

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 3

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@ibis-1.ru.



Исследование генетической предрасположенности к преждевременному снижению овариального резерва

Е.В. Кудрявцева¹, Н.В. Курбатова², В.В. Ковалев¹, Д.К. Исламиди^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 620219, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;

²ООО Медико-фармацевтический центр «Гармония»; Россия, 620026 Екатеринбург, ул. Тверитина, д. 16

Для контактов: Елена Владимировна Кудрявцева, e-mail: elenavladpopova@yandex.ru

Резюме

Введение. Важным фактором наступления беременности, в том числе и в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), является нормальный овариальный резерв (ОР), который определяет ответ яичников к развитию фолликула с полноценной яйцеклеткой. Причины преждевременного снижения ОР многофакторны. Заслуживает внимания исследование полиморфизма генов как причины преждевременного снижения ОР.

Цель: определение генетической предрасположенности к преждевременному снижению ОР и создание на основании полученных результатов прогностической модели.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное сравнительное исследование. Обследовано 200 пациенток с бесплодием, которые реализовывали репродуктивную функцию с помощью ВРТ. Пациентки были разделены на 2 группы: в группу 1 вошли 100 пациенток с преждевременным снижением ОР, группу 2 составили 100 пациенток с нормальным ОР. Всем пациенткам проведено молекулярно-генетическое исследование. Исследованы генетические полиморфизмы следующих генов: *ESR1*, *ESR2*, *FSHR*, *CYP19A*.

Результаты. Итоговый клинический фенотип формируется за счет множества факторов – генетических и средовых. Вклад в формирование преждевременного снижения ОР вносят несколько генетических вариантов. Наибольшим синергичным эффектом обладает комбинация генов *CYP19A1* и *FSHR*, которые потенцируют друг друга и предрасполагают к бедному ответу яичников в рамках стимуляции суперовуляции.

Заключение. Перспективным методом индивидуальной оценки ОР, в том числе и преждевременного его снижения, является определение генетических маркеров. Мультилокусный анализ и прогностическая модель на основании сочетания нескольких вариантов полиморфных генов позволят оценить риски преждевременного снижения ОР и индивидуализировать программу ВРТ.

Ключевые слова: бедный овариальный ответ, овариальный резерв, ОР, бесплодие, гены *ESR1* и *FSHR*, вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ

Для цитирования: Кудрявцева Е.В., Курбатова Н.В., Ковалев В.В., Исламиди Д.К. Исследование генетической предрасположенности к преждевременному снижению овариального резерва. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(3):266–276. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.301>.

Investigating genetic predisposition to premature decline in ovarian reserve

Elena V. Kudryavtseva¹, Natalia V. Kurbatova², Vladislav V. Kovalev¹, Diana K. Islamidi^{1,2}

¹Ural State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 3 Repin Str., Ekaterinburg 620219, Russia;

²Medico-Pharmaceutical Center «Harmony» LLC; 16 Tveritin Str., Ekaterinburg 620026, Russia

Corresponding author: Elena V. Kudryavtseva, e-mail: elenavladpopova@yandex.ru

Abstract

Introduction. Normal ovarian reserve (OR) determining the ovarian response to follicle development containing fully-featured oocytes is an important factor in pregnancy, including assisted reproductive technology (ART) programs. The causes of premature OR decrease are multifactorial. The study of gene polymorphism as a cause of the premature OR decrease deserves attention.

Aim: to determine genetic predisposition to premature OR decrease and create a prognostic model based on study results.

Materials and Methods. A retrospective comparative cohort study was conducted. A total of 200 reproductively active patients with infertility underwent ART were examined. The patients were divided into 2 groups: Group 1 included 100 patients with a premature OR decrease; Group 2 consisted of 100 patients with a normal OR. All patients underwent molecular genetic study. Genetic polymorphisms of the genes *ESR1*, *ESR2*, *FSHR*, *CYP19A* were studied.

Results. The final clinical phenotype is shaped by multiple factors – genetic and environmental. Several genetic variants contribute to the formation of premature decrease in ovarian reserve. Gene combination of *CYP19A1* and *FSHR* displayed the greatest synergistic effect, potentiating each other and predisposing to a poor ovarian response as part of stimulated superovulation.

Conclusion. Identifying genetic markers is a promising method for individual OR evaluation, including its premature decline. Multilocus analysis and a prognostic model based on combining several polymorphic gene variants will allow to assess risks of premature OR decrease and individualize ART programs.

Keywords: poor ovarian response, ovarian reserve, OR, infertility, *ESR1* and *FSHR* genes, assisted reproductive technologies, ART

For citation: Kudryavtseva E.V., Kurbatova N.V., Kovalev V.V., Islamidi D.K. Investigating genetic predisposition to premature decline in ovarian reserve. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(3):266–276. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.301>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Овариальный резерв (ОР) определяется как ответ яичников к развитию фолликула с полноценной яйцеклеткой, определяет адекватный ответ на овариальную стимуляцию и исходы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).
- ▶ Сниженный ОР – мультифакторная патология, свойственная женщинами старшего репродуктивного возраста, однако встречается и у молодых пациенток, имеющих генетическую предрасположенность.
- ▶ Определение генов-кандидатов, ассоциированных со сниженным ОР, является перспективным методом ранней диагностики преждевременного его снижения.

Что нового дает статья?

- ▶ Исследованы полиморфизмы генов *ESR1*, *ESR2*, *FSHR*, *CYP19A*.
- ▶ Установлен ряд генетических закономерностей, характерных для пациенток со сниженным ОР.
- ▶ Весомый вклад в преждевременное снижение ОР вносит ген *CYP19A1*, однако наибольшее значение имеют межгенные взаимодействия в комбинации полиморфных вариантов генов *ESR1*, *FSHR*, *CYP19A*.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Существующие на настоящий момент общепринятые маркеры преждевременного снижения ОР не всегда способны служить предикторами сниженной фертильности женщины и адекватного ответа на стимуляцию овуляции в программах ЭКО.
- ▶ Разработка генетических маркеров преждевременного снижения ОР является перспективной для его индивидуальной оценки.
- ▶ Разработанная прогностическая модель снижения ОР на основании сочетания сразу нескольких вариантов полиморфных генов позволит оценить риски преждевременного снижения ОР, скорректировать репродуктивные планы пациентки и персонализировать проведение программы вспомогательных репродуктивных технологий.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ The ovarian reserve (OR) is defined as the response of the ovaries to follicle development resulting in fully-featured oocytes and determines an adequate response to ovarian stimulation as well as outcome of in vitro fertilization (IVF).
- ▶ Decreased OR is a multifactorial pathology common to women of older reproductive age; however, it also occurs in young genetically predisposed patients.
- ▶ Determining candidate genes associated with decreased OR is a promising method for early diagnostics of related premature decrease.

What are the new findings?

