

ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК СО «СЛАБЫМ» ОТВЕТОМ НА СТИМУЛЯЦИЮ ОВУЛЯЦИИ

© А.И. Меркулова

ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Для цитирования: Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 169–175. doi: 10.17816/JOWD663169-175

Поступила в редакцию: 01.03.2017

Принята к печати: 05.04.2017

■ Проблема «слабого» ответа яичников на стимуляцию существует с момента начала широкого применения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с целью лечения бесплодия. От 9 до 25 % циклов ЭКО сопровождается недостаточной ответной реакцией яичников на вводимые извне гонадотропины. В опубликованной за последние годы литературе описано большое количество методов преодоления «слабого» ответа, но результаты исследования их эффективности противоречивы, а единого подхода к выбору оптимального алгоритма лечения нет. В статье описываются возможные пути реализации лечебного действия ингибиторов ароматазы у пациенток со «слабым» ответом на стимуляцию.

■ **Ключевые слова:** стимуляция овуляции; ЭКО; «слабый» ответ; ингибиторы ароматазы.

AROMATASE INHIBITORS IN “POOR” OVARIAN RESPONDERS UNDERGOING *IN VITRO* FERTILIZATION

© A.I. Merkulova

St Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017;66(3):169-175. doi: 10.17816/JOWD663169-175

Received: 01.03.2017

Accepted: 05.04.2017

■ Since the IVF treatment expands worldwide, it has become apparent that a proportion of women responds suboptimally to controlled ovarian stimulation with exogenous gonadotrophins. There is still no consensus on the ideal controlled ovarian stimulation protocol for patients with “poor” ovarian response. Many strategies have been studied. However, no compelling advantage for one treatment protocol over another has been identified. The addition of aromatase inhibitors in “poor” responders stimulation protocols is described in this article.

■ **Keywords:** ovarian stimulation; IVF; poor ovarian response; aromatase inhibitors.

По мере того как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), как метод лечения бесплодия, получало все более широкое распространение, все более очевидным становилось то, что далеко не во всех случаях стимуляции супер-овуляции ответ яичников на вводимые извне гонадотропины является оптимальным [1, 2]. По различным данным, частота встречаемости этой проблемы в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) составляет от 9 до 25 %, и с каждым годом она увеличивается [3, 4].

В 2010 г. в Болонье рабочей группой Европейского общества репродукции человека и эмбриологии было дано определение «слабому» ответу яичников на стимуляцию и сформулированы критерии, позволяющие его прогнозировать. До публикации этого консенсуса в 2011 г. проблема недостаточного ответа

яичников в программах ВРТ была очевидна, но не конкретизирована в диагностическом аспекте.

Согласно Болонским критериям «слабого» ответа яичников на стимуляцию, применение этого определения правомочно при соблюдении двух из трех условий [5]:

- 1) возраст женщины 40 и более лет или наличие других факторов риска «слабого» ответа на стимуляцию;
- 2) сниженный овариальный резерв (число антральных фолликулов < 5–7; антимюллеров гормон (АМГ) < 0,5–1,1 нг/мл);
- 3) предшествующий «слабый» ответ яичников на стимуляцию при использовании адекватных доз гонадотропинов (3 и менее полученных ооцитов или отмена протокола в связи с отсутствием ответа яичников на проводимую стимуляцию).

Если в анамнезе у пациентки было 2 и более эпизодов предшествующего «слабого» ответа яичников на стимуляцию при использовании максимальных доз гонадотропинов, то ее можно отнести к категории «слабых ответчиков», несмотря на то, соблюдены ли другие критерии: старший возраст или сниженный овариальный резерв.

В большинстве своем группа пациенток со «слабым» ответом яичников на стимуляцию суперовуляции представлена женщинами старшего возраста (> 50 %) [5]. Отложенное материнство — современная демографическая тенденция, следствием которой является увеличение числа обращений в клиники (отделения) ВРТ вышеназванной категории пациенток [6]. С возрастом не только уменьшается количество ооцитов, но и значительно ухудшается их качество, именно это является причиной того, что у молодых пациенток со «слабым» ответом на стимуляцию значительно выше показатели наступления беременности и родов по сравнению с пациентками старшего репродуктивного возраста [7]. Необходимость деления гетерогенной группы пациенток со «слабым» ответом на более однородные подгруппы послужила основой для разработки и внедрения в клиническую практику системы их категоризации в зависимости от возраста и показателей, характеризующих овариальный резерв, что может позволить в дальнейшем дифференцированно оценивать эффективность лечения теми или иными методами, с большей точностью прогнозировать его исходы, а также персонализированно подходить к преодолению «слабого» ответа [8].

