

DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-4-26-29

С.Я. Острина^{1,2}, О.Ф. Серова^{1,2}, Е.Б. Рудакова^{1,2}, Е.А. Федорова¹

ПЕРСНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОВАРИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ПАРАДОКСАЛЬНЫМ ОТВЕТом В ПРОГРАММАХ ЭКО

¹ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва²ГБУЗ МО Московский областной перинатальный центр МОПЦ

Контактное лицо: Острина Сабина Ярославовна: s.ostrina@yandex.ru

Резюме

Представлены современные данные о необходимости выделения основных групп пациенток программ экстракорпорального оплодотворения, требующих персонализированный протокол овариальной стимуляции и модификации традиционных протоколов стимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, бесплодие, овариальная стимуляция, гонадотропины, овариальная стимуляция, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, рФСГ, полиморфизм генов рецепторов гонадотропинов

Для цитирования: Острина С.Я., Серова О.Ф., Рудакова Е.Б., Федорова Е.А. Персонализированный подход к овариальной стимуляции у пациенток с парадоксальным ответом в программах ЭКО // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2022. №4. С. 26–29. DOI: 0.12737/1024-6177-2022-67-4-26-29

DOI: 0.12737/1024-6177-2022-67-4-26-29

S.Ya. Ostrina^{1,2}, O.F. Serova^{1,2}, E.B. Rudakova^{1,2}, E.A. Fedorova¹

Personalized approach to ovarian stimulation in patients with paradoxical response in IVF programs

¹A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia²Moscow regional Perinatal Center, Russia, Moscow region, Balashikha.

Contact person: Ostrina Sabina Yaroslavovna: s.ostrina@yandex.ru

Abstract

Presented are current data on the need to identify the main groups of patients in in vitro fertilization programs that require a personalized protocol for ovarian stimulation and modification of traditional ovarian stimulation protocols in in vitro fertilization programs. The influence of polymorphism of gonadotropin receptor genes on the ovarian response during superovulation induction was shown.

Keywords: in vitro fertilization, IVF, infertility, ovarian stimulation, gonadotropins, ovarian stimulation, recombinant follicle-stimulating hormone, rFSH, polymorphism of gonadotropin receptor genes

For citation: Ostrina SYa, Serova OF, Rudakova E.B, Fedorova EA. Personalized Approach to Ovarian Stimulation in Patients with Paradoxical Response in Ivf Programs. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2022.4:26-29. (In Russian) DOI: 0.12737/1024-6177-2022-67-4-26-29

Актуальность

За последние десятилетия были разработаны эффективные и безопасные методы достижения беременности при бесплодии, но, по-прежнему, проблема репродукции человека остается одной из наиболее актуальных и значимых в настоящее время. Наиболее эффективным методом преодоления бесплодия является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). В 2019 году в России по данным Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) в программах ЭКО частота наступления беременности составила в расчете на цикл – 32,3 %, на пункцию – 33,3 %, на перенос эмбрионов – 38,5% [1].

Овариальная стимуляция – ключевое звено программы ЭКО, результаты которой зависят от правильно подобранного протокола, выбора препарата для стимуляции (мочевые или рекомбинантные гонадотропины), его дозы и ответа яичников на овариальную стимуляцию. Необходимо в одном цикле ЭКО обеспечить адекватный фолликулогенез, получить оптимальное количество ооцитов хорошего качества и снизить риск осложнений. С экономической точки зрения не-

обходимо прогнозировать количество и качество применяемых гонадотропинов для овариальной стимуляции, что составляет определенные трудности, в связи с тем, что до сих пор не выделены основные группы пациенток программ ЭКО, требующих персонализированный подход к овариальной стимуляции, не изучено насколько одинаково в данных группах пациентки отвечают на овариальную стимуляцию. У части пациенток встречается парадоксальный ответ на овариальную стимуляцию, который требует коррекции дозы применяемых гонадотропинов в протоколах ЭКО.

Овариальный ответ на стимуляцию суперовуляции отличается у пациенток программ ЭКО и зависит от многих факторов, таких как возраст, овариальный резерв, гормональный статус, причина бесплодия, эндогенные и экзогенные факторы, в том числе от полиморфизма генов рецепторов гонадотропинов.