- ▶ Polymorphisms in the genes *ESR1*, *ESR2*, *FSHR*, *CYP19A* were studied.
- ▶ A number of genetic patterns typical for patients with decreased OR were found out.
- ▶ The *CYP19A1* gene markedly contributes to the premature OR decrease however, intergenic interactions in the combination of polymorphic variants of *ESR1*, *FSHR*, *CYP19A* genes are of the greatest importance.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The currently accepted markers of premature OR decrease are not always able to serve as predictors of woman's reduced fertility and adequate response to ovulation stimulation in IVF programs.
- ▶ Development of genetic markers for premature OR decrease is promising for its individualized assessment.
- ▶ The prognostic model developed for decreased OR based on combining several polymorphic gene variants will allow to estimate risks of premature OR decrease, adjust patient's reproductive plans and personalize conducting of the assisted reproductive technologies program.

Введение / Introduction

В последние годы имеется стойкая тенденция к увеличению возраста деторождения, при этом отмечено ухудшения гинекологического здоровья женщин репродуктивного возраста в России [1]. Как следствие, наблюдается рост женского бесплодия и увеличивается востребованность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [2].

Важным фактором для успеха программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) является овариальный резерв (ОР) – функциональный резерв яичников, который определяет способность к развитию фолликула с полноценной яйцеклеткой и к адекватному ответу на введение индукторов овуляции [2, 3]. Полноценный ОР в программах ВРТ в значительной степени определяет их успешность. Чаще низкий ОР встречается в позднем репродуктивном возрасте, но в некоторых случаях эта проблема имеет место и у молодых женщин [2, 4].

Снижение ОР может быть обусловлено многими факторами, среди которых генетические, инфекционно-токсические, аутоиммунные, психологические, а также ятрогенные. В ряде случаев наблюдается сочетание нескольких причин [5]. Тем не менее ведущим фактором сниженного ОР является старший репродуктивный возраст женщины [2, 3]. У большинства женщин резко увеличивается частота элиминации фолликулов в возрасте около 38 лет, и после 40 лет наблюдается сниженный ОР [3, 6]. Но под воздействием генетических и средовых факторов снижение ОР может происходить в более молодом возрасте, т. е. происходит преждевременное снижение ОР.

Однако в последнее время снижение ОР встречается и у молодых женщин. По-видимому, основной причиной преждевременного снижения ОР у молодых пациенток является генетическая предрасположенность [3, 7, 8]. Поэтому определение генов-кандидатов, ассоциированных со сниженным ОР, является перспективным методом ранней диагностики данного состояния [7].

В современной научной литературе описано множество генов, наличие полиморфизмов в которых может потенциально влиять на репродуктивную функцию [9], некоторые из них могут рассматриваться в качестве маркеров преждевременного снижения ОР. В частности, одними из хорошо изученных генов являются гены эстрогеновых рецепторов (*ESR1* и *ESR2*), которые играют ключевую роль в фертильности женщины, регулируя действие эстрогенов во всех репродуктивных тканях человека. Гены *ESR1* и *ESR2* содержат несколько полиморфизмов, которые могут влиять на риск некоторых гинекологических заболеваний, связанных с бесплодием, и исход ЭКО [10]. Есть данные, что некоторые полиморфные варианты гена *ESR1* (например генотип Т/Т, полиморфизм С-397Т)

ассоциированы с неудачными исходами стимуляции суперовуляции и программы ЭКО в целом; женщины с генотипом С/С *ESR1*, напротив, в программах ЭКО демонстрируют созревание большего числа фолликулов, высокую степень зрелости ооцитов и хорошее качество эмбрионов при прочих равных условиях [10–12]. При этом в ряде работ других авторов такой связи выявлено не было [13, 14].

Также противоречивые данные получены при изучении влияния полиморфизма гена *ESR2* на результаты стимуляции функции яичников. Некоторые исследователи утверждают, что у пациенток, имеющих гомозиготный полиморфизм А/А гена *ESR2* (rs4986938), ответ на овариальную стимуляцию был хуже, им требовались большие дозы препарата фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [15]. Другие же авторы не выявили никакого влияния полиморфизма гена *ESR2* на результаты ЭКО [13, 14].

Наиболее изученным к настоящему времени является ген рецептора ФСГ – *FSHR* (англ. follicle-stimulating hormone receptor), имеющий важное значение при стимуляции суперовуляции [13, 16]. Известно, что физиологическое действие ФСГ зависит от активации его рецептора, который экспрессируется гранулезными клетками [13]. Предполагается, что наличие полиморфизма в гене *FSHR* может привести к нарушению оогенеза и снижению числа созревающих фолликулов в программах ВРТ [17].

Множество зарубежных работ посвящено изучению гена *CYP19A1*, который кодирует фермент ароматазу (цитохром 19А1). Фермент ароматаза необходим для реакции биосинтеза эстрогенов из предшественников андрогенов в яичниках и экстрагонадных тканях [18]. Есть данные о его взаимосвязи с эстроген-зависимыми заболеваниями [19]. Соответственно, данный ген также может влиять на функцию яичников и овариальный ответ, особенно во взаимодействии с другими генами [18, 20].

Учитывая вышесказанное, возникает необходимость дальнейшего изучения полиморфизма генов для оценки риска генетической предрасположенности к преждевременному снижению ОР.

Цель: определение генетической предрасположенности к преждевременному снижению ОР и создание на основании полученных результатов прогностической модели.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

На базе кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и ООО Медико-фармацевтического центра «Гармония» в 2020–2021 гг. проведено ретроспективное когортное сравнительное исследование.

Обследовано 2 группы пациенток, получавших лечение бесплодия с использованием процедур ВРТ со стимуляцией овуляции: 100 пациенток с преждевременным снижением ОР составили группу 1, 100 пациенток с нормальным ОР – группу 2. Под термином «преждевременное снижение овариального резерва» понимали клиническую ситуацию, при которой у женщин, страдающих бесплодием в возрасте до 40 лет, имелись инструментальные критерии, соответствующие низкому количеству яйцеклеток, в частности, уровень антимюллерова гормона (АМГ) < 1,2 нг/мл и/или количество антральных фолликулов (КАФ) < 5, при этом регистрировался бедный ответ на стимуляцию в программе ЭКО (< 4 ооцитов).

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения в группы определены согласно Болонским критериям и рекомендациям группы POSEIDON [21, 22].

Критерии включения: возраст 30–40 лет; наличие показаний для проведения ЭКО; подписанное информированное согласие.

Критерии не включения: возраст менее 30 или более 40 лет; наличие тяжелой экстрагенитальной патологии; оперативное вмешательство на яичниках в анамнезе; эндометриозные кисты яичников; аномальный кариотип у пациентки; наличие эндокринопатии (сахарный диабет 1-го типа); синдром поликистозных яичников; перенесенный эпидемический паротит; лучевая или химиотерапия в анамнезе;

Критерии исключения: возникновение тяжелого заболевания, возникшего в процессе обследования; отказ пациентки от участия в исследовании.

