

УДК 618.177-089.888.11-07
ББК Р716.11с13

П.П. ЯКОВЛЕВ

АКТИВНОСТЬ ОВАРИАЛЬНОЙ АРОМАТАЗЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ НОРМОГОНАДОТРОПНОЙ АНОВУЛЯЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ПРОТОКОЛЫ ЭКО

Ключевые слова: овариальная ароматаза, синдром поликистозных яичников, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО).

Определение факторов, влияющих на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий, является актуальной и важной задачей. В статье рассмотрены современные представления об участии активности овариальной ароматазы в патогенезе нормогонадотропной ановуляции и ее влиянии на протоколы экстракорпорального оплодотворения. Изменение активности овариальной ароматазы играет важную роль в патогенезе развития нормогонадотропной ановуляции. Полиморфизм гена CYP 19 может приводить к изменению активности овариальной ароматазы и влиять на показатели протокола экстракорпорального оплодотворения. Разработка неинвазивных методик определения активности овариальной ароматазы позволит прогнозировать результативность протоколов экстракорпорального оплодотворения во врачебной практике.

P. YAKOVLEV

OVARIAN AROMATASE ACTIVITY IN THE PATHOGENESIS OF NORMOGONADOTROPIC ANOVULATION IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME AND ITS EFFECT ON IVF PROTOCOLS

Key words: ovarian aromatase, polycystic ovarian syndrome, in vitro fertilization (IVF).

Identification of factors influencing the effectiveness of assisted reproductive technologies is an urgent and important objective. The article examines contemporary views on participation of ovarian aromatase activity in the pathogenesis of normogonadotropic anovulation and its effect on IVF protocols. A change in the activity of ovarian aromatase plays an important role in the pathogenesis of the normogonadotropic anovulation development. Polymorphism of CYP 19 gene results in changing the activity of ovarian aromatase and affects an IVF protocol parameters. Development of non-invasive techniques for determining ovarian aromatase activity will make it possible to predict the effectiveness of extracorporeal fertilization protocols in medical practice.

На сегодняшний день бесплодие затрагивает каждую седьмую семейную пару. При этом в четверти случаев нарушение овуляции является основным этиологическим фактором [32]. Ановуляторное бесплодие разделяется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) на три группы [34]. Ко второй группе относится гипоталамо-гипофизарная дисфункция, которая характеризуется нарушением выработки гонадотропинов и нормального уровня эстрогенов в крови, занимая около 85% овуляторных расстройств. Существуют различные этиологии и клинические проявления этой патологии. Многие женщины с этим нарушением имеют как нерегулярные менструации, так и вторичную аменорею. При этом около 30% женщин с вторичной аменореей имеют концентрацию гонадотропинов, не выходящую за пределы нормы [31]. Ко второй группе ановуляторного бесплодия ВОЗ относит почти всех женщин с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) [14]. При нормогонадотропной недостаточности яичников осуществляются развитие фолликулов и продукция эстрогенов, но не происходят селекция доминантного фолликула, полноценное созревание и овуляция. Это может быть связано с нарушением положительной обратной связи между яичниками и гипофизом, нарушением импульсной секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) либо с овариальными факторами. Важную роль в патогенезе развития данной патологии иг-

