



Генетические маркеры *GDF9* и *BMP15* в прогнозировании наступления беременности после ЭКО

А.В. Лапштаева¹, Д.В. Пузакова¹, И.В. Сычев², Р.А. Чилова³, Д.А. Сычев^{2,4}

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва»; Россия, 430005 Саранск, ул. Большевикская, д. 68;

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; Россия, 119991 Москва, Абrikосовский пер., д. 2;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 125993 Москва, Баррикадная ул., д. 2/1

Для контактов: Анна Васильевна Лапштаева, e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru

Резюме

Введение. Гены *GDF9* (англ. growth differentiation factor 9) и *BMP15* (англ. bone morphogenetic protein 15) кодируют ооцит-специфические факторы роста, играющие ключевую роль в фолликулогенезе и эмбриональном развитии. Полиморфные варианты данных генов могут быть ассоциированы с исходом вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель: оценить возможную ассоциацию между полиморфными вариантами генов *GDF9* и *BMP15* и клинической эффективностью программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пациенток с бесплодием, обусловленным отсутствием овуляции.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 96 женщин с бесплодием, обусловленным отсутствием овуляции, средний возраст $30,5 \pm 2,5$ года. Генотипирование проведено в рамках полногеномного исследования с использованием чипов Infinium Global Screening Array-24 v3.0 (США) на приборе iScan (Illumina) согласно протоколу Infinium HTS Assay Guide. Проведен анализ 6 однонуклеотидных полиморфизмов (англ. single nucleotide

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

polymorphism, SNP): rs254286, rs10491279 (*GDF9*); rs3810682, rs3897937, rs41308602, rs58995369 (*BMP15*).

Результаты. Установлены статистически значимые ассоциации между полиморфными вариантами *BMP15* rs3810682, rs3897937, rs58995369 и исходами программ ЭКО. Гетерозиготный генотип C/G rs3810682 ассоциировался со снижением шансов на успех ЭКО (отношение шансов (ОШ) = 0,212; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 0,071–0,636; $p = 0,003$). Аналогичные закономерности зарегистрированы для C/T rs58995369 (ОШ = 0,212; 95 % ДИ = 0,071–0,636; $p = 0,004$). Для полиморфизма rs3897937 гомозиготный генотип A/A ассоциировался с существенным повышением шансов наступления беременности (ОШ = 7,000; 95 % ДИ = 2,703–18,129; $p < 0,001$), гетерозиготный генотип A/G – со снижением (ОШ = 0,083; 95 % ДИ = 0,028–0,247; $p < 0,001$). В отношении полиморфизмов гена *GDF9* (rs254286, rs10491279) статистически значимых ассоциаций с исходами ЭКО не выявлено.

Заключение. Полиморфные варианты гена *BMP15* (rs3810682, rs3897937, rs58995369) ассоциированы с эффективностью программ ЭКО у пациенток с ановуляторным бесплодием и могут быть потенциальными предикторами исходов ЭКО.

Ключевые слова: ген *GDF9*, ген *BMP15*, полиморфизмы rs3810682 и rs3897937, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, ановуляторное бесплодие

Для цитирования: Лапштаева А.В., Пузакова Д.В., Сычев И.В., Чилова Р.А., Сычев Д.А. Генетические маркеры *GDF9* и *BMP15* в прогнозировании наступления беременности после ЭКО. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2026;[принятая рукопись]. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.816>.

Genetic markers *GDF9* and *BMP15* in predicting pregnancy achievement after IVF

Anna V. Lapshtaeva¹, Darya V. Puzakova¹, Ivan V. Sychev², Raisa A. Chilova³,
Dmitry A. Sychev^{2,4}

¹National Research Ogarev Mordovia State University;
68 Bolshevistskaya Str., Saransk, 430005, Russia;

²Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2 Abrikosovskiy Lane, Moscow 119991, Russia;

³Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the
Russian Federation; 2/1 Barrikadnaya Str., Moscow 125993, Russia

Corresponding author: Anna V. Lapshtaeva, e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru

Abstract

Introduction. The *GDF9* (growth differentiation factor 9) and *BMP15* (bone morphogenetic protein 15) genes encode oocyte-specific growth factors that play a pivotal role in folliculogenesis and embryonic development. Polymorphic variants of these genes may be associated with the outcomes of assisted reproductive technologies.

Aim: to evaluate a potential association between polymorphic variants of the *GDF9* and *BMP15* genes and clinical efficacy of in vitro fertilization (IVF) programs in patients with anovulation-related infertility.

Materials and Methods. A prospective study examining 96 women with anovulatory infertility (mean age 30.5 ± 2.5 years) was carried out. Genotyping was performed as part of a genome-wide study using Infinium Global Screening Array-24 v3.0 chips (USA) on an iScan system (Illumina) according to the Infinium HTS Assay Guide. Six single nucleotide polymorphisms (SNPs) were analyzed: rs254286 and rs10491279 (*GDF9*); rs3810682, rs3897937, rs41308602, and rs58995369 (*BMP15*).