Полиморфизм генов рецепторов гонадотропинов глубоко изучается с 2011 года [2]. Доказано, что реакция ооцитов на воздействие гормонов может регулироваться в зависимости от экспрессии генов рецепторов [3], однако распространенность полиморфизмов до сих пор не из-

учена у пациенток программ ЭКО, требующих персонализированный подход к овариальной стимуляции. Феномен «гипоответа» у пациенток с ожидаемым нормальным ответом на овариальную стимуляцию встречается у 10-15% [4], с другой стороны, возможно развитие гиперергического ответа яичников у пациенток с ожидаемым оптимальным количеством полученных ооцитов, что может привести к развитию синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), что объясняется влиянием полиморфизмов генов рецепторов гонадотропинов.

Исследование полиморфизмов генов рецепторов гонадотропинов – до конца еще недостаточно изученный метод в репродуктивной медицине, который является предметом споров среди врачей и ученых. По данным последних многочисленных исследований, был собран консенсус Delphi, по результатам которого были сделаны выводы, что существует связь между некоторыми аллелями генов гонадотропинов, их рецепторами и результатами овариальной стимуляции, однако необходимо проводить дальнейшие исследования. В связи с чем, было рекомендовано проводить генетическое тестирование на наличие полиморфизмов в определенных аллелях генов рецепторов гонадотропинов [5].

Применение генетических методов исследования на этапе обследования пациентки необходимо проводить с целью прогнозирования успеха овариальной стимуляции, а также чтобы получить конкретную информацию о репродуктивном потенциале женщины [6]. Полученные данные генетического скрининга определяются однократно и не зависят от эндогенных и экзогенных факторов, позволяют скорректировать дозу гонадотропинов в протоколах овариальной стимуляции [7]. Полиморфизмы генов FSHR и LHCGR являются перспективными маркерами ответа яичников на овариальную стимуляцию с целью подбора протокола ЭКО в каждом конкретном случае [8].

В современных программах ЭКО учитываются уровни антимюллерова гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и количества антральных фолликулов (КАФ), которые в свою очередь определяют репродуктивный потенциал женщины. Овариальный резерв является одним из основных прогностических критериев, определяющих ответ яичников на овариальную стимуляцию, который в свою очередь определяется индексами FORT и FOI. [2,3,4] Выделяют несколько типов: гиперергический (более 16 ооцитов), оптимальный (10-15 ооцитов), субоптимальный (4-9 ооцитов) и «бедный» (1-3 ооцита). [9]

Существуют различные варианты протоколов овариальной стимуляции, которые применимы в зависимости от клинической ситуации, прогноза овариального ответа, показаний и противопоказаний. При прогнозируемом оптимальном ответе яичников рекомендованы протоколы овариальной стимуляции с антагонистами Гн-РГ и агонистами ГнРГ, учитывая анамнестические данные пациенток, с применением средних доз гонадотропинов. Стартовая доза рекомбинантного ФСГ составляет 150-225 МЕ, а при риске развития СГЯ – 100-150 МЕ [10,11]. Протоколы овариальной стимуляции и приоритетные гонадотропины для проведения программы ЭКО у пациенток с про-

гнозируемым «бедным» ответом до конца не оптимизированы и обсуждаются в профессиональном сообществе – общепринятые дозы варьируется от 200 до 300 МЕ [5]. Также, многочисленные исследования показали, что добавление препаратов с ЛГ-активностью в протоколы овариальной стимуляции улучшает качество полученных ооцитов, и как следствие, увеличивает выход бластоцист с более высоким потенциалом, приводящим к беременности [12].

Цель

Выделение основных групп пациенток программ ЭКО, требующих персонализированного подхода к овариальной стимуляции.

Материалы и методы

На данном этапе проведено ретроспективное наблюдательное исследование. В анализ включено 500 медицинских историй пациенток, прошедших программы ЭКО в отделении вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО МОПЦ с января 2021 года по декабрь 2021 года.