Были сформированы 2 группы: в группу 1 вошли пациентки с уровнем АМГ < 1,2 нг/мл, КАФ < 5; ответом на стимуляцию в программе ЭКО < 4 ооцитов; группу 2 составили женщины с уровнем АМГ ≥ 1,2 нг/мл, КАФ ≥ 5; ответом на стимуляцию в программе ЭКО ≥ 4 ооцитов.

Методы исследования / Study methods

Всем пациенткам проведено молекулярно-генетическое исследование. Для исследования использовали соскоб буккального эпителия. Полученный материал исследовали методом полимеразной цеп-

ной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на детектирующем амплификаторе ДТ-96 (НПО «ДНК-Технология», Россия) с использованием реагентов и протоколов того же производителя.

Исследование уровня гормонов, которое осуществляли стандартно в утреннее время, натощак на 2–3-й день спонтанного менструального цикла, включало определение значений ФСГ и АМГ. ФСГ определяли на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 Systems с использованием диагностических наборов реагентов (Siemens, Великобритания). Уровень АМГ определяли хемилюминесцентным методом на иммунохимическом анализаторе DXi Beckman Coulter (Beckman Coulter, США) с использованием реагентов Access AMH (Beckman Coulter, США).

Исследованные гены представлены в **таблице 1**.

Для анализа распределения полиморфных генотипов и аллелей исследуемых генов использовались общая, доминантная и мультипликативные модели анализа. При анализе с использованием общей модели оцениваются частоты мажорного гомозиготного, гетерозиготного и полиморфного гомозиготного генотипов. При использовании мультипликативной модели оценивается частота каждого вариантного аллеля. Доминантная модель предполагает, что полиморфный аллель является доминантным, и, следовательно, его значение проявляется при как при гомо-, так и при гетерозиготном носительстве, соответственно частота гетерозигот и полиморфных гомозигот оценивается суммарно.

Этические аспекты / Ethical aspects

Дизайн исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, протокол № 3 от 19.03.2021. Все процедуры и манипуляции, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам Хельсинской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям и сопоставимым нормам этики. Все обследованные женщины подписывали информированное согласие до начала исследования.

Методы статистического анализа / Statistical analysis

Для проведения статистического анализа использовали компьютерную программу Jamovi (The jamovi project, <https://www.jamovi.org>). Проверка распределения на нормальность проведена с помощью критерия

Таблица 1. Исследованные генетические полиморфизмы.

Table 1. Genetic polymorphisms examined.

Ген Gene	Полиморфизм Polymorphism	rs	Продукт гена Gene product
ESR1	C-397T	rs2234693	Рецептор к эстрогенам I типа / Type I estrogen receptor
ESR2	C-13950T	rs4986938	Рецептор к эстрогенам II типа / Type II estrogen receptor
FSHR	T1961C	rs6166	Рецептор к фолликулостимулирующему гормону / Follicle stimulating hormone receptor
CYP19A1	G681A	rs2470152	Ароматаза (цитохром 19A1) / Aromatase (cytochrome 19A1)

Шапиро–Уилкса. Если распределение соответствовало нормальному, то количественные параметры представляли в виде среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$), если нет, то рассчитывали медиану с интерквартильным размахом ($Me [Q_1-Q_3]$). При нормальном распределении для оценки статистической значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Стьюдента, при ненормальном – непараметрический критерий Манна–Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки статистической значимости различий между исследуемыми группами по качественным показателям использовали критерий χ^2 Пирсона, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ).

Было оценено соответствие распределения генотипов выше указанных генов закону (равновесию) Харди–Вайнберга. Для всех генов распределение аллелей соответствовало равновесию Харди–Вайнберга. Соответствие реального распределения генотипов ожидаемому оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Для анализа межгенных сочетаний использовали компьютерный анализ методом многофакторного уменьшения размерности (англ. multifactor dimensionality reduction, MDR) с помощью компьютерной программы MDR 2.0 (Source Forge, США). Для оценки вклада каждого отдельного признака (генотипа, сочетания генотипов) в итоговый клинический фенотип использовали показатель энтропии (I).

Результаты / Results

Клиническая характеристика обследованных пациенток / Clinical characteristics of the patients examined

Средний возраст пациенток в группах 1 и 2 статистически не различался и составил 37 [34,2–39,0] лет и 36 [33,3–39,0] лет ($p = 0,06$). Различия росто-весовых показателей в группах 1 и 2 были статистически незначимы ($p > 0,05$): рост – 164 [162–168] см и 165 [160–170] см, масса тела – 62,5 [56,3–70,0] кг и 62,1 [56,0–72,9] кг, индекс массы тела (ИМТ) – 23 [20,5–25,0] кг/см² и 23 [20,0–26,7] кг/см², соответственно.

Возраст менархе в группах 1 и 2 также не различался, составляя $12,9 \pm 2,3$ лет и $13,1 \pm 2,3$ лет ($p = 0,26$). Продолжительность менструального цикла и длительность менструации также были сопоставимы и составили соответственно $27,7 \pm 4,7$ дней и $5,0 \pm 1,29$ дней в группе 1 и $28,5 \pm 5,6$ дней и $5,5 \pm 3,2$ дней в группе 2 ($p > 0,05$).

При исследовании гинекологической заболеваемости у ряда пациенток была обнаружена миома матки и аденомиоз. Частота встречаемости гинекологической патологии была сравнима. Так, миома матки встречалась в группе 1 у 6 (6 %), в группе 2 – у 4 (4 %)

участниц исследования ($\chi^2 = 0,42$; $p = 0,52$). Аденомиоз в группе 1 диагностирован у 8 (8 %), в группе 2 – у 3 (3%) пациенток ($\chi^2 = 2,41$; $p = 0,12$).

В группе 1 роды в анамнезе были у 33 (33 %), в группе 2 – у 22 (22 %) пациенток ($\chi^2 = 3,03$; $p = 0,08$). Первичным бесплодием в группе 1 страдали 44 (44 %), вторичным – 56 (56 %), в группе 2 – 52 (52 %) и 48 (48 %) женщин ($\chi^2 = 1,28$; $p = 0,26$). У большинства участниц на момент проведения исследования в анамнезе была одна попытка ЭКО; в среднем в группе 1 было $1,32 \pm 0,84$ попытки, в группе 2 – $1,23 \pm 0,86$ ($p = 0,21$).

Таким образом, по основным клиническим параметрам группы были сопоставимы между собой.

В группе 1 был выявлен низкий уровень АМГ, который составил в среднем 0,98 [0,53–1,29] нг/мл, в то время как в группе 2 – 3,3 [1,25–5,57] нг/мл ($p < 0,001$). Уровень ФСГ в группах 1 и 2 также значимо различался и был соответственно 7,55 [6,2–11,4] МЕ/мл и 6,30 [5,32–8,10] МЕ/мл ($p < 0,001$).