Results. Statistically significant associations were found between *BMP15* polymorphic variants rs3810682, rs3897937, and rs58995369 and IVF outcomes. The heterozygous C/G genotype of rs3810682 was associated with reduced odds of IVF success (odds ratio (OR) = 0.212; 95 % confidence interval (CI) = 0.071–0.636; $p = 0.003$). Similar patterns were observed for the C/T genotype of rs58995369 (OR = 0.212; 95 % CI = 0.071–0.636; $p = 0.004$). For the rs3897937 polymorphism, the homozygous A/A genotype was associated with a markedly increased likelihood of pregnancy (OR = 7.000; 95 % CI = 2.703–18.129; $p < 0.001$), whereas the heterozygous A/G genotype was associated with decreased odds (OR = 0.083; 95 % CI = 0.028–0.247; $p < 0.001$). No statistically significant associations with IVF outcomes were detected for *GDF9* polymorphisms (rs254286, rs10491279).

Conclusion. Polymorphic variants of the *BMP15* gene (rs3810682, rs3897937, rs58995369) are associated with IVF outcomes in patients with anovulatory infertility and may serve as potential predictors of IVF success.

Keywords: *GDF9* gene, *BMP15* gene, rs3810682, rs3897937, in vitro fertilization, IVF, anovulatory infertility

For citation: Lapshtaeva A.V., Puzakova D.V., Sychev I.V., Chilova R.A., Sychev D.A. Genetic markers *GDF9* and *BMP15* in predicting pregnancy achievement after IVF. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2026;[accepted manuscript]. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.816>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject?
Гены <i>GDF9</i> и <i>BMP15</i> кодируют ооцит-специфические факторы роста, критически	<i>GDF9</i> and <i>BMP15</i> genes encode oocyte-specific growth factors critical for folliculogenesis and embryo development.

важные для фолликулогенеза и эмбрионального развития.	
Полиморфизмы этих генов ассоциированы с нарушениями овариальной функции, включая плохой ответ на стимуляцию и преждевременную недостаточность яичников.	These gene polymorphisms are associated with ovarian dysfunction, including poor response to stimulation and premature ovarian insufficiency.
Прогностическая значимость данных полиморфизмов для исходов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) остается неоднозначной и требует уточнения.	Their predictive value for in vitro fertilization (IVF) outcomes remains controversial and needs clarification.
Что нового даст статья?	What are the new findings?
Впервые в российской популяции пациенток с ановуляторным бесплодием показана сильная ассоциация rs3897937 <i>BMP15</i> с семикратным увеличением вероятности беременности.	First in Russian cohort with anovulatory infertility, strong association between rs3897937 <i>BMP15</i> and 7-fold higher pregnancy odds is shown.
Гетерозиготные генотипы rs3810682 и rs58995369 <i>BMP15</i> ассоциированы со значительным снижением шансов на успех ЭКО.	Heterozygous genotypes of <i>BMP15</i> rs3810682 and rs58995369 significantly reduce success chances.
Полиморфизмы rs254286 и rs10491279 <i>GDF9</i> не продемонстрировали значимой связи с исходами ЭКО в изученной выборке.	<i>GDF9</i> rs254286 and rs10491279 polymorphisms showed no significant association with IVF outcomes.
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?
Внедрение генотипирования полиморфизмов <i>BMP15</i> в алгоритм предварительного обследования пациенток с ановуляторным бесплодием позволит повысить точность прогнозирования эффективности ЭКО.	Integrating <i>BMP15</i> genotyping into pre-IVF workup for anovulatory patients can improve the accuracy of predicting treatment success.
Идентификация неблагоприятных генотипов (rs3810682 C/G, rs3897937 A/G, rs58995369 C/T) даст возможность оптимизировать протоколы контролируемой стимуляции суперовуляции и индивидуализировать терапевтическую тактику.	Identifying unfavorable genotypes (rs3810682 C/G, rs3897937 A/G, rs58995369 C/T) may guide optimization of controlled ovarian stimulation protocols and individualize management.
Результаты исследования могут лечь в основу разработки мультигенных панелей для стратификации риска неудач имплантации и выбора наиболее рациональной репродуктивной стратегии.	These findings may underlie development of multigene panels for risk stratification of implantation failure and selection of optimal reproductive strategy.

Введение / Introduction

Среди форм женского бесплодия ановуляторный фактор занимает одно из ведущих мест, составляя до 20–25 % в структуре нарушений репродуктивной системы. Внедрение в клиническую практику вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и в первую очередь экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) позволило достичь беременности у значительной части пациенток с данной патологией. Однако частота наступления клинической беременности в расчете на один перенос эмбриона не превышает 30–40 %, а показатели кумулятивной живорожденности остаются далекими от желаемых [1].

