

Синдром гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий в Республике Башкортостан

А.Т. Сугурова*, И.Р. Миннихметов, А.А. Тюрина,
Р.И. Хусаинова, А.Г. Ящук

Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

Реферат

Актуальность. Синдром гиперстимуляции яичников — осложнение, приводящее к смертельным исходам, этиология которого неизвестна. В связи с ростом частоты данного осложнения необходимо идентифицировать прогностически значимые маркёры, позволяющие выявить риск его развития.

Цель. Провести анализ частоты синдрома гиперстимуляции яичников и поиск ассоциации генов дифференциального фактора роста 9, рецептора лютеинизирующего гормона/хориогонадотропина, рецептора фолликулостимулирующего гормона с различным ответом на стимуляцию овуляции.

Материал и методы исследования. Проведено ретроспективное одноцентровое когортное исследование частоты и клинических параметров раннего синдрома гиперстимуляции яичников у 147 пациенток, средний возраст составил 36,5 [33–38] года, проходивших программу экстракорпорального оплодотворения в период 2006–2021 гг. в отделении вспомогательных репродуктивных технологий Республиканского медико-генетического центра г. Уфы. Изучение полиморфных локусов генов дифференциального фактора роста 9, рецептора лютеинизирующего гормона/хориогонадотропина, рецептора фолликулостимулирующего гормона проводили с использованием технологии TaqMan и полимеразной цепной реакции в реальном времени. Дезоксирибонуклеиновая кислота выделялась из образцов периферической крови. Статистический анализ выполнен с применением критериев Краскела–Уоллиса, медианного теста, критерия χ^2 Пирсона, использовали пакет программ Statistica 12.

Результаты. Проведено 7577 процедур вспомогательных репродуктивных технологий. Зарегистрировано 147 (2,3%) случаев синдрома гиперстимуляции яичников, 53 (0,8%) случая средней и тяжёлой степени, 84 (1,3%) случая лёгкой степени. Генотип *СТ полиморфного локуса rs254286 гена дифференциального фактора роста 9 ассоциировался с бедным ответом яичников — 15 (0,75); ($\chi^2=4,00$; $p=0,02$; отношение шансов 3,4; 95% доверительный интервал 1,13–10,27). Распределение частот аллелей и генотипов остальных изученных генов статистически значимо не различалось во всех исследованных группах.

Вывод. Частота синдрома гиперстимуляции яичников в Республике Башкортостан составила 2,3%; генотип *СТ полиморфного локуса rs254286 гена дифференциального фактора роста 9, а также уровень антимюллера гормона могут служить маркёрами бедного ответа и гиперстимуляции яичников на стимуляцию овуляции.

Ключевые слова: синдром гиперстимуляции яичников, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение.

Для цитирования: Сугурова А.Т., Миннихметов И.Р., Тюрина А.А., Хусаинова Р.И., Ящук А.Г. Синдром гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий в Республике Башкортостан. *Казанский мед. ж.* 2022;103(5):761–772. DOI: 10.17816/KMJ2022-761.

*Для переписки: alf84@bk.ru

Поступила 12.04.2022; принята в печать 29.06.2022;

опубликована: 14.10.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: alf84@bk.ru

Submitted 12.04.2022; accepted 29.06.2022;

published: 14.10.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-761

Ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology programs in the Republic of Bashkortostan

A.T. Sugurova*, I.R. Minniakhmetov, A.A. Tyurina, R.I. Khusainova, A.G. Yashchuk
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Background. Ovarian hyperstimulation syndrome is a fatal complication of unknown etiology. In connection with the increase in the frequency of this complication, it is necessary to identify prognostically significant markers to discover the risk of its development.

Aim. To analyze the frequency of ovarian hyperstimulation syndrome and search for the association of genes for differential growth factor 9, luteinizing hormone/horiogonadotropin receptor, and follicle-stimulating hormone receptor with different responses to ovulation stimulation.

Material and methods. A retrospective single-center cohort study of the frequency and clinical parameters of early ovarian hyperstimulation syndrome was carried out in 147 patients, the average age was 36.5 [33–38] years, who underwent an in vitro fertilization program in the period 2006–2021 in the Department of Assisted Reproductive Technologies of the Republican Medical Genetic Center in Ufa. The study of polymorphic loci of the genes for differential growth factor 9, luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor, and follicle-stimulating hormone receptor was performed using TaqMan technology and real-time polymerase chain reaction. Deoxyribonucleic acid was isolated from peripheral blood samples. Statistical analysis was performed using the Kruskal–Wallis criteria, median test, Pearson's χ^2 test, using the Statistica 12 software package.

Results. 7577 procedures of assisted reproductive technologies were performed. 147 (2.3%) cases of ovarian hyperstimulation syndrome were registered, 53 (0.8%) cases of moderate and severe degree, 84 (1.3%) cases of mild degree. The *CT genotype of the rs254286 polymorphic locus of the differential growth factor 9 gene was associated with a poor ovarian response 15 (0.75); ($\chi^2=4.00$; $p=0.02$; odds ratio 3.4; 95% confidence interval 1.13–10.27). The distribution of allele and genotype frequencies of the other studied genes did not differ statistically significantly in all the studied groups.

Conclusion. The frequency of ovarian hyperstimulation syndrome in the Republic of Bashkortostan was 2.3%; the *CT genotype of the rs254286 polymorphic locus of the differential growth factor 9 gene, as well as the level of anti-Müllerian hormone, can serve as markers of a poor response and ovarian hyperstimulation to ovulation stimulation.

Keywords: ovarian hyperstimulation syndrome, assisted reproductive technologies, *in vitro* fertilization.

For citation: Sugurova AT, Minniakhmetov IR, Tyurina AA, Khusainova RI, Yashchuk AG. Ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology programs in the Republic of Bashkortostan. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(5):761–772. DOI: 10.17816/KMJ2022-761.

Список сокращений

АМГ — антимюллеров гормон; ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; СГЯ — синдром гиперстимуляции яичников; СПКЯ — синдром поликистозных яичников; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение.

Актуальность

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) — осложнение экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), которое не только сопровождается нарушением общего состояния женщины, но и может привести к смертельному исходу [1]. СГЯ — потенциально опасное для жизни женщины состояние. Кроме того, СГЯ снижает вероятность наступления беременности и может стать причиной увеличения яичников в размерах, асцита, плеврального выпота, олигурии, гемоконцентрации и тромбоэмболических осложнений при протекании в тяжёлой форме [2].

По данным Российской ассоциации репродукции человека за 2019 г. данное осложнение

встретилось в 0,2% циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [3]. Различают СГЯ лёгкой, средней, тяжёлой и критической степени. СГЯ лёгкой степени протекает, как правило, без нарушения общего состояния женщины. Умеренные клинические проявления СГЯ включают вздутие живота, тошноту и рвоту, плохой аппетит. В общей сложности 1,9% пациенток госпитализируют из-за тяжёлых проявлений, таких как гепаторенальная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, кровотечение в результате разрыва яичников и тромбоэмболические осложнения [4]. Тяжёлые и критические случаи СГЯ могут закончиться летальным исходом [5].

