

УДК 618.11-008.65-02-092-079.4-08

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-2\(48\)-2038-2052](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-2(48)-2038-2052)

Грек Людмила Прокофіївна доктор медичних наук, доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро (067) 915-54-47, <https://orcid.org/0000-0003-4650-547X>

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОПАТОГЕНЕЗА, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМА РЕЗИСТЕНТНИХ ЯЄЧНИКІВ. ОГЛЯД

Анотація Синдром резистентних яєчників (СРЯ) - є ендокринною патологією, що характеризується наявністю гіпергонадотропного гіпогонадизму, первинної або вторинної аменореї, що становить серйозний ризик для репродуктивного здоров'я жінки. Останніми роками значний інтерес науковців приділяється пошуку ключових ланок етіопатогенезу, методам діагностики, лікування, відновленням фертильності у жінок з СРЯ. Метою статті було провести узагальнення сучасних наукових даних, включаючи клінічні настанови, рандомізовані дослідження та рекомендації, для визначення потенційної етіології, патогенезу, клінічних проявів, вдосконалення методів діагностики та лікування жінок із СРЯ. Для досягнення мети було проведено аналіз наукових досліджень відповідного напрямку, результати яких були видані протягом останніх 10 років у журналах, зареєстрованих в наукометричних базах Scopus, MEDLINE, PubMed, Web of Science. Було відібрано та проаналізовано понад 100 джерел, безпосередньо в огляді використано 57 публікацій.

Аналітичний огляд літературних джерел показав, що останні роки відзначається зростанням досліджень, які присвячені сигнальним шляхам активації PI3K/AKT/mTOR примордіальних фолікулів, впливу регуляторних інтраоваріальних факторів росту. Визначена роль інактиваційних мутацій в гені фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), а також роль імунних захворювань у виникненні СРЯ. У зв'язку з багатофакторним і складним патогенезом і обмеженими методами лікування, пошук ефективного лікування і відновлення фертильності набуває як практичного так і наукового інтересу. Сучасні дослідження показали, що приблизно 13% пацієнтів з СРЯ можуть досягти природного зачаття після низьких доз замісної гормональної терапії, проте більшість пацієнток все ще потребують допоміжних репродуктивних технологій. Це створює перспективи для персоналізованої медицини, що сприятиме ефективності лікування та покращенню шансів на успішну вагітність.

Ключові слова: синдром резистентних яєчників, етіологія, патогенез, діагностика, лікування.

Hrek Liudmyla Prokofiiivna D.Med.Sc., Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Dnipro State Medical University, Dnipro (067) 915-54-47, <https://orcid.org/0000-0003-4650-547X>

CURRENT ASPECTS OF ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RESISTANT OVARY SYNDROME. A REVIEW

Abstract Resistant ovary syndrome (ROS) is a endocrine pathology characterized by the presence of hypergonadotropic hypogonadism, primary or secondary amenorrhea, which poses a serious risk to a woman's reproductive health. In recent years, considerable interest among scientists has been devoted to the search for key links in the etiopathogenesis methods of diagnosis and treatment, and recovery of fertility in women with ROS. The aim of the article was to summarize modern scientific data, including clinical guidelines, randomized trials, and recommendations, to determine the potential etiology, pathogenesis, clinical manifestations, and improve diagnostic and treatment methods for women with ROS. To achieve this goal, an analysis of scientific research in the relevant field was conducted, the results of which were published over the past 10 years in journals registered in the scientometric databases Scopus, MEDLINE, PubMed, EMBASE, and Web of Science. More than 100 sources were selected and analyzed, and 59 publications were used directly in the review.

Analytical review of literature sources showed that recent years have been marked by an increase in research devoted to the signaling pathways of activation of PI3K/AKT/mTOR of primordial follicles, the influence of regulatory intraovarian growth factors. The role of inactivating mutations in the follicle-stimulating hormone (FSH) gene has been determined, as well as the role of immune diseases in the occurrence of ROS. Due to the multifactorial and complex pathogenesis and limited treatment methods, the search for effective treatment and restoration of fertility is gaining both practical and scientific interest. Treatment of patients with ROS is primarily aimed at eliminating the symptoms and long-term complications of estrogen deficiency. Modern studies have shown that approximately 13% of patients with ROS can achieve natural conception after low doses of hormone replacement therapy, but most patients still need assisted reproductive technologies. This creates prospects for personalized medicine, which will contribute to the effectiveness of treatment and improve the chances of a successful pregnancy.

Keywords: resistant ovary syndrome, etiology, pathogenesis, diagnostics, treatment.

Постановка проблеми. Синдром резистентних яєчників (СРЯ) уявляє собою ендокринний розлад, який переважно пов'язаний з безпліддям, психо-

логічними розладами, підвищеним ризиком остеопорозу, серцево-судинних захворювань, смертності, деменції та когнітивної дисфункції. СРЯ як один із фенотипів передчасної яєчникової недостатності (ПНЯ), є складним гінекологічним ендокринним розладом, який становить серйозний ризик для репродуктивного здоров'я жінки. Основні клінічні ознаки СРЯ включають підвищений рівень гонадотропіну та нормальний оваріальний резерв, що часто призводить до помилкового діагнозу як ПНЯ. Ключова відмінність між СРЯ і ПНЯ полягає в тому, що СРЯ має нормальну кількість преантральних фолікулів, тоді як ПНЯ демонструє поодинокі або відсутність фолікулів. Незважаючи на останні досягнення в галузі репродуктивної ендокринології, різні механізми, що лежать в основі СРЯ, залишаються неясними; і процес регулювання та підтримки якості та кількості фолікулів яєчників потребує подальшого дослідження. Рекомендації Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE) 2024 року надають медичним працівникам чіткі поради щодо найкращих практик догляду за ПНЯ. У той час як гормональна терапія пом'якшує гіпоестрогенні ефекти у пацієток з СРЯ, лікування залишається неоптимальним із запізненням діагностики та невдоволенням пацієнтів. Подальші дослідження повинні бути спрямовані не тільки на вдосконалення діагностики та лікування, але й на глибше розуміння персоніфікованих підходів щодо лікування і відновлення фертильності.