Результаты анализа распределения генотипов в исследуемых группах (общая и доминантная модели) представлены в **таблице 2**.

Статистически значимые различия получены только для одного полиморфного варианта – гомозиготного генотипа AA гена *CYP19A1*. В группе 1 он выявлен у 20 (20 %), а в группе 2 – лишь у 7 (7%) пациенток ($\chi^2 = 7,24$; $p = 0,01$; ОШ = 0,77; 95 % ДИ = 1,33–8,26).

Далее мы провели анализ с помощью мультипликативной модели. Результаты представлены в **таблице 3**.

При использовании мультипликативной модели значимых различий между исследуемыми группами не выявлено.

Далее мы провели оценку межгенных взаимодействий и сочетаний полиморфных генотипов с помощью MDR-анализа. Результаты двухлокусного анализа проиллюстрированы на **рисунке 1**.

Наиболее значимые межгенные сочетания, для которых получены статистически значимые различия, представлены в **таблице 4**.

Далее мы провели построение трехлокусной и четырехлокусной модели. Наиболее эффективной оказалась трехлокусная модель, включающая гены *ESR1*, *FSHR* и *CYP19A1* (**рис. 2**).

Для оценки эффективности представленной модели использовали коэффициент перекрестной проверки (КПП) и сбалансированную точность предсказания [23]. КПП составил 10/10, сбалансированная точность – 77,8% ($\chi^2 = 39,56$; $p < 0,001$; ОШ = 8,53; 95 % ДИ = 4,19–17,36), чувствительность и специфичность способа – 65,1 % и 84,4 %, соответственно.

Графическое изображение характера взаимодействия полиморфных локусов при преждевременной недостаточности яичников представлено на **рисунке 3**. Для построения представленной модели использовался метод энтропического моделирования [24, 25]. Показатель энтропии указывает силу влияния отдель-

Таблица 2. Распределение частот полиморфных генотипов в исследуемых группах (общая и доминантная модели).**Table 2.** Distribution of polymorphic genotype frequencies in the groups examined (general and dominant models).

Ген, полиморфизм Gene, polymorphism	Генотип Genotype	Группа 1 Group 1 (n = 100)	Группа 2 Group 2 (n = 100)	χ^2	p	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)
ESR1, C-397T	CC	0,29	0,34	0,58	0,446	0,79 (0,44–1,44)
	CT	0,55	0,44	2,42	0,12	1,56 (0,89–2,72)
	TT	0,16	0,22	1,17	0,279	0,67 (0,33–1,38)
	CT+TT	0,71	0,66	0,58	0,446	0,79 (0,44–1,44)
ESR2, C-13950T	CC	0,53	0,54	0,02	0,887	0,96 (0,55–1,67)
	CT	0,38	0,36	0,08	0,77	1,09 (0,61–1,93)
	TT	0,09	0,1	0,06	0,809	0,89 (0,35–2,29)
	CT+TT	0,47	0,46	0,02	0,887	0,96 (0,55–1,67)
FSHR, T1961C	TT	0,44	0,41	0,18	0,668	1,13 (0,64–1,98)
	TC	0,42	0,52	2,01	0,157	0,67 (0,38–1,17)
	CC	0,14	0,07	2,61	0,106	2,16 (0,83–5,61)
	TC+CC	0,56	0,59	0,18	0,668	1,13 (0,64–1,98)
CYP19A1, G681A	GG	0,32	0,38	0,79	0,374	0,77 (0,43–1,38)
	GA	0,48	0,55	0,98	0,322	0,76 (0,43–1,32)
	AA	0,2	0,07	7,24	0,007	3,32 (1,33–8,26)
	GA+AA	0,68	0,62	0,79	0,374	0,77 (0,43–1,38)

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; выделены значимые различия.

Note: OR – odds ratio; CI – confidence interval; significant differences are highlighted in bold.

Таблица 3. Распределение частот полиморфных аллелей в исследуемых группах (мультипликативная модель).**Table 3.** Distribution of polymorphic alleles frequencies in the groups examined (multiplicative model).

Ген, полиморфизм Gene, polymorphism	Генотип Genotype	Группа 1 Group 1 (n = 100)	Группа 2 Group 2 (n = 100)	χ^2	p	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)
ESR1, C-397T	C	0,565	0,56	0,01	0,92	1,02 (0,69–1,52)
	T	0,435	0,44			0,98 (0,66–1,45)
ESR2, C-13950T	C	0,72	0,72	0,00	1,00	1,00 (0,65–1,55)
	T	0,28	0,28			1,00 (0,65–1,55)
FSHR, T1961C	T	0,65	0,67	0,18	0,673	0,91 (0,60–1,38)
	C	0,35	0,33			1,09 (0,72–1,65)
CYP19A1, G681A	G	0,56	0,655	3,78	0,051	0,67 (0,44–1,00)
	A	0,44	0,345			1,49 (0,99–2,20)

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Note: OR – odds ratio; CI – confidence interval.

ных генотипов и их сочетаний на реализацию клинического фенотипа – наибольшее влияние имеют показатели с максимальным уровнем энтропии (%).

Анализ уровня энтропии показал, что наиболее весомый вклад в преждевременное снижение ОР вносит ген *CYP19A1* ($I = 2,7\%$). Наибольшим синергичным эффектом обладают комбинации *CYP19A1* и *FSHR* ($I = 5,8\%$) и *ESR1* и *ESR2* ($I = 3,81\%$), умеренный вклад вносит комбинация *FSHR* и *ESR2* ($I = 1,39\%$).

Обсуждение / Discussion

В научных базах данных на сегодняшний день имеется множество исследований, посвященных генети-

ческой предрасположенности к нарушению репродуктивной функции и, в частности, к преждевременному снижению ОР [9, 15, 26, 27]. Однако результаты проведенных исследований неоднозначны, ни для одного полиморфного варианта не получено убедительных доказательств касательно его вклада в формирование преждевременного снижения ОР и бедного овариального ответа.