Опубликованы данные о том, что среди женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в программах ВРТ 75% пациенток имели нормальный ответ яичников на контролируемую овариальную стимуляцию, а у 24% развился СГЯ [6]. Получение 15 ооцитов и более в программах ЭКО значительно повышает риск СГЯ без увеличения частоты живорождения [7]. В связи с этим следует применять менее агрессивные протоколы стимуляции, особенно у пациенток с ожидаемым нестандартным ответом на гормональную стимуляцию, тем более с СПКЯ [8].

СГЯ лёгкой степени можно лечить в амбулаторных условиях, при диагностике тяжёлых/критических случаев необходима госпитализация в стационар.

Существуют данные о профилактике СГЯ с использованием кломифена при контролируемой стимуляции яичников в циклах ВРТ, антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) после трансвагинальной пункции яичников, а также применением плазмозаместителей при введении триггера овуляции или во время трансвагинальной пункции яичников [9]. Агонисты дофамина, вероятно, снижают частоту средней или тяжёлой степени СГЯ, однако нет уверенности в их влиянии на нежелательные явления и исходы беременности (живорождение, клиническая беременность, выкидыш) [10].

В последнее десятилетие замена триггера хорионического гонадотропина человека на агонист ГнРГ снизила частоту СГЯ, но не устранила его полностью [11]. Применение протокола с антагонистом ГнРГ и агонистом ГнРГ в качестве триггера служит хорошей альтернативой, когда существует высокий риск развития СГЯ [12]. Есть данные о том, что 3-дневная терапия антагонистом ГнРГ, начинающаяся после извлечения ооцитов, с отменой переноса эмбрионов и их замораживанием может быть оправданной тактикой лечения для женщин, находящихся в группе высокого риска СГЯ [13].

Не вызывает сомнений вклад генетических факторов в формирование овариального ответа на стимуляцию гормонами в циклах ЭКО [14]. В литературе встречается описание полиморфных вариантов генов, предрасполагающих к СГЯ (например, *FSHR*, *LHR*, *CYP11A*, *AMH*, *VEGFR2*) [15]. Кроме того, есть работы, где показано, что уровень антимюллерова гормона (АМГ) используют как предиктор СГЯ [16].

Тем не менее, остаётся много нерешённых вопросов по профилактике и лечению СГЯ, и необходимы дальнейшие исследования по

выявлению биомаркёров, в том числе генетических, для прогнозирования развития СГЯ и проведения активных профилактических и своевременных лечебных мероприятий [13].

Цель

Цель исследования — анализ частоты СГЯ при процедурах ЭКО в Республике Башкортостан и оценка тяжести течения и эффективности лечения данной категории осложнений при процедурах ВРТ, а также поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов дифференциального фактора роста 9 (*GDF9*), рецептора лютеинизирующего гормона/хориогонадотропина (*LHCGR*), рецептора фолликулостимулирующего гормона (*FSHR*) с различным ответом на стимуляцию овуляции.

Материал и методы исследования

Выполнено ретроспективное одноцентровое когортное исследование частоты и клинических параметров раннего СГЯ за 2006–2021 гг. у 147 женщин, прошедших процедуру ЭКО в отделении ВРТ ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр». Проведено изучение полиморфных локусов генов *LHCGR*, *FSHR*, *GDF9* с использованием технологии TaqMan и полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе CFX96 (Bio-Rad, США). Образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты были выделены с применением наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия) из периферической крови.

Статистическая обработка данных осуществлена с помощью программ Microsoft Office Excel, Statistica 12. Использовали непараметрические статистические методы сравнения множественных независимых выборок (критерий Краскела–Уоллиса, медианный тест), критерий χ^2 Пирсона.

Исследование одобрено комиссией локального этического комитета ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №9 от 05.12.2018).

Результаты

За период с 2006 по 2021 г. было обследовано 76 695 семейных пар с бесплодием, проведено 7577 процедур ВРТ (7,47%), среди которых 5364 (85,19%) случая ЭКО без интрацитоплазматической инъекции сперматозоида и 1010 (14,81%) случаев ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида. Беременность наступила у 2489 (32,8%) женщин, из них у 2140 — после ЭКО (85,9%), у 349 — после ин-

Таблица 1. Средние значения уровней гормонов у обследованных женщин, Ме (Q_{25} – Q_{75})

Выборки	АМГ, нг/мл	ФСГ, мМЕ/мл	ЛГ, мМЕ/мл	Эстрадиол, пг/мл	Прогестерон, нмоль/л
Гиперстимуляция	12,7 (4–21,4)*	6,05 (5,2–7,2)*	6,2 (4,4–10,4)	56 (36,3–115)	6,28 (1,29–26,7)
Бедный ответ	1,1 (0,6–3,02)	8,56 (7,3–9,5)	4,6 (3,44–5,5)	63,35 (42,8–154)	8,24 (5,6–11,84)
Нормальный ответ	2,1 (1,3–3,5)	7,4 (5,7–8,7)	5 (3,47–9,2)	75,5 (39,95–142)	11,2 (5–17,78)
Тест Краскела–Уоллиса	H=31,4; p≤0,0001	H=9,4; p=0,009	H=1,99; p=0,9049	H=1,71; p=0,4251	H=0,657; p=0,7200
Медианный тест	$\chi^2=17,07$; df=2; p=0,0002	$\chi^2=8,3$; df=2; p=0,0157	$\chi^2=0,34$; df=2; p=0,8428	$\chi^2=2,94$; df=2; p=0,2300	$\chi^2=0,476$; df=2; p=0,7881

Примечание: *статистически значимые отличия от показателей при нормальном ответе на стимуляцию овуляции; АМГ — антимюллеров гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон.

трацитоплазматической инъекции сперматозоида (14%).

Выявлены 147 женщин с СГЯ (общее количество фолликулов в день триггера ≥ 15 в сочетании с клиническими и лабораторными изменениями [17]), что составило 2,3%; случаи, потребовавшие госпитализации, составили 53 (0,8%). Наши данные сопоставимы с показателями Российской ассоциации репродукции человека, по данным которой частота СГЯ, потребовавшая госпитализации, в среднем по России в 2019 г. составила 359 (0,2%) случаев, в 2018 г. — 407 (0,3%) случаев [18, 19]. В мире, по данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, в 2016 и 2017 г. частота таких случаев была схожей с данными Российской ассоциации репродукции человека — 0,2% [20].

СГЯ тяжёлой степени (клинический асцит, гидроторакс, артериальная гипотензия, ортостатическая олигурия, размер яичников >12 см) диагностирован в 5 (9,4%) случаях, СГЯ средней степени тяжести (умеренная боль в животе, тошнота, рвота, асцит по данным ультразвукового исследования, яичники размером 8–12 см) — в 48 (90,6%). В остальных случаях определялся СГЯ лёгкой степени, который сопровождался вздутием живота и незначительным болевым синдромом. При лёгком течении не всегда выставляют диагноз СГЯ, что затрудняет оценку частоты заболевания, поэтому в рамках настоящей работы оценивали частоту случаев среднего и тяжёлого течения, что может искажать распространённость СГЯ по сравнению с данными других авторов. Частота тяжёлых случаев СГЯ варьировала от 0,4 до 2,4%. С 2014 г. отмечено снижение количества случаев СГЯ, которые требовали госпитализации пациенток.