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

На підставі ранніх досліджень СРЯ вважався незворотнім станом. У минулому діагностика СРЯ ґрунтувалася на інвазивній біопсії яєчників для підтвердження наявності преантральних фолікулів.[2] Сучасні методи діагностики змістилися в бік неінвазивних підходів, що включають визначення Антимюллеріва гормона (АМГ), інгібіну В і трансвагінальний ультразвук (ТВ УЗД) з високою роздільною здатністю.[3,4,5,6]. Ці біомаркери в основному секретуються гранульозними клітинами і тісно пов'язані з резервом яєчників. Проте вони потребують суттєвого доповнення для підтвердження СРЯ. Патогенез СРЯ залишається недостатньо вивченим, хоча попередні дослідження припускали можливий зв'язок з імунними факторами. Вивчалась передбачувана діагностична роль імуноглобулінів, які блокують ріст гранульозних клітин яєчників, що пригнічують зв'язування ФСГ з його рецептором.[7,8].] Крім того, визначені мутації в гені рецептора ФСГ також вважаються потенційною причиною СЗЯ [9,10,11]. Лікування пацієток з СРЯ в першу чергу було спрямоване на усунення симптомів і довгострокових ускладнень дефіциту естрогену, та відновлення фертильності, але наразі немає чіткого консенсусу щодо лікування пацієток з СРЯ [1,12-17].

Мета статті провести узагальнення сучасних наукових даних, включаючи клінічні настанови, рандомізовані дослідження та рекомендації, для визначення потенційної етіології, патогенезу, клінічних проявів, вдосконалення методів діагностики та лікування жінок із СРЯ. Для досягнення мети

проведено систематичний огляд та порівняльний аналіз наукових публікацій із наукометричних баз PubMed, Google Scholar, Research Gate та літературних джерел за останні 10 років що стосуються досліджень в області репродуктивної медицини щодо передчасної недостатності яєчників, зокрема синдрому резистентних яєчників. Критеріями відбору були оригінальні дослідження, оглядові статті та метааналізи, які охоплюють аспекти патогенезу, діагностики та лікування синдрому резистентних яєчників та результатів відновлення фертильності.

Виклад основного матеріалу Синдром резистентних яєчників уявляє собою ендокринний розлад, який переважно пов'язаний з безпліддям, та має глибокі фізичні та психологічні наслідки. СРЯ також відомий як синдром Севіджа, вперше був запропонований Джонсом і Рюсеном у 1969 році [2]. Дослідники описали 3 пацієток із подібними результатами, які були резистентними до звичайної терапії індукції овуляції. Цей прояв резистентних яєчників назвали синдромом Севіджа від імені однієї з їхніх пацієток.

СРЯ характеризується підвищеним рівнем ендогенного гонадотропіну за наявності нормального оваріального резерву і кариотипу. Оваріальний резерв в основному складається з примордіальних фолікулів, що «відпочивають», які можуть залишатися на зупиненій стадії розвитку, перш ніж розвинути в первинні фолікули [18]. Більшість 99% примордіальних фолікулів, які зазнають подальшого розвитку, будуть втрачені через атрезію під час процесу дозрівання. Після того як примордіальний фолікул було обрано для активного росту фолікула, гранульозні клітини первинного фолікула починають експресувати АМГ[19].

Роль АМГ та інгібіну-В у фолікулогенезі АМГ та інгібін-В є біомаркерами для оцінки оваріального резерву, які є глікопротеїнами, що належать до суперродини трансформуючого фактора росту бета-суперродини та продукуються гранульозними клітинами у фазі первинного фолікула та початковій фазі антральних фолікулів [20, 21]. Таким чином, сироваткові рівні АМГ та інгібіну-В корелюють з кількістю антральних фолікулів. Інгібін-В пригнічує підвищення ФСГ на ранній фолікулярній стадії [22]. АМГ впливає на фолікулярний генез, змінюючи чутливість рекрутованого примордіального фолікула, тим самим підтримуючи пул примордіальних фолікулів у підвищеному стані. Рівні інгібіну-В та АМГ у сироватці крові знижуються з віком та обернено корелюють з рівнями ФСГ. АМГ, інгібін-В є кращими серологічними предикторами раннього зниження оваріального резерву[23].

Підрахунок антральних фолікулів є одним з найбільш популярних методів пояснення функціонального статусу яєчників в клінічній практиці [24]. У пацієнтів із резистентністю до ФСГ дозрівання фолікулів починається, але потім порушується, із зупинкою фолікула на ранній антральній стадії, яка виглядає як фолікул розміром 3–5 мм на ТВ УЗД [25,26,27]. Отже від передчасної недостатності яєчників (ПНЯ), відрізняється тим, що демонструє

нормальну кількість преантральних фолікулів і відповідним віку жінки сироватковим АМГ. [28,29].

Фактори росту в патогенезі порушень фолікулогенеза Активація первинного фолікула не є гонадотропін-залежною, і на цьому етапі важлива точна координація між ооцитами та соматичними клітинами, що відбувається завдяки синергетичному сигналу PTEN/PI3K/Akt/Cdkn1b та сигналу TSC/mTORC1 для підтримки балансу між спокоєм та активацією приморіального фолікула. Аномалії ключових сигнальних молекул можуть призвести до надмірної активації пулу приморіальних фолікулів, прискореного виснаження фолікулів, що призводить до ПНЯ та безпліддя [30]. В іншому випадку більшість примордіальних фолікулів залишаються пригніченими, доки не отримають сигнали активації при СРЯ [31]. Після початку росту примордіальні фолікули перетворюються на ранні антральні фолікули у відповідь на місцеві клітинні регулятори в яєчнику, такі як фактор росту кератиноцитів (KGF), тромбоцитарний фактор росту (PDGF), основний фактор росту фібробластів (bFGF) та інші [32,33,34]. Незважаючи на те, що більшість ранніх антральних фолікулів зазнають атрезії, принаймні один антральний фолікул прогресуватиме до преовуляторної стадії під дією ФСГ гіпофіза та стимуляції лютеїнізуючого гормону (ЛГ). На пізніх стадіях розвитку фолікула ФСГ є основним стимулом. Якщо ФСГ інактивований мутацією то багато антральних фолікулів розвиваються без підтримки ендогенного ФСГ і не можуть розвинути в домінантні фолікули, залишаючись на первинній стадії. Клінічно кілька невеликих фолікулів без домінантних фолікулів можна спостерігати під час ТВ УЗД. У теперешній час визначено 25 інактиваційних мутацій в гені ФСГ. Мутації призводять до порушення функції рецепторів ФСГ та пов'язані з втратою функції яєчників [37,38].