На наш взгляд, проблему составляет тот факт, что на итоговый клинический фенотип влияет множество факторов, как генетических, так и средовых. Поэтому роль каждого отдельного гена может быть не слишком значимой [28]. Мы полагаем, что в прогнозировании мультифакторной патологии, к которой, безусловно, относится бесплодный брак, более эффективными

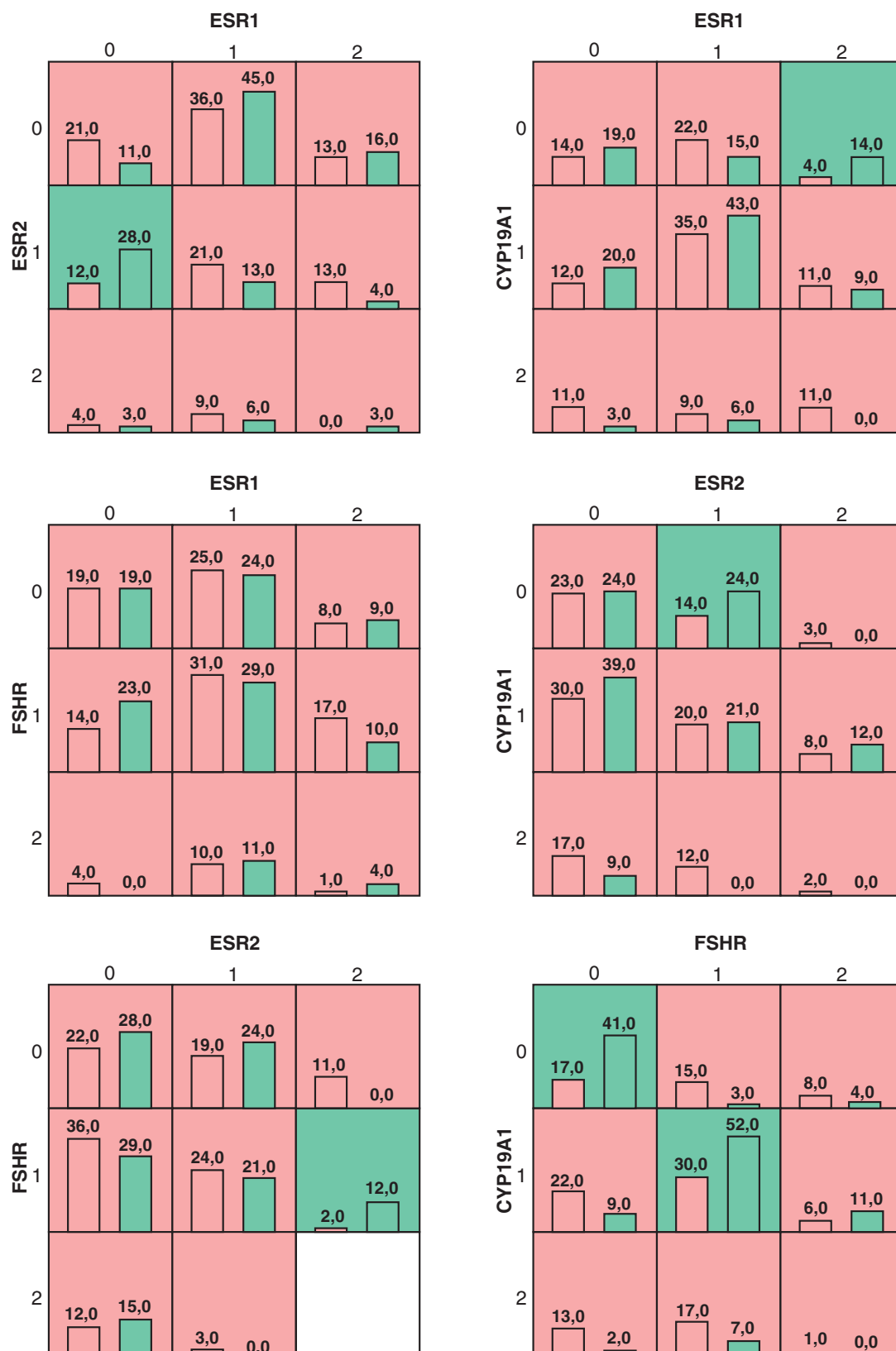


Рисунок 1. Двухлокусные генетические модели.

Примечание: розовые квадраты – сочетания, повышающие риск, зеленые квадраты – сочетания, снижающие риск; розовые столбцы (слева) – группа 1, зеленые столбцы (справа) – группа 2; 0 – мажорный гомозиготный вариант, 1 – гетерозигота, 2 – полиморфный гомозиготный вариант.

Figure 1. Two-locus genetic models.

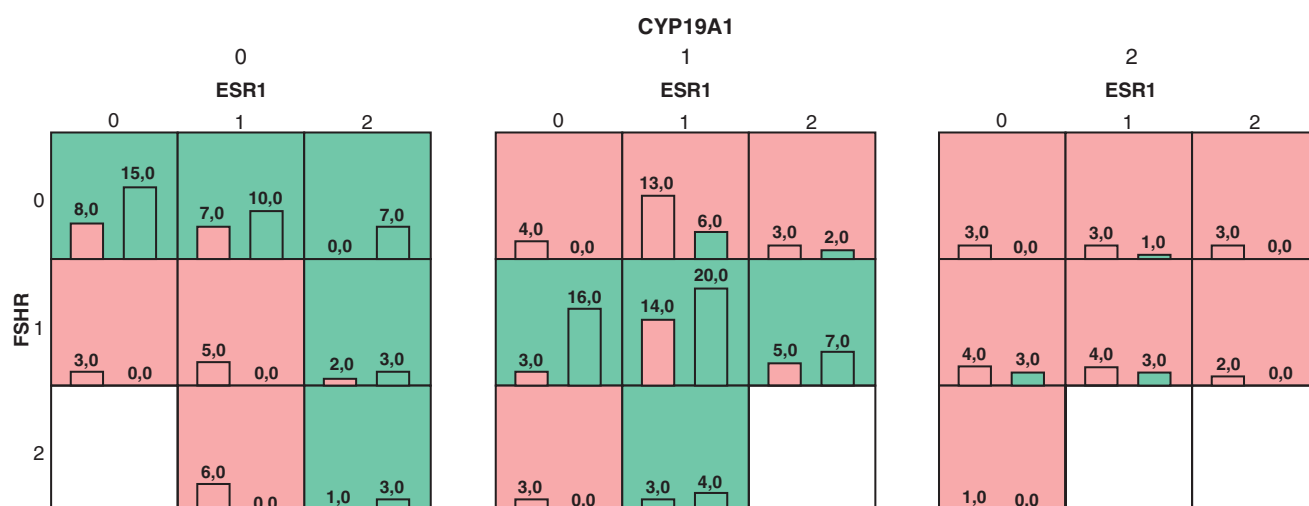
Note: color-coding – pink squares are risk-increasing combinations, green squares are risk-reducing combinations; pink columns (left) – Group 1, green columns (right) – Group 2; 0 – major homozygous variant, 1 – heterozygote, 2 – homozygous variant.

Таблица 4. Частота встречаемости наиболее значимых межгенных сочетаний (двухлокусные модели).**Table 4.** Prevalence of most important inter-gene combinations (two-locus models).