рает нарушение механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом. Известно, что отсутствие адекватного повышения гонадотропинов при наличии доминантного фолликула и достаточной для предовуляторного пика ЛГ концентрации эстрадиола в крови, говорит о повреждении механизма положительной обратной связи у женщин с данной патологией. Проба с экзогенным эстрадиолом модулирует реакцию гипофиза на предовуляторный подъём эстрадиола и позволяет выявить нарушения положительной обратной связи. Обнаружение интактного механизма положительной обратной связи у женщин с нормогонадотропной недостаточностью яичников говорит о локализации нарушения гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы на овариальном уровне. Так, при нормогонадотропной недостаточности яичников механизм положительной обратной связи примерно у 35% женщин не нарушен, что говорит об овариальной недостаточности, связанной с первично-яичниковыми факторами, к которым можно отнести несостоятельность доминантного фолликула, сопровождающуюся недостаточным подъёмом эстрадиола [3]. Причинами недостаточной продукции эстрогенов яичниками могут быть частичные дефекты стероидогенеза, нарушения синтеза регуляторных белков в яичниках, эндометриоз, инфекционные и аутоиммунные процессы в яичниках. Основным ферментным комплексом, катализирующим превращение андрогенов в эстрогены, является ароматаза p450. Ее активность изменяется в течение менструального цикла, благодаря чему реализуется репродуктивная функция. Однако активность овариальной ароматазы при ряде гинекологических патологий, в том числе при СПЯ, отклонена от физиологических значений. По мнению ряда авторов, снижение активности ароматазы P450, наблюдаемое при некоторых гинекологических заболеваниях, может являться важным фактором развития ановуляции. Овариальная недостаточность при этом может быть связана с несостоятельностью доминантного фолликула, уровнем секреции эстрадиола, недостаточным для реализации интактного механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом [2, 4].

Снижение ароматазной активности может лежать в основе развития СПЯ [21]. Более того, у женщин с дефицитом ароматазы развивается фенотип, характерный для СПЯ: вирилизация, гиперандрогенизм, первичная аменорея, гипергонадотропный гипогонадизм, нарушение работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, сопровождающийся формированием мультифолликулярных яичников [12, 29]. Экспрессия данного фермента клетками гранулы лидирующих фолликулов у женщин с СПЯ достоверно ниже, чем у женщин с сохраненным овуляторным циклом. Авторы предполагают, что снижение активности ароматазы P450 у данных групп пациенток может приводить к недостаточному синтезу эстрадиола для запуска положительной обратной связи и имеет определяющее значение в патогенезе ановуляции [6]. Литературные данные подтверждают снижение активности овариальной ароматазы СПЯ пациенток [39, 5, 24, 17]. У пациенток с СПЯ экспрессия ароматазы, так же как и синтез эстрадиола в антральных фолликулах, снижена до 8 мм [23]. Скорее всего, сниженная экспрессия является не следствием генетических мутаций в гене ароматазы [36], а следствием недостаточной стимуляции биоактивности ароматазы [23]. Например, искусственная гиперандрогения у крыс, имитирующая СПЯ у женщин, приводит к репрессии гена CYP19A1 в яичниках [15]. Концентрация антимюллерова гормона (АМГ) в фолликулярной

жидкости малых антральных фолликулов (4-8 мм) женщин с СПЯ значительно выше (в 6 раз) по сравнению с фолликулярной жидкостью здоровых пациенток, а уровень АМГ в фолликулярной жидкости у пациенток с СПЯ в 60 раз больше сывороточного [18]. Синтез АМГ культивированных клеток гранулезы женщин с СПЯ в четыре раза выше по сравнению с таковыми у женщин без СПЯ и нормальным овуляторным циклом. Клетки гранулезы женщин с СПЯ, полученные при пункции фолликул, имеют в два раза более высокую экспрессию гена АМГ по сравнению с аналогом в контрольной группе [19]. Все это свидетельствует о том, что увеличение сывороточного АМГ при СПЯ является следствием не только избытка количества фолликулов, но и чрезмерной выработки АМГ каждым фолликулом. Избыток АМГ, присутствующий у пациенток с СПЯ, способен уменьшать ФСГ влияние на клетки гранулезы. Имеется ряд исследований, показывающих, что уровень ФСГ пациентов с СПЯ, несмотря на то, что находится в пределах нормальных значений в сыворотке крови, не вызывает достаточного снижения активности АМГ, что необходимо для экспрессии ароматазы [16].

