wu Q, Li H, Zhu Y, et al. Dosage of exogenous gonadotropins is not associated with blastocyst aneuploidy or live-birth rates in PGS cycles in Chinese women. *Hum Reprod.* 2018;33(10):1875–1882. doi: 10.1093/humrep/dey270

- 40.** 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(12):3481–3486. doi: 10.1093/humrep/des318
- 41.** Humaidan P, Chin W, Rogoff D, et al. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Hum Reprod.* 2017;32(7):544–555. doi: 10.1093/humrep/dex208
- 42.** Alsbjerg B, Haahr T, Elbaek HO, et al. Dual stimulation using corifollitropin alfa in 54 Bologna criteria poor ovarian responders — a case series. *Reprod Biomed Online.* 2019;38(5):677–682. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.01.007
- 43.** Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod.* 2011;26(10):2742–2749. doi: 10.1093/humrep/der240
- 44.** Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris R, et al. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing *in vitro* fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2014;101(1):147–153. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.035
- 45.** Garcia-Velasco JA, Bermejo A, Ruiz F, et al. Cycle scheduling with oral contraceptive pills in the GnRH antagonist protocol vs the long protocol: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril.* 2011;96(3):590–593. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.022
- 46.** 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. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11(1):96. doi: 10.1186/1477-7827-11-96
- 47.** De Geyter C, Fehr P, Moffat R, et al. Twenty years' experience with the Swiss data registry for assisted reproductive medicine: outcomes, key trends and recommendations for improved practice. *Swiss Med Wkly.* 2015;145. doi: 10.4414/smw.2015.14087
- 48.** Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1768–1774. doi: 10.1093/humrep/der106
- 49.** Huang M-C, Tzeng S-L, Lee C-I, et al. GnRH agonist long protocol versus GnRH antagonist protocol for various aged patients with diminished ovarian reserve: a retrospective study. *PLoS ONE.* 2018;13(11). doi: 10.1371/journal.pone.0207081
- 50.** Mignini Renzini M, Brigante C, Coticchio G, et al. Retrospective analysis of treatments with recombinant FSH and recombinant LH versus human menopausal gonadotropin in women with reduced ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(12):1645–1651. doi: 10.1007/s10815-017-1034-z

ОБ АВТОРАХ

* **Юлия Анатольевна Думанская**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 195196, Санкт-Петербург, ул. Стахановцев, д. 13;
ORCID: 0000-0001-6893-0659;
e-mail: julia_vgmu@mail.ru

Алла Станиславовна Калугина, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-4796-7812;
eLibrary SPIN: 3214-1641;
e-mail: alla19021962@gmail.com

AUTHORS INFO

* **Yuliya A. Dumanskaya**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 13 Stakhanovtsev St., Saint Petersburg, 195196, Russia;
ORCID: 0000-0001-6893-0659;
e-mail: julia_vgmu@mail.ru

Alla S. Kalugina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-4796-7812;
eLibrary SPIN: 3214-1641;
e-mail: alla19021962@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author