

Молекулярно-генетические предикторы овариального ответа в программах экстракорпорального оплодотворения

С.Я. Острина^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3865-8276>, s.ostrina@yandex.ru

О.Ф. Серова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0057-5114>, omo_2012@mail.ru

Е.Б. Рудакова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5387-2804>, doctor_rudakova@mail.ru

Е.А. Федорова², <https://orcid.org/0000-0003-0820-4182>, fea.med@yandex.ru

¹ Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8

² Московский областной перинатальный центр; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д. 12

Резюме

Наиболее эффективным методом лечения бесплодия является экстракорпоральное оплодотворение, ключевым звеном которого является овариальная стимуляция. Овариальный ответ в протоколах ЭКО обладает различной вариабельностью среди пациенток. Ответ яичников зависит от многих факторов, но ни один из этих факторов не обладает достаточной прогностической способностью, в связи с чем до сих пор остается открытым вопрос об индивидуальном овариальном ответе при стимуляции в программах ЭКО, и активно изучается ассоциация ответа яичников с полиморфизмами некоторых генов. Наиболее эффективные программы ЭКО отмечаются среди пациенток молодого репродуктивного возраста. Снижение эффективности программ ЭКО, появление осложнений наблюдается у пациенток в старшем репродуктивном возрасте. Выделены несколько типов овариального ответа: бедный (возможно получить 3 ооцита), нормальный (от 4 до 15 ооцитов), субоптимальный (менее 7 ооцитов) и гиперергический ответ (более 15 ооцитов). Также существует группа пациентов различных возрастных групп с парадоксальным овариальным ответом в стимуляции. Реакция ооцитов на воздействие гормонов может регулироваться в зависимости от экспрессии генов рецепторов. Полиморфизм рецептора ФСГ (FSHR) может объяснить индивидуальную вариабельность ответа яичников на стимуляцию. Генетический скрининг определяется однократно и не зависит от эндогенных и экзогенных факторов, при этом позволяет скорректировать дозу гонадотропинов в протоколах овариальной стимуляции. В данном обзоре представлены современные данные о полиморфизме основных генов, регулирующих овариальный ответ в стимуляции суперовуляции в программах экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, бесплодие, овариальная стимуляция, овариальный ответ, молекулярно-генетические предикторы, FSHR

Для цитирования: Острина СЯ, Серова ОФ, Рудакова ЕБ, Федорова ЕА. Молекулярно-генетические предикторы овариального ответа в программах экстракорпорального оплодотворения. *Медицинский совет.* 2023;17(23):268–273. <https://doi.org/10.21518/ms2023-484>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Molecular and genetic predictors of ovarian response in vitro fertilization programs

Sabina Ya. Ostrina^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3865-8276>, s.ostrina@yandex.ru

Olga F. Serova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0057-5114>, omo_2012@mail.ru

Elena B. Rudakova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5387-2804>, doctor_rudakova@mail.ru

Elena A. Fedorova², <https://orcid.org/0000-0003-0820-4182>, fea.med@yandex.ru

¹ State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia

² Moscow Regional Perinatal Center; 12, Entuziastov Shosse, Balashikha, Moscow Region, 143900, Russia

Abstract

The most effective method of treating infertility is in vitro fertilization, the key element of which is ovarian stimulation. Ovarian response in IVF protocols has varying variability among patients. The ovarian response depends on many factors, but none of these factors has sufficient prognostic ability, and therefore the question of the individual ovarian response during stimulation in IVF programs still remains open, and the association of the ovarian response with polymorphisms of certain genes is being actively studied. The most effective IVF programs are observed among patients of young reproductive age. A decrease in the effectiveness of IVF programs and the appearance of complications is observed in patients of advanced reproductive age. Several types of ovarian response have been identified: poor (it is possible to obtain 3 oocytes),

normal (from 4 to 15 oocytes), suboptimal response (less than 7 oocytes) and hyperergic response (more than 15 oocytes). Also, there is a group of patients of various age groups with a paradoxical ovarian response to stimulation. The response of oocytes to hormones can be regulated depending on the expression of receptor genes. FSH receptor (FSHR) polymorphism may explain interindividual variability in ovarian response to stimulation. Genetic screening is determined once and does not depend on endogenous and exogenous factors, while allowing you to adjust the dose of gonadotropins in ovarian stimulation protocols. This review presents current data on the polymorphism of the main genes that regulate the ovarian response in stimulating superovulation in in vitro fertilization programs.