Протокол ЭКО (ЭКО/ИКСИ) является заключительным [11] этапом лечения и проводится после неудачных попыток проведения индукции овуляции (6 циклов) либо искусственной инсеминации спермой мужа (4-6 циклов), либо при неэффективном оперативном лечении СПЯ. Метаанализ (2006) показал, что в некоторых исследованиях имеются данные о более низкой частоте оплодотворения в протоколах ЭКО по сравнению с контролем, при этом показатели частоты беременности, невынашивания и рождаемости не отличались [22]. Другие авторы описывают наличие схожих показателей оплодотворения, эмбриологических показателей и исходов ЭКО при наличии достоверно большего числа полученных ооцит-кумулюсных комплексов и более высокой частоты выкидышей в группе с СПЯ по сравнению с контролем [35]. По данным A. Weghofer et al., процент зуплоидных эмбрионов у пациентов с СПЯ в протоколах ЭКО аналогичен показателю в группе сравнения. Кроме того, пациентки с СПЯ имеют достоверно более высокое абсолютное число эмбрионов, в том числе зуплоидных эмбрионов в связи с большим числом полученных ооцитов. При анализе частоты клинической беременности пациентки с СПЯ показали меньший процент, но различия были недостоверными [38]. Большинство работ показывают сопоставимые показатели частоты имплантации биохимической, клинической, текущей беременности и живорождения у пациентов с СПЯ и без [33, 28]. Однако следует учитывать, что данные показатели могут зависеть от ИМТ [30].

Одним из грозных осложнений ЭКО является синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ). Подавляющая часть женщин с СПЯ имеет высокий риск данного осложнения. Поэтому у пациенток с ановуляторным бесплодием, в частности с СПЯ, рекомендуется использование протоколов с антагонистами, так как это позволяет снизить риск СГЯ на 50% и дает возможность использования агониста ГнРГ в качестве триггера [9, 10]. Использование в качестве триггера финального созревания фолликул агонистов ГнРГ, а не ХГЧ у пациентов с СПЯ в протоколах с антагонистами ГнРГ, значительно снижает риск СГЯ благодаря более быстрой и обратимой деградации желтых тел [20]. При этом лютеиновая фаза становится дефектной. Это не является проблемой в случае сегментации цикла. Но в свежих циклах с переносом эмбрионов лютеиновая поддержка должна быть более интенсивной, чем при использовании ХГЧ

в качестве триггера. Так, основными подходами являются либо использование низких доз ХГЧ со стандартной поддержкой ЛФ, или применение высоких доз эстрадиола и прогестерона [1].

К настоящему времени описано более 1000 полиморфизмов гена CYP19A1. Наиболее изученный полиморфизм – это тетра nukлеотидный повтор (TTTA)_n в интроне 4-го гена CYP19, который участвует в регуляции стероидогенеза. Существует ассоциация ароматазной активности с числом повторов (TTTA) [27]. Так, более высокий уровень сывороточного ФСГ на третий день менструального цикла связан с короткими CYP19 (TTTA)_n аллелями и в основном с CYP19 (TTTA)₇ аллелем, что указывает на потенциальную причастность CYP19 (TTTA)_n полиморфизма к регуляции уровня ФСГ в сыворотке крови. Принимая во внимание негативное влияние коротких CYP19 (TTTA)_n аллелей на активность ароматазы, авторы объясняют связь высокого сывороточного уровня ФСГ с низкой ароматазной активностью яичников [25]. H. Lee et al. определили значительно более высокий уровень эстрогенов в крови носителей аллеля (TTTA)₁₃ [27]. Увеличение биосинтеза эстрогенов у носителей (TTTA)₁₁ / (TTTA)₁₁ и (TTTA)₁₁ / (TTTA)₁₂ с раком эндометрия [13], так же как наличие CYP19 (TTTA)₁₁ аллеля у всех членов семьи с синдромом избытка ароматазы [37], предполагает возможную связь длинных аллелей CYP19 с повышением активности ароматазы.