Нами проведён поиск корреляций между уровнем гормонов обследованных пациенток и ответом яичников на стимуляцию овуляции в протоколах ЭКО. Получены статистически

значимые отличия уровня гормонов в группе пациенток с гиперстимуляцией яичников. Уровень АМГ в данной группе оказался выше по сравнению с пациентками, у которых в результате стимуляции овуляции получено менее 15 фолликулов ($H=31,4$; $p=0,00001$; табл. 1).

Уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в данной группе пациенток был ниже по сравнению с пациентками с бедным и нормальным ответом яичников на стимуляцию овуляции ($H=9,4$; $p=0,009$; см. табл. 1). При сравнении уровня других исследованных гормонов статистически значимых различий между обследованными группами не выявлено.

Нами были проанализированы клинические, гормональные, морфометрические характеристики у пациенток в программах ВРТ.

В группу с бедным ответом на стимуляцию овуляции вошли пациентки в возрасте от 32 до 46 лет (Ме=41 год) ростом от 151 до 170 см (Ме=161 см). Масса тела пациенток составляла от 41,9 до 84 кг (Ме=59,5 кг), индекс массы тела — от 16 до 31 кг/м² (Ме=23,25 кг/м²). Стаж бесплодия в данной группе составлял от 1 до 21 года (Ме=8 лет). В результате стимуляции овуляции было получено от 1 до 4 фолликулов (Ме=3,5). При лабораторном исследовании крови пациенток выявлены следующие уровни гормонов: ФСГ от 5,89 до 12,6 мМЕ/мл; лютеинизирующий гормон (ЛГ) от 2,9 до 11,43 мМЕ/мл; эстрадиол от 0,3 до 226 пг/мл; прогестерон от 2,2 до 27,4 нг/мл; АМГ от 0,42 до 3,17 пмоль/л; пролактин от 10,9 до 474 мЕД/л; общий тестостерон от 0,25 до 5,8 нмоль/л; тиреотропный гормон от 0,28 до 3,7 мЕД/л.

Возраст пациенток группы с нормальным ответом на стимуляцию овуляции варьировал от 25 до 44 лет (Ме=35 лет), рост составил от 149 до 176 см (Ме=161 см), масса тела — от 43 до 97 кг (Ме=65 кг), индекс массы тела — от 20 до 36 кг/м² (Ме=27 кг/м²). Стаж бесплодия составил в данной группе от 1 до 23 лет (Ме=6 лет). В результате стимуляции овуляции

было получено от 5 до 15 фолликулов ($Me=8,5$). При лабораторном исследовании крови пациенток выявлены следующие уровни гормонов: ФСГ от 0,1 до 15,38 мМЕ/мл, ЛГ от 0,6 до 43,7 мМЕ/мл, эстрадиол от 0,24 до 362 пг/мл, прогестерон от 0,3 до 68,13 нг/мл, АМГ от 0,33 до 30 пмоль/л, пролактин от 3,6 до 477,5 мЕД/л, общий тестостерон от 0,15 до 3,1 нмоль/л, тиреотропный гормон от 0,6 до 3,8 мЕД/л.

В группу пациенток с гиперстимуляцией яичников вошли женщины в возрасте от 30 до 42 лет ($Me=36,5$ года) ростом от 153 до 165 см ($Me=156,5$ см). Масса тела обследованных пациенток составляла от 43 до 80 кг ($Me=63,5$ кг), индекс массы тела — от 16,5 до 31,6 кг/м² ($Me=28$ кг/м²). В данной группе стаж бесплодия составил от 1 до 13 лет ($Me=5$ лет). При стимуляции овуляции было получено от 16 до 25 фолликулов ($Me=19$). При лабораторном исследовании крови пациенток выявлены следующие уровни гормонов: ФСГ от 2,8 до 9,9 мМЕ/мл, ЛГ от 2,0 до 20,3 мМЕ/мл, эстрадиол от 0,24 до 228 пг/мл, прогестерон от 0,29 до 46,57 нг/мл, АМГ от 2,12 до 20 пмоль/л, пролактин от 8,9 до 479,0 мЕД/л, общий тестостерон от 0,34 до 9,96 нмоль/л, тиреотропный гормон от 0,47 до 2,8 мЕД/л.

При сравнении пациенток трёх групп выявлены различия по уровню ФСГ, отмечено снижение уровня данного гормона в группах с нормальным ответом на стимуляцию овуляции и гиперстимуляцией яичников. Также выявлены статистически значимые различия по уровню АМГ: в группе пациенток с гиперстимуляцией яичников его уровень оказался выше, чем в группах с бедным и нормальным ответом на стимуляцию овуляции (см. рис. 1). По другим критериям сравнения статистически значимых различий между группами выявлено не было (см. табл. 2).

Анализ клинических характеристик пациенток со средней и тяжёлой степенью СГЯ выявил ряд общих закономерностей. Пациентки, у которых СГЯ протекал в тяжёлой форме, имели избыток массы тела в 3 случаях, в 2 случаях у женщин было ожирение 1-й степени (индекс массы тела составил 31 кг/м²). Все пациентки находились под наблюдением с диагнозом СПКЯ, имели стаж бесплодия от 4 до 8 лет.

По данным лабораторного исследования перед началом протокола стимуляции отмечено повышение содержания ЛГ по сравнению с ФСГ, уровень ФСГ колебался в пределах 4,15–7,02 мМЕ/мл, ЛГ — 4–11,3 мМЕ/мл, эстрадиола — 35–59 пг/мл, АМГ — 4–21,4 нг/мл. У этих женщин был использован протокол с антагонистами ГнРГ.

Контролируемую овариальную стимуляцию проводили рекомбинантным ФСГ: среднесуточная доза 125–175 МЕ, среднекурсовая доза 900–1500 МЕ. Триггером овуляции в 3 случаях был агонист ГнРГ (трипторелин 0,2 мг/мл), в 2 остальных случаях — гонадотропин хорионический 10 000 МЕ.

В 1 случае было получено 50 ооцитов, отменён перенос эмбрионов, проведена витрификация 1 эмбриона на 5-е сутки, остальные эмбрионы не подлежали заморозке ввиду низкого качества. Данная пациентка была госпитализирована в стационар с диагнозом СГЯ средней степени тяжести (геморрагический асцит и серозный перитонит). По выходу из этого состояния был проведён криоперенос, получена беременность, подтверждённая ультразвуковым исследованием.

4 пациентки были госпитализированы в отделение реанимации с диагнозом СГЯ тяжёлой степени, из них 2 пациенткам был проведён перенос эмбрионов, диагностированы беременности. В 1 случае беременность замерла на сроке 9 нед, в 1 случае проведено прерывание многоплодной беременности (двойня) по медицинским показаниям. Данные были зарегистрированы в 2007 г. В 2 других случаях перенос эмбрионов не проводили, пациентки были выписаны из отделения реанимации в удовлетворительном состоянии.