Окрім ФСГ, натрійуретичний пептид С-типу (CNP) є фолікулостимулюючим фактором, який був виявлений в останні роки [39,40]. У порівнянні з розвитком антрального фолікула яєчників, механізм, що лежить в основі росту преантрального фолікула, недостатньо визначені. Додатки CNP у живильному середовищі значно сприяли зростанню преантральних фолікулів, культивованих *in vitro*, та підвищували життєздатність культивованих гранульозних клітин незалежним від ФСГ. CNP є важливим регулятором росту фолікулів, що виділяється клітинами гранульози у вторинних і антральних фолікулах у відповідь на стимуляцію ФСГ. Рівні циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) і циклічного фосфату (цАМФ) регулюються CNP у поєднанні з рецептором натрійуретичного пептиду В (NPRB), таким чином регулюючи розвиток і дозрівання фолікула. Це дослідження не тільки доводить, що CNP є критично важливим регулятором росту преантральних фолікулів, але й дає нове розуміння перехресного зв'язку між ооцитами та соматичними клітинами під час раннього фолікулогенезу.[41].

До інтраоваріальних факторів росту гранульозних клітин відносять три фактори, що отримані з ооцитів: R-spondin2, фактор диференціювання росту 9

(GDF9) і кістковий морфогенетичний білок 15 (BMP15). Так зниження рівня R-spondin2 може призвести до недостатності розвитку фолікула на пізній репродуктивній фазі, що може сприяти тому факту, що у пацієнтів з СРЯ під час повторної стимуляції овуляції, навіть коли фолікули розвиваються, вони досягають атрезії до того, як настане стадія домінованого фолікула. Існує припущення якщо подібні ефекти R-spondin2 будуть виявлені у людей, агоністи R-spondin2 можуть забезпечити новий терапевтичний підхід для безплідних жінок [42]. Також було визначено, що фактор 9 (GDF9) і BMP15, які стимулюють розвиток фолікулів є антиапоптозними, сприяють виживанню та росту фолікулів від преантральної до ранньої антральної стадії і захищають гранульозні клітини від апоптозу.

Імунні фактори Патогенез СРЯ залишається недостатньо вивченим, хоча ранні дослідження припускали можливий зв'язок з імунними факторами, а саме що сироватка крові пацієток з міастенією і СРЯ містить активні речовини, які зв'язуються з рецепторами ФСГ, що призводить до відсутності реакції яєчників на стимуляцію гонадотропіном [43]. Нещодавні результати підкреслюють тісний зв'язок між аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) та дисфункцією яєчників, підтверджуючи, що АІТ може бути прямо чи опосередковано пов'язана з дозріванням фолікулів яєчника. Наявність антитиреоїдних антитіл (TgAb і TPO-Ab) у фолікулярній рідині жінок з АІТ була підтверджена в дослідженні за участю 5000 осіб, а рівень антитіл у сироватці крові позитивно корелював з аутоантитілами фолікулярної рідини. Концентрація антитиреоїдних антитіл у фолікулярній рідині приблизно вдвічі менша, ніж у сироваткових антитиреоїдних антитіл і в кінцевому підсумку призводить до дисфункції яєчників. Цей механізм може бути пов'язаний з тим, що антитіла до антитиреоїдної пероксидази та антитиреоїдного глобуліну можуть проникати через гематофолікулярний бар'єр під час дозрівання фолікулів та спричиняти цитотоксичне пошкодження навколишнього середовища зрілим ооцитам [44,45,46].

Лікування пацієток з СРЯ Сучасні підходи до лікування пацієток з СРЯ визначають наступні напрямки: підтримка менструального циклу, усунення симптомів естрогендефіциту, а також при необхідності досягнення фертильності. З метою підтримки нормального менструального циклу показана замісна гормональна терапія (ЗГТ) трансдермальним 17β -естрадіолом з додаванням прогестагену. ЗГТ слід розглядати у жінок з СРЯ принаймні до середнього віку настання природної менопаузи. ЗГТ може відігравати важливу роль у первинній профілактиці захворювань серцево-судинної системи, захисту кісткової тканини естрогенами та зниження можливого ризику когнітивних порушень. Жінки повинні бути проінформовані про фактори ризику, які вони можуть змінити через зміну поведінки (відмова від куріння, регулярні фізичні вправи з навантаженням, здорова вага)[1]. Ряд наукових публікацій присвячено спонтанній вагітності та успішним пологам живим

плодом під час або після лікування ЗГТ [47,48]. Можливо, що екзогенний естроген пригнічує надлишок гонадотропінів в організмі, що призводить до підвищення чутливості рецепторів ФСГ на клітинах фолікулярної мембрани дозволяючи фолікулам стати чутливими до стимуляторів овуляції або спонтанно овулювати з відновленням фертильності [49].

В останні роки з розвитком допоміжних репродуктивних технологій, коригування пригнічення гіпофіза, програм стимуляції яєчників і технології дозрівання незрілих яйцеклітин *in vitro* принесли більше можливостей і надій на успіх у лікуванні безпліддя пацієнтів з СРЯ[50]. Отже більшість пацієнтів все ще потребують допоміжних репродуктивних технологій. Вирішальним фактором успіху є те, що яєчники пацієнтки добре реагують на стимуляцію гонадотропінами, що призводить до достатньої кількості зрілих ооцитів. На жаль, багато пацієнтів не реагують на гонадотропін, що ускладнює отримання зрілих ооцитів. Наразі в клінічній практиці немає чіткого консенсусу щодо протоколів для пацієнтів з СРЯ тому лікарі часто емпірично використовують різні схеми індукції овуляції. Було визначено, що успішні випадки в основному зосереджені на зниженні регуляції гіпофіза або комбінованому застосуванні імунодепресантів. [16,17]. Однак через неоднорідність причин, що лежать в основі, терапевтичні ефекти пригнічення гіпофіза значно відрізняються. Таким чином, визначення того, як правильно застосовувати цей протокол і ідентифікувати відповідну популяцію пацієнтів, буде в центрі уваги майбутніх досліджень.