Имеется ассоциация CYP19 (TTTA)_n аллелей с исходом контролируемой овариальной стимуляции (КОС) у женщин в протоколах ЭКО (ЭКО/ИКСИ). Отмечалось меньшее количество фолликулов и фолликулов более 18 мм у женщин, гомозиготных по коротким CYP19 (TTTA)_n аллелям, включая носителей CYP19 (TTTA)₇ аллеля, по сравнению с аналогичными показателями у женщин с другими CYP19 генотипами. Эти показатели предполагают связь присутствия этих аллелей с более «слабым» ответом на КОС [25]. Наличие низкого количества повторов (TTTA)_n в гене CYP19 связано с уменьшением овариальной чувствительности к ФСГ в протоколах стимуляции яичников, а также с меньшими размерами яичников и уменьшенным числом антральных фолликулов на 3 д.м.ц., что потребовало увеличения дозы гонадотропинов во время КОС для достижения показателей ответа на проводимую стимуляцию, сопоставимых с носителями длинных CYP19 (TTTA)_n аллелей [10]. У пациенток с СПЯ наличие CYP19 (TTTA)₇ аллеля в протоколах ЭКО, свидетельствующее о снижении ароматазной активности, связано с более низким уровнем эстрадиола на 3-й день менструального цикла, сниженным количеством больших фолликулов при контролируемой овариальной стимуляции, более низким числом полученных ооцитов, но с более высокими показателями беременности по сравнению с аналогичными у неносителей данного аллеля. У женщин с мужским фактором бесплодия наличие аллеля CYP19 (TTTA)₇ ассоциировалось с меньшим числом крупных фолликулов и меньшим числом полученных ооцитов в протоколах ЭКО. Сниженное количество фолликул и полученных ооцитов у CYP19 (TTTA)₇ аллельных носителей показывает возможную связь этого аллеля с более плохим ответом на контролируемую овариальную стимуляцию и, следовательно, нуждается в увеличении количества гонадотропинов для достижения аналогичных результатов с неносителями данного аллеля [26].

Таким образом, снижение активности овариальной ароматазы может играть важную роль в патогенезе развития нормогонадотропной недостаточности

яичников [7]. Полиморфизм гена CYP19, отражающий активность ароматазы, также влияет на показатели контролируемой овариальной стимуляции в протоколах ЭКО (ЭКО/ИКСИ). На сегодняшний день определение факторов, влияющих на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий, является актуальной и важной задачей. Разработка неинвазивных методик определения активности овариальной ароматазы позволит прогнозировать результативность протоколов ЭКО (ЭКО/ИКСИ) в практике врача [8].