Keywords: in vitro fertilization, IVF, infertility, ovarian stimulation, ovarian response, molecular genetic predictors, FSHR

For citation: Ostrina SYa, Serova OF, Rudakova EB, Fedorova EA. Molecular and genetic predictors of ovarian response in vitro fertilization programs. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):268–273. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-484>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема бесплодия касается около 17,5% взрослого населения, при этом отсутствуют различия в распространенности бесплодия в разных регионах мира [1]. Наиболее эффективным методом лечения бесплодия является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), а ключевым звеном программ ЭКО – овариальная стимуляция [2].

Овариальный ответ в протоколах ЭКО обладает различной вариабельностью среди пациенток. Выделены несколько типов овариального ответа: бедный (возможно получить 3 ооцита), нормальный (от 4 до 15 ооцитов), субоптимальный (менее 7 ооцитов) и гиперергический ответ (более 15 ооцитов) [3]. При этом ответ яичников зависит от многих факторов, таких как возраст, овариальный резерв, гормональный статус, причина бесплодия, эндогенные и экзогенные факторы [4].

Наиболее эффективные и результативные программы ЭКО отмечаются среди пациенток молодого репродуктивного возраста (до 35 лет). Снижение эффективности программ ЭКО и появление осложнений наблюдается у пациенток в старшем репродуктивном возрасте (более 35 лет). Существует группа пациентов с парадоксальным овариальным ответом в стандартных протоколах ЭКО [5].

Однако ни один из этих факторов не обладает достаточной прогностической способностью [6], в связи с чем до сих пор остается открытым вопрос об индивидуальном овариальном ответе при стимуляции в программах ЭКО, и активно изучается ассоциация ответа яичников с полиморфизмами некоторых генов [4].

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ ГОНАДОТРОПИНОВ

Полиморфизм рецептора ФСГ (FSHR). Полиморфизм генов рецепторов гонадотропинов глубоко изучается с 2011 г. По данным K.L. Parker Gaddis et al., было показано, что реакция ооцитов на воздействие гормонов может регулироваться в зависимости от экспрессии генов рецепторов [7]. По данным С. Alviggi et al., феномен «гипоответа» у пациенток с ожидаемым нормальным ответом на овариальную стимуляцию встречается у 10–15% [8], с другой стороны, возможно развитие гиперергического ответа яичников у пациенток

с ожидаемым оптимальным ответом, при этом существует риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), что объясняется влиянием полиморфизмов генов рецепторов гонадотропинов [9].

Согласно проведенным исследованиям, **полиморфизм рецептора ФСГ (FSHR)** может объяснить индивидуальную вариабельность ответа яичников на стимуляцию. Полученные данные российской группы авторов показывают, что генетический скрининг определяется однократно и не зависит от эндогенных и экзогенных факторов, при этом позволяет скорректировать дозу гонадотропинов в протоколах овариальной стимуляции [10].

По данным S. Altmäe et al., ген **рецептора ФСГ (FSHR)** является наиболее изученным генетическим маркером, имеющим значение в овариальной стимуляции в программах ЭКО [11]. Наиболее изучаемыми являются полиморфизмы *FSHR-29G > A*, *Thr307Ala [rs 6165]* и *Asn680Ser [rs 6166]* [12]. Полиморфизмы *Thr307Ala* и *Asn680Ser* приводят к заменам аминокислот в кодоне 307 аланин (Ala) на треонин (Thr) и кодоне 680 аспарагин (Asn) на серин (Ser). Данные полиморфизмы наследуются вместе и образуют устойчивые блоки сцепления [13].

Большинство клинических исследований направлено на изучение полиморфизма *Asn680Ser* [9]. R.R. Greb et al. показали, что при носительстве аллеля 680Ser снижается активность рецепторов, при этом при носительстве данного полиморфизма в гомозиготном состоянии (*680Ser/Ser*) рецепторы ФСГ (FSHR) оказываются более устойчивыми к действию ФСГ даже при нормальном менструальном цикле [14].