Остальные 48 пациенток находились под наблюдением с СГЯ средней степени тяжести в отделении гинекологии. Всем был назначен протокол с антагонистом ГнРГ и заменой триггера овуляции на агонист ГнРГ (трипторелин 0,2 мг/мл), получено от 15 до 31 ооцита. Во всех случаях был отменён перенос эмбрионов, проведена витрификация полученных эмбрионов. 9 пациенток имели индекс массы тела до 25 кг/м², у 5 женщин выявлен избыток массы тела (индекс массы тела 25–29 кг/м²), остальные имели индекс массы тела более 30 кг/м². Уровни гормонов на момент взятия в протокол ЭКО: ФСГ колебался от 2,8 до 11,9 мМЕ/мл, ЛГ — в пределах 1,28–12,2 мМЕ/мл, АМГ — 10,67–19,1 нг/мл. В дальнейшем применяли протоколы криопереноса, роды произошли у 15 (31,2%) пациенток здоровыми доношенными детьми. СГЯ критической степени не было.

Нами проведено исследование полиморфных вариантов rs2293275 гена рецептора ЛГ/хориогонадотропина (*LHCGR*), rs6166 гена рецептора ФСГ (*FSHR*), rs10491279 и rs254286 гена дифференциального фактора роста 9 (*GDF9*), а также поиск ассоциаций с различным ответом на стимуляцию овуляции.

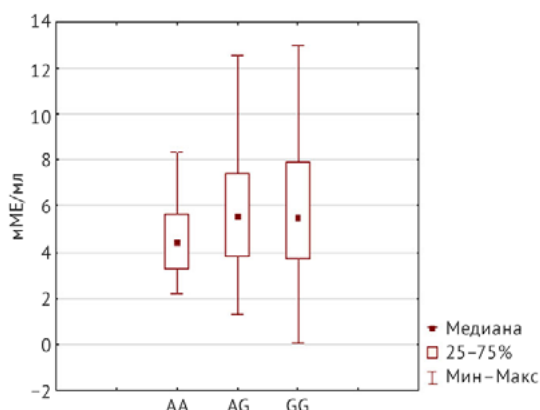


Рис. 1. Уровень лютеинизирующего гормона в группах женщин с различными генотипами локуса Asn312Ser rs2293275 гена *LHCGR*

Ген *LHCGR* расположен на коротком плече (p) хромосомы 2 в положении 16.3. Он кодирует рецептор как ЛГ, так и хориогонадотропного гормона. Этот ген экспрессируется в различных типах клеток яичника, включая тека-клетки и дифференцированные клетки гранулёзы. Считают, что *LHCGR* передаёт сигналы, опосредованные ЛГ, которые играют решающую роль в процессе овуляции [21]. Следовательно, если возникает повышенная реакция на уровень циркулирующего ЛГ, нарушаются нормальное развитие фолликулов и овуляция.

Изученный нами полиморфный вариант rs2293275 находится в 10-м экзоне гена, что приводит к замене аспарагина серином (Asn312Ser) в белке *LHCGR*. Полагают, что женщины с вариантом Asn (*AA) обладают более высокой чувствительностью к гормонам [22]. При исследовании уровня ЛГ у пациенток с различными генотипами локуса Asn312Ser rs2293275 этого гена с применением критерия Краскела–Уоллиса и медианного теста не было выявлено различий, однако отмечено увеличение уровня ЛГ у женщин с генотипами *AG и *GG, различия имеют характер тенденции ($\chi^2=2,376812$; $df=2$; $p=0,3047$; $p=0,19$) (рис. 1).

Рецептор ФСГ (*FSHR*) участвует в регуляции развития и созревания фолликулов и ооцитов, стимулируя синтез эстрогенов, эстрадиола и прогестерона гранулёзными клетками и тека-клетками. Его ген расположен на коротком плече 2-й хромосомы в области 21 [23]. Полиморфный вариант rs6166 — замена аденина на гуанин в положении 2039 гена — приводит к изменению аминокислотной последовательности в кодоне 680, где происходит замена аспарагина на серин (p.Asn680Ser) во внутриклеточной части рецептора. Считают, что существует повышенная чувствительность к гормонам у носителей аспарагина [24].

Аллель *G полиморфизма rs6166 гена *FSHR* чаще встречался у женщин с бедным ответом (0,55 на 100 случаев), тогда как у пациенток с нормальным ответом и гиперстимуляцией его частота уменьшалась до 0,475 и 0,375 на 100 случаев соответственно, однако различия не достигли статистической значимости. В группе женщин с гиперстимуляцией яичников частота генотипа *AA достигала 0,375 на 100 случаев, наименьший показатель выявлен у женщин с бедным ответом — 0,15 на 100 случаев, у пациенток с нормальным ответом его частота имеет промежуточное значение — 0,275 на 100 случаев. По частоте генотипа *GG выявлена обратная тенденция (табл. 2).

Фактор дифференцировки роста 9 (*GDF9*) — член семейства трансформирующего фактора роста β , участвует в пролиферации и дифференцировке гранулёзных и тека-клеток, регулирует развитие фолликулов и овуляцию. Ген *GDF9* расположен на 5-й хромосоме в области 31.1. Нами изучены два синонимичных варианта, расположенных в кодирующих регионах гена, ранее ассоциированные с вариантами ответа яичников в различных популяциях мира [25]. Распределение частот аллелей и генотипов локуса rs10491279 гена *GDF9* сопоставимо в группах сравнения, не выявлено статистически значимых различий (см. табл. 2).

Зарегистрировано снижение частоты аллеля *C полиморфного локуса rs254286 гена *GDF9* у женщин с бедным ответом до 0,375 на 100 случаев по сравнению с группой женщин с нормальным ответом (0,551 на 100 случаев) и гиперстимуляцией (0,531 на 100 случаев), различия не достигают статистической значимости (см. табл. 2). При этом в группе женщин с бедным ответом на стимуляцию не выявлен гомозиготный генотип по аллелю *C, тогда как его частота достигала 0,215 на 100 случаев у женщин с нормальным ответом и составила 0,188 на 100 случаев у пациенток с гиперстимуляцией.

Выявлены статистически значимые различия по частоте гетерозиготного генотипа *СТ между группами с бедным и нормальным ответом на стимуляцию. Генотип *СТ оказался фактором риска бедного ответа яичников на стимуляцию овуляции ($\chi^2=4,00$; $p=0,02$; отношение шансов 3,4; 95% доверительный интервал 1,13–10,27; см. табл. 2), что свидетельствует о необходимости применения в контролируемой овариальной стимуляции большей стартовой дозы гонадотропинов.