Заслужують уваги хірургічні підходи безмедикаментозної активації *in vitro* та лапароскопічного розрізу яєчників для лікування пацієнтів з СРЯ. Процедура лапароскопічної оваріальної ексцизії (ЛОЕ) складалася лише з одного етапу: розрізання кори яєчників *in situ*. Після процедури проводилася гіперстимуляція яєчників не менше 1 року. Лапароскопічні розрізи яєчника покращують гормональну реакцію та фертильність у пацієнток із надзвичайно слабкою реакцією яєчників. ЛОЕ є новою та простою лапароскопічною процедурою, яка сприяє росту фолікулів у пацієнтів із порушеннями дозрівання фолікулів шляхом механічного пошкодження кори яєчників для забезпечення внутрішньої стимуляції, необхідної для сплячих фолікулів. [51,52].

Нещодавні дослідження довели про ефективну клітинну терапію з використанням мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку (МСККМ) при ПНЯ. МСККМ лапароскопічно ін'єктували в правий яєчник пацієнтки з подальшим відновленням структури та функції у пошкоджених тканининах яєчників. [53,54]. Деякі дослідження показали, що екзосоми, що виділяються стовбуровими клітинами, можуть пригнічувати пошкодження яєчників і полегшувати вікове зниження фертильності у самок мишей. Yang et al. припустили, що екзосома miR-144-5p, отримана з BMSCs, може сприяти збереженню фолікулів після недостатності яєчників, індукованої хіміотерапією через вісь PTEN/PI3K/AKT. Це також дозволило припустити, що екзосоми

мікроРНК є ключовою частиною терапії стовбуровими клітинами при ПНЯ. [55]. В останні роки мітохондрії, отримані зі стовбурових клітин, продемонстрували великий потенціал у покращенні ПНЯ. Мітохондрії, як енергетичні фабрики клітин, відіграють вирішальну роль у відновленні функції яєчників. [56,57]. Таким чином, подальше розширення експериментальних і клінічних дослідженнями, спрямованих на використання різноманітних знань з генної інженерії, інформатики та штучного інтелекту, сприятиме прогресу досліджень щодо лікування пацієток з СРЯ.

Висновки Перспективним напрямом майбутніх досліджень є визначення ролі пререцепторів та часткових рецепторів ФСГ, аномальних шляхів активації ключових сигнальних молекул, що залишають пригніченими більшість примордіальних фолікулів; та аутоімунним проблемам, що є потенційними причинами СРЯ. Подальші дослідження повинні бути спрямовані не тільки на вдосконалення діагностики та лікування, але й на глибше розуміння індивідуальних характеристик перебігу перебігу СРЯ з урахуванням віку, відновленням фертильності та покращення якості життя. Це створює перспективи для персоналізованої медицини, що сприятиме підвищенню ефективності лікування та значному покращенню шансів на успішну вагітність.

Література:

1. ESHRE Guidelines, Consensus Documents and Recommendations. Guideline on premature ovarian insufficiency (2024) / <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Premature-ovarian-insufficiency>
2. Jones GS, De Moraes-Ruehsen M.(1969) A new syndrome of amenorrhoea in association with hypergonadotropism and apparently normal ovarian follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;104:597–600.
3. Fleming R, Seifer DB, Frattarelli JL, Ruman J.(2015) Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone. *Reproductive BioMedicine Online Online.* 2015 Oct;31(4):486-96. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.06.015. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26283017.
4. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, & al. (2014) The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* May-Jun;20(3):370-85. doi: 10.1093/humupd/dmt062. Epub 2014 Jan 14. Erratum in: *Hum Reprod Update.* 2014 Sep-Oct;20(5):804. PMID: 24430863.
5. Mehta AE, Matwijiw I, Lyons EA, Faiman C.(1992) Noninvasive diagnosis of resistant ovary syndrome by ultrasonography. *Fertil Steril.* Jan;57(1):56-61. PMID: 1730331.
6. Arici A, Matalliotakis IM, Koumantakis GE, Goumenou AG. & al. (2002) Diagnostic role of inhibin B in resistant ovary syndrome associated with secondary amenorrhea. *Fertil Steril.* 2 Dec;78(6):1324-6. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04239-5. PMID: 12477534.
7. van Weissenbruch MM, Hoek A, van Vliet-Bleeker I, Schoemaker J, Drexhage H. (1991) Evidence for existence of immunoglobulins that block ovarian granulosa cell growth in vitro. A putative role in resistant ovary syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* Aug;73(2):360-7. doi: 10.1210/jcem-73-2-360. PMID: 1906896.
8. Chiauzzi VA, Bussmann L, Calvo JC, Sundblad V, Charreau EH.(2004) Circulating immunoglobulins that inhibit the binding of follicle-stimulating hormone to its receptor: a putative diagnostic role in resistant ovary syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf).* Jul;61(1):46-54. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02054.x.

