

Ассоциация гена *FSHR* с сывороточным уровнем гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и овариальным ответом

Лянгасова О.В.¹, Ломтева С.В.², Савикина К.Г.², Александрова А.А.¹, Бугримова Е.С.², Шкурат Т.П.¹

1 — ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»
344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1

2 — ООО «Центр репродукции человека и ЭКО»
344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, 90а

Индивидуальная вариабельность овариального ответа на гормональную стимуляцию суперовуляции является одной из самых сложных проблем при планировании терапии бесплодия с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Причины вариабельности полностью не определены и могут быть обусловлены множеством различных факторов, в том числе генетических. К настоящему времени известно, что полиморфизм гена рецептора фолликулостимулирующего гормона может оказывать существенное влияние на процесс формирования доминантных фолликулов, в том числе в ответ на стимуляцию суперовуляции. Целью данного исследования было изучение ассоциации полиморфизма гена рецептора фолликулостимулирующего гомона *FSHR* с.2039A>G [rs6166] с сывороточным уровнем гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и степенью овариального ответа на гормональную стимуляцию. В исследовании приняла участие 141 женщина, проходившая процедуру лечения бесплодия с применением ВРТ в «Центре репродукции человека и ЭКО» г. Ростова-на-Дону. Пациентки были разделены на группы в соответствии со степенью овариального ответа на гормональную стимуляцию (количество пунктированных фолликулов размером >13 мм): группа с нормальным овариальным ответом (8-20 фолликулов), группа со скудным ответом (<8 фолликулов) и группа с гиперответом (>20 фолликулов) на гормональную стимуляцию. Распределение частот генотипов в общем по выборке было следующим: AA (41,9%), AG (39,0%), GG (19,1%). Стратификация по степени овариального ответа показала следующее распределение генотипов: группа с нормальным овариальным ответом: AA (41,8%), AG (41,8%), GG (16,4%); группа со скудным ответом: AA (37,9%), AG (39,7%), GG (22,4%); группа с гиперответом: AA (62,4%), AG (18,8%), GG (18,8%). Выявлена ассоциация полиморфизма гена *FSHR* с.2039A>G с сывороточным уровнем гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и овариальным ответом на гормональную стимуляцию. Показано, что генотип *FSHR* 2039GG ассоциирован с более высоким уровнем фолликулостимулирующего гормона, а аллель G ассоциирован с созреванием меньшего числа фолликулов. Генотип *FSHR* 2039GG также ассоциирован с более высоким сывороточным уровнем лютеинизирующего гормона и прогестерона. У женщин с генотипом *FSHR* 2039AA регистрируется более высокая концентрация эстрадиола в день введения триггера финального созревания фолликулов.

Ключевые слова: ген *FSHR*, rs6166, рецептор ФСГ, ФСГ, ЛГ, АМГ, прогестерон, эстрадиол, бесплодие, ЭКО, ИКСИ, ВРТ, овариальный ответ, фолликулогенез.

Для цитирования: Лянгасова О.В., Ломтева С.В., Савикина К.Г., Александрова А.А., Бугримова Е.С., Шкурат Т.П. Ассоциация гена *FSHR* с сывороточным уровнем гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и овариальным ответом. *Медицинская генетика* 2021; 20(12): 23-33.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.12.23-33

Автор для корреспонденции: Лянгасова Ольга Владиславовна, e-mail: oll@sfedu.ru

Финансирование. Исследование выполнено на оборудовании ЦКП «Высокие технологии» ЮФУ при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № 0852-2020-0028.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 01.12.2021.

FSHR is associated with hypothalamic-pituitary-gonadal hormones serum levels and ovarian response

Lyangasova O.V.¹, Lomteva S.V.², Savikina K.G.², Aleksandrova A.A.¹, Bugrimova E.S.², Shkurat T.P.¹

1 — Southern Federal University
194/1, Stachki av., Rostov-on-Don, 344090, Russian Federation

2 — Center for Human Reproduction and IVF
90a, Bodraya st., Rostov-on-Don, 344068, Russian Federation

Individual variability of the ovarian response to hormonal stimulation is one of the most difficult problems in planning an assisted reproductive technologies (ART) therapy. The reasons for the ovarian response variability are not fully determined and can be due to many different factors, including genetic ones. To date, it is known that follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphism

can have a significant effect on the formation of dominant follicles, including in response to ovarian stimulation therapy. The aim of this investigation was to study the association of follicle-stimulating receptor gene genetic variant *FSHR c.2039A>G* [rs6166] with hypothalamic-pituitary-gonadal hormones serum levels and the degree of ovarian response to hormonal stimulation in women undergoing ART therapy. The study involved 141 women who underwent IVF at the Center for Human Reproduction and IVF in Rostov-on-Don, including 67 patients with a normal ovarian response (8-20 follicles), 58 with a poor response (<8 follicles) and 16 with a hyper response (> 20 follicles) to hormonal stimulation. Patients were stratified according to the number of punctured follicles >13mm. Total estimation of genotype frequencies for *FSHR c.2039A>G* genetic variant was: AA (41,9%), AG (39,0%), GG (19,1%); in women with normal ovarian response: AA (41,8%), AG (41,8%), GG (16,4%); in women with poor ovarian response: AA (37,9%), AG (39,7%), GG (22,4%); in women with hyper response to ovarian stimulation: AA (62,4%), AG (18,8%), GG (18,8%). An association of the *FSHR c.2039A>G* genetic variant with the ovarian response and hypothalamic-pituitary-gonadal hormones serum levels was revealed. It was shown that *FSHR 2039GG* genotype is associated with higher basal follicle-stimulating hormone (FSH) level, and A allele is associated with the fewer follicles number maturation. Genotype *FSHR 2039GG* is also associated with higher basal luteinizing hormone (LH) and progesterone levels. Women with *FSHR 2039AA* genotype had higher the day trigger administration estradiol serum level.

Keywords: *FSHR*, rs6166, FSH receptor, FSH, LH, AMH, progesterone, estradiol, infertility, IVF, ICSI, ART, ovarian response, folliculogenesis.

For citation: Lyangasova O.V., Lomteva S.V., Savikina K.G., Aleksandrova A.A., Bugrimova E.S., Shkurat T.P. *FSHR* is associated with hypothalamic-pituitary-gonadal hormones serum levels and ovarian response. *Medicinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(12): 23-33. (In Russ.)