Физиологические процессы, обусловленные естественным угасанием репродуктивной функции и приводящие к снижению овариального резерва, являются не единственным фактором риска «слабого» ответа яичников на стимуляцию. Причины могут иметь наследственный (генетический) или же приобретенный характер. К первым относятся численные и структурные хромосомные aberrации, а также мутации и полиморфизмы генов, ответственных за репродуктивное старение [9]. Характерными примерами являются синдром Шерешевского – Тернера (в его мозаичном варианте) и премутация гена *FMR1* (хрупкая X-хромосома) [10]. Чаще всего такие изменения приводят не только к снижению овариального резерва и «слабому» ответу на стимуляцию, но и к первичной яичниковой недостаточности и преждевременной менопаузе [9].

Среди приобретенных причин «слабого» ответа и сниженного овариального резерва необходимо выделить воспалительные заболевания органов малого таза, аутоиммунный оофорит, наличие в анамнезе перенесенных оперативных вмешательств на яичниках, лучевой терапии или химиотерапевтического лечения, особенно при применении алкилирующих цитостатиков, так как они в значительной степени уменьшают пул примордиальных фолликулов [9, 11–16].

Совершенствование программ вспомогательных репродуктивных технологий в последние годы позволило повысить результативность лечения бесплодия, но, несмотря на это, в группах женщин со «слабым» ответом показатели успешности программ ВРТ остаются по-прежнему неудовлетворительными, в связи чем необходимы более пристальное внимание к этой проблеме и дальнейший поиск методов улучшения ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами [7, 17, 18].

С целью преодоления «слабого» ответа в программах ВРТ исследователями в области репродуктивной медицины предлагались различные модификации протоколов стимуляции с использованием антагонистов и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), протоколы с использованием лютеинизирующего гормона (ЛГ), стимуляции яичников с применением высоких и чрезвычайно высоких доз гонадотропинов (до 600 МЕ фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в день), протоколы с минимальной стимуляцией и без таковой (в естественном цикле), «короткие» протоколы с применением агонистов ГнРГ (flare-up) [19–25]. Для синхронизации роста фолликулов в программах ВРТ в течение пяти дней до начала стимуляции овуляции назначались антагонисты ГнРГ [26]. Также с целью улучшения ответной реакции яичников на стимуляцию вводимыми извне гонадотропинами в течение двух менструальных циклов на этапе, предшествующем лечению, и во время проведения протокола ЭКО назначался дегидроэпиандростерон (ДГЭА) [27–29]. В качестве подготовки к лечению в программах ВРТ на протяжении различных по продолжительности периодов и в переменных дозировках применялся тестостерон, соматолиберин и соматотропный гормон (СТГ), эстрогены, L-аргинин, силденафил и миоинозитол [29–38].

Консенсуса в выборе подхода к лечению бесплодия у пациенток со «слабым» ответом нет, на сегодняшний день отсутствуют однознач-

ные результаты рандомизированных контролируемых исследований по применению столь широкого спектра препаратов и протоколов лечения. В связи с чем практикующему врачу сложно сформировать представление о том, как необходимо действовать в таких клинических случаях на пути к достижению основной цели программ ВРТ — рождение живого ребенка.

Адекватный выбор метода лечения предполагает прежде всего понимание того, какие изменения происходят в организме пациенток, демонстрирующих «слабый» ответ на стимуляцию гонадотропинами. Как уже упоминалось выше, основными представителями этой группы являются женщины старшего репродуктивного возраста.