Одним из перспективных направлений персонализации программ ВРТ является поиск генетических маркеров, ассоциированных с исходами лечения. В последние годы особый

интерес исследователей привлекают гены, кодирующие ооцит-специфические факторы роста – фактор дифференцировки роста 9 (англ. growth differentiation factor 9, *GDF9*) и костный морфогенетический белок 15 (англ. bone morphogenetic protein 15, *BMP15*) [2–5]. Рассматриваемые белки входят в состав суперсемейства трансформирующего фактора роста бета (англ. transforming growth factor-beta, TGF- β) и продуцируются исключительно ооцитами. Паракринное влияние на гранулезные клетки со стороны этих белков опосредует регуляцию пролиферативных процессов в гранулезе, дифференцировку клеток кумулюса, ооцитарное созревание и овуляторный процесс.

GDF9 экспрессируется на всех этапах развития ооцита и играет критическую роль в раннем фолликулогенезе, обеспечивая переход примордиальных фолликулов в стадию первичных. Высокие концентрации *GDF9* в фолликулярной жидкости ассоциированы с ядерным созреванием ооцита и оптимальным развитием эмбриона [2, 5]. *BMP15*, в свою очередь, участвует в регуляции чувствительности фолликулов к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ) и модуляции стероидогенеза в клетках гранулезы [6].

Продemonстрировано, что полиморфные варианты генов *GDF9* и *BMP15* могут влиять на функцию кодируемых белков, изменяя их секрецию или биологическую активность [7]. Установлены ассоциации данных полиморфизмов с преждевременной недостаточностью яичников, недостаточным ответом на стимуляцию и низкими показателями оплодотворения в программах ЭКО [7–10]. М. Serdyńska-Szuster с соавт. показали, что полиморфизм *GDF9* rs254286 может являться генетическим фактором риска женского бесплодия, а rs10491279 ассоциирован с бедным ответом яичников на стимуляцию [8]. В другом исследовании выявлена связь полиморфизмов *GDF9* с характером фолликулярного ответа после контролируемой гиперстимуляции яичников [7]. Кроме того, комбинация генотипов *FSHR* (англ. follicle-stimulating hormone receptor; ген рецептора фолликулостимулирующего гормона) и *BMP15* была связана с риском развития рецидивирующих неудач имплантации [11]. Таким образом, несмотря на накопленные данные, прогностическая ценность полиморфизмов *GDF9* и *BMP15* в отношении клинических исходов ЭКО остается предметом дискуссий.

Цель: оценить возможную ассоциацию между полиморфными вариантами генов *GDF9* и *BMP15* и клинической эффективностью программ ЭКО у пациенток с бесплодием, обусловленным отсутствием овуляции.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Работа выполнена в рамках проспективного пилотного исследования, проведенного на базе отделения ВРТ Перинатального центра ГБУЗ Республики Мордовия МРЦК» (Саранск) в

период с мая 2023 гг. по январь 2025 г. Первичный скрининг проведен среди 265 пациенток с верифицированным диагнозом ановуляторного бесплодия (МКБ-10: N97.0); в дальнейшем, после применения критериев включения и исключения в финальную аналитическую выборку вошли 96 пациенток. Средний возраст участниц составил $30,5 \pm 2,5$ года; все пациентки относились к европеоидной расе.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: возраст 25–35 лет; документально подтвержденное бесплодие, обусловленное отсутствием овуляции, верифицированное на основании клинических и лабораторных данных; нормальный овариальный резерв; отсутствие патологии эндометрия по данным ультразвукового исследования и гистероскопии; нормальный кариотип у обоих партнеров; перенос эмбрионов степени 3–6 с качеством внутренней клеточной массы и трофобласты не ниже A/B по шкале Gardner; подписанное добровольное информированное согласие.

Критерии исключения: мужской фактор бесплодия; индекс массы тела > 30 кг/м²; экстрагенитальная или генитальная патология, служащая абсолютным противопоказанием к проведению ЭКО; курение; добровольный отказ пациентки от участия на любом этапе исследования.

Этапы исследования / Study stages

Все участницы прошли стандартизированную программу ЭКО с использованием собственных ооцитов. Овариальная стимуляция проводилась по короткому протоколу с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона: ганиреликс («Оргалутран», Vetter Pharma-Fertigung, Германия) или цетротид («Цетротид», Baxter Oncology, Германия) в суточной дозе 0,25 мг подкожно. Гонадотропный компонент протокола был представлен рекомбинантным ФСГ (фоллитропин альфа, «Гонал-ф», Merck Serono, Германия), в начальной дозе 100–150 МЕ/сут подкожно с последующей коррекцией дозировки, проводимой индивидуально на основании мониторинга фолликулогенеза. Для инициации завершающего этапа созревания ооцитов применяли хориогонадотропин альфа («Овитрель», Merck Serono, Германия) в дозе 250 мкг подкожно. Ведение пациентов осуществлялось в соответствии с действующими Национальными клиническими рекомендациями по лечению женского бесплодия и применению ВРТ [12].