Литература

1. Коган И.Ю., Геркулов Д.А. Актуальные научно-практические направления в стратегии гормональной терапии в посттрансферном периоде // Проблемы репродукции. 2016. Т. 22, № 3. С. 20–27.
2. Ниаури Д.А., Джемлиханова Л.Х., Гзгзян А.М. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции яичников // Журнал акушерства и женских болезней. 2010. Т. LIX, № 1. С. 84–90.
3. Потин В.В., Рулев В.В., Свечникова Ф.А., Сиклицкая Т.Ю., Кбейли Х. Нормогонадотропная первично-яичниковая недостаточность // Проблемы эндокринологии. 1990. Т. 36, № 4. С. 83–87.
4. Потин В.В. Волны гонадотропинов и диагностика гормональной недостаточности яичников // Журнал акушерства и женских болезней. 2004. Т. LIII, № 1. С. 73–78.
5. Савина В.А., Кветной И.М., Клещев М.А., Потин В.В., Рулев В.В., Тарасова М.А., Ткаченко Н.Н., Ярмолинская М.И. Овариальная ароматаза р450 при синдроме поликистозных яичников // Медицинский академический журнал. 2012. Т. 12, № 1. С. 66–72.
6. Савина В.А. Овариальная ароматаза р450 при нормогонадотропной недостаточности яичников // Журнал акушерства и женских болезней. 2012. Т. LXI, № 1. С. 84–89.
7. Яковлев П.П. Активность ароматазы P450 яичников в естественном менструальном цикле и при стимуляции суперовуляции // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66, № 5. С. 46–55. doi: 10.17816/JOWD66546-55.
8. Яковлев П.П., Крылова Ю.С., Мекина И.Д., Полякова В.О., Кветной И.М., Тарасова М.А., Коган И.Ю., Гзгзян А.М., Родичкина В.Р. Активность овариальной ароматазы: методы оценки и клиническое значение в протоколах экстракорпорального оплодотворения // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67, № 2. С. 61–69. doi: 10.17816/JOWD67261-69.
9. Al-Inany H.G., Youssef M.A., Ayeleke R.O., Brown J., Lam W.S., Broekmans F.J. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4: CD001750.
10. Altmäe S., Haller K., Peters M. et al. Aromatase gene (CYP19A1) variants, female infertility and ovarian stimulation outcome: a preliminary report. *Reprod Biomed Online.* 2009; 18: 651–7. doi: [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60009-0](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60009-0).
11. Balen A.H., Morley L.C., Misso M., Franks S., Legro R.S., Wijeyaratne C.N., Stener-Victorin E., Fauser B., Norman R.J., Teede H. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update.* 2016; 10: 1–22.
12. Belgorosky A., Pepe C., Marino R. et al. Hypothalamic-pituitary-ovarian axis during infancy, early and late prepuberty in an aromatase-deficient girl who is a compound heterozygote for two new point mutations of the CYP19 gene. *J. Clin Endocrinol Metabol.* 2003; 88: 5127–31.
13. Berstein L.M., Imyanitov E.N., Kovalevskij A.J. et al. CYP17 and CYP19 genetic polymorphisms in endometrial cancer: association with intratumoral aromatase activity. *Cancer Lett.* 2004; 207: 191–6. doi: 10.1016/j.canlet.2004.01.001.
14. Broekmans F.J., Knauff E.A., Valkenburg O., Laven J.S., Eijkemans M.J., Fauser B.C. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG.* 2006; 113: 1210–17.
15. Carlsson I.B., Scott J.E., Visser J.A., Ritvos O., Themmen A.P., Hovatta O. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of growth of human primordial ovarian follicles in vitro. *Hum Reprod.* 2006; 21: 2223–7.
16. Catteau-Jonard S., Dewailly D. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome: the role of hyperandrogenism. *Front Horm Res.* 2013; 40: 22–7.
17. Chen J., Shen S., Tan Y. et al. The correlation of aromatase activity and obesity in women with or without polycystic ovary syndrome. *Journal of Ovarian Research.* 2015; 8(1, article 11): 1–6. doi: 10.1186/s13048-015-0139-1.
18. Das M., Gillott D.J., Saridogan E., Djahanbakhch O. Anti-Müllerian hormone is increased in follicular fluid from unstimulated ovaries in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008; 23: 2122–6.