Было проанализировано 500 программ ЭКО. Все пациентки были обследованы согласно приказу МЗ РФ N803н от 31.07.2020. Овариальную стимуляцию проводили по стандартному длинному протоколу с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона или по короткому протоколу с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона. Контролируемую овариальную стимуляцию яичников проводили различными гонадотропинами с индивидуально подобранной стартовой дозой с учетом клинико-анамнестических данных пациенток. Были проведены «пробные» протоколы овариальной стимуляции с применением отечественного биоаналога фоллитропина альфа, которые показали, что эффективность в данных группах была одинаковой. Анализ проводили по клиническим и эмбриологическим критериям, основой которого являлся прогноз овариального ответа на овариальную стимуляцию в программах ЭКО. Было рассмотрено 3 параметра: возраст пациенток, гормональный статус (уровни АМГ и ФСГ в сыворотке крови) и количество антральных фолликулов на 2-3 день менструального цикла по данным ультразвукового исследования.

В соответствии с эффективностью проведенных программ ЭКО, пациентки были разделены на три возрастные группы: I группа – пациентки до 35 лет (эффективность 25,7%), II группа – пациентки 36–39 лет (эффективность 20,1%), III группа – пациентки старше 40 лет (эффективность 12,1%). В каждой группе были выделены подгруппы: 1 подгруппа – «бедный» ответ, 2 подгруппа – оптимальный ответ, 3 подгруппа – гиперергический ответ. В каждой возрастной группе определялся удельный вес пациенток с парадоксальным ответом на овариальную стимуляцию со сниженным или повышенным при сравнении с прогнозом. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных лицензионных программ «Statistica 6.0» и «MicrosoftOffice 2019». Был использован ретроспективный многофакторный анализ, основанный на сравнении дисперсий при 95% значимости ($p < 0,05$).

Результаты

В процессе исследования были охарактеризованы три возрастные группы и подгруппы пациенток, прошедших программу ЭКО, с целью выявления клинических особенностей, связанных с возрастом (табл. 1).

В I группу было включено 298 пациенток, их доля составила 59,6%, из них 34 человека вошло в группу с «бедным» ответом, 143 – с оптимальным и 121 – с гиперергическим ответом на овариальную стимуляцию, и составили 11,4%, 47,9% и 40,6% соответственно.

Во II группу включалось 142 человека, их доля составила 28,4%, из них 41 пациентка вошло в группу с «бедным» ответом, 64 – с оптимальным и 37 – с гиперергическим ответом на овариальную стимуляцию, и составили 28,9%, 45,1% и 26,0% соответственно.

В III группу – 60 человек, их доля составила 12,0%, из них 22 человека вошло в группу с «бедным» ответом, 32 – с оптимальным и 6 – с гиперергическим ответом на овариальную стимуляцию, и составили 36,7%, 53,3% и 10,0% соответственно.

При изучении клинко-анамнестических данных и результатов проведенных программ ЭКО, у 47 пациенток с ожидаемым оптимальным количеством ооцитов наблюдался парадоксальный ответ яичников на овариальную стимуляцию (табл. 2).

В I возрастной группе с ожидаемым оптимальным ответом из 173 пациенток у 12 наблюдалось развитие гиперергического ответа яичников, и как следствие, риск развития СГЯ, и составило 8,4%. У 18 пациенток из 173 с ожидаемым оптимальным ответом, наблюдался неожиданно «бедный» ответ – 11,8%, соответственно.

Во II возрастной группе с ожидаемым оптимальным ответом из 75 пациенток у 2 наблюдалось развитие гиперергического ответа яичников, и как следствие, риск развития СГЯ, и составило 1,6%. У 9 пациенток из 75 с ожидаемым оптимальным ответом, наблюдался неожиданно «бедный» ответ – 6,4%, соответственно.

В III возрастной группе у пациенток с ожидаемым оптимальным ответом из 38 пациенток у 2 наблюдалось развитие гиперергического ответа яичников, и как следствие, риск развития СГЯ, и составило 16,6%. У 5 пациенток из 75 с ожидаемым оптимальным ответом, наблюдался неожиданно «бедный» ответ – 15,6%, соответственно.

Частота наступления беременности в свежем цикле в I возрастной группе составила 25,7%, во II возрастной группе составила 20,1% в III – 12,1%, соответственно.