По данным M. Laan et al., было описано, что изоформы рецептора ФСГ (FSHR) отличаются чувствительностью к ФСГ во время стимуляции яичников в программах ЭКО, они способны оказывать влияние на тип овариального ответа, в связи с чем необходимо это учитывать при выборе дозы препарата ФСГ в протоколах стимуляции [15].

Начиная с 2000 г. в ряде исследований четко прослеживается ассоциация полиморфизма рецептора ФСГ (FSHR) с типом овариального ответа в программе ЭКО [9, 16].

По данным исследования R. Boudjena et al., было показано, что женщины, гомозиготные по аллелю G гена рецептора ФСГ (FSHR) *2039 G > A (Ser680Asn)*, имели большее число фолликулов и ооцитов, чем гомозиготы

по аллелю А, что свидетельствует о предикции к гиперергическому ответу яичников в программах ЭКО [17].

По данным крупных метаанализов F.J. Moron и A. Ruiz 2010 г., S. Altmae et al. 2011 г. и A. La-Marca et al. 2013 г., полиморфизм гена рецептора ФСГ можно расценивать как потенциальный предиктор овариального ответа для персонализации подбора протоколов стимуляции суперовуляции [18–20]. При этом полиморфизм гена рецептора ФСГ (FSHR) является важным фактором, позволяющим прогнозировать исход стимуляции функции яичников и персонализировать протоколы ЭКО [4].

Полиморфизмы гена рецептора ЛГ (LHCGR). Лютеинизирующий гормон (ЛГ) вместе с ФСГ стимулирует фолликулогенез, стероидогенез и процессы лютеинизации [4]. ЛГ и ХГЧ связываются с рецептором ЛГ (LHCGR) на поверхности клеток, при этом являются лигандами рецептора ЛГ (LHCGR) и влияют на тека-клетки, обеспечивая поддержание структуры фолликула при его созревании [21].

Полиморфизмы гена рецептора ЛГ (LHCGR) – *18insLeuGln, Asn291Ser, Ser312Asn* ассоциируются с повышением активности данного рецептора [22].

Рецептор ЛГ (LHCGR) играет важную роль в овариальной стимуляции при введении фолликулостимулирующего гормона в протоколе ЭКО. T.J. O'Brien et al. провели исследование и описали, что существует около 300 полиморфизмов рецептора ЛГ (LHCGR), которые влияют на половое созревание и репродуктивную функцию. Рецептор ЛГ (LHCGR) расположен в локусе, отвечающим за ановуляцию, повышенный уровень андрогенов и развитие СГЯ в программах ЭКО. Данное исследование 2013 г. было первым, посвященным изучению связи полиморфизма рецептора ЛГ (LHCGR) [rs4073366] с СГЯ, и является возможным предиктором развития данного осложнения [6].

Полиморфизмы гена рецептора АМГ (AMHR). Как известно, в протоколах ЭКО ответ яичников вариателен. Многочисленные исследования показали, что уровень антимюллерова гормона (АМГ) является одним из маркеров овариального резерва и ответа на стимуляцию в программах ЭКО [23].

По данным первых исследований, проведенных группами авторов в 2009 г. (D.H. Barad et al., C.H. Wu et al.), была показана корреляционная зависимость концентрации АМГ с количеством антральных фолликулов [24, 25].

Экспрессия АМГ начинается в гранулезных клетках первичных фолликулов после их дифференциации из переантральных клеток примордиальных фолликулов. При этом максимальная концентрация АМГ наблюдается в преантральных и малых антральных фолликулах. АМГ не экспрессируется в финальных ФСГ-зависимых стадиях [11, 26, 27]. Изменение экспрессии АМГ играет важную роль в рекрутировании и селекции фолликулов, поскольку при отсутствии АМГ фолликулы более чувствительны к ФСГ [27].

Влияние АМГ опосредовано через рецептор АМГ II типа (AMHR2), который присутствует в гранулезных и тека-клетках [28, 29].

По данным исследования S. Iliodromiti et al., было показано, что уровень АМГ является предиктором

овариального резерва и ответа яичников в овариальной стимуляции [30].

Одна из первых работ по изучению функционирования АМГ была проведена M.E. Kevenaar et al., где была показана зависимость полиморфизмов генов АМГ и рецептора АМГ II типа (AMHR2) с повышенным уровнем эстрадиола в фазах менструального цикла, что является показателем повышенной чувствительности к ФСГ [31, 32].