9. Khor S, Lyu Q, Kuang Y, Lu X.(2020) Novel FSHR variants causing female resistant ovary syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Feb;8(2):e1082. doi: 10.1002/mgg3.1082.
10. He WB, Du J, Yang XW, Li W. & al.(2019). Novel inactivating mutations in the FSH receptor cause premature ovarian insufficiency with resistant ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2019 Mar;38(3):397-406. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.11.011.
11. Liu H, Xu X, Han T, Yan L. & al.(2017) A novel homozygous mutation in the FSHR gene is causative for primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 108(6):1050-1055 e1052. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.09.010
12. Rogenhofer N, Pavlik R, Jeschke U, & al.(2015) Effective ovarian stimulation in a patient with resistant ovary syndrome and antigonadotrophin antibodies. *Am J Reprod Immunol.* Feb;73(2):185-91. doi: 10.1111/aji.12306.
13. Grynberg M, Peltoketo H, Christin-Maître S. & al.(2013) First birth achieved after in vitro maturation of oocytes from a woman endowed with multiple antral follicles unresponsive to follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov;98(11):4493-8. doi: 10.1210/jc.2013-1967.
14. Galvão A, Segers I, Smitz J. & al. (2018) In vitro maturation (IVM) of oocytes in patients with resistant ovary syndrome and in patients with repeated deficient oocyte maturation. *J Assist Reprod Genet.* Dec;35(12):2161-2171. doi: 10.1007/s10815-018-1317-z.
15. Mu Z, Song J, Yu Y, & al (2020) Successful live birth in a woman with resistant ovary syndrome treated with letrozole and HMG: a case report. *Medicine (Baltim).* 2020;99:e20199. doi: 10.1097/MD.00000000000020199.
16. Yang R, Wang Y, Zhang CM, & al.(2020) Case analysis and literature review of infertility in resistant ovary syndrome. *China J Reprod Contracept.* 40: 45–9. doi:10.3760/CMA.J.ISSN.2096-2916.2020.0003
17. Li H, Chang T, Mu H, & al.(2022). Case report: Birth achieved after effective ovarian stimulation combined with dexamethasone in a patient with resistant ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 15:42. doi.org/10.1186/s13048-022-00976-4
18. Baerwald, AR.,Adams, G P,Pierson R.A. (2012) Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review *Hum. Reprod. Update.* 18:73-91 doi: 10.1093/humupd/dmr039. Epub 2011 Nov 8.
19. Visser, JA., Themmen, A P .(2005).Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis *Mol. Cell. Endocrinol.* 234:81-86 doi: 10.1016/j.mce.2004.09.008.
20. Khodavirdilou R, Pournaghi M, Rastgar Rezaei Y. & al.(2022). Does anti-mullerian hormone vary during a menstrual cycle? A systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res.* 15(1):78. doi: 10.1186/s13048-022-01006-z.
21. Cedars MI. (2022) Evaluation of female Fertility-AMH and Ovarian Reserve Testing. *J Clin Endocrinol Metab.*107(6):1510-19.doi:10.1210/clinem/dgac039.
22. Kucera M, Stepan Ml J, Stelcl M.(2018) Possibilities and real meaning of assessment of ovarian reserve. *Ceska Gynekol.* Fall;83(4):307-311. English. PMID: 30441963.
23. Huang Y, Kuang X, Jiangzhou H. & al. (2024) Using anti-Müllerian hormone to predict premature ovarian insufficiency: a retrospective cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne).* Nov 19;15:1454802. doi:10.3389/fendo.2024.1454802.
24. Kesharwani DK, Mohammad S, Acharya N, Joshi KS.(2022) Fertility with early reduction of Ovarian Reserve. *Cureus.* 14(10):e30326 doi: 10.7759/cureus.30326.
25. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.(2020) Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril.* Dec; 114(6): 1151-1157. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.134.
26. Zariñán T, Mayorga J, Jardón-Valadez E. & al. (2021) Novel Mutation in the FSH Receptor (I423T) Affecting Receptor Activation and Leading to Primary Ovarian Failure *J Clin Endocrinol Metab.* Jan 23;106(2):e534-e550. doi: 10.1210/clinem/dgaa782.

27. He WB, Du J, Yang XW. & al. (2019) Novel inactivating mutations in the FSH receptor cause premature ovarian insufficiency with resistant ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 38:397–406. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.11.011.
28. Le HL, Ho VNA, Le TTN. & al. (2021) Live birth after in vitro maturation in women with gonadotropin resistance ovary syndrome: report of two cases. *J Assist Reprod Genet*. Dec;38(12):3243-3249. doi: 10.1007/s10815-021-02355-2.
29. Li Y, Pan P, Yuan P. & al. (2016) Successful live birth in a woman with resistant ovary syndrome following in vitro maturation of oocytes. *J Ovarian Res*. 9:54. doi: 10.1186/s13048-016-0263-6.
30. Tesarik J, Galán-Lázaro M, Mendoza-Tesarik R.(2021) Ovarian Aging: Molecular Mechanisms and Medical Management. *J Mol Sci*. Jan 29;22(3):1371. doi: 10.3390/ijms22031371.
31. Grosbois J, Demeestere I. (2018) Dynamics of PI3K and Hippo signaling pathways during in vitro human follicle activation. *Hum Reprod*. Sep 1;33(9):1705-1714. doi: 10.1093/humrep/dey250.
32. Skinner MK, Schmidt M, Savenkova MI. & al. (2008) Regulation of granulosa and theca cell transcriptomes during ovarian antral follicle development. *Mol Reprod Dev*. Sep;75(9):1457-1472. doi: 10.1002/mrd.20883.
33. Nilsson EE, Detzel C, Skinner MK.(2006) Platelet-derived growth factor modulates the primordial to primary follicle transition. *Reproduction*. Jun;131(6):1007-15. doi: 10.1530/rep.1.00978.
34. Ghezelayagh Z, Abtahi NS, Rezazadeh Valojerdi M. & al. (2020) The combination of basic fibroblast growth factor and kit ligand promotes the proliferation, activity and steroidogenesis of granulosa cells during human ovarian cortical culture. *Cryobiology*. Oct;96:30-36. doi:10.1016/j.cryobiol.2020.08.011.
35. Hsueh AJ, Kawamura K, Cheng Y, Fauser BC.(2015) Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocr Rev*. 36:1–24. doi.org/10.1210/er.2014-1020
36. Adriaens I, Cortvrindt R, Smitz J.(2004) Differential FSH exposure in preantral follicle culture has marked effects on folliculogenesis and oocyte developmental competence. *Hum Reprod*. 19:398–408. doi: 10.1093/humrep/deh074.
37. Achrekar SK, Modi DN, Meherji PK. & al. (2010) Follicle stimulating hormone receptor gene variants in women with primary and secondary amenorrhea. *J Assist Reprod Genet*. 27:317–26. doi: 10.1007/s10815-010-9404-9
38. Conway GS, Conway E, Walker C. & al. (1999) Mutation screening and isoform prevalence of the follicle stimulating hormone receptor gene in women with premature ovarian failure, resistant ovary syndrome and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 51:97–99. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00745.x.
39. Morton AJ, Candelaria JJ, McDonnell SP. & al. (2023) Review: Roles of follicle-stimulating hormone in preantral folliculogenesis of domestic animals: what can we learn from model species and where do we go from here? *Animal*. May;17 Suppl 1:100743. doi: 10.1016/j.animal.2023.100743.
40. Xi G, Wang W, Fazlani SA. & al. (2019) C-type natriuretic peptide enhances mouse preantral follicle growth. *Reproduction*. May;157(5):445-455. doi: 10.1530/REP-18-0470.
41. Zhang H, Li C, Liu Q, Li J. & al. (2023) C-type natriuretic peptide improves maternally aged oocytes quality by inhibiting excessive PINK1/Parkin-mediated mitophagy. *Elife*. Oct 20;12: RP88523. doi: 10.7554/eLife.88523
42. Zhang T, He M, Zhang J. & al. (2023) Mechanisms of primordial follicle activation and new pregnancy opportunity for premature ovarian failure patients. *Front Physiol*. Feb 28;14: 1113684. doi: 10.3389/fphys.2023.1113684.