19. Desforges-Bullet V., Gallo C., Lefebvre C., Pigny P., Dewailly D., Catteau-Jonard S. Increased anti-Mullerian hormone and decreased FSH levels in follicular fluid obtained in women with polycystic ovaries at the time of follicle puncture for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010; 94: 198–204.
20. Fatemi H.M., Garcia-Velasco J. Avoiding ovarian hyperstimulation syndrome with the use of gonadotropin-releasing hormone agonist trigger. *Fertil Steril.* 2015; 103: 870–3.
21. Gabrilove J.L. The pathogenesis of the polycystic ovary syndrome: a hypothesis. *Endocr Pract.* 2002; 8: 127–32.
22. Heijnen E.M., Eijkemans M.J., Hughes E.G. et al. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006; 12: 13–21.
23. Jakimiuk A.J., Weitsman S.R., Brzechffa P.R., Magoffin D.A. Aromatase mRNA expression in individual follicles from polycystic ovaries. *Mol Hum Reprod.* 1998; 4: 1–8.
24. Kirilovas D., Chaika A., Bergström M., Bergstrom-Petterman E., Carlström K., Nosenko J. et al. Granulosa cell aromatase enzyme activity: effects of follicular fluid from patients with polycystic ovary syndrome, using aromatase conversion and [¹¹C]vorozole-binding assays. *Gynecol Endocrinol.* 2006; 22: 685–91. doi: 10.1080/09513590601037535.
25. Lazaros L., Hatzl E., Xita N. et al. Aromatase (CYP19) gene variants influence ovarian response to standard gonadotrophin stimulation. *J. Assist Reprod Genet.* 2012; 29: 203–209. doi: 10.1007/s10815-011-9673-y.
26. Leandros L., Nectaria X., Elissavet H., Atsushi T., Apostolos K., Georgios M. et al. CYP19 gene variants affect the assisted reproduction outcome of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29: 478–82. doi: 10.3109/09513590.2013.774359.
27. Lee H.S., Kim K.H., Hwang J.S. Association of aromatase (TTTA)_n repeat polymorphisms with central precocious puberty in girls. *Clin. Endocrinol (Oxf).* 2014; 81(3): 395–400. doi: 10.1111/cen.12439.
28. Li H.W., Lee V.C., Lau E.Y., Yeung W.S., Ho P.C., Ng E.H. Cumulative live-birth rate in women with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilisation treatment. *J Assist Reprod Genet.* 2014; 31: 205–11.
29. Lin L., Ercan O., Raza J. et al. Variable phenotypes associated with aromatase (CYP19) insufficiency in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2007; 92: 982–90.
30. McCormick B., Thomas M., Maxwell R., Williams D., Aubuchon M. Effects of polycystic ovarian syndrome on in vitro fertilization embryo transfer outcomes are influenced by body mass index. *Fertil Steril.* 2008; 90: 2304–9.
31. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health / National Institute for Clinical Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. RCOG Press, 2004.
32. National Institute for Health and Care Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. NICE guidance, 2013.
33. Nejad E.S., Saedi T., Saedi S., Rashidi B.H., Nekoo Z.A., Jahangiri N. Comparison of in vitro fertilisation success in patients with polycystic ovary syndrome and tubal factor. *Gynecol Endocrinol.* 2011; 27: 117–20.
34. Rowe P.J., Comhaire F.H., Hargreave T.B., Mellows H.J. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge, Cambridge University Press, 1997.
35. Sahu B., Ozturk O., Ranierrri M., Serhal P. Comparison of oocyte quality and intracytoplasmic sperm injection outcome in women with isolated polycystic ovaries or polycystic ovarian syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2008; 277: 239–44.
36. Söderlund D., Canto P., Carranza-Lira S., Méndez J.P. No evidence of mutations in the P450 aromatase gene in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005; 20: 965–9.
37. Stratakis C.A., Vottero A., Brodie A. et al. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1998; 83: 1348–57.
38. Weghofer A., Munne S., Chen S., Barad D., Gleicher N. Lack of association between polycystic ovary syndrome and embryonic aneuploidy. *Fertil Steril.* 2007; 88: 900–5.
39. Yang F., Ruan Y.C., Yang Y.J. et al. Follicular hyperandrogenism downregulates aromatase in luteinized granulosa cells in polycystic ovary syndrome women. *Reproduction.* 2015; 150: 289–96. doi: 10.1530/REP-15-0044.

References

1. Kogan I.Yu., Gerkulov D.A. Aktual'nye nauchno-prakticheskie napravleniya v strategii gormonal'noi terapii v posttransfornom periode [Current scientific and practical luteal phase support strategies]. *Problemy reproduksii* [Problemy reprodukcii], 2016, vol. 22, no. 3, pp. 20–27.
2. Niauri D.A., Dzhemlikhanova L.Kh., Gzgzryan A.M. Reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny i nedostatochnost' funktsii yaichnikov [Female reproductive health and insufficiency of ovarian function]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*, 2010, vol. LIX, no. 1, pp. 84–90.