Исход программ ЭКО – результат мультифакторного воздействия на организм, в связи с этим необходима качественная подготовка и лечение пациенток перед вступлением в программу ЭКО.

Выводы

Основные группы пациенток стратифицируются по возрасту на основании результатов эффективности программ ЭКО: I группа – пациентки до 35 лет, II группа – пациентки 36–39 лет, III группа – пациентки старше 40 лет. Оптимальные ответы составили абсолютное большинство во всех группах, соответственно 47,98% в I возрастной группе, 45,1% во II возрастной группе и 53,3% в III возрастной группе пациенток. «Бедный» ответ преобладал в III возрастной группе. Гиперергический ответ преобладал в I возрастной группе.

Таблица 1

Основные группы пациенток программ ЭКО
The main groups of IVF program patients

	I группа (298 человек) - до 35 лет – эффективность – 25,7% 59,6%			II группа (142 человека) - 36–39 лет эффективность – 20,1% 28,4%			III группа (60 человека) - старше 40 лет эффективность – 12,1% 12%		
Подгруппы	1 «бедный» ответ	2 оптималь- ный ответ	3 гиперерги- ческий ответ	1 «бедный» ответ	2 оптималь- ный ответ	3 Гиперерги- ческий ответ	1 «бедный» ответ	2 оптималь- ный ответ	3 гиперерги- ческий ответ
	11,4%	47,98%	40,6%	28,9%	45,1%	26,05%	36,7%	53,3%	10,0%
Возраст, лет	32,8 ± 1,75	31,7 ± 2,3	31,45 ± 2,2	37,4 ± 1,1	37,3 ± 1,1	37,3 ± 1,03	41,6 ± 0,35	41,5 ± 1,28	41,5 ± 0,83
АМГ, нг/мл	0,86 ± 0,23	2,36 ± 0,58	6,54 ± 2,4	0,75 ± 0,28	2,08 ± 0,62	6,1 ± 2,03	0,78 ± 0,2	1,95 ± 0,95	5,08 ± 0,87
ФСГ, мЕд/мл	6,79 ± 1,9	8,04 ± 2,15	6,3 ± 1,33	8,5 ± 2,9	7,1 ± 5,6	5,3 ± 3,9	7,75 ± 2,5	7,19 ± 1,7	7,96 ± 1,26
КАФ	6 ± 1,05	8,06 ± 1,57	10 ± 2,15	5,4 ± 0,7	7,7 ± 1,9	10,4 ± 2,87	5,45 ± 0,56	7,1 ± 1,23	9,5 ± 2

Таблица 2

Группы пациенток программ ЭКО с парадоксальным овариальным ответом
Groups of IVF program patients with paradoxical ovarian response

I группа - до 35 лет, 59,6%		II группа - 36–39 лет, 28,4%		III группа - старше 40 лет, 12%	
2 - оптимальный ответ, 47,98%		2 - оптимальный ответ, 45,1%		2 - оптимальный ответ, 53,3%	
2а неожиданно «бедный» ответ	2в неожиданно гиперергический ответ	2а неожиданно «бедный» ответ	2в неожиданно гиперергический ответ	2а неожиданно «бедный» ответ	2в неожиданно гиперергический ответ
11,8%	8,4%	6,4%	1,6%	15,6%	16,6%

Парадоксальный ответ при прогнозе оптимального ответа выявлен у 47 пациенток и составил 9,4%, из них в I группе - 30 человек с парадоксальным овариальным ответом, во II группе - 11 человек, в III группе - 6 человек, что составило 20,9%, 17,2% и 18,7% соответственно. Максимальное количество парадоксальных ответов наблюдается в I возрастной группе - 20,9%.

В выделенных основных группах пациенток программ ЭКО, требующих персонализированный подход к овариальной стимуляции, по данным исследования, у 3% пациенток необходимо снижение дозы применяемых гонадотропинов в протоколе овариальной стимуляции, а у 6,4% необходимо ее повышение.

Полученные данные свидетельствуют о том, что для получения расчета оптимального количества лекарственных препаратов, необходимо скорректировать дозу гонадотропинов с учетом ее понижения или увеличения в различных возрастных группах при парадоксальном ответе у основных групп пациенток программ ЭКО.