При формировании групп исследования конечным показателем служил факт наступления клинической беременности, определяемой как эхографическая визуализация плодного яйца на 21-е сутки после переноса эмбрионов. Критерии включения в основную группу (группа 1, n = 48): наступление клинической беременности после первой попытки ЭКО; отсутствие в анамнезе предшествующих попыток ЭКО. Критерии включения в группу

сравнения (группа 2, $n = 48$): отсутствие наступления беременности; наличие в анамнезе 3 неудачных попыток ЭКО. Группы были сопоставимы по возрасту и основным клинико-анамнестическим характеристикам ($p > 0,05$).

Методы исследования / Study methods

Забор венозной крови (6 мл) осуществляли из кубитальной вены в день включения пациентки в протокол ЭКО. Сбор биоматериала производили в одноразовые стерильные вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. До момента экстракции образцы хранили при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$; долгосрочное хранение осуществляли при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Выделение геномной ДНК проводили с использованием магнитосорбентных реагентов («Genotek», Россия) на автоматизированной платформе Allsheng Auto-Pure 96 (Китай) в соответствии с протоколом производителя. Генотипирование выполняли методом полногеномного типирования на биочипах Infinium Global Screening Array-24 v3.0 («Illumina», США) с применением сканирующей системы iScan согласно протоколу Infinium HTS Assay [13]. Для анализа были отобраны 6 однонуклеотидных полиморфизмов (англ. single nucleotide polymorphism, SNP) генов *GDF9* и *BMP15*, которые, по мнению авторов, могли обладать прогностическим потенциалом в отношении исходов ЭКО: *GDF9* (rs254286, rs10491279); *BMP15* (rs3810682, rs3897937, rs41308602, rs58995369).

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическую обработку данных проводилась с использованием пакета Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). Проверку соответствия количественных переменных нормальному закону распределения выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка; данные представлены в формате $M \pm SD$. Для межгрупповых сравнений количественных признаков применяли *t*-критерий Стьюдента. Сравнение частот генотипов и аллелей между группами осуществляли с использованием критерия χ^2 Пирсона. В случаях, когда ожидаемое число наблюдений в одной из ячеек таблицы сопряженности составляло менее 5, использовался точный критерий Фишера. Соответствие наблюдаемых частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга оценивали в группе сравнения методом χ^2 . Силу ассоциации полиморфных вариантов с исходом ЭКО выражали через отношение шансов (ОШ) с расчетом 95 % доверительного интервала (ДИ). Порогом статистической значимости принято значение $p < 0,05$. Также, учитывая ограниченный объем выборки ($n = 96$) для дополнительной верификации выявленных ассоциаций применяли пермутационный тест (процедура Монте-Карло с 10000 перестановок фенотипических меток при фиксированной генотипической структуре). Данный метод позволяет получить эмпирическую оценку уровня значимости (*p*-perm), не зависящую от предположений о нормальности распределения, и является «золотым стандартом» непараметрической проверки гипотез в генетических исследованиях. Результат считался

статистически значимым при эмпирическом уровне значимости $p\text{-perm} < 0,05$. Пермутационный тест применяли только для генотипов, которые продемонстрировали статистически значимые ассоциации при стандартном расчете.

Результаты / Results

Распределение генотипов изучаемых полиморфизмов гена *GDF9* и *BMP15* в сравниваемых группах представлено в **таблице 1**.

Генотип А/А полиморфизма rs254286 гена *GDF9* встречался у 15 (31,3 %) пациенток с наступившей беременностью и у 18 (37,5 %) без беременности ($p = 0,519$). Генотип А/Г выявлен у 27 (56,3 %) женщин основной группы и у 22 (45,8 %) группы сравнения ($p = 0,307$). Генотип G/G зарегистрирован у 6 (12,5 %) и 8 (16,7 %) пациенток соответственно ($p = 0,563$).

Для полиморфизма rs10491279 гена *GDF9*, генотип С/С отмечен у 39 (81,3 %) женщин с беременностью и у 40 (83,3 %) с неблагоприятным исходом процедуры ($p = 0,789$), генотип С/Т – у 9 (18,7 %) и 8 (16,7 %) женщин соответственно ($p = 0,789$).

Таким образом, ни один из исследованных полиморфизмов гена *GDF9* не показал статистически значимой ассоциации с наступлением беременности в программе ЭКО.

Для полиморфизмов гена *BMP15* выявлены статистически значимые ассоциации с исходами ЭКО для 3 полиморфизмов (**табл. 1**).

Таблица 1. Ассоциация полиморфизмов генов *GDF9* и *BMP15* у женщин с бесплодием, обусловленным отсутствием овуляции с исходом программы экстракорпорального оплодотворения.