Отмечено, что с возрастом происходит постепенное снижение уровней тестостерона, андростендиона и ДГЭА в крови женщин [39]. Андрогены уже на начальных этапах участвуют в процессе фолликулогенеза, рецепторы к ним обнаруживаются в первичных фолликулах при вовлечении их в растущий пул и далее на всех этапах созревания. Так, в преантральных фолликулах рецепторы к андрогенам экспрессируются клетками гранулы, тека-клетками и ооцитами [40, 41]. Также описана экспрессия андрогеновых рецепторов и в клетках стромы яичника, особенно выраженная вокруг небольших растущих фолликулов [42].

Андрогены, помимо их прямого участия в фолликулогенезе, индуцируют экспрессию фолликулами рецепторов к ФСГ (рФСГ). Гипоандрогения приводит к снижению чувствительности яичников к фолликулостимулирующему гормону, как эндогенному, так и экзогенному, что реализуется в сниженном ответе на большие дозы гонадотропинов при стимуляции овуляции [43]. Также было показано, что к снижению экспрессии рФСГ приводит длительное воздействие высоких уровней фолликулостимулирующего гормона [44].

Концентрация андрогенов яичникового генеза в крови коррелирует с показателями, характеризующими ответ яичников на стимуляцию овуляции в протоколах ЭКО: пиковая концентрация эстрадиола, количество фолликулов и количество полученных ооцитов [45].

Интраовариально конверсия андрогенов в эстрогены путем трех каталитических циклов осуществляется овариальной ароматазой, представляющей собой цитохром P450. Помимо яичников она обнаруживается в печени, мышцах, мозге, коже, костях, жировой тка-

ни, в эндометрии и в ткани молочной железы. Однако активная форма фермента ароматазы в основном определяется в яичниках и в норме не выявляется в эндометрии и миометрии [46]. У женщин, страдающих таким заболеванием, как эндометриоз, продемонстрированы повышенная ароматазная активность и сниженная экспрессия фермента 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа в эндометрии [47].

Ингибиторы ароматазы представляют собой стероидные или нестероидные соединения, подавляющие процесс конверсии андрогенов. Впервые они были использованы в 1970 г. для лечения гормонзависимого рака молочной железы как альтернатива адrenaлэктомии [48]. Существует опыт применения этих соединений в программах ЭКО у пациенток с предполагаемым нормальным и «слабым» ответом на стимуляцию, у женщин с повышенным риском развития синдрома гиперстимуляции яичников или тромбоза, страдающих СПКЯ, эндометриозом и/или при проведении программы сохранения фертильности перед началом лечения эстрогензависимого онкологического заболевания [49]. Основным препаратом этой группы, используемым в программах ВРТ, является ингибитор ароматазы 3-го поколения обратимого действия — летрозол.

Ингибиторы ароматазы подавляют конверсию андрогенов в эстрогены в клетках гранулы яичника, тем самым снижая их содержание в крови. Так, при пероральном приеме летрозола в дозировке 1–5 мг/сут уровень эстрогенов в сыворотке крови снижается на 97–99 % [50]. Далее по механизму отрицательной обратной связи происходит повышение продукции фолликулостимулирующего гормона гипофизом. Интраовариально повышается содержание андрогенов, не подвергнувшихся конверсии в эстрогены. Это способствует увеличению количества и чувствительности фолликулярных рецепторов к ФСГ, а также росту первичных фолликулов, имеющих рецепторы к андрогенам.

В современной репродуктологии ингибиторы ароматазы у пациенток со сниженным ответом на стимуляцию используются в протоколах стимуляции овуляции изолированно или же в сочетании с гонадотропинами и только в цикле, в котором проводится лечение. Результаты такого применения этих препаратов в программах ВРТ противоречивы [26, 49, 51–53]. В большинстве исследований было показано,

что эффективность применения ингибиторов ароматазы состоит только в том, что при их использовании происходит снижение необходимой для проведения стимуляции дозы гонадотропинов, а следственно, и уменьшение стоимости лечения, при этом показатели клинической и эмбриологической эффективности остаются сходными с таковыми в протоколах без добавления летрозолола [51, 52, 54].