На данном этапе, целесообразно расширение исследований в области изучения предикторов овариального ответа яичников на стимуляцию, в первую очередь, полиморфизмов генов рецепторов гонадотропинов, ухудшающих реакцию яичников в протоколах ЭКО.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Регистр BPT PAPЧ, 2019 год. URL: https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2019.pdf.
2. Altmäe S., Haller K., Peters M., Hovatta O., Stavreus-Evers A., Karro H., et al. Allelic Estrogen Receptor 1 (ESR1) Gene Variants Predict the Outcome of Ovarian Stimulation in in Vitro Fertilization. *Mol Hum Reprod.* 2007. No. 13. P. 521–526.
3. Parker Gaddis K. L., Dikmen S., Null D. J., Cole J. B., Hansen P. J. 2017. Evaluation of Genetic Components in Traits Related to Superovulation, in Vitro Fertilization, and Embryo Transfer in Holstein Cattle // *J. Dairy Sci.* 2017. V.100, No. 4. P. 2877–2891. doi: 10.3168/jds.2016-11907.
4. Alviggi C., Conforti A., Santi D., Esteves S.C., Andersen C.Y., Humaidan P., Chiodini P., De Placido G., Simoni M. Clinical Relevance of Genetic Variants of Gonadotrophins and Their Receptors in Controlled Ovarian Stimulation: a Systematic Review and Meta-Analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2018. V.24, No. 5. P. 599–614. doi: 10.1093/humupd/dmy019. PMID: 29924306.
5. Conforti A., Tüttelmann F., Alviggi C., Behre H.M., Fischer R., Hu L., Polyzos N.P., Chuderland D., Rama Raju G.A., D'Hooghe T., Simoni M., Sunkara S.K., Longobardi S. (2022) Effect of Genetic Variants of Gonadotrophins and Their Receptors on Ovarian Stimulation Outcomes: A Delphi Consensus // *Front. Endocrinol.* 2022. No. 12. P. 797365. doi: 10.3389/fendo.2021.797365.
6. Alviggi C., Andersen C.Y., Buehler K., Conforti A., De Placido G., Esteves S.C., Fischer R., Galliano D., Polyzos N.P., Sunkara S.K., Ubaldi F.M., Humaidan P. A New more Detailed Stratification of Low Responders to Ovarian Stimulation: from a Poor Ovarian Response to

- a Low Prognosis Concept // *Fertil Steril.* 2016. V.105, No. 6. P. 1452–1453. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.005.
7. Владимирова И.В., Донников А.Е., Баранова Е.Е., Калинина Е.А. Анализ полиморфизма гена рецептора фолликулостимулирующего гормона для прогноза исхода программы экстракорпорального оплодотворения // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014. № 9. С. 135.
8. Alviggi C., Humaidan P., Ezcurra D. Hormonal, Functional and Genetic Biomarkers in Controlled Ovarian Stimulation: Tools for Matching Patients and Protocols // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012. No. 10. P. 9.
9. Коган И.Ю., Гзгзян А.М., Лесик Е.А. Протоколы стимуляции яичников в циклах ЭКО: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 128с. ISBN 978-5-9704-4321-7.
10. Хомбург Р. Стимуляция яичников: Практическое руководство / Под ред. Когана И. Ю.; Пер. с англ. Лисневской Е. Е. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017. 288 с. ISBN 978-5-9704-5222-6.
11. Alviggi C., Conforti A., Esteves S.C., Vallone R., Venturella R., Staiano S., Castaldo E., Andersen C.Y., De Placido G. Understanding Ovarian Hypo-Response to Exogenous Gonadotropin in Ovarian Stimulation and Its New Proposed Marker-The Follicle-to-Oocyte (FOI) Index // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018. No. 9. P. 589. doi: 10.3389/fendo.2018.00589.
12. Bosch E., Alviggi C., Lispi M., Conforti A., Hanyaloglu A.C., Chuderland D., Simoni M., Raine-Fenning N., Crépieux P., Kol S., Rochira V., D'Hooghe T., Humaidan P. Reduced FSH and LH Action: Implications for Medically Assisted Reproduction // *Hum Reprod.* 2021. V.36, No. 6. P. 1469–1480. doi: 10.1093/humrep/deab065.