Межгенное сочетание Inter-gene combination	Группа 1 Group 1 (n = 100)	Группа 2 Group 2 (n = 100)	χ^2	p	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)
ESR1 CC + ESR2 CT	0,12	0,28	8	< 0,001	0,35 (1,67–0,74)
ESR1 TT + ESR2 CT	0,13	0,4	5,21	0,02	3,59 (1,13–11,4)
ESR2 TT + FSHR TT	0,11	0	11,64	< 0,001	12,2 (1,55–96,68)
ESR2 TT + FSHR TC	0,02	0,12	7,68	0,006	0,15 (0,03–0,69)
ESR1 TT + CYP19A1 GG	0,04	0,14	6,11	0,01	0,26 (0,08–0,81)
ESR1 CC + CYP19A1 AA	0,11	0,03	4,92	0,026	4,00 (1,08–14,79)
ESR1 TT + CYP19A1 AA	0,11	0	11,64	< 0,001	12,2 (1,55–96,68)
ESR2 CT + CYP19A1 AA	0,12	0	12,77	< 0,001	13,50 (1,72–105,9)
FSHR TT + CYP19A1 GG	0,17	0,41	13,99	< 0,001	0,29 (0,15–0,57)
FSHR TC + CYP19A1 GG	0,15	0,03	8,79	0,003	5,71 (1,60–20,39)
FSHR TT + CYP19A1 GA	0,22	0,09	6,45	0,01	2,35 (1,24–6,56)
FSHR TC + CYP19A1 GA	0,3	0,52	10	0,002	0,40 (0,22–0,71)
FSHR TT + CYP19A1 AA	0,13	0,02	8,72	0,003	7,32 (1,60–33,36)
FSHR TC + CYP19A1 AA	0,17	0,07	4,73	0,03	2,72 (1,08–6,89)

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Note: OR – odds ratio; CI – confidence interval.

**Рисунок 2.** Межгенные взаимодействия в риске формирования преждевременного снижения овариального резерва (трехлокусная модель).

Примечание: розовые квадраты – сочетания, повышающие риск, зеленые квадраты – сочетания, снижающие риск; розовые столбцы (слева) – группа 1, зеленые столбцы (справа) – группа 2; 0 – мажорный гомозиготный вариант, 1 – гетерозигота, 2 – полиморфный гомозиготный вариант.

Figure 2. Inter-gene interactions in the risk of premature decline in ovarian reserve (three-locus model).

Note: color-coding – pink squares are risk-increasing combinations, green squares are risk-reducing combinations; pink columns (left) – Group 1, green columns (right) – Group 2; 0 – major homozygous variant, 1 – heterozygote, 2 – polymorphic homozygous variant.

будут мультилокусные модели, учитывающие воздействие сразу нескольких генетических вариантов.

Наше исследование подтвердило это предположение в отношении преждевременного снижения ОР. При анализе отдельных генов мы получили значимые различия только для гена *CYP19A1* – гомозиготный вариант AA, который чаще встречался в группе 1, т. е. у пациенток с низким ОР.

Данные, полученные при использовании метода энтропического моделирования, показали, что наи-

большим синергичным эффектом обладает комбинация *CYP19A1* и *FSHR* ($I = 5,8\%$). Такая ассоциация имеет синергичный ответ и свидетельствует о том, что пациентки будут иметь с большей вероятностью низкий ответ яичников, что подтверждается также и в зарубежных исследованиях [20].

Также в нашем исследовании показано, что умеренный вклад в развитие субнормального овариального ответа, который приводит к снижению качества и количества ооцитов во время ВРТ, вносит и комби-

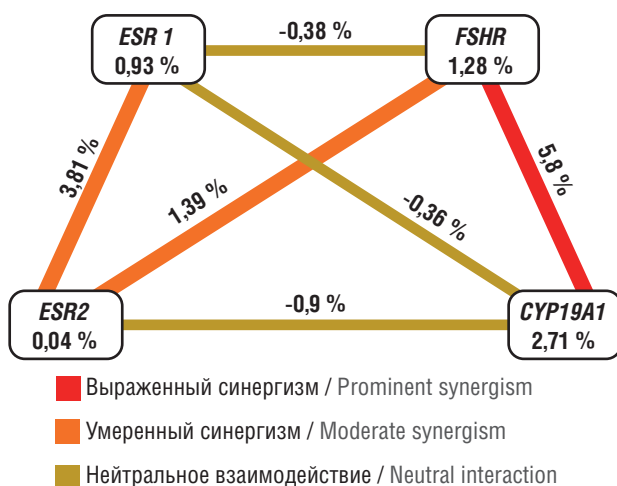


Рисунок 3. Граф генетических полиморфизмов (схема Фрехтерман-Рейнгольда) [рисунок авторов]. На ребрах графа указаны значения межгенной энтропии, на узлах – значение энтропии для каждого гена.

Figure 3. Genetic polymorphism graph (Fruchterman-Reingold plot) [drawn by authors]. Inter-gene entropy is depicted on the edges, with gene-specific entropy shown in nodes.

нация *FSHR* и *ESR2* ($I = 1,39$ %), что нашло подтверждение в работе А.М. Sindiani с соавт. [29].