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.12.23-33

Corresponding author: Olga V. Lyangasova, e-mail: oll@sfedu.ru

Funding. The study was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation #0852-2020-0028 and was performed with the equipment of the Center of collective use «High technologies» (Southern Federal University).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 01.12.2021.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, более 10% женщин во всем мире, страдают бесплодием [1]. В связи с этим потребность во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) возрастает, и существует постоянная необходимость в разработке новых наиболее эффективных и безопасных подходов. Результат овариальной стимуляции в значительной степени варьирует среди пациенток. В настоящее время в качестве маркеров овариального резерва используются многие параметры (антимюллеров гормон, возраст, количество антральных фолликулов), однако даже лучший из них имеет 10-20% ложноположительных результатов. Предполагается, что комбинация этих параметров в сочетании с генетическими детерминантами будет более эффективной.

Главным аспектом репродуктивной способности женщины является менструальный цикл, сопровождающийся ростом и развитием доминантного фолликула. Фолликулогенез начинается с отбора примордиального фолликула в пул растущих фолликулов и заканчивается либо овуляцией, либо атрезией. За переход покоящихся примордиальных фолликулов в фазу активного роста отвечает антимюллеров гормон (АМГ), секретлируемый гранулезными клетками фолликулов. Первая фаза фолликулогенеза – преантральная или гонадотропин-независимая – характеризуется ростом и диф-

ференцировкой ооцита. Преантральная фаза контролируется в основном локально продуцируемыми аутокринными/паракринными факторами. На этой же стадии клетки единственного слоя гранулезы первичного фолликула начинают экспрессировать рецепторы фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), который необходим для перехода фолликула из преантральной стадии в антральную. Сывороточный уровень АМГ пропорционален количеству развивающихся фолликулов вплоть до стадии малого антрального фолликула (2–5 мм) и является признанным маркером овариального резерва. Вторая фаза – антральная или гонадотропин-зависимая – характеризуется существенным увеличением размера ооцита за счет формирования антральной полости (до 25–30 мм), а также наличием нескольких слоев гранулезных клеток (кумулюс, перинантральная и базальная гранулеза), теки, базальной мембраны и кровеносных сосудов. Антральная фаза, кроме локальных факторов, регулируется ФСГ и лютеинизирующим гормоном (ЛГ). Базальная гранулеза и тека начинают экспрессировать рецепторы ЛГ. На этой стадии антральный фолликул конкурирует с другими развивающимися фолликулами за связывание ФСГ. ФСГ играет ключевую роль в механизме выбора доминантного фолликула и его развития с помощью ФСГ-рецептор-опосредованной стимуляции путей сигнальной трансдукции в гранулезных клетках. ФСГ является

ключевым стимулятором пролиферации гранулезных клеток растущего фолликула. Победивший в борьбе за связывание ФСГ фолликул перейдет в третью стадию развития, остальные будут подвергнуты атрезии. Предполагается, что из множества антральных фолликулов до стадии доминантного эволюционирует обычно только один, гранулезные клетки которого наиболее чувствительны к ФСГ. Наиболее чувствительный к ФСГ фолликул требует меньшей его концентрации для преодоления порога активации отбора и раньше начинает ЛГ-рецептор-опосредованную ароматазную активность в клетках теки, индуцируя секрецию эстрадиола в гранулезных клетках [2]. Третья фаза фолликулогенеза — фаза развития доминантного (преовуляторного) фолликула; начинается фолликулярная фаза менструального цикла. Производство доминантным фолликулом эстрадиола и ингибина по принципу отрицательной обратной связи снижает секрецию ФСГ до уровня, недостаточного для развития оставшихся преовуляторных фолликулов, менее чувствительных к ФСГ, вследствие чего они подвергаются атрезии. Доминантный фолликул в это время продолжает увеличиваться в размерах и секретировать эстрадиол, который, в конечном счете, индуцирует всплеск ЛГ в середине менструального цикла, что в свою очередь инициирует овуляцию, формирование желтого тела, лютеинизацию и атрезии менее зрелых фолликулов. После овуляции, в лютеиновую фазу цикла, доминантный фолликул, подвергшийся лютеинизации и превратившийся в желтое тело, начинает продуцировать прогестерон вместо эстрадиола, таким образом подготавливая матку к имплантации эмбриона.

К настоящему времени известно, что полиморфизм гена рецептора ФСГ может оказывать существенное влияние на процесс формирования доминантных фолликулов, в том числе, в ответ на стимуляцию суперовуляции [3, 4, 5].

Рецептор ФСГ — это G-белок-ассоциированный гликопротеиновый трансмембранный рецептор семейства 7TMRs. Рецептор включает 695 аминокислот, организованных в три домена: внеклеточный NH₂-концевой лиганд-связывающий домен, содержащий лейцин-обогащенные повторы; трансмембранный домен, состоящий из семи гидрофобных альфа-спиралей; внутриклеточный COOH-терминальный домен, обогащенный остатками серина и треонина. Традиционная модель сигналинга семейства рецепторов 7TMRs предполагает активацию G-белка, связанного с COOH-терминальным концом рецептора, посредством изменения его конформации в результате связывания с лигандом.

Ген рецептора ФСГ *FSHR* локализован на хромосоме 2 и включает 10 экзонов и 9 интронов. Экзоны 1-9

кодируют внеклеточный домен, тогда как экзон 10 кодирует C-терминальную часть внеклеточного домена, трансмембранный и внутриклеточный домены. Лocus *rs6166* находится в экзоне 10, кодирующем часть рецептора, отвечающую за функциональную активность. Нуклеотидная замена в позиции 2039 гена *FSHR* приводит к замещению аспарагина серином в позиции 680 аминокислотной последовательности рецептора. Предполагается, что наличие данного полиморфизма может влиять на функциональность рецептора через изменение ФСГ-рецептор-опосредованной сигнальной трансдукции [2], что может выражаться в повышении порога чувствительности рецептора к его лиганду [6] и приводить к резистентности рецепторов к ФСГ, и, как следствие, уменьшению числа созревающих фолликулов. Помимо этого, полиморфизм гена *FSHR c.2039A>G* ассоциирован с уровнем гонадотропных гормонов [5, 7].