Мы провели поиск ассоциаций уровня гормонов с генотипами изученных локусов генов *LHCGR*, *FSHR* и *GDF9*. При исследовании

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов изученных локусов кандидатных генов у женщин с различным ответом на стимуляцию овуляции

Группы	Бедный ответ	Нормальный ответ	χ^2 ; p	Гиперстимуляция	χ^2 ; p
rs2293275 (c.935A>, p. Asn312Ser) гена <i>LHCGR</i>					
N	29	84	—	29	—
*G	36 (0,667)	115 (0,685)	0,06; 0,4	37 (0,638)	5 (0,172)
*A	18 (0,333)	53 (0,315)		21 (0,362)	
*GG	12 (0,414)	40 (0,476)	0,004; 0,47	13 (0,448)	0,002; 0,48
*GA	12 (0,414)	35 (0,417)	0,0009; 0,49	11 (0,379)	0,018; 0,45
*AA	3 (0,172)	9 (0,107)	0,09; 0,4	5 (0,172)	0,35; 0,28
rs6166 (c.2039A>G, p. Asn680Ser) гена <i>FSHR</i>					
N	20	80	—	16	—
*A	18 (0,45)	84 (0,525)	0,45; 0,25	20 (0,625)	0,71; 0,2
*G	22 (0,55)	76 (0,475)		12 (0,375)	
*AA	3 (0,15)	22 (0,275)	0,93; 0,17	6 (0,375)	0,34; 0,25
*GA	12 (0,6)	40 (0,5)	0,93; 0,17	8 (0,5)	0,25; 0,31
*GG	5 (0,25)	18 (0,225)	0,004; 0,48	2 (0,125)	0,32; 0,29
rs10491279 (c.546G>A, p. Glu182 Glu) гена <i>GDF9</i>					
N	20	79	—	16	—
*G	32 (0,8)	137 (0,867)	0,68; 0,21	27 (0,844)	0,0004; 0,49
*A	8 (0,2)	21 (0,133)		5 (0,156)	
*GG	13 (0,65)	60 (0,759)	0,5; 0,24	11 (0,688)	0,08; 0,38
*GA	6 (0,3)	17 (0,215)	0,26; 0,31	5 (0,312)	0,27; 0,3
*AA	1 (0,05)	2 (0,026)	0,01; 0,45	0	—
rs254286 (c.447C>T, p. Thr149Thr) гена <i>GDF9</i>					
N	20	79	—	16	—
*C	15 (0,375)	71 (0,449)	0,91; 0,17	15 (0,469)	0,00038; 0,49
*T	25 (0,625)	87 (0,551)		17 (0,531)	
*CC	0	17 (0,215)	—	3 (0,188)	0,08; 0,46
*CT	15 (0,75)	37 (0,468)	4,00; 0,02	9 (0,563)	0,17; 0,34
*TT	5 (0,25)	25 (0,317)	0,09; 0,38	4 (0,249)	0,05; 0,41

Примечание: частота аллелей и генотипов приведена в абсолютных числах, в скобках — удельный вес; n — количество пациенток.

уровня гормонов у пациенток с различными генотипами локуса rs10491279 гена *GDF9* с применением критерия Краскела–Уоллиса и медианного теста не было выявлено статистически значимых различий, однако отмечена динамика увеличения уровня АМГ у женщин с генотипами *СТ и *ТТ локуса rs10491279 гена *GDF9*, различия носят характер тенденции ($\chi^2=5,57$; $df=2$; $p=0,0617$; рис. 2). Линейное изменение уровня АМГ может свидетельствовать об участии этого локуса в регуляции уровней данного гормона. Анализ уровней гормонов в зависимости от генотипов других локусов не выявил линейных закономерностей.

Таким образом, за 16-летний опыт применения процедур ЭКО в Республике Башкортостан выявлены случаи СГЯ с тяжёлым и среднетяжёлым течением, что требует проведения мероприятий по профилактике осложнений применения ВРТ. Обнаружено статистически значимое увеличение уровня АМГ (12,7 нг/мл) у женщин с СГЯ и снижение содержания ФСГ (6,05 мМЕ/мл) по сравнению с пациентками с бедным ответом яичников на стимуляцию в циклах ЭКО.

Генотип *СТ полиморфного локуса rs254286 гена *GDF9* — маркёр бедного ответа яичников на стимуляцию овуляции, что требует назначе-

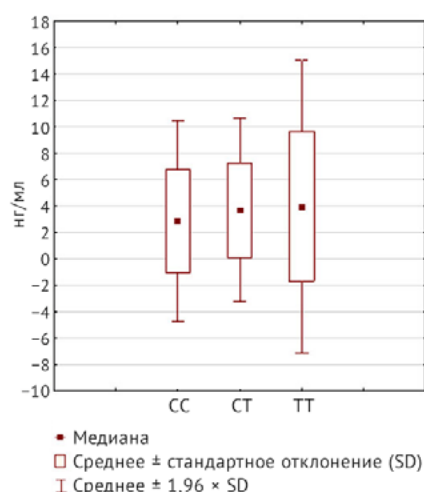


Рис. 2. Уровень антимюллерова гормона в группах женщин с различными генотипами локуса rs10491279 гена *GDF9*

ния большей стартовой дозы гонадотропинов. У женщин с бедным ответом на стимуляцию овуляции с генотипом *СТ локуса rs254286 гена *GDF9* выявлен статистически значимый низкий уровень АМГ (2,9 нг/мл) по сравнению с таковым у пациенток с нормальным ответом на стимуляцию овуляции.

Обсуждение

По данным отчёта Европейского общества мониторинга ЭКО Европейского общества репродукции человека и эмбриологии за 2021 г., СГЯ был зарегистрирован в 1,0% (0,02–2,2%) лечебных циклов. По данным Кокрейновской базы данных (2017), частота СГЯ составляет от 20 до 33% лёгкой степени тяжести и от 3 до 8% средней и тяжёлой степени. Таким образом, частота СГЯ в расчёте на лечебный цикл составила 1,73% (ежегодные колебания от 1,1 до 4,7%) [26, 27].

Частота СГЯ средней и тяжёлой степени в программах ВРТ в Республике Башкортостан соответствует общей картине, существующей на сегодняшний день в мире, однако необходимо разработать реестр по учёту всех случаев СГЯ независимо от тяжести протекания, так как не все случаи СГЯ лёгкой степени зафиксированы.

Осложнение в результате проведения программ ЭКО в виде СГЯ в нашем центре зарегистрировано в 53 (0,8%) случаях, что несколько выше, чем по данным Российской ассоциации репродукции человека — 0,2% (за 2018 г.), 0,3% (по данным отчёта за 2019 г.) [18, 19].

СГЯ тяжёлой степени в нашем случае возникал при росте более 18 фолликулов. Получение гиперответа яичников в протоколах ЭКО требует тщательного подбора дозы препарата и про-

ведения активной профилактики для снижения частоты возникновения СГЯ [28].

Согласно клиническим рекомендациям от 21.05.2021, СГЯ следует классифицировать по степени тяжести заболевания как лёгкую, среднюю, тяжёлую и критическую [29]. Врач, назначающий гонадотропины, должен проинформировать каждую женщину о личном риске развития СГЯ. Амбулаторное ведение рекомендовано женщинам с СГЯ лёгкой степени, врач должен информировать пациентку о необходимости ежедневного мониторинга баланса жидкости. Женщины с тяжёлым и критическим СГЯ должны быть госпитализированы в соответствующие отделения лечебного учреждения [30].