Так как летрозолол в вышеназванных исследованиях назначался во время стимуляции яичников (обычно со 2–3-го дня менструального цикла), вполне объяснимыми становятся полученные результаты: по сути происходила реализация лишь одного из механизмов действия препарата — увеличение продукции ФСГ гипофизом по механизму отрицательной обратной связи вследствие снижения уровня эстрогенов, а андрогены, уровень которых повышался, практически не имели точки приложения своего действия на уровне яичника, так как к этому моменту пул растущих фолликулов уже был сформирован.

Привлекательным становится в данном аспекте применение ингибиторов ароматазы в программах ВРТ на предварительном этапе у пациенток со «слабым» ответом для повышения чувствительности яичников к гонадотропинам при проводимой в последующем стимуляции. Назначение препаратов этой группы в циклах, предшествующих лечению в протоколах ЭКО, будет способствовать повышению экспрессии на поверхности фолликулов рецепторов к ФСГ посредством коррекции существующей при сниженном овариальном резерве и «слабом» ответе гипоандрогении и, следовательно, сенсибилизировать их к эндогенным и экзогенным гонадотропинам. Опосредованное ингибиторами ароматазы повышение продукции фолликулостимулирующего гормона гипофизом вследствие гипоэстрогемии позволит снизить дозы гонадотропинов, используемых для дальнейшей стимуляции овуляции.

Использование ингибиторов ароматазы в программах вспомогательных репродуктивных технологий имеет еще ряд положительных эффектов. Так, снижение продукции клетками гранулезы эстрогенов позволяет свести к минимуму риск развития тромбозов [49]. В случае имеющегося у пациентки эндометриоза препараты вышеназванной группы подавляют действие ароматазы, содержание которой повышается при данной патологии, чем достигается не только лечебный эффект в отношении

эндометриоидных гетеротопий, но и улучшается рецептивность эндометрия [55, 56]. Также было отмечено, что при применении летрозолола у пациенток с миомой матки происходит значительное уменьшение объема миоматозных узлов [57].

Несмотря на то что единственным зарегистрированным показанием для назначения летрозолола является рак молочной железы у женщин в постменопаузе, безопасность его использования при планировании беременности подтверждена рядом клинических исследований. Отмечено также, что применение летрозолола в программах ВРТ обеспечивает снижение риска самопроизвольного прерывания беременности, не увеличивает риски серьезных врожденных аномалий и неблагоприятных перинатальных исходов [58–60].

Все вышеперечисленное позволяет предположить, что использование летрозолола с целью улучшения показателей результативности лечения в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток со «слабым» ответом на стимуляцию овуляции гонадотропинами является перспективным методом, потенциальные возможности которого используются в настоящее время не в полной мере и имеют ряд практических аспектов реализации в будущем. Очевидно, необходимы контролируемые клинические исследования, направленные на изучение эффективности и безопасности применения летрозолола в циклах стимуляции овуляции у пациенток со «слабым» ответом в протоколах ЭКО.

Литература

1. Garcia J, Jones G, Acosta A, Wright G. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: Phase II, 1981. *Fertility and Sterility*. 1983;39(2):174-9. doi: 10.1016/s0015-0282(16)46815-9.
2. Tanbo T, Åbyholm T, Bjørø T, Dale P. Ovarian stimulation in previous failures from in-vitro fertilization: distinction of two groups of poor responders. *Human Reproduction*. 1990;5(7):811-5. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137188.
3. Jevé Y, Bhandari H. Effective treatment protocol for poor ovarian response: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2016;9(2):70. doi:10.4103/0974-1208.183515
4. Devine K, Mumford S, Wu M, et al. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the Society for Assisted Re-