Однако, S.L. Broer et al. показали, что уровень АМГ отрицательно коррелирует с уровнем эстрадиола в антральных фолликулах и может влиять на стероидогенез в гранулезных клетках [33].

В исследовании C.B. Nesbit et al. были изучены полиморфизмы гена АМГ [rs10407022, rs4807216] и рецептора АМГ II типа (AMHR2) [rs2002555, rs2071558, rs3741664 и rs11170555], в котором не было показано достоверного влияния на исход овариальной стимуляции в программах ЭКО [32].

При этом, по данным C. Cerra et al., были обнаружены и описаны статистически значимые различия в генотипах полиморфизма АМГ у пациенток в группе с высоким и нормальным овариальным ответом. Данные различия приводят к повышению чувствительности к экзогенному ФСГ, что приводит к развитию СГЯ. Были сделаны выводы, что полиморфизм гена АМГ можно считать одним из факторов развития СГЯ [34].

Полиморфизмы гена рецепторов эстрогенов (ESR). В 1978 г. было доказано, что эстрогены увеличивают влияние ФСГ на клетки гранулезы посредством усиления пролиферации и экспрессии рецепторов ФСГ (FSHR). В связи с хорошей изученностью влияния эстрогенов на фолликулогенез предполагается, что рецепторы эстрогенов (ESR) можно рассматривать как маркеры овариального ответа. Определены два типа рецепторов эстрогенов (ESR), которые кодируются двумя генами *ESR1* и *ESR2* [11].

По данным D. Paskulin et al., изменчивость генов рецепторов эстрогенов (ESR) может быть предиктором некоторых форм бесплодия, также описано влияние данных рецепторов на исход овариальной стимуляции в программах ЭКО [35].

Первая исследовательская работа по изучению полиморфизма гена рецептора эстрогенов *ESR1* была проведена в 1997 г. Было описано, что ген рецептора эстрогенов *ESR1* высоко полиморфен и содержит около 2 200 однонуклеотидных полиморфизмов (*SNPs*), а в гене рецептора эстрогенов *ESR2* – 720 *SNPs* [11].

По данным D. Loutradis et al., было описано влияние полиморфизма генов рецепторов эстрогенов (ESR) на репродуктивную функцию и показано влияние первого типа рецептора эстрогенов (*ESR1*) на исходы программ ЭКО [36]. При этом была доказана ассоциация рецептора эстрогена *ESR1* с предрасположенностью к эндометриозу [35].

О. Auvaz et al. показали, что предикторами высокого риска развития преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) являются динуклеотидные повторы в промоторной зоне гена рецептора эстрогена *ESR1* [37].

В ряде исследований была описана связь генотипа Т/Т рецептора эстрогена *ESR1* и низкой частотой наступления беременности в программах ЭКО [38]. Однако в последующих исследованиях ряд других авторов данной связи не обнаружили [37, 39].

При носительстве генотипа С/С рецептора эстрогенов 1-го типа (*ESR1*) было отмечено большее количество созревающих фолликулов, после пункции – больше зрелых ооцитов и получение качественных эмбрионов [37].

По данным S. Altmäe et al., описано влияние полиморфизма рецептора эстрогенов *ESR1* на течение беременности, а не на частоту наступления беременности в крио-протоколах. Также было доказано, что при генотипе С/С рецептора эстрогенов *ESR1* в ходе трансвагинальной пункции фолликулов достоверно получено на 5 фолликулов больше. Таким пациенткам были рекомендованы более низкие дозы рекомбинантного ФСГ (рФСГ) в программах ЭКО [11].

R. Boudjenah et al. описали, что при носительстве гомозиготного аллеля G рецептора эстрогена *ESR2* при

трансвагинальной пункции фолликулов получают достоверно большее число зрелых ооцитов в отличие от носительства аллеля А рецептора эстрогена *ESR2*. Также было определено, что пациентам – носителям гомозиготного аллеля А рецептора эстрогена 2-го типа (*ESR2*) требуются большие дозы препарата рФСГ в программах ЭКО [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как можно видеть из представленного обзора литературы, многочисленные исследования изучения молекулярно-генетических предикторов овариального ответа дают противоречивые результаты. Необходимо дальнейшее глубокое изучение данной проблемы. Поиск оптимального предиктора ответа яичников в программах ЭКО остается наиболее актуальным и открытым вопросом.