Наша тактика совпадала с рекомендациями по сегментированному подходу для профилактики СГЯ и включала контролируемую стимуляцию яичников с использованием триггера агониста ГнРГ, витрификацию ооцитов/эмбрионов и перенос эмбрионов в последующем естественном или искусственном цикле [31].

Учитывая лабораторные данные пациенток с тяжёлой степенью СГЯ, которые проходили лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии, необходимо вести поиск для выявления точных предикторов этого осложнения, одним из которых может быть базальный уровень АМГ в сыворотке крови, и эффективно использовать этот маркёр для прогнозирования СГЯ [32].

Кроме того, существуют и другие предикторы тяжёлого СГЯ в циклах ЭКО — наличие более 15 фолликулов размером ≥ 10 мм в день начала окончательного созревания ооцитов, что мы также учитывали в обязательном порядке [33]. На сегодняшний день доказательная медицина всё больше становится персонализированной, и появляются всё более современные методы диагностики различных осложнений ВРТ, в том числе и СГЯ.

В настоящее время во всём мире проводят поиск биомаркёров, в том числе и молекулярно-генетических, прогнозирующих развитие СГЯ у женщин, имеющих генетическую предрасположенность к развитию осложнений при проведении ЭКО. В качестве кандидатных генов рассматривают гены тирозинкиназы 4 (*FLT4*), рецептора ФСГ (*FSHR*), рецептора АМГ (*AMHR*) и рецептора 1 эстрогена (*ESR1*), полиморфные варианты которых могут служить потенциальными маркёрами для прогнозирования исхода контролируемой стимуляции яичников [34].

Важнейший этап ВРТ — стимуляция яичников гонадотропинами, целью которой являет-

ся получение оптимального количества зрелых ооцитов без риска развития СГЯ. В нашем исследовании у женщин с гиперстимуляцией выявлены снижение варианта Ser (аллель *G) и повышение варианта Asn (аллель *A), что согласуется с данными литературы о вероятно более высоком уровне базального ФСГ у носителей аллеля *A. Замена аспарагина на серин в кодоне 680 локализована во внутриклеточной части рецептора ФСГ (rs6166 гена *FSHR*). Гомозиготные носители аспарагина в клинических исследованиях у женщин, перенёвших ЭКО, были связаны с потребностью в более низкой общей дозе экзогенного ФСГ для овуляции, чем у носителей *TC или *CC в том же положении [35–37].

Это явление было интерпретировано как повышенная чувствительность к гормонам у носителей аспарагина. Многие предыдущие клинические исследования показали, что женщины, гомозиготные по аспарагину, могут лечиться более низкими дозами ФСГ при проведении ЭКО. В другом исследовании носители варианта Ser/Ser имеют более высокие базальные уровни ФСГ, чем носители Asn/Asn. Носителям Ser/Ser необходимо большее количество гонадотропина во время стимуляции яичников, чем носителям Asn/Asn. Носители Ser/Ser производят меньше ооцитов во время стимуляции яичников, чем носители Asn/Asn или Asn/Ser [38]. Однако есть и противоречивые данные о связи между этим вариантом и СГЯ [39].

По данным других авторов, частота гетерозиготного и гомозиготного аллеля *G локуса rs6166 гена *FSHR* в группе с бедным ответом была значительно выше, чем в других группах ($p=0,034$). Кроме того, концентрация АМГ в сыворотке крови, количество антральных фолликулов, извлечённых ооцитов, ооцитов метафазы II и двухпронуклеарных ооцитов у пациенток с генотипом *AG были значительно ниже, чем у женщин с генотипом *AA. [40, 41].

Из-за высокой чувствительности поликистозных яичников к стимуляции овуляции контролировать её у пациенток с СПКЯ сложно, таким образом, стимуляция овуляции может привести к СГЯ. Опубликованные данные о роли rs2293275 гена *LHCGR* в развитии СГЯ у пациенток с СПКЯ противоречивы. Valkenburg и соавт. не обнаружили связи между этим однонуклеотидным вариантом и развитием СГЯ в европейской популяции [42]. Однако мета-анализ, проведённый Zou и соавт., содержит информацию об увеличении риска развития СПКЯ в 4,1 раза у носителей генотипа *AA (минорный аллель) в европеоидной популяции [43]. Исследование Thathapudi и соавт. среди жен-

щин из Южной Индии выявило связь генотипа *GG (основной аллель) с уровнем ЛГ и соотношением ЛГ/ФСГ у пациенток с СПКЯ.

По нашим данным, генотип *AA был связан с более высоким базальным уровнем ФСГ, чем у носителей аллеля *G. Концентрации ЛГ в сыворотке крови и частота наступления клинической беременности при переносе свежих эмбрионов у пациенток с генотипом *GG локуса rs2293275 гена *LHCGR* были значительно выше, чем у пациенток с генотипом AG. [44].

По литературным данным, однонуклеотидные полиморфизмы rs254286 и rs10491279 в гене фактора дифференцировки роста 9 (*GDF9*) ассоциированы с преждевременной недостаточностью яичников, бедным ответом яичников и плохим прогнозом ЭКО у женщин со сниженным овариальным резервом. По нашим результатам, генотип *CC локуса rs254286 гена *GDF9* был ассоциирован с плохой стимуляцией яичников (отношение шансов 9,303; 95% доверительный интервал 2,568–33,745; $p=0,0008$) и плохой частотой оплодотворения (отношение шансов 2,981; 95% доверительный интервал 1,033–8,607; $p=0,0385$).

В проведённом исследовании не выявлен гомозиготный генотип по аллелю *C, однако статистически значимо увеличена частота гетерозиготного генотипа с наличием одного аллеля *C у женщин с бедным ответом яичников на стимуляцию, что согласуется с литературными данными. Кроме того, авторы делают вывод, что локус rs254286 гена *GDF9* — возможный генетический фактор риска женского бесплодия в польской популяции [45].

Таким образом, несмотря на то обстоятельство, что ВРТ служит эффективным методом лечения бесплодия, врач всегда должен помнить о риске СГЯ у пациенток, которые подвергаются стимуляции яичников, так как это осложнение может привести к летальному исходу. Следует продолжить разрабатывать профилактические мероприятия для снижения риска развития СГЯ. Необходимо проведение дальнейших исследований для поиска маркёров развития СГЯ. Идентификация гормональных, функциональных и генетических маркёров предрасположенности к СГЯ позволит оптимизировать проведение контролируемой стимуляции яичников и предупредить развитие осложнений ВРТ.

Выводы

1. Частота синдрома гиперстимуляции яичников за 16-летний опыт применения экстракорпорального оплодотворения в Республике

Башкортостан составила 2,3%, случаи, потребовавшие госпитализации, — 53 (0,8%).

2. Генотип *СТ полиморфного локуса rs254286 гена *GDF9* служит маркером бедного ответа яичников на стимуляцию овуляции, что требует назначения большей стартовой дозы гонадотропинов.

3. У женщин с бедным ответом на стимуляцию овуляции с генотипом *СТ локуса rs254286 гена *GDF9* выявлен низкий уровень антимюллерова гормона по сравнению с таковым у пациенток с нормальным ответом на стимуляцию овуляции. Содержание антимюллерова гормона в группе пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников выше по сравнению с женщинами, у которых в результате стимуляции овуляции получено менее 15 фолликулов ($N=31,4$; $p=0,00001$).