- productive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertility and Sterility*. 2015;104(3):612-9.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.017
5. Ferraretti A, La Marca A, Fauser B, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human Reproduction*. 2011;26(7):1616-24. doi: 10.1093/humrep/der092.
 6. Cabry R, Merviel P, Hazout A, et al. Management of infertility in women over 40. *Maturitas*. 2014;78(1):17-21. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.02.014.
 7. Oudendijk J, Yarde F, Eijkemans M, et al. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor? A systematic review. *Human Reproduction Update*. 2011;18(1):1-11. doi:10.1093/humupd/dmr037.
 8. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves S. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. *F1000Research*. 2016;5:2911. doi: 10.12688/f1000research.10382.1.
 9. De Vos M, Devroey P, Fauser B. Primary ovarian insufficiency. *The Lancet*. 2010;376(9744):911-921. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60355-8.
 10. Gleicher N, Yu Y, Himaya E, Barad D, et al. Early decline in functional ovarian reserve in young women with low (CGGn < 26) FMR1 gene alleles. *Translational Research*. 2015;166(5):502-7.e2. doi: 10.1016/j.trsl.2015.06.014.
 11. Keay S, Liversedge N, Jenkins J. Could ovarian infection impair ovarian response to gonadotrophin stimulation? *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1998;105(3):252-4. doi: 10.1111/j.1471-0528.1998.tb10082.x.
 12. Айламазян Э.К., Габелова К.А., Гзгзян А.М., Потин В.В. Аутоиммунный оофорит (патогенез, диагностика, перспективы лечения) //Акушерство и гинекология. – 2002. – № 2. – С. 7–9. [Ailamazyan EK, Gabelova KA, Gzgzyan AM, Potin VV. Autoimmunnyi ooforit (patogenez, diagnostika, perspektivy lecheniya). *Akusherstvo i ginekologiya*. 2002;(2):7-9. (In Russ.)]
 13. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, et al. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertility and Sterility*. 2012;98(6):1531-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.009.
 14. Takae S, Kawamura K, Sato Y, et al. Analysis of Late-Onset Ovarian Insufficiency after Ovarian Surgery: Retrospective Study with 75 Patients of Post-Surgical Ovarian Insufficiency. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e98174. doi: 10.1371/journal.pone.0098174.
 15. Johnson L, Sammel M, Schanne A, et al. Female cancer survivors exposed to alkylating-agent chemotherapy have unique reproductive hormone profiles. *Fertility and Sterility*. 2016;106(7):1793-9.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.041.
 16. Lunsford A, Whelan K, McCormick K, McLaren J. Antimüllerian hormone as a measure of reproductive function in female childhood cancer survivors. *Fertility and Sterility*. 2014;101(1):227-31. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.052.
 17. Busnelli A, Papaleo E, Del Prato D, et al. A retrospective evaluation of prognosis and cost-effectiveness of IVF in poor responders according to the Bologna criteria. *Human Reproduction*. 2014;30(2):315-22. doi: 10.1093/humrep/deu319.
 18. Papathanasiou A, Searle B, King N, Bhattacharya S. Trends in 'poor responder' research: lessons learned from RCTs in assisted conception. *Human Reproduction Update*. 2016;22(3):306-19. doi: 10.1093/humupd/dmw001.
 19. Sunkara S, 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. *Fertility and Sterility*. 2014;101(1):147-53. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.035.
 20. Al-Inany H, Youssef M, Ayeleke R, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;4. doi: 10.1002/14651858.cd001750.pub4.
 21. Papaleo E, Vanni V, Viganò P, et al. Recombinant LH administration in subsequent cycle after "unexpected" poor response to recombinant FSH monotherapy. *Gynecological Endocrinology*. 2014; 30(11):813-6 doi: 10.3109/09513590.2014.932342.
 22. Friedler S, et al. An upper limit of gonadotropin dose in patients undergoing ART should be advocated. *Gynecological Endocrinology*. 2016;32(12):965-9. doi: 10.1080/09513590.2016.1199018.
 23. Land J, Yarmolinskaya M, Dumoulin J, Evers J. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve *in vitro* fertilization outcome. *Fertility and Sterility*. 1996;65(5):961-5. doi: 10.1016/s0015-0282(16)58269-7.
 24. Kedem A, Tsur A, Haas J, Yerushalmi G, et al. Is the modified natural in vitro fertilization cycle justified in patients with "genuine" poor response to controlled ovarian hyperstimulation? *Fertility and Sterility*. 2014; 101(6):1624-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.036.
 25. Abdel Mohsen I, Ezz El Din R. Minimal stimulation protocol using letrozole versus microdose flare up GnRH agonist protocol in women with poor ovarian response undergoing ICSI. *Gynecological Endocrinology*. 2012;29(2): 105-8. doi: 10.3109/09513590.2012.730569.
 26. Olgan S, Humaidan P. GnRH antagonist and letrozole co-treatment in diminished ovarian reserve patients:

- a proof-of-concept study. *Reproductive Biology*. 2017; 17(1):105-10. doi: 10.1016/j.repbio.2017.01.006.
27. Vlahos N, Papalouka M, Triantafyllidou O, et al. Dehydroepiandrosterone administration before IVF in poor responders: a prospective cohort study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2015; 30(2):191-6. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.10.005.
28. Zhang M, Niu W, Wang Y, et al. Dehydroepiandrosterone treatment in women with poor ovarian response undergoing IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2016;33(8):981-91. doi: 10.1007/s10815-016-0713-5.
29. Nagels H, Rishworth J, Siristatidis C, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. doi: 10.1002/14651858.cd009749.pub2.
30. Polyzos NP, Davis SR, Drakopoulos P, et al. Testosterone for Poor Ovarian Responders: Lessons From Ovarian Physiology. *Reprod Sci*. 2016; Aug 3. pii: 1933719116660849. doi: 10.1177/1933719116660849.
31. Bosdou J, Venetis C, Dafopoulos K, et al. Transdermal testosterone pretreatment in poor responders undergoing ICSI: a randomized clinical trial. *Human Reproduction*. 2016;31(5):977-85. doi: 10.1093/humrep/dew028.
32. Howles C, Loumaye E, Germond M, et al. Does growth hormone-releasing factor assist follicular development in poor responder patients undergoing ovarian stimulation for in-vitro fertilization? *Human Reproduction*. 1999;14(8):1939-43. doi: 10.1093/humrep/14.8.1939.
33. Ниаури Д.А., Гзгзян А.М., Коган И.Ю., и др. Эффективность применения соматотропного гормона в программах ЭКО/ЭКО+ИКСИ у женщин со «слабым» ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64. – № 6. – С. 43–50. [Niauri D, Gzgzian A, Kogan I, et al. Effectiveness of growth hormone use in women with “poor” ovarian response to the stimulation of gonadotropins in IVF/IVF+ICSI programs. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;64(6):43-50. (In Russ.)]. doi: 10.17816/jowd64643-50.
34. Hart R, Rombauts L, Norman R. Growth hormone in IVF cycles. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2017;1. doi: 10.1097/gco.0000000000000360.
35. Pabuccu E, Caglar G, Pabuccu R. Estrogen or anti-estrogen for Bologna poor responders? *Gynecological Endocrinology*. 2015; 31(12):955-8. doi: 10.3109/09513590.2015.1081166.
36. Battaglia C, Salvatori M, Maxia N, et al. Adjuvant L-arginine treatment for *in vitro* fertilization in poor responder patients. *Human Reproduction*. 1999;14(7):1690-7. doi: 10.1093/humrep/14.7.1690.
37. Trakakis E, Vaggopoulos V, Sioulas V, et al. The contribution of sildenafil (Viagra) to ovarian stimulation with gonadotropins in a woman with poor ovarian response. *Gynecological Endocrinology*. 2014;30(7):478-80. doi: 10.3109/09513590.2014.900034.
38. Caprio F, D'Eufemia M, Trotta C, et al. Myo-inositol therapy for poor-responders during IVF: a prospective controlled observational trial. *Journal of Ovarian Research*. 2015;8(1). doi: 10.1186/s13048-015-0167-x.
39. Davison S, Bell R, Donath S, et al. Androgen Levels in Adult Females: Changes with Age, Menopause, and Oophorectomy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(7):3847-53. doi: 10.1210/jc.2005-0212.
40. Walters K. Role of androgens in normal and pathological ovarian function. *Reproduction*. 2014;149(4):R193-R218. doi: 10.1530/rep-14-0517.
41. Rice S, Ojha K, Whitehead S, Mason H. Stage-Specific Expression of Androgen Receptor, Follicle-Stimulating Hormone Receptor, and Anti-Müllerian Hormone Type II Receptor in Single, Isolated, Human Preantral Follicles: Relevance to Polycystic Ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2007;92(3):1034-40. doi: 10.1210/jc.2006-1697.
42. Suzuki T, Sasano H, Kimura N, et al. Physiology: Immunohistochemical distribution of progesterone, androgen and oestrogen receptors in the human ovary during the menstrual cycle: relationship to expression of steroidogenic enzymes. *Human Reproduction*. 1994;9(9):1589-95. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138757.
43. Broekmans F, Soules M, Fauser B. Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences. *Endocrine Reviews*. 2009;30(5):465-93. doi: 10.1210/er.2009-0006.
44. Amsterdam A, Hanoch T, Dantes A, et al. Mechanisms of gonadotropin desensitization. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2002;187(1-2):69-74. doi: 10.1016/s0303-7207(01)00701-8.
45. Guo J, Zhang Q, Li Y, et al. Predictive value of androgens and multivariate model for poor ovarian response. *Reproductive BioMedicine Online*. 2014;28(6):723-732. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.02.009.
46. Bulun S, Imir G, Utsunomiya H, et al. Aromatase in endometriosis and uterine leiomyomata. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2005;95(1-5):57-62. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.04.012.
47. Bulun S, Yang S, Fang Z, et al. Role of aromatase in endometrial disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2001;79(1-5):19-25. doi: 10.1016/s0960-0760(01)00134-0.
48. Santen R, Brodie H, Simpson E, et al. History of Aromatase: Saga of an Important Biological Mediator and Therapeutic Target. *Endocrine Reviews*. 2009;30(4):343-375. doi: 10.1210/er.2008-0016.