Заключение / Conclusion

Существующие в настоящее время маркеры преждевременного снижения ОР, такие как возраст женщины, уровни АМГ и ФСГ, число антральных фолликулов не всегда способны служить предикторами сниженной фертильности женщины и адекватного ответа на стимуляцию овуляции в программах ЭКО. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что разработка генетических маркеров преждевременного снижения ОР является перспективной предпосылкой для индивидуальной оценки ОР. Проведенный нами мультилокусный анализ и разработанная прогностическая модель сниженного ОР на основании сочетания сразу нескольких вариантов полиморфных генов позволит оценить риски преждевременного снижения ОР, скорректировать репродуктивные планы пациентки и персонифицировать проведение программ ВРТ в случае необходимости.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 18.02.2022. В доработанном виде: 23.03.2022.	Received: 18.02.2022. Revision received: 23.03.2022.
Принята к печати: 07.04.2022. Опубликовано: 30.06.2022.	Accepted: 07.04.2022. Published: 30.06.2022.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы вносили равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Благодарности	Acknowledgements
Коллектив авторов благодарит заведующую отделением лабораторной диагностики ООО Медико-фармацевтический центр «Гармония» (Екатеринбург), д.м.н., профессора Екатерину Сергеевну Ворошилину за помощь в проведении обследования участниц исследования.	The team of authors is grateful to the Head of the Department of Laboratory Diagnostics of Medico-Pharmaceutical Center «Harmony» LLC (Ekaterinburg), Dr Sci Med, Professor Ekaterina S. Voroshilina for her help in conducting the examination of the study participants.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Дизайн исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, протокол № 3 от 19.03.2021.	The study design was approved by the Local Ethics Committee of Ural State Medical University, protocol № 3 dated of 19.03.2021.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
По индивидуальному запросу все данные об отдельных участниках, собранные в ходе испытания, после деидентификации могут быть доступны исследователям, которые предоставят методологически обоснованное предложение. Данные могут быть раскрыты после их деперсонализации спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик elenavladpopova@yandex.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным. Исследователям, чье предполагаемое использование данных было одобрено назначенным для этой цели независимым комитетом по рассмотрению («обученный посредник»), могут быть представлены протокол исследования, план статистического анализа, форма информированного согласия, принципы анализа. Данные могут быть предоставлены для метаанализа данных индивидуальных участников.	Upon individual request, all data on individual participants collected during the trial, after de-identification, can be made available to researchers who will provide a methodologically sound proposal. Data can be disclosed after their depersonalization, after 3 months and up to 5 years after the publication of the article. Offers should be sent to the mailbox elenavladpopova@yandex.ru. To gain access, data requesters will be required to sign a data access agreement. Investigators whose intended use of data has been approved by an independent review committee appointed for that purpose ("trained facilitator") may be presented with the study protocol, statistical analysis plan, informed consent form, principles of analysis. Data can be provided for meta-analysis of individual participant data.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. Радзинский В.Е. Портрет современной пациентки. Ориентиры современности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(6):7–11. <https://doi.org/10.17116/rosakush2020200617>.
2. Буданова М.А. Оценка причин снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки*. 2021;(9):94–102. <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2021.09.05>.
3. Гасимова Д.М., Рухляда Н.Н. Овариальный резерв, опосредованное и непосредственное влияние патологических факторов на него (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2017;23(6):7–11. <https://doi.org/10.17116/repro20172367-11>.
4. Jirge P.R. Poor ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci*. 2016;9(2):63–9. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.183514>.
5. Steiner A.Z. Biomarkers of ovarian reserve as predictors of reproductive potential. *Semin Reprod Med*. 2013;31(6):437–42. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1356479>.
6. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Титов Д.С., Лаптева Н.В. Клиническое значение овариального резерва в реализации репродуктивной функции. *Акушерство и гинекология*. 2014;(4):11–6.
7. Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Рштуни С.Д. и др. Гены, вовлеченные в развитие преждевременного недостаточности яичников. *Акушерство и гинекология*. 2021;(11):71–80. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.71-80>.
8. Зенкина В.Г., Солодкова О.А., Божко Г.Г. и др. Молекулярные механизмы оогенеза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(2):139–47. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-139-147>.
9. Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В. Молекулярно-генетические девиации и акушерская патология. *Акушерство и гинекология*. 2020;(1):26–32. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1.26-32>.
10. Altmäe S., Haller K., Peters M. et al. Allelic estrogen receptor 1 (ESR1) gene variants predict the outcome of ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Mol Hum Reprod*. 2007;13(8):521–6. <https://doi.org/10.1093/molehr/gam035>.
11. Loutradis D., Theofanakis C., Anagnostou E. et al. Genetic profile of SNP(s) and ovulation induction. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(3):417–25. <https://doi.org/10.2174/138920112799361954>.
12. Ayvaz O.U., Ekmekci A., Baltaci V. et al. Evaluation of in vitro fertilization parameters and estrogen receptor alpha gene polymorphisms for women with unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(9–10):503–10. <https://doi.org/10.1007/s10815-009-9354-2>.
13. Altmäe S., Hovatta O., Stavreus-Evers A. et al. Genetic predictors of controlled ovarian hyperstimulation: Where do we stand today? *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):813–28. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr034>.
14. De Santo I., McCartney A., Midliaccio I. et al. The emerging role of ESR1 mutations in luminal breast cancer as a prognostic and predictive biomarker of response to endocrine therapy. *Cancers (Basel)*. 2019;11(12):1894. <https://doi.org/10.3390/cancers11121894>.
15. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038700>.
16. Allegra A., Marino A., Raimondo S. et al. The carriers of the A/G–G/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):263–73. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0835-9>.
17. Лянгасова О.В., Савикина К.Г., Ломтева С.В., Шкурят Т.П. Полиморфные варианты гена FSHR и гормональный профиль программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Живые и биокосные системы*. 2017;(19):6.
18. Praveen V.P., Ladjouze A., Sauter K.-S. et al. Novel CYP19A1 mutations extend the genotype-phenotype correlation and reveal the impact on ovarian function. *J Endocr Soc*. 2020;4(4):bvaa030. <https://doi.org/10.1210/edso/bvaa030>.
19. Кудрявцева Е.В. Роль генов детоксикации в формировании патологии репродуктивной системы. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2013;(2):106–9.
20. Song D., Huang X.-L., Hong L. et al. Sequence variants in FSHR and CYP19A1 genes and the ovarian response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2019;112(4):749–757.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.017>.
21. Abu-Musa A., Haahr T., Humaidan P. Novel physiology and definition of poor ovarian response; clinical recommendations. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2110. <https://doi.org/10.3390/ijms21062110>.
22. Alviggi C., Andersen C.Y., Buehler K. et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril*. 2016;105(6):1452–3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.005>.
23. Пономаренко И.В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019;5(1):4–21. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1>.
24. Чакова Н.Н., Няззова С.С., Комиссарова С.М. Взаимодействие аллельных вариантов генов симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем при гипертрофической кардиомиопатии. *Молекулярная и прикладная генетика*. 2016;20:61–9.
25. Epistasis: methods and protocols (Methods in Molecular Biology, 1253). Eds. J.H. Moore, S.M. Williams. *Humana New York*, 2015. 360 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2155-3>.
26. Kim S., Pyun J.-A., Kang H. et al. Epistasis between CYP19A1 and ESR1 polymorphisms is associated with premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2011;95(1):353–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.1067>.
27. Anagnostou E., Mavrogianni D., Theofanakis C. et al. ESR1, ESR2 and FSH receptor gene polymorphisms in combination: A useful genetic tool for the prediction of poor responders. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(3):426–34. <https://doi.org/10.2174/138920112799361891>.
28. Кудрявцева Е.В. Философские, медицинские и юридические аспекты репродуктивной генетики. *Уральский медицинский журнал*. 2018;(13):54–7. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.13.46>.
29. Sindiani A.M., Batiha O., Al-Zoubi E. et al. Association of single-nucleotide polymorphisms in the ESR2 and FSHR genes with poor ovarian response in infertile Jordanian women. *Clin Exp Reprod Med*. 2021;48(1):69–79. <https://doi.org/10.5653/cerm.2020.03706>.

References:

1. Radzinskii V.E. Portrait of a modern patient: signs of modernity. [Portret sovremennoj pacientki. Orientiry sovremennosti]. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2020;20(6):7–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush2020200617>.
2. Budanova M.A. Assessment of the reasons of decreasing ovarian reserve in reproductive age women. [Ocenka prichin snizheniya ovarial'nogo rezervu u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta]. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2021;(9):94–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2021.09.05>.
3. Gasymova D.M., Rukhliada N.N. Mediated and unmediated influence of pathological factors on ovarian reserve (a review). [Ovarial'nyj rezerv, oposredovannoe i neposredstvennoe vliyanie patologicheskikh faktorov na nego (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii*. 2017;23(6):7–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20172367-11>.
4. Jirge P.R. Poor ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci*. 2016;9(2):63–9. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.183514>.
5. Steiner A.Z. Biomarkers of ovarian reserve as predictors of reproductive potential. *Semin Reprod Med*. 2013;31(6):437–42. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1356479>.
6. Gasparov A.S., Dubinskaya E.D., Titov D.S., Lapteva N.V. Clinical value of the ovarian reserve in reproductive function. [Klinicheskoe znachenie ovarial'nogo rezervu v realizacii reproduktivnoj funkicii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;(4):11–6. (In Russ.).