Участие авторов. А.Т.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, статистическая обработка, редактирование; И.Р.М. — редактирование; А.А.Т. — статистическая обработка, редактирование; Р.И.Х. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; А.Г.Я. — редактирование.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abbara A, Islam R, Clarke SA, Jeffers L, Christopoulos G, Comninou AN, Salim R, Lavery SA, Vuong TNL, Humaidan P, Kelsey TW, Trew GH, Dhillon WS. Clinical parameters of ovarian hyperstimulation syndrome following different hormonal triggers of oocyte maturation in IVF treatment. *Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(6):920–927. DOI: 10.1111/cen.13569.
2. Madabrazo I, Ginotán J, Jónesatón J, Jihuezálio J, Suarez I, Porcia LM, Gonzalez-Mejia ME, Lopez-Bayghen E. Predicting severe ovarian hyperstimulation syndrome in *in vitro* fertilized women using estradiol levels, collected eggs and follicle counts. *J Int Med Res*. 2020;48(8):0300060520945551. DOI: 10.1177/0300060520945551.
3. *Результаты БРТ. Отчет за 2019 год*. https://www.rahr.ru/registr_otchet.php (дата обращения 02.04.2022). [Register of ART. Report for 2019. https://www.rahr.ru/registr_otchet.php (access date: 02.04.2022). (In Russ.)]
4. Petrenko AP, Castelo-Branco C, Marshalov DV, Salov IA, Shifman EM. Ovarian hyperstimulation syndrome. A new look at an old problem. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(8):651–656. DOI: 10.1080/09513590.2019.1592153.
5. Hu L, Xie R, Wang M, Sun Y. Patients with IVF complicated by moderate-to-critical OHSS experience increased thrombosis, GDM and neonatal NICU admission but slightly shorter gestation compared with matched IVF counterparts: A retrospective Chinese cohort study. *Reprod*

Biol Endocrinol. 2021;19:5. DOI: 10.1186/s12958-020-00678-w.

6. Song B, Ma Y, Li L, Hu L, Wang F, Zhang I, Dai S, Yingpu S. Factors associated with severity of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF/ICSI. *Front-endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:615957. DOI: 10.3389/fendo.2020.615957.

7. Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, Muasher SJ. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: An analysis of 256,381 *in vitro* fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2014;101(4):967–973. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.026.

8. Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: An overview of Cochrane reviews. Cochrane Gynaecology and Fertility Group. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(1):CD012103. DOI: 10.1002/14651858.CD012103.

9. Tang H, Mourad SM, Wang A, Zhai S-D, Hart RJ. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4(4):CD008605. DOI: 10.1002/14651858.

10. Blumenfeld Z. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Vitam Horm*. 2018;107:423–451. DOI: 10.1016/bs.vh.2018.01.018.

11. Kovachev E. Protocol with GnRH-antagonist and ovulation trigger with GnRH-agonist in risk patients — a reliable method of prophylactic of OHSS. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2008;47(4):16–19. PMID: 19227761.

12. Salama KM, Abo Ragab HM, El Sherbiny MF, Morisi AA, Souidan II. Sequential E_2 levels not ovarian maximal diameter estimates were correlated with outcome of cetrotide therapy for management of women at high-risk of ovarian hyperstimulation syndrome: A randomized controlled study. *BMC Womens Health*. 2017;17:108. DOI: 10.1186/s12905-017-0466-z.

13. Polyzos NP, Neves AR, Drakopoulos P, Spits C, Alvaro Mercadal BA, Garcia S, Ma PQM, Le LH, Ho MT, Mertens J, Stoop D, Tournaye H, Vuong NL. The effect of polymorphisms in FSHR and FSHB genes on ovarian response: a prospective multicenter multinational study in Europe and Asia. *Hum Reprod*. 2021;36(6):1711–1721. DOI: 10.1093/humrep/deab068.

14. Ghaderian SMH, Akbarzadeh R, Mohajerani F, Khodaii Z, Salehpour S. The implication of single-nucleotide polymorphisms in ovarian hyperstimulation syndrome. *Mol Reprod Dev*. 2019;86(8):964–971. DOI: 10.1002/mrd.23171.

15. La Marca A, Ferraretti AP, Ubaldi FM, Palermo R. The use of ovarian reserve markers in IVF clinical practice: a national consensus. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32:1–5. DOI: 10.3109/09513590.2015.1102879.

16. Borgwardt L, Olsen KW, Rossing M, Helweg-Larsen RB, Toftager M, Pinborg A, Bogstad J, Løssl K, Zedeler A, Grøndahl ML. Rare genetic variants suggest dysregulation of signaling pathways in low- and high-risk patients developing severe ovarian hyperstimulation syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37:11. DOI: 10.1007/s10815-020-01941-0.

17. Клинические рекомендации. Синдром гиперстимуляции яичников: диагностика, лечение, профилактика, интенсивная терапия. 2018. <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2018/03/Sindrom-giperstimulyatsii-yaichnikov-diagnostika-lechenie-profilaktika-intensivnaya-terapiya.pdf> (дата обращения 02.04.2022). [Clinical guidelines. Ovarian hyperstimulation syndrome: diagnosis, treatment, prevention, intensive care. 2018. <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2018/03/Sindrom-giperstimu>

lyatsii-yaichnikov-diaagnostika-lechenie-profilak-tika-intensivnaya-terapiya.pdf (access date: 02.04.2022). (In Russ.)]

18. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр БРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчёт за 2018 год. *Проблемы репродукции*. 2021;27(2):6–20. [Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. Materials of the Russian association for human reproduction. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(2):6–20. (In Russ.)] DOI: 10.17116/repro2021270216.

19. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр БРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчёт за 2019 год. *Проблемы репродукции*. 2021;27(6):14–29. [Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. ART Register of RAHR, 2019. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(6):14–29. (In Russ.)] DOI: 10.17116/repro20212706114.

20. Wyns C, Geyter Ch, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Motrenko T, Smeenk J, Bergh C, Tandler-Schneider A, Rugescu IA. The European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Human Reprod Open*. 2021; 2021(3):1–17. DOI: 10.1093/hropen/hoab026.

21. Qiao J, Han B. Diseases caused by mutations in luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;161:69–89. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2018.09.007.

22. Ga R, Cheemakurthi R, Kalagara M, Prathigudupu K, Balabomma KL, Mahapatro P, Thota S, Kommaraaju AL, Muvvala S. Effect of LHCGR gene polymorphism (rs2293275) on LH supplementation protocol outcomes in second IVF cycles: A retrospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:628169. DOI: 10.3389/fendo.2021.628169.

23. Barasoain M, Barrenetxea G, Huerta I, Téllez M, Criado B, Arrieta I. Study of the genetic etiology of primary ovarian insufficiency: FMR1 Gene. *Genes (Basel)*. 2016;7:E123. DOI: 10.3390/genes7120123.