Целью данного исследования было изучение ассоциации полиморфизма гена рецептора ФСГ *FSHR c.2039A>G* с сывороточным уровнем гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и степенью овариального ответа на гормональную стимуляцию у женщин, проходивших процедуру лечения бесплодия с применением ВРТ.

Материалы и методы

В исследовании приняла участие 141 женщина в возрасте от 24 до 42 лет, проходившая процедуры лечения бесплодия с применением ВРТ в «Центре репродукции человека и ЭКО» г. Ростова-на-Дону. Все женщины дали информированное согласие на проведение исследований. Пациентки были разделены на группы в соответствии со степенью овариального ответа на гормональную стимуляцию (количество пунктированных фолликулов размером >13 мм). Группа с нормальным овариальным ответом предполагает число созревших в результате стимуляции фолликулов от 8 до 20 включительно (n=67), группа со скудным овариальным ответом на гормональную стимуляцию — до 8 фолликулов (n=58), группа с гиперответом на гормональную стимуляцию — более 20 созревших фолликулов (n=16). Данные о выборке представлены в табл. 1.

В выборку включены женщины, предпринявшие первую попытку забеременеть с применением ВРТ, с различными формами бесплодия: 30 пациенток с трубным фактором, 19 с отсутствием овуляции, 2 с бесплодием неясного генеза, 67 относительно здоровых женщин с бесплодными партнерами и 23 пациентки с другими формами бесплодия, вклю-

чая сочетанные факторы. У всех женщин уровень ФСГ в фолликулиновую фазу цикла был в пределах нормы (1,8–12,0 мМЕ/мл). Женщины с уровнем АМГ ниже 1 нг/мл были исключены из исследования. Определение уровня ФСГ, ЛГ, АМГ и прогестерона в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа на 2–5 день менструального цикла за 5–6 циклов до начала стимуляции с использованием тест-систем «Access hFSH», «Access hLH», «Access АМН» and «Access Progesterone» и автоматического иммуноферментного анализатора «Access 2» (Beckman Coulter, USA). Уровень эстрадиола определяли в день введения триггера овуляции. Забор крови был проведен в утренние часы натощак с использованием вакуумного метода. Сыворотку крови получали стандартным методом. До исследования сыворотку крови хранили в морозильной камере при температуре -20°C .

Для проведения молекулярно-генетических исследований использовалась цельная кровь. ДНК выделяли из лейкоцитов обследуемых с использованием реагента «ДНК-Экспресс-Кровь» (Литех, Россия). Анализ ДНК на наличие полиморфизма гена *FSHR c.2039A>G* проводили методом анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов с помощью эндонуклеазы рестрикции *BsrI* и праймеров: 5' - TTTGTGGTCATCTGTGGCTGC - 3', 5' - CAAAGGCAAGGACTGAATTATCAT - 3' [7]. Мутантный аллель подвергается рестрикции на фрагменты длиной 413 и 107 нуклеотидов; нормальный аллель не содержит сайта рестрикции. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом горизонтального электрофореза в 2% агарозном геле.

Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга определяли с использованием критерия χ^2 Пирсона. Оценку различий в распределении частот аллелей и генотипов в исследуемых группах проводили с применением двустороннего точного критерия Фишера. О риске развития овариального гиперответа и скудного ответа судили по отношению шансов (odds ratio – OR) с 95% доверительным интервалом. Поиск ассоциаций генотипической изменчивости с уровнем гормонов и количеством фолликулов, полученных в результате овариальной стимуляции, проводили путём однофакторного дисперсионного анализа: Н-критерия Краскела-Уоллиса или F-критерия Фишера (ANOVA) в зависимости от характера распределения данных в выборке. Нормальность распределения данных определяли по критерию Шапиро–Уилка. Гомогенность дисперсий в группах оценивали по тесту Левена. В качестве апостериорного критерия использовали критерий Бонферрони. Взаимосвязь между исследуемыми параметрами оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Проанализированы четыре модели наследования:

- а) кодоминантная (CoD), когда оба аллеля влияют на фенотип (тестируются три генотипа в двухаллельной системе, 11 : 12 : 22);
- б) доминантная (AD) – минорный аллель в гомо- и гетерозиготном состоянии тестируются против мажорного аллеля (11 : 12+22);
- в) рецессивная (AR) – минорный аллель в гомозиготном состоянии тестируется против мажорного аллеля в гомо- и гетерозиготном состоянии (11+12 : 22);
- д) сверхдоминирование (OD) – гомозиготы против гетерозигот (11+22 : 12).

Таблица 1

Клинические параметры исследуемой выборки, стратифицированные по степени овариального ответа на гормональную стимуляцию (n=141)

	Скудный ответ (<8 пунктированных фолликулов), n=58	Нормальный ответ (8-20 пунктированных фолликулов), n=67	Гиперответ (>20 пунктированных фолликулов), n=16	F-критерий Фишера (p-value)
Возраст, г	34,0 (30,0-36,0)	31,0 (29,0-34,0)	31,0 (29,0-34,5)	8,923 (0,012)
ФСГ, мМЕ/мл	7,1 (5,2-8,9)	6,2 (5,4-7,5)	4,9 (3,9-6,3)	12,164 (0,002)
ЛГ, мМЕ/мл	4,5 (3,8-6,5)	5,0 (4,1-6,8)	5,7 (3,9-6,5)	1,051 (0,591)
АМГ, мкг/л	2,2 (1,6-3,1)	3,4 (2,2-6,6)	7,9 (4,2-10,2)	28,553 (<0,001)
Прогестерон, нмоль/л	4,0 (1,0-7,3)	4,6 (1,0-7,3)	0,6 (0,3-2,2)	11,214 (0,004)
Эстрадиол, пг/мл	66,9 (36,7-117,5)	54,0 (37,0-102,0)	48,0 (36,8-77,5)	0,643 (0,725)
Фолликулы, шт.	5,0 (4,0-6,0)	11,0 (10,0-14,0)	25,5 (23,0-27,0)	115,730 (<0,001)

Примечание: значения = Me (Q_{25} - Q_{75}).

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета «Statistica 13». Принят 5% уровень значимости.