Поступила / Received 02.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 17.11.2023
Принята в печать / Accepted 17.11.2023

Список литературы / References

- Cox CM, Thoma ME, Tchangalova N, Mburu G, Bornstein MJ, Johnson CL, Kiarie J. Infertility prevalence and the methods of estimation from 1990 to 2021: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(4):hoac051. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac051>.
- Vermey BG, Chua SJ, Zafarmand MH, Wang R, Longobardi S, Cottell E et al. Is there an association between oocyte number and embryo quality? A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(5):751–763. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.06.013>.
- Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatz B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616–1624. <https://doi.org/10.1093/humrep/der092>.
- Калинина ЕА, Донников АЕ, Владимирова ИВ. Молекулярно-генетические предикторы овариального ответа, качества ооцитов и эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2015;(3): 21–25. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Molekulyarno-geneticheskie-prediktory-ovarialnogo-otveta-kachestva-oocitov-i-embrionov-v-programmah-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii.html>.
- Калинина ЕА, Донников АЕ, Владимирова ИВ. Молекулярно-генетические предикторы овариального ответа, качества ооцитов и эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2015;(3):21–25. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Molekulyarno-geneticheskie-prediktory-ovarialnogo-otveta-kachestva-oocitov-i-embrionov-v-programmah-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologii.html>.
- Рудакова ЕБ, Стрижова ТВ, Федорова ЕА, Замаховская ЛЮ. Возможности улучшения результативности программ экстракорпорального оплодотворения у «трудных» пациенток. *Лечащий врач*. 2019;(12):14–19. Режим доступа: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/245>.
- Rudakova EB, Strizhova TV, Fedorova EA, Zamakhovskaya LYU. Possibilities for improving the effectiveness of IVF programs in «difficult» patients. *Lechaschi Vrach*. 2019;(12):14–19. (In Russ.) Available at: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/245>.
- O'Brien TJ, Kalmin MM, Harralson AF, Clark AM, Gindoff I, Simmens SJ et al. Association between the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor (*LHCGR*) rs4073366 polymorphism and ovarian hyperstimulation syndrome during controlled ovarian hyperstimulation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:71. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-71>.
- Parker Gaddis KL, Dikmen S, Null DJ, Cole JB, Hansen PJ. Evaluation of genetic components in traits related to superovulation, in vitro fertilization, and embryo transfer in Holstein cattle. *J Dairy Sci*. 2017;100(4):2877–2891. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11907>.
- Alviggi C, Conforti A, Santi D, Esteves SC, Andersen CY, Humaidan P et al. Clinical relevance of genetic variants of gonadotrophins and their receptors in controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2018;24(5):599–614. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy019>.
- Yao Y, Ma CH, Tang HL, Hu YF. Influence of follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) Ser680Asn polymorphism on ovarian function and in-vitro fertilization outcome: a meta-analysis. *Mol Genet Metab*. 2011;103(4):388–393. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.04.005>.
- Владимирова ИВ, Донников АЕ, Баранова ЕЕ, Калинина ЕА. Анализ полиморфизма гена рецептора фолликулостимулирующего гормона для прогноза исхода программы экстракорпорального оплодотворения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014;(9):135.
- Владимирова ИВ, Донников АЕ, Баранова ЕЕ, Калинина ЕА. Analysis of the polymorphism of the follicle-stimulating hormone receptor gene for predicting the outcome of an in vitro fertilization program. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2014;(9):135. (In Russ.)
- Altmäe S, Hovatta O, Stavreus-Evers A, Salumets A. Genetic predictors of controlled ovarian hyperstimulation: where do we stand today? *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):813–828. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr034>.
- Desai SS, Achrekar SK, Paranjape SR, Desai SK, Mangoli VS, Mahale SD. Association of allelic combinations of FSHR gene polymorphisms with ovarian response. *Reprod Biomed Online*. 2013;27(4): 400–406. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.07.007>.
- Falconer H, Andersson E, Aanesen A, Fried G. Follicle-stimulating hormone receptor polymorphisms in a population of infertile women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(8):806–811. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00736.x>.
- Greb RR, Behre HM, Simoni M. Pharmacogenetics in ovarian stimulation – current concepts and future options. *Reprod Biomed Online*. 2005;11(5):589–600. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61167-4](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61167-4).
- Laan M, Grigoroza M, Huhtaniemi IT. Pharmacogenetics of follicle-stimulating hormone action. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(3):220–227. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283534b11>.
- Perez Mayorga M, Gromoll J, Behre HM, Gassner C, Nieschlag E, Simoni M. Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3365–3369. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.9.6789>.
- Boudjenah R, Molina-Gomes D, Torre A, Bergere M, Bailly M, Boitrelle F et al. Genetic polymorphisms influence the ovarian response to rFSH stimulation in patients undergoing in vitro fertilization programs with ICSI. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e38700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038700>.
- Morón FJ, Ruiz A. Pharmacogenetics of controlled ovarian hyperstimulation: time to corroborate the clinical utility of FSH receptor genetic markers. *Pharmacogenomics*. 2010;11(11):1613–1618. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.156>.