Table 1. Association between *GDF9* and *BMP15* gene polymorphisms and in vitro fertilization outcomes in women with anovulatory infertility.

Ген Gene	Полиморфизм Polymorphism	Генотип Genotype	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	χ^2	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	p
GDF9	254286	A/A	15	18	0,416	0,758	0,325–1,764	0,519
		A/G	27	22	1,042	1,519	0,680–3,398	0,307
		G/G	6	8	0,334	0,714	0,228–2,242	0,563
	10491279	C/C	39	40	0,071	0,867	0,303–2,476	0,789
		C/T	9	8	0,071	1,154	0,404–3,296	0,789
BMP15	3810682	C/C	40	31	4,381	2,742	1,047–7,178	0,037
		C/G	5	17	–	0,212	0,071–0,636	0,003 ^{2,3}
		G/G	3	0	–	–	–	p ¹
	3897937	A/A	40	20	17,778	7,000	2,703–18,129	< 0,001 ³
		A/G	5	28	–	0,083	0,028–0,247	< 0,001 ^{2,3}
		G/G	3	0	–	–	–	p ¹
	41308602	A/A	45	42	–	2,143	0,503–9,120	0,290 ²
		A/G	3	6		0,467	0,110–1,986	
	58995369	C/C	40	31	4,381	2,742	1,047–7,118	0,037
		C/T	5	17	–	0,212	0,071–0,636	0,004 ^{2,3}

		T/T	3	0	–	–	–	p ¹
--	--	-----	---	---	---	---	---	----------------

Примечание: ДИ – доверительный интервал; p¹ не рассчитано по причине отсутствия случаев в одной из групп; p² – соответствует точному критерию Фишера; p³ соответствует p-perm при показателе менее 0,05.

Note: CI – confidence interval; p¹ – not calculated due to the absence of cases in one of the groups; p² – the p-value corresponds to Fisher's exact test; p³ – the p-value corresponds to the p-perm value at parameter level below 0.05.

Гомозиготный генотип C/C полиморфизма rs3810682 *BMP15* зарегистрирован у 40 (83,3 %) женщин с наступившей беременностью и у 31 (64,6 %) без беременности и был ассоциирован с благоприятным исходом процедуры ($p = 0,037$), однако после пермутационной коррекции статистическая значимость не сохранилась ($p\text{-perm} > 0,05$). Гетерозиготный генотип C/G выявлен у 5 (10,4 %) пациенток основной группы и у 17 (35,4 %) группы сравнения ($p = 0,003$). Гомозиготный генотип G/G отмечен у 3 (6,3 %) женщин с беременностью и не зарегистрирован в группе без беременности. Таким образом, генотип C/G rs3810682 гена *BMP15* ассоциирован с неблагоприятным исходом программы ЭКО (ОШ = 0,212; 95 % ДИ = 0,071–0,636; $p = 0,003$).

Аналогичные результаты получены для полиморфизма rs58995369. Распределение генотипов по полиморфизмам rs3810682 и rs58995369 демонстрирует практически идентичные паттерны, что может свидетельствовать о их тесной сцепленности в исследованной популяции (**табл. 1**). Гетерозиготный генотип C/T rs58995369 ассоциирован с неблагоприятным исходом программы ЭКО (ОШ = 0,212; 95 % ДИ = 0,071–0,636; $p = 0,004$).

Для полиморфизма rs3897937 *BMP15* гомозиготный генотип A/A выявлен у 40 (83,3 %) женщин с наступившей беременностью и у 20 (41,7 %) с неудачной попыткой ($p < 0,001$). Гетерозиготный генотип A/G зарегистрирован у 5 (10,4 %) пациенток основной группы и у 28 (58,3 %) группы сравнения ($p < 0,001$). Гомозиготный генотип G/G отмечен у 3 (6,3 %) женщин с беременностью и не зарегистрирован в группе без беременности (**табл. 1**). Таким образом, генотип A/A rs3897937 гена *BMP15* ассоциирован с 7-кратным повышением шансов на наступление беременности в результате ЭКО (ОШ = 7,000; 95 % ДИ = 2,703–18,129; $p < 0,001$), в то время как генотип A/G с неблагоприятным исходом процедуры (ОШ = 0,083; 95 % ДИ = 0,028–0,247; $p < 0,001$).

Для полиморфизма rs41308602 *BMP15* не выявлено достоверных различий в распределении генотипов, так генотип A/A выявлен у 45 (93,8 %) женщин с наступившей беременностью и у 42 (87,5 %) без беременности, а генотип A/G зарегистрирован у 3 (6,2 %) и 6 (12,5 %) соответственно ($p = 0,290$).