Результаты

Описание выборки представлено в **табл. 1**. В группе со скудным овариальным ответом на гормональную стимуляцию медианный возраст составил 34 года и был статистически значимо выше ($p=0,012$), чем в группах с нормальным ответом и гиперответом (медианный возраст в обеих – 31 год). Похожие данные опубликованы и в других источниках [8]. Уровень ФСГ статистически значимо ниже в группе с гиперответом, чем в двух других группах. Результаты соответствуют данным литературы [3, 8, 9]. Предполагается, что повышенный базальный уровень ФСГ зачастую свидетельствует о сниженном овариальном резерве и обратно коррелирует с уровнем АМГ [10]. Как видно из **табл. 1**, уровень АМГ статистически значимо различается во всех трех группах и коррелирует со степенью овариального ответа. Уровень прогестерона также статистически значимо ниже в группе с гиперответом на гормональную стимуляцию ($p=0,004$). Уровень ЛГ и эстрадиола статистически значимо в группах не различался.

Результаты исследования частот аллелей и генотипов по полиморфизму гена рецептора ФСГ среди жительниц Ростовской обл., обратившихся в «Центр репродукции человека и ЭКО», представлены в **табл. 2**.

Как видно из **табл. 2**, генотипическая структура выборки по полиморфизму гена *FSHR c.2039A>G* не соответствует распределению Харди-Вайнберга. Наибольшее отклонение от ожидаемых значений наблюдается в общей выборке и в группе с гиперответом на гормональную стимуляцию ($p=0,035$ и $p=0,032$ соответственно). В обеих группах отклонение по большей части происходит за счет снижения числа гетерозигот и значительного повышения количества гомози-

гот GG относительно ожидаемых величин. При этом в группах со скудным и нормальным ответом на гормональную стимуляцию распределение частот генотипов соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p=0,154$ и $p=0,383$ соответственно).

В группах со скудным и нормальным овариальным ответом частота гомозигот AA практически равна частоте гетерозигот (37,9 и 39,7%; 41,8 и 41,8%), тогда как в группе с гиперответом гомозиготы AA встречаются значительно чаще других генотипов – в 62,4% случаев. Выявленные различия между группами статистически не значимы. Частота аллеля *2039G* в группах также статистически не различается, но возрастает при переходе от гиперответа к нормальному и скудному (0,281, 0,373 и 0,422 соответственно). Полученные нами данные согласуются с данными литературы, в которых аллель *G* предполагается аллелем риска скудного овариального ответа [11].

Во второй части исследования был проведен анализ ассоциации полиморфизма *rs6166* с уровнем гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у женщин, проходивших процедуру лечения бесплодия с применением ВРТ. Дисперсионный анализ показал статистически значимые различия по клиническим параметрам между группами, стратифицированными по степени овариального ответа на гормональную стимуляцию (**табл. 1**), поэтому было решено провести дополнительный анализ, добавив в качестве критерия генотип по полиморфизму *rs6166* (**табл. 3**). Как видно из **табл. 3**, у носителей генотипа *FSHR GG* базальный уровень ФСГ (статистически значимо по всей выборке, $p=0,030$) и ЛГ (статистически значимо в группе с нормальным ответом, $p=0,046$) выше, чем у носителей генотипов *AA* и *AG*.

Анализ кодоминантной модели наследования показал ассоциацию полиморфизма гена *FSHR* с уровнем ФСГ и ЛГ, поэтому было решено дополнительно провести анализ связи полиморфизма *rs6166* с уровнем гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и количеством пунктированных фолликулов при те-

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфизму *FSHR c.2039A>G* в зависимости от овариального ответа

	AA	AG	GG	A-allele	G-allele
Всего (n=141)	59 (41,9%)	55 (39,0%)	27 (19,1%)	173 (0,613)	109 (0,387)
Группа со скудным ответом (n=58)	22 (37,9%)	23 (39,7%)	13 (22,4%)	67 (0,578)	49 (0,422)
Группа с нормальным ответом (n=67)	28 (41,8%)	28 (41,8%)	11 (16,4%)	84 (0,627)	50 (0,373)
Группа с гиперответом (n=16)	10 (62,4%)	3 (18,8%)	3 (18,8%)	23 (0,719)	9 (0,281)
χ^2 (p-value)	4,219 (0,378)			2,220 (0,330)	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

стировании следующих типов наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и сверхдоминирование. Анализ выполнен для всей выборки

в целом, а также в отдельности для каждой из групп пациентов, стратифицированных по степени овариального ответа.

Таблица 3

Клинические параметры исследуемой популяции, стратифицированные по генотипам и степени овариального ответа на гормональную стимуляцию