24. Nenonen HA, Lindgren IA, Prael AS, Trzybulska D, Kharraziha I, Hultén M, Giwercman YL, Henic E. The N680S variant in the follicle-stimulating hormone receptor gene identifies hyperresponders to controlled ovarian stimulation. *Pharmacogenet Genomics*. 2019;29(5):114–120. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000374.

25. Ma L, Chen Y, Mei S, Liu C, Ma X, Li Y, Jiang Y, Ha L, Xu X. Single nucleotide polymorphisms in premature ovarian failure-associated genes in a Chinese Hui population. *Mol Med Rep*. 2015;12(2):2529–2538. DOI: 10.3892/mmr.2015.3762.

26. Синдром гиперстимуляции яичников. Клинические рекомендации, 2021, ID: 665. Министерство здравоохранения Российской Федерации. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/665_1 (дата обращения: 02.04.2022). [*Ovarian hyperstimulation syndrome*. Clinical guidelines, 2021, ID: 665. Ministry of Health of the Russian Federation. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/665_1 (access date: 02.04.2022). (In Russ.)]

27. Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1): CD012103. DOI: 10.1002/14651858.CD012103.pub2.

28. Сугурова А.Т., Ящук А.Г., Хусаинова Р.И. Клинико-генетические аспекты проблемы овариального ответа при применении вспомогательных репродуктивных технологий. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(6):48–55. [Sugurova AT, Yashchuk AG, Khusainova RI. Clinical and genetic aspects of the problem of ovarian response when using assisted reproductive

technologies. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(6):48–55. (In Russ.)] DOI: 10.17116/rosakush2020006148.

29. Nastri CO, Teixeira DM, Moroni RM, Leitão VM, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: Pathophysiology, staging, prediction and prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(4):377–393. DOI: 10.1002/uog.14684.

30. Jahromi BN, Parsanezhad ME, Shomali Z, Bakhshai P, Alborzi M, Anvar Z. Ovarian hyperstimulation syndrome: A narrative review of its pathophysiology, risk factors, prevention, classification, and management. *Iran J Med Sci*. 2018;43(3):248–260. PMID: 29892142.

31. Guo C, Yu H, Feng G, Lv Q, Liu X, Liu X. Associations of FSHR and LHCGR gene variants with ovarian reserve and clinical pregnancy rates. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(3):561–569. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.06.016.

32. Valkenburg O, Uitterlinden A, Piersma D, Hofman A, Themmen A, de Jong F, Fauser B, Laven J. Genetic polymorphisms of GnRH and gonadotrophic hormone receptors affect the phenotype of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2009;24:2014–2022. DOI: 10.1093/humrep/dep113.

33. Zou J, Wu D, Liu Y, Tan S. Association of luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome risk: A meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2018;35:81–85. DOI: 10.1080/09513590.2018.1498834.

34. Thathapudi S, Kodati V, Erukkambattu J, Addepally U, Qurratulain H. Association of luteinizing hormone chorionic gonadotropin receptor gene polymorphism (rs2293275) with polycystic ovarian syndrome. *Genet Test Mol Biomark*. 2015;19:128–132. DOI: 10.1089/gtmb.2014.0249.

35. Jahromi BN, Parsanezhad ME, Shomali Z, Bakhshai P, Alborzi M, Anvar Z. Ovarian hyperstimulation syndrome: A narrative review of its pathophysiology, risk factors, prevention, classification, and management. *Iran J Med Sci*. 2018;43(3):248–260. PMID: 29892142.

36. Lledo B, Dapena P, Ortiz JA, Morales R, Llacer J, Bernabeu R. Clinical efficacy of recombinant versus highly purified follicle-stimulating hormone according to follicle — stimulating hormone receptor genotype. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26:288–293. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000215.

37. 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;85:3365–3369. DOI: 10.1210/jcem.85.9.6789.

38. Sudo S, Kudo M, Wada S, Sato O, Hsueh AJ, Fujimoto S. Genetic and functional analyses of polymorphisms in the human FSH receptor gene. *Mol Hum Reprod*. 2002;8:893–899. DOI: 10.1093/molehr/8.10.893.

39. Conforti A, Tüttelmann F, Alviggi C, Behre HM, Fischer R, Hu L, Polyzos NP, Chuderland D, Rama Raju GA, D'Hooghe T, Simoni M, Sunkara SK, Longobardi S. Effect of genetic variants of gonadotropins and their receptors on ovarian stimulation outcomes: A delphi consensus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:797365. DOI: 10.3389/fendo.2021.797365.

40. Jain T, Grainger DA, Ball GD, Gibbons WE, Rebar RW, Robins JC, Leach RE. 30 years of data: Impact of the United States *in vitro* fertilization data registry on advancing fertility care. *Fertil Steril*. 2019;111(3):477–488. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.015.

41. Guo C, Yu H, Feng G, Lv Q, Liu X, Liu X. Associations of FSHR and LHCGR gene variants with ovarian re-

serve and clinical pregnancy rates. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(3):561–569. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.06.016.

42. Valkenburg O, Uitterlinden A, Piersma D, Hofman A, Themmen A, de Jong F, Fauser B, Laven J. Genetic polymorphisms of GnRH and gonadotrophic hormone receptors affect the phenotype of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2009;24:2014–2022. DOI: 10.1093/humrep/dep113.

43. Zou J, Wu D, Liu Y, Tan S. Association of luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome risk: A meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2018;35:81–85. DOI: 10.1080/09513590.2018.1498834.

44. Thathapudi S, Kodati V, Erukkambattu J, Addepally U, Quratulain H. Association of luteinizing hormone chorionic gonadotropin receptor gene polymorphism (rs2293275) with polycystic ovarian syndrome. *Genet Test Mol Biomark*. 2015;19:128–132. DOI: 10.1089/gtmb.2014.0249.

45. Serdyńska-Szuster M, Jędrzejczak P, Ożegowska KE, Hołysz H, Pawelczyk L, Jagodziński PP. Effect of growth differentiation factor-9 C447T and G546A polymorphisms on the outcomes of in vitro fertilization. *Mol Med Rep*. 2016;13(5):4437–4442. DOI: 10.3892/mmr.2016.5060.

Сведения об авторах

Сугурова Альфия Тлешевна, аспирант, каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия; alf84@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0980-629X>
Миннихметов Илдар Рамилевич, канд. биол. наук, доц., каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия; minniakhmetov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-8215>

Тюрина Алла Алексеевна, канд. мед. наук, ассистент, каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия; alla.0888@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6657-8081>

Хусаинова Рита Игоревна, докт. биол. наук, проф., каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия; ritakh@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>

Яшук Альфия Галимовна, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия; alfiya_galimovna@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>

Author details

Alfiya T. Sugurova, PhD Stud., Depart. of Obstetrics and Gynecology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; alf84@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0980-629X>

Ildar R. Minniakhmetov, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; minniakhmetov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-8215>

Alla A. Tyurina, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Depart. of Obstetrics and Gynecology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; alla.0888@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6657-8081>

Rita I. Khusainova, D. Sci. (Biol.), Prof., Depart. of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; ritakh@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>

Alfiya G. Yashchuk, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Obstetrics and Gynecology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; alfiya_galimovna@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>