Обсуждение / Discussion

Настоящее исследование представляет собой анализ возможной ассоциации полиморфных вариантов генов *GDF9* и *BMP15* с исходами программ ЭКО у пациенток с бесплодием, обусловленным отсутствием овуляции. Полученные результаты демонстрируют,

что полиморфизмы гена *BMP15* (rs3810682, rs3897937, rs58995369) статистически значимо ассоциированы с наступлением клинической беременности, тогда как для полиморфизмов гена *GDF9* (rs254286, rs10491279) подобных ассоциаций не выявлено.

Наиболее выраженная ассоциация установлена для полиморфизма rs3897937 *BMP15*. Гомозиготный генотип А/А ассоциировался с семикратным повышением шансов наступления беременности ($p < 0,001$), тогда как гетерозиготный генотип А/Г – с выраженным снижением шансов ($p < 0,001$). Столь высокая прогностическая сила данного маркера позволяет рассматривать rs3897937 как потенциальный инструмент скрининга пациенток перед включением в программы ВРТ.

Полиморфизм rs3897937 гена *BMP15* представляет собой замену аденина на гуанин в интронной области и является одним из наиболее изученных маркеров в контексте репродуктивной функции [10]. В ряде работ показана его ассоциация с различными аспектами овариального резерва и исходами стимуляции. Так, в многоцентровом исследовании с участием пациенток вьетнамской и европейской популяций было установлено, что rs3897937 *BMP15* входит в число генетических вариантов, ассоциированных с модуляцией овариального ответа на стимуляцию [14]. В то же время результаты других исследований неоднозначны. В работе С. Peluso с соавт., проведенной на бразильской выборке, не было выявлено статистически значимой корреляции данного полиморфизма с показателями контролируемой гиперстимуляции и исходами ВРТ [6]. Важно подчеркнуть, что rs3897937 может оказывать эффект не изолированно, а в составе сложных эпистатических взаимодействий. В исследовании N. Mendoza с соавт. показано, что комбинация генотипов *NRIP1* и *BMP15* rs3897937 ассоциирована с возрастом наступления естественной менопаузы, причем вариант rs3897937 выступал в качестве наиболее частого участника выявленных межгенных взаимодействий [15]. Кроме того, в исследовании, посвященном преждевременной недостаточности яичников, хотя и не было обнаружено значимой ассоциации для rs3897937 после коррекции на множественные сравнения, авторы идентифицировали другие полиморфизмы *BMP15* как потенциальные факторы риска. Таким образом, несмотря на противоречивость данных, накопленные факты указывают на потенциальную роль rs3897937 как одного из компонентов полигенной регуляции овариальной функции, что требует дальнейшего изучения в крупных проспективных исследованиях с учетом этнической гетерогенности и межгенных взаимодействий.

Аналогичные, хотя и менее выраженные, закономерности зарегистрированы для полиморфизмов rs3810682 и rs58995369. Для обоих маркеров гетерозиготный статус (С/Г и С/Т соответственно) связан со снижением шанса наступления беременности (ОШ = 0,212, $p = 0,003$ и $p = 0,004$ соответственно). Примечательно, что гомозиготные варианты с минорным

аллелем (G/G для rs3810682 и T/T для rs58995369) встречались исключительно в группе с наступившей беременностью, что не позволило выполнить статистический расчет ввиду отсутствия событий в группе сравнения. Данный феномен требует подтверждения на расширенной выборке.

Полиморфизмы *BMP15* rs3810682 и rs58995369 расположены в регуляторной области гена: первый – в 5'-нетранслируемой области (5'UTR), второй – в промоторной области, и, согласно литературным данным, находятся в состоянии полного неравновесного сцепления [10]. Оба варианта связаны с изменениями в экспрессии и функции белка *BMP15*, который играет критическую роль в фолликулогенезе и оогенезе [6]. В исследовании авторов была выявлена положительная корреляция между сывороточным уровнем антимюллера гормона и полиморфизмом rs3810682, однако статистически значимой связи с исходами ВРТ обнаружено не было [6]. С. Серга с соавт. также не нашли значимых ассоциаций генотипов *BMP15* rs3810682 с маркерами овариального резерва и ответом на стимуляцию [16]. Данное расхождение может быть обусловлено различиями в дизайне исследований, популяционных особенностях и критериях включения. Тем не менее полученные в ходе данного исследования результаты указывают на потенциальную значимость rs3810682 и rs58995369 как компонентов полигенной регуляции овариальной функции, что требует дальнейшего изучения в крупных проспективных исследованиях.

Важно отметить, что *BMP15* и *GDF9* действуют синергично, формируя регуляторную петлю между ооцитом и клетками гранулезы. Однако несмотря на общую функциональную направленность, полученные данные свидетельствуют о различной прогностической значимости полиморфизмов этих генов в контексте исходов ЭКО. Возможно, *BMP15* играет более критическую роль на этапах имплантации и раннего эмбриогенеза, тогда как влияние *GDF9* в большей степени реализуется на этапах фолликулогенеза и оогенеза, что требует дальнейшего изучения.