Все пациенты (n=141)	<i>FSHR c.2039A>G</i>		
	<i>AA</i> n=59	<i>AG</i> n=55	<i>GG</i> n=27
Возраст, г	32,0 (30,0-35,0)	33,0 (29,0-36,0)	30,0 (28,0-34,0)
ФСГ, мМЕ/мл	6,1 (4,9-7,5)	6,2 (4,8-7,8)	6,9 (5,8-9,0)
ЛГ, мМЕ/мл	5,1 (3,8-6,4)	4,7 (3,8-6,0)	6,4* (4,2-7,7)
АМГ, мкг/л	2,7 (1,8-6,9)	2,8 (2,0-5,3)	2,8 (2,3-2,8)
Прогестерон, нмоль/л	2,8 (0,7-7,3)	2,0 (0,6-6,4)	6,2 (1,0-9,7)
Эстрадиол, пг/мл	62,8 (34,7-116,0)	52,4 (35,3-124,0)	54,0 (43,0-85,0)
Фолликулы, шт.	9,0 (6,0-12,0)	9,0 (5,0-14,0)	8,0 (5,0-16,0)
Нормальный ответ (n=67)	<i>AA</i> n=28	<i>AG</i> n=28	<i>GG</i> n=11
Возраст, г	31,0 (29,0-34,0)	32,0 (30,0-34,0)	30,0 (28,0-31,0)
ФСГ, мМЕ/мл	6,1 (5,4-7,1)	5,8 (5,0-7,4)	6,9* (6,2-8,5)
ЛГ, мМЕ/мл	5,3 (4,4-7,3)	4,7 (3,8-5,6)	6,8 (4,1-8,7)
АМГ, мкг/л	3,1 (2,0-5,6)	3,6 (2,4-6,6)	3,3 (2,5-6,9)
Прогестерон, нмоль/л	5,1 (1,0-9,0)	2,0 (0,6-6,4)	6,3 (3,9-8,2)
Эстрадиол, пг/мл	61,0 (37,7-102,0)	45,6 (34,0-124,0)	54,0 (48,0-87,0)
Фолликулы, шт.	10,0 (9,0-12,0)	12,0 (10,0-14,0)	10,0 (10,0-17,0)
Скудный ответ (n=58)	<i>AA</i> n=22	<i>AG</i> n=23	<i>GG</i> n=13
Возраст, г	34,0 (31,0-36,0)	35,0 (30,0-37,0)	33,0 (28,0-35,0)
ФСГ, мМЕ/мл	7,2 (6,0-8,7)	6,7 (4,8-8,7)	8,1 (5,8-9,0)
ЛГ, мМЕ/мл	4,2 (3,8-5,8)	4,4 (3,5-6,3)	6,4 (4,3-7,4)
АМГ, мкг/л	1,8 (1,3-2,4)	2,3 (1,7-3,8)	2,5 (2,0-3,8)
Прогестерон, нмоль/л	5,0 (1,1-7,3)	1,8 (0,5-4,7)	6,3 (1,7-10,7)
Эстрадиол, пг/мл	69,7 (34,0-129,0)	63,5 (40,0-130,0)	66,0 (43,2-85,0)
Фолликулы, шт.	5,0 (4,0-7,0)	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)
Гиперответ (n=16)	<i>AA</i> n=9	<i>AG</i> n=4	<i>GG</i> n=3
Возраст, г	32,0 (30,0-34,0)	29,0 (27,0-33,0)	31,0 (30,0-35,0)
ФСГ, мМЕ/мл	4,3 (3,8-5,2)	5,7 (4,1-6,9)	5,9 (3,9-9,7)
ЛГ, мМЕ/мл	4,1 (3,9-6,4)	5,9 (5,4-6,8)	5,8 (3,7-10,4)
АМГ, мкг/л	8,4 (7,7-17,2)	3,8 (2,0-7,5)	6,4 (2,4-10,7)
Прогестерон, нмоль/л	0,6 (0,3-0,8)	6,5 (2,7-7,7)	0,3 (0,2-0,5)
Эстрадиол, пг/мл	76,0 (47,0-119,0)	44,5 (18,4-54,2)	37,0 (16,6-46,6)
Фолликулы, шт.	27,0 (25,0-35,0)	23,0 (23,0-25,0)	23,0 (22,0-26,0)

Примечание: значения = Me (Q₂₅ - Q₇₅). * - p<0,05.

Как видно из табл. 4, уровень ФСГ, ЛГ и прогестерона статистически значимо выше у пациентов с генотипом *GG*, чем у носителей аллеля дикого типа. Однако, при тестировании модели сверждоминирования базальный уровень ЛГ и прогестерона оказался выше у гомозигот по обоим аллелям (статистически значимо выше в группе с нормальным овариальным ответом на гормональную стимуляцию для ЛГ и в группе со скудным овариальным ответом для прогестерона). Уровень АМГ статистически значимо отличался только в группе со скудным овариальным ответом на гормональную стимуляцию и был выше у носителей аллеля *G* по сравнению с носителями генотипа *AA*. Уровень эстрадиола и количество пунктированных фолликулов >13 мм, напротив, были выше у доминантных гомозигот *AA* (статистически значимо в группе с гиперответом, $p=0,039$ и $p=0,017$ соответственно).

В частоте наступления беременностей статистически значимой разницы ни в зависимости от овариального ответа, ни в зависимости от генотипа по полиморфизму *rs6166* в нашем исследовании не обнаружено. Однако некоторые авторы ассоциируют генотип

FSHR 2039GG со снижением частоты наступления беременности в результате ЭКО [12].

Обсуждение

Анализ данных литературы об ассоциации полиморфизма гена *FSHR c.2039A>G* с овариальным ответом на гиперстимуляцию яичников показал противоречивые результаты. По данным большинства найденных источников, гомозиготность *GG* предрасполагает к «бедному» ответу [5, 12], а гомозиготность *AA* предполагает большее число фолликулов и/или ассоциирована с синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ) [4], что соответствует и нашим результатам. Однако в некоторых работах показано, что носительство генотипа *GG* предрасполагает к большему числу полученных фолликулов и даже к гиперответу на гормональную стимуляцию [13]. А по другим данным авторы не находят взаимосвязи между полиморфизмом гена *FSHR c.2039A>G* и овариальным ответом на гормональную стимуляцию [7]. По результатам наших исследований, выявлена ассоциация генотипа *FSHR 2039AA* с большим числом

Таблица 4

Клинические параметры, ассоциированные с генотипами *FSHR c.2039A>G*

Параметр	Группы пациентов по степени овариального ответа на гормональную стимуляцию	Генотип		F-критерий / критерий К-У (p-value)
		<i>FSHR 2039 AA</i> (n=59)	<i>FSHR 2039 AG+GG</i> (n=82)	
Аутосомно-доминантная модель				
АМГ**, нг/мл	Скудный ответ	1,8 (1,3-2,4)	2,3 (1,7-3,8)	4,300 (0,038)
Эстрадиол**, пг/мл	Гиперответ	76,0 (47,0-119,0)	37,0 (16,6-52,4)	4,261 (0,039)
Фолликулы*, шт.		27,0 (25,0-35,0)	23,0 (23,0-26,0)	5,682 (0,017)
Аутосомно-рецессивная модель				
ФСГ*, мМЕ/мл	Нормальный ответ	<i>FSHR 2039 AA+AG</i> (n=114)	<i>FSHR 2039 GG</i> (n=27)	
		6,1 (5,1-7,4)	6,9 (6,2-8,5)	7,504 (0,008)
ЛГ**, мМЕ/мл	Все пациенты	6,2 (4,9-7,5)	6,9 (5,8-9,0)	4,569 (0,034)
		4,8 (3,8-6,1)	6,4 (4,2-7,7)	5,874 (0,016)
Прогестерон**, нмоль/л	Скудный ответ	2,5 (0,6-6,8)	6,2 (1,0-9,7)	4,103 (0,042)
		3,5 (0,7-7,2)	6,3 (1,7-10,7)	3,909 (0,048)
Сверхдоминирование				
ЛГ**, мМЕ/мл	Нормальный ответ	<i>FSHR 2039 AA+GG</i> (n=86)	<i>FSHR 2039 AG</i> (n=55)	
Прогестерон**, нмоль/л	Скудный ответ	5,6 (4,4-7,4)	4,7 (3,8-5,6)	3,879 (0,049)
		5,7 (1,1-9,2)	1,8 (0,5-4,7)	4,365 (0,037)

Примечание: значения = Me (Q₂₅ - Q₇₅).