43. Escobar ME, Cigorrage SB, Chiauzzi VA. & al. (1981) Development of the gonadotrophic resistant ovary syndrome in myasthenia gravis: suggestion of similar autoimmune mechanisms. *Acta Endocrinol (Copenh)*. Mar;99(3):431-436. doi: 10.1530/acta.0.0990431.
44. Wang R, Lv Y, Dou T. & al. (2024) Autoimmune thyroid disease and ovarian hypofunction: a review of literature. *Jun 14;17(1):125*. doi: 10.1186/s13048-024-01451-y.
45. Domniz N., Meirov D.(2019) Premature ovarian failure and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 60:42–55. doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.07.008
46. Kirshenbaum M, Orvieto R. (2019) Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity – an updated assessment. *J Assist Reprod Genet*. 36(11):2207–15. doi.org/10.1007/s10815-019-01572-0
47. Mueller A, Berkholz A, Dittrich R, Wildt L.(2003) Spontaneous normalization of ovarian function and pregnancy in a patient with resistant ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Dec 10;111(2):210-3. doi: 10.1016/s0301-2115(03)00211-2.
48. Aslam MF, Gilmour K, McCune GS.(2004) Spontaneous pregnancies in patients with resistant ovary syndrome while on HRT. *J Obstet Gynaecol*. Aug;24(5):573-4. doi: 10.1080/01443610410001722707.
49. Sassarini J, Lumsden MA, Critchley HO.(2015) Sex hormone replacement in ovarian failure - new treatment concepts. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Jan;29(1):105-14. doi: 10.1016/j.beem.2014.09.010.
50. Woo, I., Zhang, Y., Hui, H., Mor, E.(2019). Resistant Ovary Syndrome Masquerading as Premature Ovarian Insufficiency. *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics*, North America, 8, dec. Available at: <<https://jcgo.org/index.php/jcgo/article/view/575/389>>. Date accessed: 12 Feb. 2025.
51. Chang CL, Chin TH, Hsu YC, Hsueh AJ.(2022) Whole-Ovary Laparoscopic Incisions Improve Hormonal Response and Fertility in Patients with Extremely Poor Ovarian Response. *J Minim Invasive Gynecol*. Jul;29(7):905-914. doi: 10.1016/j.jmig.2022.04.011.
52. Tanaka Y, Hsueh AJ, Kawamura K.(2020) Surgical approaches of drug-free in vitro activation and laparoscopic ovarian resection for the treatment of patients with ovarian infertility. *Fertil Steril*. 114:1355-7. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.029
53. Igboeli, P., El Andaloussi, A., Sheikh, U. & al.(2020). Intraovarian injection of autologous human mesenchymal stem cells increases estrogen production and reduces menopausal symptoms in women with premature ovarian failure: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Reports* 14, 108. doi.org/10.1186/s13256-020-02426-5
54. Chen L, Guo S, Wei C. & al. (2018) Effect of stem cell transplantation of premature ovarian failure in animal models and patients: A meta-analysis and case report. *Exp Ther Med*. May;15(5):4105-4118. doi: 10.3892/etm.2018.5970.
55. Yang M, Lin L, Sha C, Li T. & al. (2020) Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-144-5p improves rat ovarian function after chemotherapy-induced ovarian failure by targeting PTEN. *Lab Invest*. Mar;100(3):342-352. doi: 10.1038/s41374-019-0321-y.
56. Liu S, Wang Y, Yang H. & al.(2024) Pyrroloquinoline quinone promotes human mesenchymal stem cell-derived mitochondria to improve premature ovarian insufficiency in mice through the SIRT1/ATM/p53 pathway. *Stem Cell Res Ther*. Apr 5;15(1):97. doi: 10.1186/s13287-024-03705-4.
57. Lu G, Li HX, Song ZW. & al.(2024) Combination of bone marrow mesenchymal stem cells and moxibustion restores cyclophosphamide-induced premature ovarian insufficiency by improving mitochondrial function and regulating mitophagy. *Stem Cell Res Ther*. Apr 8;15(1):102. doi: 10.1186/s13287-024-03709-0.

References:

1. ESHRE Guidelines, Consensus Documents and Recommendations. Guideline on premature ovarian insufficiency (2024) / <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Premature-ovarian-insufficiency>
2. Jones GS, De Moraes-Ruehsen M.(1969) A new syndrome of amenorrhoea in association with hypergonadotropism and apparently normal ovarian follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;104:597–600.
3. Fleming R, Seifer DB, Frattarelli JL, Ruman J.(2015) Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone. *Reproductive BioMedicine Online Online.* 2015 Oct;31(4):486-96. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.06.015. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26283017.
4. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, & al. (2014) The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* May-Jun;20(3):370-85. doi: 10.1093/humupd/dmt062. Epub 2014 Jan 14. Erratum in: *Hum Reprod Update.* 2014 Sep-Oct;20(5):804. PMID: 24430863.
5. Mehta AE, Matwijiw I, Lyons EA, Faiman C.(1992) Noninvasive diagnosis of resistant ovary syndrome by ultrasonography. *Fertil Steril.* Jan;57(1):56-61. PMID: 1730331.
6. Arici A, Matalliotakis IM, Koumantakis GE, Goumenou AG. & al. (2002) Diagnostic role of inhibin B in resistant ovary syndrome associated with secondary amenorrhea. *Fertil Steril.* 2 Dec;78(6):1324-6. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04239-5. PMID: 12477534.
7. van Weissenbruch MM, Hoek A, van Vliet-Bleeker I, Schoemaker J, Drexhage H.(1991) Evidence for existence of immunoglobulins that block ovarian granulosa cell growth in vitro. A putative role in resistant ovary syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* Aug;73(2):360-7. doi: 10.1210/jcem-73-2-360. PMID: 1906896.
8. Chiauzzi VA, Bussmann L, Calvo JC, Sundblad V, Charreau EH.(2004) Circulating immunoglobulins that inhibit the binding of follicle-stimulating hormone to its receptor: a putative diagnostic role in resistant ovary syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf).* Jul;61(1):46-54. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02054.x.
9. Khor S, Lyu Q, Kuang Y, Lu X.(2020) Novel FSHR variants causing female resistant ovary syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Feb;8(2):e1082. doi: 10.1002/mgg3.1082.
10. He WB, Du J, Yang XW, Li W. & al.(2019). Novel inactivating mutations in the FSH receptor cause premature ovarian insufficiency with resistant ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2019 Mar;38(3):397-406. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.11.011.
11. Liu H, Xu X, Han T, Yan L. & al.(2017) A novel homozygous mutation in the FSHR gene is causative for primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 108(6):1050-1055 e1052. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.09.010
12. Rogenhofer N, Pavlik R, Jeschke U, & al.(2015) Effective ovarian stimulation in a patient with resistant ovary syndrome and antigonadotrophin antibodies. *Am J Reprod Immunol.* Feb;73(2):185-91. doi: 10.1111/aji.12306.
13. Grynberg M, Peltoketo H, Christin-Maître S. & al.(2013) First birth achieved after in vitro maturation of oocytes from a woman endowed with multiple antral follicles unresponsive to follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov;98(11):4493-8. doi: 10.1210/jc.2013-1967.
14. Galvão A, Segers I, Smits J. & al. (2018) In vitro maturation (IVM) of oocytes in patients with resistant ovary syndrome and in patients with repeated deficient oocyte maturation. *J Assist Reprod Genet.* Dec;35(12):2161-2171. doi: 10.1007/s10815-018-1317-z.
15. Mu Z, Song J, Yu Y, & al (2020) Successful live birth in a woman with resistant ovary syndrome treated with letrozole and HMG: a case report. *Medicine (Baltim).* 2020;99:e20199. doi: 10.1097/MD.00000000000020199.
16. Yang R, Wang Y, Zhang CM, & al.(2020) Case analysis and literature review of infertility in resistant ovary syndrome. *China J Reprod Contracept.* 40: 45–9. doi:10.3760/CMA.J.ISSN.2096-2916.2020.0003

17. Li H, Chang T, Mu H, & al.(2022). Case report: Birth achieved after effective ovarian stimulation combined with dexamethasone in a patient with resistant ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 15:42. doi.org/10.1186/s13048-022-00976-4
18. Baerwald, AR.,Adams, G P,Pierson R.A. (2012) Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review *Hum. Reprod.* Update. 18:73-91 doi: 10.1093/humupd/dmr039. Epub 2011 Nov 8.
19. Visser, JA., Themmen, A P .(2005).Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis *Mol. Cell. Endocrinol.* 234:81-86 doi: 10.1016/j.mce.2004.09.008.
20. Khodavirdilou R, Pournaghi M, Rastgar Rezaei Y. & al.(2022). Does anti-mullerian hormone vary during a menstrual cycle? A systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res.* 15(1):78. doi: 10.1186/s13048-022-01006-z.
21. Cedars MI. (2022) Evaluation of female Fertility-AMH and Ovarian Reserve Testing. *J Clin Endocrinol Metab.*107(6):1510-19.doi:10.1210/clinem/dgac039.
22. Kucera M, Stepan Ml J, Stelcl M.(2018) Possibilities and real meaning of assessment of ovarian reserve. *Ceska Gynekol.* Fall;83(4):307-311. English. PMID: 30441963.
23. Huang Y, Kuang X, Jiangzhou H. & al. (2024) Using anti-Müllerian hormone to predict premature ovarian insufficiency: a retrospective cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne).* Nov 19;15:1454802. doi:10.3389/fendo.2024.1454802.
24. Kesharwani DK, Mohammad S, Acharya N, Joshi KS.(2022) Fertility with early reduction of Ovarian Reserve. *Cureus.* 14(10):e30326 doi: 10.7759/cureus.30326.
25. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.(2020) Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril.* Dec;114(6):1151-1157. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.134.
26. Zariñán T, Mayorga J, Jardón-Valadez E. & al. (2021) Novel Mutation in the FSH Receptor (I423T) Affecting Receptor Activation and Leading to Primary Ovarian Failure *J Clin Endocrinol Metab.* Jan 23;106(2):e534-e550. doi: 10.1210/clinem/dgaa782.
27. He WB, Du J, Yang XW. & al. (2019) Novel inactivating mutations in the FSH receptor cause premature ovarian insufficiency with resistant ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 38:397–406. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.11.011.
28. Le HL, Ho VNA, Le TTN. & al. (2021) Live birth after in vitro maturation in women with gonadotropin resistance ovary syndrome: report of two cases. *J Assist Reprod Genet.* Dec;38(12):3243-3249. doi: 10.1007/s10815-021-02355-2.
29. Li Y, Pan P, Yuan P. & al. (2016) Successful live birth in a woman with resistant ovary syndrome following in vitro maturation of oocytes. *J Ovarian Res.* 9:54. doi: 10.1186/s13048-016-0263-6.
30. Tesarik J, Galán-Lázaro M, Mendoza-Tesarik R.(2021) Ovarian Aging: Molecular Mechanisms and Medical Management. *J Mol Sci.* Jan 29;22(3):1371. doi: 10.3390/ijms22031371.
31. Grosbois J, Demeestere I. (2018) Dynamics of PI3K and Hippo signaling pathways during in vitro human follicle activation. *Hum Reprod.* Sep 1;33(9):1705-1714. doi: 10.1093/humrep/dey250.
32. Skinner MK, Schmidt M, Savenkova MI. & al. (2008) Regulation of granulosa and theca cell transcriptomes during ovarian antral follicle development. *Mol Reprod Dev.* Sep;75(9):1457-1472. doi: 10.1002/mrd.20883.
33. Nilsson EE, Detzel C, Skinner MK.(2006) Platelet-derived growth factor modulates the primordial to primary follicle transition. *Reproduction.* Jun;131(6):1007-15. doi: 10.1530/rep.1.00978.
34. Ghezelayagh Z, Abtahi NS, Rezazadeh Valojerdi M. & al. (2020) The combination of basic fibroblast growth factor and kit ligand promotes the proliferation, activity and steroidogenesis of granulosa cells during human ovarian cortical culture. *Cryobiology.* Oct;96:30-36. doi:10.1016/j.cryobiol.2020.08.011.