Ограничения исследования / Study limitations

При интерпретации результатов настоящего исследования следует принимать во внимание ряд методологических ограничений. В частности, относительно небольшой размер выборки ($n = 96$) не позволяет экстраполировать полученные результаты на всю популяцию и требует подтверждения на более крупных когортах. Следует, однако, отметить, что с целью снижения вероятности получения ложноположительных результатов в работе был реализован пермутационный анализ с 10000 перестановок. Для полиморфных локусов rs3810682 (генотип C/G), rs3897937 (генотипы A/A и A/G) и rs58995369 (генотип C/T) ОШ превышало 2,5 (или было менее 0,2), и значимость сохранялась после пермутационной коррекции, что позволяет утверждать, что выявленные взаимосвязи демонстрируют достаточную устойчивость и могут

рассматриваться в качестве обоснованной основы для дальнейших подтверждающих работ на расширенных когортах. Важно отметить, что в рамках данной работы изучались исключительно генетические полиморфизмы, тогда как оценка уровней экспрессии соответствующих транскриптов или концентраций белковых продуктов *GDF9* и *BMP15* в фолликулярной жидкости не производилась, что не позволяет установить прямые функциональные взаимосвязи между выявленными ассоциациями и патофизиологическими механизмами. Наконец, формирование выборки только из пациенток с бесплодием, обусловленным отсутствием овуляции, в узком возрастном диапазоне (25–35 лет) сужает возможность экстраполяции выводов на другие клинические группы и возрастные категории, что следует учитывать при планировании дальнейших исследований с более широкими критериями включения.

Заключение / Conclusion

По результатам проведенного исследования установлены статистически значимые ассоциации между полиморфными вариантами гена *BMP15* (rs3810682, rs3897937, rs58995369) и наступлением клинической беременности в программах ЭКО у пациенток с бесплодием, обусловленным отсутствием овуляции. Гомозиготный генотип А/А по полиморфизму rs3897937 ассоциирован с повышением шансов наступления беременности в 7 раз, что позволяет рассматривать его в качестве потенциального предиктора благоприятного исхода программ ЭКО. Напротив, гетерозиготное носительство (С/Г rs3810682, А/Г rs3897937, С/Т rs58995369) сопряжено со статистически значимым снижением вероятности наступления беременности, что обосновывает отнесение данных генотипов к факторам неблагоприятного прогноза.

В отношении полиморфизмов гена *GDF9* (rs254286, rs10491279) в исследуемой когорте статистически значимых ассоциаций с эффективностью ЭКО не выявлено, что может свидетельствовать о меньшей прогностической значимости данного гена в контексте ановуляторного бесплодия либо о недостаточной мощности выборки для детекции слабых эффектов.

Перспективными направлениями дальнейшей работы представляются оценка функциональной значимости выявленных полиморфизмов на уровне экспрессии гена и концентрации белка в фолликулярной жидкости, а также изучение эпистатических взаимодействий между полиморфизмами *BMP15* и другими генами-кандидатами, регулирующими овариальный ответ и рецептивность эндометрия.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 14.07.2026. В доработанном виде: 19.08.2026. Принята к печати: 21.08.2026. Опубликована онлайн: 25.08.2026.	Received: 14.07.2026. Revision received: 19.08.2026. Accepted: 21.08.2026. Published online: 25.08.2026.

Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
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 interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО МГУ им. Н.П. Огарева, протокол № 116 от 12.05.2023.	The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Study protocol No. 125 dated of 12.05.2023 was approved by Local Ethics Committee of the Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
Раскрытие данных	Data sharing
Любые касающиеся этого исследования данные можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу	Any data concerning this study are available from the corresponding author upon reasonable request.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература / References:

1. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Общероссийской общественной организации «Российская Ассоциация Репродукции Человека». Отчет за 2023 год. *Проблемы репродукции*. 2025;31(6):6–22.

Korsak V.S., Smirnova A.A., Shurygina O.V. Register of ART of the All-Russian Public Organization «Russian Association of Human Reproduction». Report for 2023. *Problemy reprodukcii*. 2025;31(6):6-22. (In Russ.).

2. Андреева Е.А., Хонина Н.А., Пасман Н.М. и др. Цитокины в регуляции овариального фолликулогенеза (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2017;23(1):8–14.

Andreeva E.A., Khonina N.A., Pasman N.M., Chernykh E.R. Cytokines in the regulation of ovarian folliculogenesis (review). *Problemy reprodukcii*. 2017;23(1):8–14. (In Russ.).

3. Башмакова Н.В., Джалилова Э.Р., Газиева И.А. Современный взгляд на роль растворимых факторов фолликулярной жидкости в регуляции «бедного» ответа в программах ЭКО. *Женское здоровье и репродукция: сетевое издание*. 2022;(2):15–27.