F-критерий / критерий К-У: приведено значение одного из критериев – F-критерия Фишера или критерия Краскела-Уоллиса, в зависимости от соответствия данных нормальному закону распределения.

* - распределение данных не отличается от нормального; ** - распределение данных отличается от нормального.

фолликулов (статистически значимо в группе с гипертответом ($p=0,017$)). Отмечено, что в группе с гипертответом генотип *AA* встретился у 62% пациентов, тогда как в группе со скудным ответом — только у 38% (табл. 2). Предполагается, что аллель *G* кодирует изоформу рецептора с более высоким порогом чувствительности к ФСГ, что обуславливает уменьшение числа созревающих фолликулов у носителей этого аллеля и приводит к повышению уровня сывороточного ФСГ.

По данным некоторых авторов, генотип *FSHR 2039GG* ассоциирован с более высокой сывороточной концентрацией ФСГ [3, 6, 7, 13]. М. Џиш с соавт., напротив, более высокую концентрацию ФСГ отмечают у носителей *AA* [8]. D. Loutradis с соавт. показывает ассоциацию с высоким уровнем ФСГ как у носителей *GG*, так и у носителей *AA*, относительно генотипа *AG* [14]. Другие авторы не находят ассоциации полиморфизма с уровнем ФСГ [15]. Наши исследования показывают ассоциацию *FSHR 2039GG* с высоким уровнем ФСГ (статистически значимо в общей выборке ($p=0,034$) и в группе с нормальным овариальным ответом ($p=0,008$)). В свою очередь, некоторые авторы показали, что более высокая сывороточная концентрация базального ФСГ является индикатором необходимости введения более высокой дозы экзогенного ФСГ для достижения требуемой степени овариального ответа [3, 6].

Полиморфизм гена *FSHR c.2039A>G* ассоциирован с изменением уровня и других гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, что может быть следствием различий в регулировании механизма обратной связи у разных изоформ рецептора ФСГ. Данные литературы показывают ассоциацию генотипа *FSHR 2039GG* с более высокой сывороточной концентрацией ЛГ [13, 14]. Эту тенденцию подтверждают и наши исследования (статистически значимо в общей выборке ($p=0,016$)). Анализ данных литературы показал ассоциацию генотипа *FSHR 2039AA* с более высоким уровнем эстрадиола [15]. Наши исследования также показывают ассоциацию генотипа *FSHR 2039AA* с более высокой концентрацией сывороточного эстрадиола на день введения триггера овуляции (статистически значимо в группе с гипертответом ($p=0,039$)). Однако, имеются данные и о том, что уровень эстрадиола, как и количество полученных ооцитов, статистически значимо выше у носителей генотипа *AG* [14].

Был проведен анализ ассоциации полиморфизма *rs6166* с уровнем АМГ. По нашим данным генотип *FSHR 2039AA* ассоциирован с более низким уровнем АМГ (статистически значимо в группе со скудным ответом ($p=0,033$)). Интересно, что в группе с гипертот-

ветом на гормональную стимуляцию уровень АМГ у носителей генотипа *AA*, напротив, выше, чем у носителей аллеля *G*, однако статистическая значимость не подтверждена. Другие авторы также наблюдают более высокий уровень АМГ у носителей генотипа *FSHR 2039AA*, без подтверждения статистической значимости [5].

Также проведен поиск данных об ассоциации полиморфизма *rs6166* с уровнем прогестерона. В найденных источниках ассоциация не обнаружена [7]. Наши исследования показали ассоциацию генотипа *FSHR 2039GG* с более высокой сывороточной концентрацией прогестерона (статистически значимо в общей выборке ($p=0,042$) и в группе со скудным ответом на гормональную стимуляцию ($p=0,048$)).

Противоречивость данных литературы о локусе *rs6166* может быть обусловлена популяционными особенностями. В нашем исследовании представлены результаты обследования жительниц Юга России (Ростовская обл.). В табл. 5 представлены данные о распределении генотипов по полиморфизму *FSHR c.2039A>G* в выборках женщин из различных популяций. Анализ данных показал, что распределение частот генотипов среди жительниц Ростовской области статистически значимо отличалось от распределения частот генотипов среди пациенток из Италии ($p=0,007$), Китая ($p=0,004$), Германии ($p=0,013$) и Индии ($p<0,001$).

Заключение

В результате проведенного исследования выявлена ассоциация полиморфизма гена *FSHR c.2039A>G* с сывороточным уровнем гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и овариальным ответом на гормональную стимуляцию. Показано, что генотип *FSHR 2039GG* ассоциирован с более высоким сывороточным уровнем базального ФСГ, а аллель *G* ассоциирован с созреванием меньшего числа фолликулов. Предполагается, что носителям генотипа *GG* требуется большая доза экзогенного ФСГ для достижения приемлемого овариального ответа, чем носителям аллеля *A*. Генотип *FSHR 2039GG* также ассоциирован с более высоким сывороточным уровнем базального ЛГ и прогестерона. У женщин с генотипом *FSHR 2039AA* регистрируется более высокая сывороточная концентрация эстрадиола в день введения триггера финального созревания фолликулов в ответ на гормональную стимуляцию яичников, что, в свою очередь, является фактором риска развития синдрома гиперстимуляции яичников. Таким образом, полиморфный вариант *FSHR c.2039A>G* может

Таблица 5

Распределение частот генотипов по полиморфизму *FSHR c.2039A>G* у пациенток из различных популяций