49. Garcia-Velasco J. The use of aromatase inhibitors *in vitro* fertilization. *Fertility and Sterility*. 2012; 98(6):1356-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.042.
50. Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertility and Sterility*. 2006;85(2):277-284. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.05.078.
51. Bastu E, Buyru F, Ozsurmeli M, et al. A randomized, single-blind, prospective trial comparing three different gonadotropin doses with or without addition of letrozole during ovulation stimulation in patients with poor ovarian response. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;203:30-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.027.
52. Goswami S. A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report. *Human Reproduction*. 2004;19(9):2031-5. doi: 10.1093/humrep/deh359.
53. Ozmen B, Sönmezer M, Atabekoglu C, Olmuş H. Use of aromatase inhibitors in poor-responder patients receiving GnRH antagonist protocols. *Reproductive Bio-Medicine Online*. 2009;19(4):478-85. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.05.007.
54. Yang R, Li H, Li R, et al. A comparison among different methods of letrozole combined with gonadotropin in an antagonist protocol and high-dose gonadotropin ovarian stimulation antagonist protocol in poor ovarian responders undergoing *in vitro* fertilization. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016;294(5):1091-7. doi: 10.1007/s00404-016-4164-0.
55. Hashim H. A. Aromatase Inhibitors for Endometriosis-Associated Infertility; Do We Have Sufficient Evidence? *International Journal of Fertility Sterility*. 2016;10(3):270. doi: 10.22074/ijfs.2016.50401.
56. Miller P, Parnell B, Bushnell G, et al. Endometrial receptivity defects during IVF cycles with and without letrozole. *Human Reproduction*. 2012;27(3):881-8. doi: 10.1093/humrep/der452.
57. Sayyah-Melli M, Mobasseri M, Gharabaghi P, et al. Comparing the effect of aromatase inhibitor (letrozole) + cabergoline (Dostinex) and letrozole alone on uterine myoma regression, a randomized clinical trial. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;210:257-64. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.001.
58. Tatsumi T, Jwa SC, Kuwahara A, et al. No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. *Hum Reprod*. 2017; 32(1):125-132. doi: 10.1093/humrep/dew280.
59. Sharma S, Ghosh S, Singh S, et al. Congenital Malformations among Babies Born Following Letrozole or Clomiphene for Infertility Treatment. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e108219. doi: 10.1371/journal.pone.0108219.
60. Diamond M, Legro R, Coutifaris C, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(13):1230-40. doi: 10.1056/nejmoa1414827.

■ Адрес автора для переписки (*Information about the author*)

Александра Игоревна Меркулова — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: merkulova.alexandra@gmail.com.

Alexandra I. Merkulova — PhD student of Medical department. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia.

E-mail: merkulova.alexandra@gmail.com.