Bashmakova N.V., Dzhaliilova E.R., Gazieva I.A. Modern view on the role of soluble factors of follicular fluid in the regulation of the “poor” response in IVF programs. *Zhenskoe zdorov'e i reprodukcija: setevoe izdanie*. 2022;(2):15–27. (In Russ.).

4. Otsuka F., McTavish K.J., Shimasaki S. Integral role of GDF-9 and BMP-15 in ovarian function. *Mol Reprod Dev*. 2011;78(1):9–21. <https://doi.org/10.1002/mrd.21265>.

5. Fountas S., Petinaki E., Bolaris S. et al. The roles of GDF-9, BMP-15, BMP-4 and EMMPRIN in folliculogenesis and in vitro fertilization. *J Clin Med*. 2024;13(13):3775. <https://doi.org/10.3390/jcm13133775>.

6. Peluso C., Goldman C., Cavalcanti V. et al. Use of bone morphogenetic protein 15 polymorphisms to predict ovarian stimulation outcomes in infertile Brazilian women. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017;21(5):328–33. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2016.0074>.

7. Meireles A.J.C., Bilibio J.P., Lorenzoni P.L. et al. Association of FSHR, LH, LHR, BMP15, GDF9, AMH, and AMHR polymorphisms with poor ovarian response in patients undergoing in vitro fertilization. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(3):439–46. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210004>.

8. Serdyńska-Szuster M., Jędrzejczak P., Ożegowska K.E. et al. Effect of growth differentiation factor 9 C447T and G546A polymorphisms on the outcomes of in vitro fertilization. *Mol Med Rep*. 2016;13(5):4437–42. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5060>.

9. Bilibio J.P., Meireles A.J.C., Conto E. et al. GDF9 polymorphisms: influence on ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *JBRA Assist Reprod*. 2020;24(4):447–53. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200027>.

10. Santos M., Cordts E.B., Peluso C. et al. Association of BMP15 and GDF9 variants to premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(10):2163–69. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01548-0>.

11. Ko E.J., Shin J.E., Lee J.Y. et al. Association of polymorphisms in FSHR, INHA, ESR1, and BMP15 with recurrent implantation failure. *Biomedicines*. 2023;11(5):1374. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051374>.

12. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 15 февраля 2019 г. N 15-4/И/2-1217 О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация». М., 2018. 129 с. Режим доступа: https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/01/pismo-minzdrava-rossii-ot-05_03_2019-n-15-4-i-2-1908-o-n.pdf?ysclid=mt1e34hw2173082886. [Дата обращения: 12.07.2026].

Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 15, 2019 No. 15-4/I/2-1217 On the direction of clinical recommendations (treatment protocol) "Assisted reproductive technologies and artificial insemination". [Pis'mo Ministerstva zdravooohraneniya RF ot 15 fevralya

- 2019 г. N 15-4/I/2-1217 О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация». Moscow, 2018. 129 p. (In Russ.). Available at: https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/01/pismo-minzdrava-rossii-ot-05_03_2019-n-15-4-i-2-1908-o-n.pdf?ysclid=mt1e34hw2173082886. [Accessed: 12.07.2026].
13. Illumina. Infinium HTS Assay: Reference Guide. 2019. Available at: https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/infinium_assays/infinium-hts/infinium-hts-assay-reference-guide-15045738-04.pdf. [Accessed: 12.07.2026].
14. Neves A.R., Casarini L., Carretta C. et al. The impact of genetic variants in folliculogenesis and steroidogenesis pathways on ovarian response: a post hoc multicenter multiethnic cohort study. *J Assist Reprod Genet.* 2025;42(12):4191–204. <https://doi.org/10.1007/s10815-025-03719-8>.
15. Mendoza N., Sánchez-Borrego R., Galiano D. et al. Multigenic combination of estrogen-related genes is associated with age at natural menopause in a Spanish population. *Menopause Int.* 2009;15(4):150–6. <https://doi.org/10.1258/mi.2009.009043>.
16. Cerra C., Oliver J., Roberts S.A. et al. A single nucleotide polymorphism of bone morphogenic protein-15 is not associated with ovarian reserve or response to ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 2014;29(12):2832–7. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu264>.

Сведения об авторах / About the authors:

Лапштаева Анна Васильевна, к.м.н. / **Anna V. Lapshtaeva**, MD, PhD. E-mail: av_lapshtaeva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4828-2476>. Scopus Author ID: 57200385359.

Пузакова Дарья Владимировна / **Daria V. Puzakova**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3442-1225>.

Сычев Иван Витальевич / **Ivan V. Sychev**, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6454-2349>. Scopus Author ID: 58597330600.

Чилова Раиса Алексеевна, д.м.н. / **Raisa A. Chilova**, MD, Dr Sci Med. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6331-3109>. Scopus Author ID: 26027727100.

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., проф., профессор РАН, академик РАН / **Dmitry A. Sychev**, MD, Dr Sci Med, Prof., Professor of RAS, Academician of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>. Scopus Author ID: 7801389135.