19. Altmäe S, Hovatta O, Stavreus-Evers A, Salumets A. Genetic predictors of controlled ovarian hyperstimulation: where do we stand today? *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):813–828. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr034>.
20. La Marca A, Sighinolfi G, Argento C, Grisendi V, Casarini L, Volpe A, Simoni M. Polymorphisms in gonadotropin and gonadotropin receptor genes as markers of ovarian reserve and response in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2013;99(4):970–978. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.086>.
21. Altmäe S, Hovatta O, Stavreus-Evers A, Salumets A. Genetic predictors of controlled ovarian hyperstimulation: where do we stand today? *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):813–828. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr034>.
22. Simoni M, Tüttelmann F, Michel C, Böckenfeld Y, Nieschlag E, Gromoll J. Polymorphisms of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor gene: association with maldescended testes and male infertility. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(3):193–200. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3282f4e98c>.
23. Lan VTN, Linh NK, Tuong HM, Wong PC, Howles CM. Anti-Müllerian hormone versus antral follicle count for defining the starting dose of FSH. *Rep Biomed Online*. 2013;27(4):390–399. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.07.008>.
24. Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Comparing anti-Müllerian hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) as predictors of ovarian function. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1553–1555. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.069>.
25. Wu CH, Chen YC, Wu HH, Yang JG, Chang YI, Tsai HD. Serum anti-Müllerian hormone predicts ovarian response and cycle outcome in IVF patients. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(7):383–389. <https://doi.org/10.1007/s10815-009-9332-8>.
26. Барегамян АГ, Барсегян АА, Бегларян ГА. Состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков. *Акушерство и гинекология*. 2021;8(8):166–174. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.166-174>.
Baregamyan AG, Barsheghyan AA, Beglaryan GA. The state of reproductive health of adolescent girls. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;8(8):166–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.166-174>.
27. Saglam F, Onal ED, Ersoy R, Koca C, Ergin M, Erel O, Cakir B. Anti-Müllerian hormone as a marker of premature ovarian aging in autoimmune thyroid disease. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(2):165–168. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.973391>.
28. Молотков АС, Ярмолинская МИ. Значение антимюллерова гормона при наружном генитальном эндометриозе. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021;15(2):182–188. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.164>.
Molotkov AS, Yarmolinskaya MI. A role of anti-Müllerian hormone in external genital endometriosis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(2):182–188. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.164>.
29. Hanevik HI, Hilmarsen HT, Skjelbred CF, Tanbo T, Kahn JA. Single nucleotide polymorphisms in the anti-Müllerian hormone signalling pathway do not determine high or low response to ovarian stimulation. *Rep Biomed Online*. 2010;21(5):616–623. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.05.021>.
30. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, Anderson RA, Nelson SM. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):560–570. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu003>.
31. Kevenaar ME, Themmen AP, Laven JS, Sonntag B, Fong SL, Uitterlinden AG, et al. Anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone type II receptor polymorphisms are associated with follicular phase estradiol levels in normo-ovulatory women. *Hum Reprod*. 2007;22(6):1547–1554. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem036>.
32. Nesbit CB, Huang J, Singh B, Maher JY, Pastore LM, Segars J. New perspectives on the genetic causes of diminished ovarian reserve and opportunities for genetic screening: systematic review and meta-analysis. *F&S Reviews*. 2020;1(1):1–15. <https://doi.org/10.1016/j.xfnr.2020.06.001>.
33. Broer SL, Dölleman M, van Disseldorp J, Broeze KA, Opmeer BC, Bossuyt PM, et al. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;100(2):420–429. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.024>.
34. Cerra C, Newman WG, Tohlob D, Byers H, Horne G, Roberts SA, Mohiyiddeen L. AMH type II receptor and AMH gene polymorphisms are not associated with ovarian reserve, response, or outcomes in ovarian stimulation. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(8):1085–1091. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0711-7>.
35. Paskulin DD, Cunha-Filho JS, Paskulin LD, Souza CA, Ashton-Prolla P. ESR1 rs9340799 is associated with endometriosis-related infertility and in vitro fertilization failure. *Dis Markers*. 2013;35(6):907–913. <https://doi.org/10.1155/2013/796290>.
36. Loutradis D, Theofanakis C, Anagnostou E, Mavrogianni D, Partsinevelos GA. Genetic profile of SNP(s) and ovulation induction. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(3):417–425. <https://doi.org/10.2174/138920112799361954>.
37. Ayvaz OU, Ekmekçi A, Baltaci V, Onen HI, Unsal E. Evaluation of in vitro fertilization parameters and estrogen receptor alpha gene polymorphisms for women with unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(9-10):503–510. <https://doi.org/10.1007/s10815-009-9354-2>.
38. Anagnostou E, Mavrogianni D, Theofanakis C, Drakakis P, Bletsas R, Demirel A, et al. ESR1, ESR2 and FSH receptor gene polymorphisms in combination: a useful genetic tool for the prediction of poor responders. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(3):426–434. <https://doi.org/10.2174/138920112799361891>.
39. Choi YS, Kim SH, Ku SY, Jee BC, Suh CS, Choi YM, et al. Efficacy of ER-alpha polymorphisms and the intrafollicular IGF system for predicting pregnancy in IVF-ET patients. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;67(2):73–80. <https://doi.org/10.1159/000162104>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Я. Острина, О.Ф. Серова