Источник данных	AA	AG	GG	Страна	Описание выборки
Наши данные	59 (42%)	55 (39%)	27 (19%)	Россия (Ростовская обл.)	141 бесплодная женщина в возрасте 24-42 года, ФСГ в пределах нормы (1,8-12,0 мМЕ/мл), первый цикл ЭКО/ИКСИ (в том числе, с отсутствием овуляции, трубным фактором, бесплодием неясного генеза, мужским фактором и сочетанным бесплодием); критерии исключения: АМГ <1 нг/мл.
Allegra A. с соавт., 2017 [15]	29 (21%)	77 (55%)	34 (24%)	Италия	140 бесплодных женщин в возрасте 18-43 года, первый цикл ЭКО/ИКСИ, ИМТ 18-30 кг/м ² , нормальный менструальный цикл, ФСГ ≤14 мМЕ/мл, АМГ ≤4 нг/мл, ТТГ и пролактин в пределах нормы, матка без особенностей по результатам гистероскопии (в том числе, с трубным или мужским фактором); критерии исключения: синдром поликистозных яичников, эндометриоз.
Čuš M. с соавт., 2019 [8]	20 (33%)	28 (47%)	12 (20%)	Словения	60 бесплодных женщин, проходивших процедуру ЭКО; критерии исключения: синдром поликистозных яичников, эндометриоз, возраст старше 39 лет.
Garcia-Jimenez G. с соавт., 2018 [12]	60 (42%)	69 (48%)	15 (10%)	Мексика	144 бесплодные женщины в возрасте 22-43 года, проходящие процедуру ЭКО, наличие обоих яичников без морфологических изменений (в том числе, с трубным или мужским фактором, эндометриозом, а также сочетанным фактором и бесплодием неясного генеза); критерии исключения: синдром поликистозных яичников, любые эндокринные заболевания, ожирение.
Guo C. с соавт., 2021 [5]	103 (49%)	96 (46%)	11 (5%)	Китай (провинция Сычуань)	210 бесплодных женщин в возрасте 20-45 лет, с регулярным менструальным циклом, ИМТ 16-30 кг/м ² , с обоими яичниками, первый цикл ЭКО; критерии исключения: курение, любые эндокринные заболевания, радио- или химиотерапия, эндометриоз, хромосомные аномалии или наследственные заболевания.
Loutradis D. с соавт., 2006 [14]	49 (39%)	42 (34%)	34 (27%)	Греция	125 бесплодных женщин, проходивших процедуру ЭКО; критерии исключения: синдром поликистозных яичников, аномальное соотношение ЛГ/ФСГ.
Perez Mayorga M. с соавт., 2000 [3]	46 (29%)	72 (45%)	43 (26%)	Германия	161 бесплодная женщина, проходившая процедуру ЭКО/ИКСИ (в том числе, с трубным фактором, мужским фактором и сочетанным бесплодием).
Rai S. с соавт., 2019 [16]	10 (10%)	50 (47%)	46 (43%)	Индия	106 бесплодных женщин в возрасте 18-37 лет.
Sheikhha M.H. с соавт., 2011 [4]	22 (20%)	71 (66%)	15 (14%)	Иран	108 бесплодных женщин в возрасте до 35 лет, проходивших процедуру ЭКО (в том числе, с трубным фактором, мужским фактором и сочетанным бесплодием); критерии исключения: эндометриоз, оперативное лечение заболеваний яичников.
Sudo S. с соавт., 2002 [7]	214 (41%)	245 (47%)	63 (12%)	Япония	522 женщины, обратившиеся в женскую консультацию (в том числе, с нормальным менструальным циклом, с первичной и вторичной аменореей, с синдромом поликистозных яичников и с преждевременной овариальной недостаточностью); критерии исключения: бедный ответ на гормональную стимуляцию.
Tanase A. с соавт., 2020 [17]	20 (37%)	25 (46%)	9 (17%)	Румыния	54 бесплодные женщины, проходившие процедуру ЭКО, с прогнозом бедного ответа на гормональную стимуляцию.
Weng S.L. с соавт., 2021 [18]	103 (38%)	139 (52%)	27 (10%)	Тайвань	269 бесплодных женщин, первый цикл ЭКО/ИКСИ, возраст до 45 лет, АМГ <1,2 нг/мл; критерии исключения: оперативное лечение заболеваний яичников, радиотерапия.

являться одной из генетических детерминант овариального ответа, которую необходимо учитывать при планировании терапии бесплодия с применением ВРТ.

Литература

- World Health Organization. 2021. Available at: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/perspective/en/> Accessed: 28.07.2021.
- Hillier S.G. Controlled ovarian stimulation in women. *J Reprod Fertil* 2000; 120: 201-210.
- Perez Mayorga M., Gromoll J., Behre H.M. et al. Ovarian response to FSH stimulation depends on the FSH receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9): 3365–3369.
- Sheikhha M.H., Eftekhar M., Kalantar S.M. Investigating the association between polymorphism of follicle-stimulating hormone receptor gene and ovarian response in controlled ovarian hyperstimulation. *J Hum Reprod Sci* 2011; 4(2): 86–90. doi: 10.4103/0974-1208.86089; 10.4103/0974-1208.86089
- Guo C., Yu H., Feng G. et al. Associations of FSHR and LHCGR gene variants with ovarian reserve and clinical pregnancy rates. *Reprod Biomed Online* 2021; 43(3): 561-569. doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.06.016
- Simoni M., Nieschlag E., Gromoll J. Isoforms and single nucleotide polymorphisms of the FSH receptor gene: implications for human reproduction. *Hum Reprod Update* 2002; 8(5): 413-421.
- Sudo S., Kudo M., Wada S. et al. Genetic and functional analyses of polymorphisms in the human FSH receptor gene. *Mol Hum Reprod* 2002; 8(10): 893-899.
- Čuš M., Vlaisavljević V., Repnik K. et al. Could polymorphisms of some hormonal receptor genes, involved in folliculogenesis help in predicting patient response to controlled ovarian stimulation? *J Assist Reprod Genet* 2019; 36(1): 47–55. doi: 10.1007/s10815-018-1357-4
- Лянгасова О.В., Савикина К.Г., Ломтева С.В., Шкурят Т.П. Полиморфные варианты гена FSHR и гормональный профиль при проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Живые и биокосные системы* 2017; 19. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-19/article-6> (дата обращения: 30.06.2021).
- Назаренко Т.А., Смирнова А.А. Индукция моно- и суперувуляции: оценка овариального резерва, ультразвуковой и гормональный мониторинг. *Проблемы репродукции* 2004; 1: 36-41.
- Moron F.J., Ruiz A. Pharmacogenetics of controlled ovarian hyperstimulation: time to corroborate the clinical utility of FSH receptor genetic markers. *Pharmacogenomics* 2010; 11(11): 1613-1618. doi: 10.2217/pgs.10.156.
- Garcia-Jimenez G., Zarinan T., Rodriguez-Valentin R. et al. Frequency of the T307A, N680S, and -29G>A single-nucleotide polymorphisms in the follicle-stimulating hormone receptor in Mexican subjects of Hispanic ancestry. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16(1): 100. DOI: 10.1186/s12958-018-0420-4
- Boudjenah R., Molina-Gomes D., Torre A. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0038700
- Loutradis D., Patsoula E., Minas V. et al. FSH receptor gene polymorphisms have a role for different ovarian response to stimulation in patients entering IVF/ICSI-ET programs. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23(4): 177–184. doi: 10.1007/s10815-005-9015-z
- Allegra A., Marino A., Raimondo S. et al. The carriers of the A/GG/G allelic combination of the c. 2039 A> G and c.-29 G> A FSH receptor polymorphisms retrieve the highest number of oocytes in IVF/ICSI cycles. *J Assist Reprod Genet* 2017; 34(2): 263–273. doi: 10.1007/s10815-016-0835-9
- Rai S., Ashish, Kumari P. et al. Correlation of follicle-stimulating hormone receptor gene Asn 680 Ser (rs6166) polymorphism with female infertility. *J Family Med Prim Care* 2019; 8(10): 3356-3361. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_685_19
- Tanase A.E., Nemescu D., Popescu R. et al. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphisms of ovarian reserve markers in Romanian population. *Exp Ther Med* 2020; 20: 203. doi: 10.3892/etm.2020.9333
- Weng S.L., Tzeng S.L., Lee C.I. et al. Association between GnRH Receptor Polymorphisms and Luteinizing Hormone Levels for Low Ovarian Reserve Infertile Women. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 7006. doi.org/10.3390/ijerph18137006