REFERENCES

1. Register of ART RAHR, 2019. URL: https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2019.pdf (In Russ.).
2. Altmäe S., Haller K., Peters M., Hovatta O., Stavreus-Evers A., Karro H., et al. Allelic Estrogen Receptor 1 (ESR1) Gene Variants Predict the Outcome of Ovarian Stimulation in in Vitro Fertilization. *Mol. Hum. Reprod.* 2007;13:521–526.
3. Parker Gaddis K. L., Dikmen S., Null D. J., Cole J. B., Hansen P. J. 2017. Evaluation of Genetic Components in Traits Related to Superovulation, in Vitro Fertilization, and Embryo Transfer in Holstein Cattle. *J. Dairy Sci.* 2017;100:4:2877–2891. doi: 10.3168/jds.2016-11907.
4. Alviggi C., Conforti A., Santi D., Esteves S.C., Andersen C.Y., Humaidan P., Chiodini P., De Placido G., Simoni M. Clinical Relevance of Genetic Variants of Gonadotrophins and Their Receptors in Controlled Ovarian Stimulation: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2018;24:5:599–614. doi: 10.1093/humupd/dmy019. PMID: 29924306.
5. Conforti A., Tüttelmann F., Alviggi C., Behre H.M., Fischer R., Hu L., Polyzos N.P., Chuderland D., Rama Raju G.A., D'Hooghe T., Simoni M., Sunkara S.K., Longobardi S. (2022) Effect of Genetic Variants of Gonadotrophins and Their Receptors on Ovarian Stimulation Outcomes: A Delphi Consensus. *Front. Endocrinol.* 2022;12:797365. doi: 10.3389/fendo.2021.797365.
6. Alviggi C., Andersen C.Y., Buehler K., Conforti A., De Placido G., Esteves S.C., Fischer R., Galliano D., Polyzos N.P., Sunkara S.K., Ubaldi F.M., Humaidan P. 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;6:1452–1453. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.005.
7. Vladimirova I.V., Donnikov A.Ye., Baranova Ye.Ye., Kalinina Ye.A. Analysis of Polymorphism of the Follicle-Stimulating Hormone Receptor Gene For Predicting the Outcome of an in Vitro Fertilization Program. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics Journal.* 2014;9:135 (In Russ.).
8. Alviggi C., Humaidan P., Ezcurra D. Hormonal, Functional and Genetic Biomarkers in Controlled Ovarian Stimulation: Tools for Matching Patients and Protocols. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012;10:9.
9. Kogan I.Yu., Gzgzan A.M., Lesik Ye.A. Protokoly stimulyatsii Yaichnikov v Tsiklakh EKO = Ovarian Stimulation Protocols in IVF Cycles. Guide for Doctors. Moscow, GEOTAR – Media Publ., 2017. 128 p. ISBN 978-5-9704-4321-7 (In Russ.).
10. Khomburg R. Stimulyatsiya Yaichnikov = Stimulation of the Ovaries: a Practical Guide. Moscow, GEOTAR – Media Publ., 2017. 288 p. ISBN 978-5-9704-5222-6 (In Russ.).
11. Alviggi C., Conforti A., Esteves S.C., Vallone R., Venturella R., Staiano S., Castaldo E., Andersen C.Y., De Placido G. Understanding Ovarian Hypo-Response to Exogenous Gonadotropin in Ovarian Stimulation and Its New Proposed Marker-The Follicle-to-Oocyte (FOI) Index. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:589. doi: 10.3389/fendo.2018.00589.
12. Bosch E., Alviggi C., Lispi M., Conforti A., Hanyaloglu A.C., Chuderland D., Simoni M., Raine-Fenning N., Crépieux P., Kol S., Rochira V., D'Hooghe T., Humaidan P. Reduced FSH and LH Action: Implications for Medically Assisted Reproduction. *Hum Reprod.* 2021;36;6:1469–1480.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 01.09.2022. **Принята к публикации:** 30.08.2022.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 01.09.2022. **Accepted for publication:** 30.08.2022