7. Chernukha G.E., Tabeeva G.I., Rshtuni S.D. et al. Genes involved in premature ovarian failure. [Geny, vovlechenyye v razvitiye prezhdvremennogo nedostatosnochnosti yaichnikov]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;(11):71–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.71-80>.
8. Zenkina V.G., Solodkova O.A., Bozhko G.G. et al. Molecular mechanisms of oogenesis. [Molekulyarnye mekhanizmy oogeneza]. *Byulleten' sibirskoy mediciny*. 2021;20(2):139–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-139-147>.
9. Kovalev V.V., Kudryavtseva E.V. Molecular genetic deviations and obstetric pathology. [Molekulyarno-geneticheskie deviacii i akusherskaya patologiya]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;(1):26–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1.26-32>.
10. Altmäe S., Haller K., Peters M. et al. Allelic estrogen receptor 1 (ESR1) gene variants predict the outcome of ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Mol Hum Reprod*. 2007;13(8):521–6. <https://doi.org/10.1093/molehr/gam035>.
11. Loutradis D., Theofanakis C., Anagnostou E. et al. Genetic profile of SNP(s) and ovulation induction. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(3):417–25. <https://doi.org/10.2174/138920112799361954>.
12. Ayvaz O.U., Ekmekci A., Baltaci V. et al. Evaluation of in vitro fertilization parameters and estrogen receptor alpha gene polymorphisms for women with unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(9–10):503–10. <https://doi.org/10.1007/s10815-009-9354-2>.
13. Altmäe S., Hovatta O., Stavreus-Evers A. et al. Genetic predictors of controlled ovarian hyperstimulation: Where do we stand today? *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):813–28. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr034>.
14. De Santo I., McCartney A., Midlaccio I. et al. The emerging role of ESR1 mutations in luminal breast cancer as a prognostic and predictive biomarker of response to endocrine therapy. *Cancers (Basel)*. 2019;11(12):1894. <https://doi.org/10.3390/cancers11121894>.
15. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038700>.
16. Allegra A., Marino A., Raimondo S. et al. The carriers of the A/G–G/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):263–73. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0835-9>.
17. Lyangasova O.V., Savikina K.G., Lomteva S.V., Shkurat T.P. Polymorphic variants of the FSHR gene and the hormonal profile of assisted reproductive technology programs. [Polimorfnye varianty gena FSHR i gormonal'nyy profil' programm vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy]. *Zhivye i biokosnye sistemy*. 2017;(19):6. (In Russ.).
18. Praveen V.P., Ladjouze A., Sauter K.-S. et al. Novel CYP19A1 mutations extend the genotype-phenotype correlation and reveal the impact on ovarian function. *J Endocr Soc*. 2020;4(4):bvaa030. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa030>.
19. Kudryavtseva E.V. The role of detoxification genes in the formation of the pathology of the reproductive system. [Rol' genov detoksikatsii v formirovaniy patologii reproduktivnoy sistemy]. *Vestnik uralskoy medicinskoj akademicheskoy nauki*. 2013;(2):106–9. (In Russ.).
20. Song D., Huang X.-L., Hong L. et al. Sequence variants in FSHR and CYP19A1 genes and the ovarian response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2019;112(4):749–757.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.017>.
21. Abu-Musa A., Haahr T., Humaidan P. Novel physiology and definition of poor ovarian response; clinical recommendations. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2110. <https://doi.org/10.3390/ijms21062110>.
22. Alviggi C., Andersen C.Y., Buehler K. et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril*. 2016;105(6):1452–3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.005>.
23. Ponomarenko I.V. Using the method of Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) and its modifications for analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic-epidemiological studies (review). [Ispol'zovanie metoda Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) i ego modifikatsiy dlya analiza gen-gennykh i genno-sredovykh vzaimodeystviy pri genetiko-epidemiologicheskikh issledovaniyakh (obzor)]. *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskih issledovaniy*. 2019;5(1):4–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1>.
24. Chakova N.N., Niyazova S.S., Komissarova S.M. Intergenic interaction of sympathoadrenal and renin-angiotensin-aldosterone systems genes polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy. [Vzaimodeystvie allel'nykh variantov genov simpatoadrenalovoy i renin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistem pri gipertroficheskoy kardiomiopatii]. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika*. 2016;20:61–9. (In Russ.).
25. Epistasis: methods and protocols (Methods in Molecular Biology, 1253). Eds. J.H. Moore, S.M. Williams. *Humana New York*, 2015. 360 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2155-3>.
26. Kim S., Pyun J.-A., Kang H. et al. Epistasis between CYP19A1 and ESR1 polymorphisms is associated with premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2011;95(1):353–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.1067>.
27. Anagnostou E., Mavrogiani D., Theofanakis C. et al. ESR1, ESR2 and FSH receptor gene polymorphisms in combination: A useful genetic tool for the prediction of poor responders. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(3):426–34. <https://doi.org/10.2174/138920112799361891>.
28. Kudryavtseva E.V. Philosophical, medical and legal aspects of reproductive genetics. [Filosofskie, medicinskie i yuridicheskie aspekty reproduktivnoy genetiki]. *Ural'skiy medicinskiy zhurnal*. 2018;(13):54–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.13.46>.
29. Sindiani A.M., Batiha O., Al-Zoubi E. et al. Association of single-nucleotide polymorphisms in the ESR2 and FSHR genes with poor ovarian response in infertile Jordanian women. *Clin Exp Reprod Med*. 2021;48(1):69–79. <https://doi.org/10.5653/cerm.2020.03706>.

Сведения об авторах:

Кудрявцева Елена Владимировна – д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия. E-mail: elenavladpopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

Курбатова Наталья Владимировна – врач акушер-гинеколог, ООО Медико-фармацевтический центр «Гармония», Екатеринбург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5403-3153>.

Ковалев Владислав Викторович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>.

Исламиди Диана Константиновна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия; врач акушер-гинеколог ООО Медико-фармацевтический центр «Гармония», Екатеринбург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5561-3072>.

About the authors:

Elena V. Kudryavtseva – MD, Dr Sci Med, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: elenavladpopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

Natalia V. Kurbatova – MD, Obstetrician-Gynecologist, Medico-Pharmaceutical Center «Harmony» LLC, Ekaterinburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5403-3153>.

Vladislav V. Kovalev – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>.

Diana K. Islamidi – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Medico-Pharmaceutical Center «Harmony» LLC, Ekaterinburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5561-3072>.