References

- World Health Organization. 2021. Available at: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/perspective/en/> Accessed: 28.07.2021.
- Hillier S.G. Controlled ovarian stimulation in women. *J Reprod Fertil* 2000; 120: 201-210.
- Perez Mayorga M., Gromoll J., Behre H.M. et al. Ovarian response to FSH stimulation depends on the FSH receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9): 3365–3369.
- Sheikhha M.H., Eftekhar M., Kalantar S.M. Investigating the association between polymorphism of follicle-stimulating hormone receptor gene and ovarian response in controlled ovarian hyperstimulation. *J Hum Reprod Sci* 2011; 4(2): 86–90. doi: 10.4103/0974-1208.86089; 10.4103/0974-1208.86089
- Guo C., Yu H., Feng G. et al. Associations of FSHR and LHCGR gene variants with ovarian reserve and clinical pregnancy rates. *Reprod Biomed Online* 2021; 43(3): 561-569. doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.06.016
- Simoni M., Nieschlag E., Gromoll J. Isoforms and single nucleotide polymorphisms of the FSH receptor gene: implications for human reproduction. *Hum Reprod Update* 2002; 8(5): 413-421.
- Sudo S., Kudo M., Wada S. et al. Genetic and functional analyses of polymorphisms in the human FSH receptor gene. *Mol Hum Reprod* 2002; 8(10): 893-899.
- Čuš M., Vlaisavljević V., Repnik K. et al. Could polymorphisms of some hormonal receptor genes, involved in folliculogenesis help in predicting patient response to controlled ovarian stimulation? *J Assist Reprod Genet* 2019; 36(1): 47–55. doi: 10.1007/s10815-018-1357-4
- Lyangasova O.V., Savikina K.G., Lomteva S.V., Shkurat T.P. Polimorfnye varianty gena FSHR i gormonal'nyj profil' pri provedenii programm vspomogatel'nyh reproductivnyh tehnologij [FSHR gene polymorphic variants and hormonal profile in assisted reproductive technology programs]. *Zhivye i biokosnye sistemy [Living and bioinert systems]* 2017; 19. Available at: URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-19/article-6> Accessed: 30.06.2021. (In Russ.)
- Nazarenko T.A., Smirnova A.A. Indukcija mono- i superovuljacii: oцена ovarial'nogo rezerva, ul'trazvukovoj i gormonal'nyj monitoring [Induction of mono- and superovulation: assessment of ovarian reserve, ultrasound and hormonal monitoring]. *Problemy reprodukcii [Reproduction problems]* 2004; 1: 36-41. (In Russ.)
- Moron F.J., Ruiz A. Pharmacogenetics of controlled ovarian hyperstimulation: time to corroborate the clinical utility of FSH receptor

- genetic markers. *Pharmacogenomics* 2010; 11(11): 1613-1618. doi: 10.2217/pgs.10.156.
12. Garcia-Jimenez G., Zarinan T., Rodriguez-Valentin R. et al. Frequency of the T307A, N680S, and -29G>A single-nucleotide polymorphisms in the follicle-stimulating hormone receptor in Mexican subjects of Hispanic ancestry. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16(1): 100. DOI: 10.1186/s12958-018-0420-4
 13. Boudjenah R., Molina-Gomes D., Torre A. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0038700
 14. Loutradis D., Patsoula E., Minas V. et al. FSH receptor gene polymorphisms have a role for different ovarian response to stimulation in patients entering IVF/ICSI-ET programs. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23(4): 177–184. doi: 10.1007/s10815-005-9015-z
 15. Allegra A., Marino A., Raimondo S. et al. The carriers of the A/GG/G allelic combination of the c. 2039 A> G and c.-29 G> A FSH receptor polymorphisms retrieve the highest number of oocytes in IVF/ICSI cycles. *J Assist Reprod Genet* 2017; 34(2): 263–273. doi: 10.1007/s10815-016-0835-9
 16. Rai S., Ashish, Kumari P. et al. Correlation of follicle-stimulating hormone receptor gene Asn 680 Ser (rs6166) polymorphism with female infertility. *J Family Med Prim Care* 2019; 8(10): 3356-3361. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_685_19
 17. Tanase A.E., Nemescu D., Popescu R. et al. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphisms of ovarian reserve markers in Romanian population. *Exp Ther Med* 2020; 20: 203. doi: 10.3892/etm.2020.9333
 18. Weng S.L., Tzeng S.L., Lee C.I. et al. Association between GnRH Receptor Polymorphisms and Luteinizing Hormone Levels for Low Ovarian Reserve Infertile Women. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 7006. doi.org/10.3390/ijerph18137006