3. Potin V.V., Rulev V.V., Svechnikova F.A., Siklitskaya T.Yu., Kbeili X. Normogonadotropnaya pervichno-yaichnikovaya nedostatochnost' [Normogonadotropic primary ovarian failure]. *Problemy endokrinologii*, 1990, vol. 36, no. 4, pp. 83–87.
4. Potin V.V. Volny gonadotropinov i diagnostika gormonal'noi nedostatochnosti yaichnikov [Waves of gonadotropins and diagnosis of hormonal ovarian insufficiency]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*, 2004, vol. LIII, no. 1, pp. 73–78.
5. Savina V.A., Kvetnoi I.M., Kleshchev M.A., Potin V.V., Rulev V.V., Tarasova M.A., Tkachenko N.N., Yarmolinskaya M.I. Ovarian aromatase p450 in polycystic ovary syndrome. *Medical academic journal*, 2012, vol. 12, no. 1, pp. 66–72.
6. Savina V.A. Ovarial'naya aromataza r450 pri normogonadotropnoi nedostatochnosti yaichnikov [Ovarian aromatase p450 and normo gonadotropic ovarian deficiency]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*, 2012, vol. LXI, no. 1, pp. 84–89.
7. Yakovlev P.P. Aktivnost' aromatazy R450 yaichnikov v estestvennom menstrual'nom tsikle i pri stimulyatsii superovulyatsii [Aromatase P450 activity in the natural menstrual cycle and during controlled ovarian stimulation]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*, 2017, vol. 66, no. 5, pp. 46–55. doi: 10.17816/JOWD66546-55.
8. Yakovlev P.P., Krylova Yu.S., Mekina I.D., Polyakova V.O., Kvetnoi I.M., Tarasova M.A., Kogan I.Yu., Gzgzyan A.M., Rodichkina V.R. Aktivnost' ovarial'noi aromatazy: metody otsenki i klinicheskoe znachenie v protokolakh ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya [Ovarian aromatase activity: Evaluation methods and the clinical significance in IVF protocols]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*, 2018, vol. 67, no. 2, pp. 61–69. doi: 10.17816/JOWD67261-69.
9. Al-Inany H.G., Youssef M.A., Ayeleke R.O., Brown J., Lam W.S., Broekmans F.J. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4: CD001750.
10. Altmäe S., Haller K., Peters M. et al. Aromatase gene (CYP19A1) variants, female infertility and ovarian stimulation outcome: a preliminary report. *Reprod Biomed Online*. 2009; 18: 651–7. doi: [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60009-0](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60009-0).
11. Balen A.H., Morley L.C., Misso M., Franks S., Legro R.S., Wijeyaratne C.N., Stener-Victorin E., Fauser B., Norman R.J., Teede H. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016; 10: 1–22.
12. Belgorosky A., Pepe C., Marino R. et al. Hypothalamic-pituitary-ovarian axis during infancy, early and late prepuberty in an aromatase-deficient girl who is a compound heterozygote for two new point mutations of the CYP19 gene. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2003; 88: 5127–31.
13. Berstein L.M., Imyanitov E.N., Kovalevskij A.J. et al. CYP17 and CYP19 genetic polymorphisms in endometrial cancer: association with intratumoral aromatase activity. *Cancer Lett*. 2004; 207: 191–6. doi: 10.1016/j.canlet.2004.01.001.
14. Broekmans F.J., Knauff E.A., Valkenburg O., Laven J.S., Eijkemans M.J., Fauser B.C. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG*. 2006; 113: 1210–17.
15. Carlsson I.B., Scott J.E., Visser J.A., Ritvos O., Themmen A.P., Hovatta O. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of growth of human primordial ovarian follicles in vitro. *Hum Reprod*. 2006; 21: 2223–7.
16. Catteau-Jonard S., Dewailly D. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome: the role of hyperandrogenism. *Front Horm Res*. 2013; 40: 22–7.
17. Chen J., Shen S., Tan Y. et al. The correlation of aromatase activity and obesity in women with or without polycystic ovary syndrome. *Journal of Ovarian Research*. 2015; 8(1, article 11): 1–6. doi: 10.1186/s13048-015-0139-1.
18. Das M., Gillott D.J., Saridogan E., Djahanbakhch O. Anti-Müllerian hormone is increased in follicular fluid from unstimulated ovaries in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008; 23: 2122–6.
19. Desforgues-Bullet V., Gallo C., Lefebvre C., Pigny P., Dewailly D., Catteau-Jonard S. Increased anti-Müllerian hormone and decreased FSH levels in follicular fluid obtained in women with polycystic ovaries at the time of follicle puncture for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010; 94: 198–204.
20. Fatemi H.M., Garcia-Velasco J. Avoiding ovarian hyperstimulation syndrome with the use of gonadotropin-releasing hormone agonist trigger. *Fertil Steril*. 2015; 103: 870–3.
21. Gabrilove J.L. The pathogenesis of the polycystic ovary syndrome: a hypothesis. *Endocr Pract*. 2002; 8: 127–32.
22. Heijnen E.M., Eijkemans M.J., Hughes E.G. et al. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006; 12: 13–21.
23. Jakimiuk A.J., Weitsman S.R., Brzechffa P.R., Magoffin D.A. Aromatase mRNA expression in individual follicles from polycystic ovaries. *Mol Hum Reprod*. 1998; 4: 1–8.