Написание текста – С.Я. Острина

Обзор литературы – С.Я. Острина

Редактирование – Е.Б. Рудаков, Е.А. Федорова

Утверждение окончательного варианта статьи – О.Ф. Серова

Contribution of authors:

Concept of the article – Sabina Ya. Ostrina, Olga F. Serova

Text development – Sabina Ya. Ostrina

Literature review – Sabina Ya. Ostrina

Editing – Elena B. Rudakova, Elena A. Fedorova

Approval of the final version of the article – Olga F. Serova

Информация об авторах:

Острина Сабина Ярославовна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8; врач – акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Московский областной перинатальный центр; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д. 12; s.ostrina@yandex.ru

Серова Ольга Федоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8; главный врач, Московский областной перинатальный центр; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д. 12; omo_2012@mail.ru

Рудакова Елена Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8; научный консультант отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Московский областной перинатальный центр; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д. 12; doctor_rudakova@mail.ru

Федорова Елена Алексеевна, врач – акушер-гинеколог, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, Московский областной перинатальный центр; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д. 12; fea.med@yandex.ru

Information about the authors:

Sabina Ya. Ostrina, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia; Obstetrician-Gynecologist of the Department of Assisted Reproductive Technologies Moscow Regional Perinatal Center; 12, Entuziastov Shosse, Balashikha, Moscow Region, 143900, Russia; s.ostrina@yandex.ru

Olga F. Serova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Regional Perinatal Center; 12, Entuziastov Shosse, Balashikha, Moscow Region, 143900, Russia; omo_2012@mail.ru

Elena B. Rudakova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia; Scientific consultant of the Department of Assisted Reproductive Technologies, Moscow Regional Perinatal Center; 12, Entuziastov Shosse, Balashikha, Moscow Region, 143900, Russia; doctor_rudakova@mail.ru

Elena A. Fedorova, Obstetrician-Gynecologist, Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies, Moscow Regional Perinatal Center; 12, Entuziastov Shosse, Balashikha, Moscow Region, 143900, Russia; fea.med@yandex.ru