35. Hsueh AJ, Kawamura K, Cheng Y, Fauser BC.(2015) Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocr Rev.* 36:1–24. doi.org/10.1210/er.2014-1020
36. Adriaens I, Cortvrindt R, Smitz J.(2004) Differential FSH exposure in preantral follicle culture has marked effects on folliculogenesis and oocyte developmental competence. *Hum Reprod.* 19:398–408. doi: 10.1093/humrep/deh074.
37. Achrekar SK, Modi DN, Meherji PK. & al. (2010) Follicle stimulating hormone receptor gene variants in women with primary and secondary amenorrhea. *J Assist Reprod Genet.* 27:317–26. doi: 10.1007/s10815-010-9404-9
38. Conway GS, Conway E, Walker C. & al. (1999) Mutation screening and isoform prevalence of the follicle stimulating hormone receptor gene in women with premature ovarian failure, resistant ovary syndrome and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 51:97–99. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00745.x.
39. Morton AJ, Candelaria JJ, McDonnell SP. & al. (2023) Review: Roles of follicle-stimulating hormone in preantral folliculogenesis of domestic animals: what can we learn from model species and where do we go from here? *Animal.* May;17 Suppl 1:100743. doi: 10.1016/j.animal.2023.100743.
40. Xi G, Wang W, Fazlani SA. & al. (2019) C-type natriuretic peptide enhances mouse preantral follicle growth. *Reproduction.* May;157(5):445–455. doi: 10.1530/REP-18-0470.
41. Zhang H, Li C, Liu Q, Li J. & al. (2023) C-type natriuretic peptide improves maternally aged oocytes quality by inhibiting excessive PINK1/Parkin-mediated mitophagy. *Elife.* Oct 20;12: RP88523. doi: 10.7554/eLife.88523
42. Zhang T, He M, Zhang J. & al. (2023) Mechanisms of primordial follicle activation and new pregnancy opportunity for premature ovarian failure patients. *Front Physiol.* Feb 28;14: 1113684. doi: 10.3389/fphys.2023.1113684.
43. Escobar ME, Cigorruga SB, Chiauzzi VA. & al. (1981) Development of the gonadotrophic resistant ovary syndrome in myasthenia gravis: suggestion of similar autoimmune mechanisms. *Acta Endocrinol (Copenh).* Mar;99(3):431–436. doi: 10.1530/acta.0.0990431.
44. Wang R, Lv Y, Dou T. & al. (2024) Autoimmune thyroid disease and ovarian hypofunction: a review of literature. Jun 14;17(1):125. doi: 10.1186/s13048-024-01451-y.
45. Domniz N., Meirov D.(2019) Premature ovarian failure and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 60:42–55. doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.07.008
46. Kirshenbaum M, Orvieto R. (2019) Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity – an updated assessment. *J Assist Reprod Genet.* 36(11):2207–15. doi.org/10.1007/s10815-019-01572-0
47. Mueller A, Berkholz A, Dittrich R, Wildt L.(2003) Spontaneous normalization of ovarian function and pregnancy in a patient with resistant ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Dec 10;111(2):210–3. doi: 10.1016/s0301-2115(03)00211-2.
48. Aslam MF, Gilmour K, McCune GS.(2004) Spontaneous pregnancies in patients with resistant ovary syndrome while on HRT. *J Obstet Gynaecol.* Aug;24(5):573–4. doi: 10.1080/01443610410001722707.
49. Sassarini J, Lumsden MA, Critchley HO.(2015) Sex hormone replacement in ovarian failure - new treatment concepts. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Jan;29(1):105–14. doi: 10.1016/j.beem.2014.09.010.
50. Woo, I., Zhang, Y., Hui, H., Mor, E.(2019). Resistant Ovary Syndrome Masquerading as Premature Ovarian Insufficiency. *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics*, North America, 8, dec. Available at: <<https://jcgo.org/index.php/jcgo/article/view/575/389>>. Date accessed: 12 Feb. 2025.
51. Chang CL, Chin TH, Hsu YC, Hsueh AJ.(2022) Whole-Ovary Laparoscopic Incisions Improve Hormonal Response and Fertility in Patients with Extremely Poor Ovarian Response. *J Minim Invasive Gynecol.* Jul;29(7):905–914. doi: 10.1016/j.jmig.2022.04.011.

52. Tanaka Y, Hsueh AJ, Kawamura K.(2020) Surgical approaches of drug-free in vitro activation and laparoscopic ovarian resection for the treatment of patients with ovarian infertility. *Fertil Steril.* 114:1355-7. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.029

53. Igboeli, P., El Andaloussi, A., Sheikh, U. & al.(2020). Intraovarian injection of autologous human mesenchymal stem cells increases estrogen production and reduces menopausal symptoms in women with premature ovarian failure: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Reports* 14, 108. doi.org/10.1186/s13256-020-02426-5

54. Chen L, Guo S, Wei C. & al. (2018)Effect of stem cell transplantation of premature ovarian failure in animal models and patients: A meta-analysis and case report. *Exp Ther Med.* May;15(5):4105-4118. doi: 10.3892/etm.2018.5970.

55. Yang M, Lin L, Sha C, Li T. & al. (2020) Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-144-5p improves rat ovarian function after chemotherapy-induced ovarian failure by targeting PTEN. *Lab Invest.* Mar;100(3):342-352. doi: 10.1038/s41374-019-0321-y.

56. Liu S, Wang Y, Yang H. & al.(2024) Pyrroloquinoline quinone promotes human mesenchymal stem cell-derived mitochondria to improve premature ovarian insufficiency in mice through the SIRT1/ATM/p53 pathway. *Stem Cell Res Ther.* Apr 5;15(1):97. doi: 10.1186/s13287-024-03705-4.

57. Lu G, Li HX, Song ZW. & al.(2024) Combination of bone marrow mesenchymal stem cells and moxibustion restores cyclophosphamide-induced premature ovarian insufficiency by improving mitochondrial function and regulating mitophagy. *Stem Cell Res Ther.* Apr 8;15(1):102. doi: 10.1186/s13287-024-03709-0.