24. Kirilovas D., Chaika A., Bergström M., Bergstrom-Petterman E., Carlström K., Nosenko J. et al. Granulosa cell aromatase enzyme activity: effects of follicular fluid from patients with polycystic ovary syndrome, using aromatase conversion and [¹¹C]vorozole-binding assays. *Gynecol Endocrinol.* 2006; 22: 685–91. doi: 10.1080/09513590601037535.
25. Lazaros L., Hatzl E., Xita N. et al. Aromatase (CYP19) gene variants influence ovarian response to standard gonadotrophin stimulation. *J. Assist Reprod Genet.* 2012; 29: 203–209. doi: 10.1007/s10815-011-9673-y.
26. Leandros L., Nectaria X., Elissavet H., Atsushi T., Apostolos K., Georgios M. et al. CYP19 gene variants affect the assisted reproduction outcome of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29: 478–82. doi: 10.3109/09513590.2013.774359.
27. Lee H.S., Kim K.H., Hwang J.S. Association of aromatase (TTA)n repeat polymorphisms with central precocious puberty in girls. *Clin. Endocrinol (Oxf).* 2014; 81(3): 395–400. doi: 10.1111/cen.12439.
28. Li H.W., Lee V.C., Lau E.Y., Yeung W.S., Ho P.C., Ng E.H. Cumulative live-birth rate in women with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilisation treatment. *J Assist Reprod Genet.* 2014; 31: 205–11.
29. Lin L., Ercan O., Raza J. et al. Variable phenotypes associated with aromatase (CYP19) insufficiency in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2007; 92: 982–90.
30. McCormick B., Thomas M., Maxwell R., Williams D., Aubuchon M. Effects of polycystic ovarian syndrome on in vitro fertilization embryo transfer outcomes are influenced by body mass index. *Fertil Steril.* 2008; 90: 2304–9.
31. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health / National Institute for Clinical Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. RCOG Press, 2004.
32. National Institute for Health and Care Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. NICE guidance, 2013.
33. Nejad E.S., Saedi T., Saedi S., Rashidi B.H., Nekoo Z.A., Jahangiri N. Comparison of in vitro fertilisation success in patients with polycystic ovary syndrome and tubal factor. *Gynecol Endocrinol.* 2011; 27: 117–20.
34. Rowe P.J., Comhaire F.H., Hargreave T.B., Mellows H.J. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge, Cambridge University Press, 1997.
35. Sahu B., Ozturk O., Ranierrri M., Serhal P. Comparison of oocyte quality and intracytoplasmic sperm injection outcome in women with isolated polycystic ovaries or polycystic ovarian syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2008; 277: 239–44.
36. Söderlund D., Canto P., Carranza-Lira S., Méndez J.P. No evidence of mutations in the P450 aromatase gene in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005; 20: 965–9.
37. Stratakis C.A., Vottero A., Brodie A. et al. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1998; 83: 1348–57.
38. Weghofer A., Munne S., Chen S., Barad D., Gleicher N. Lack of association between polycystic ovary syndrome and embryonic aneuploidy. *Fertil Steril.* 2007; 88: 900–5.
39. Yang F., Ruan Y.C., Yang Y.J. et al. Follicular hyperandrogenism downregulates aromatase in luteinized granulosa cells in polycystic ovary syndrome women. *Reproduction.* 2015; 150: 289–96. doi: 10.1530/REP-15-0044.

ЯКОВЛЕВ ПАВЕЛ ПАВЛОВИЧ – аспирант отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии, Россия, Санкт-Петербург (iakovlevpp@gmail.com; ORCID ID 0000-0003-1443-9623).

YAKOVLEV PAVEL – Post-Graduate Student, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Russia, St. Petersburg.
