



Фармакогенетические маркеры CYP как предикторы эффективности ЭКО при ановуляторном бесплодии

Лапштаева А. В.¹, Пузакова Д. В.¹, Сычев И. В.², Гурбанов А. В.¹, Чилова Р. А.³, Сычев Д. А.^{2,4}

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Российская Федерация

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Ановуляторное бесплодие остаётся одной из ведущих причин нарушения фертильности у женщин репродуктивного возраста, а эффективность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) демонстрирует межиндивидуальные различия, что требует выявления надёжных предиктивных маркеров для оптимизации персонализированных протоколов стимуляции. Роль фармакогенетических вариантов генов цитохрома P450 в прогнозировании исходов ЭКО при данной патологии недостаточно изучена, что определяет актуальность настоящего пилотного исследования.

Цель. Оценка ассоциации полиморфных вариантов генов цитохрома P450 (*CYP2A6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*) с наступлением клинической беременности в программах ЭКО у пациенток с ановуляторным бесплодием.

Материалы и методы. В проспективное пилотное когортное исследование включено 96 пациенток, разделённых на две группы: с наступившей беременностью после первой попытки ЭКО (группа 1, n=48) и с тремя и более неудачными циклами в анамнезе (группа 2, n=48). Генотипирование 19 однонуклеотидных полиморфизмов выполнено методом полногеномного типирования на биочипах Infinium Global Screening Array-24 v3.0. Статистический анализ включал использование критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера и пермутационного теста Монте Карло (10 000 перестановок).

Результаты. Выявлены статистически значимые ассоциации между полиморфизмами *CYP2A6* (rs8192733, rs56113850, rs57897628), *CYP2C19* (rs4244285) и исходом ЭКО. Для rs8192733 ассоциации зафиксированы для генотипа G/G гена *CYP2A6* с неэффективным циклом ЭКО (OR=0,105; 95 % CI 0,105–0,316; p<0,001) и C/C, C/G с эффективной процедурой (OR=4,795; 95 % CI 1,212–18,963; p=0,031 и OR=3,176; 95 % CI 1,202–8,395; p=0,031 соответственно). Для полиморфизма rs56113850 гена *CYP2A6* генотип C/T ассоциировался с благоприятным исходом (OR=3,095; 95 % CI 1,284–7,458; p=0,010), генотип T/T — с негативным (OR=0,286; 95 % CI 0,100–0,812; p=0,015). Гомозиготный генотип A/A полиморфизма rs57897628 гена *CYP2A6* ассоциировался с низкой вероятностью беременности (OR=0,256; 95 % CI 0,091–0,725; p=0,005). Для гена *CYP2C19* (rs4244285) генотип G/A ассоциировался с эффективным ЭКО (OR=7,500; 95 % CI 2,016–27,901; p=0,001).

Заключение. Согласно полученным результатам, полиморфизмы генов *CYP* могут использоваться в качестве потенциальных фармакогенетических маркеров для прогнозирования эффективности ЭКО у пациенток с ановуляторным бесплодием.

Ключевые слова: ановуляторное бесплодие; ЭКО; цитохром P450; фармакогенетика; *CYP2A6*; *CYP2C19*

Для цитирования: Лапштаева А. В., Пузакова Д. В., Сычев И. В., Гурбанов А. В., Чилова Р. А., Сычев Д. А. Фармакогенетические маркеры CYP как предикторы эффективности ЭКО при ановуляторном бесплодии. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2026;6(3):37–46. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-110>. EDN: CAYVFQ.

Поступила: 08.07.2026. **В доработанном виде:** 11.08.2026. **Принята к печати:** 15.08.2026. **Опубликована:** 17.08.2026.

CYP pharmacogenetic markers as predictors of IVF efficacy in anovulatory infertility

Anna V. Lapshtaeva¹, Daria V. Puzakova¹, Ivan V. Sychev², Alexander V. Gurbanov¹,
Raisa A. Chilova³, Dmitry A. Sychev^{2,4}

¹ National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

² Russian Research Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Anovulatory infertility remains one of the leading causes of impaired fertility in women of reproductive age. The efficacy of in vitro fertilization (IVF) programs demonstrates interindividual variability, which necessitates the identification of reliable predictive markers to optimize personalized stimulation protocols. The role of pharmacogenetic variants of cytochrome P450 genes in predicting IVF outcomes in this condition remains insufficiently studied, which determines the relevance of this pilot study.

Objective. To evaluate the association of polymorphic variants of cytochrome P450 genes (*CYP2A6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*) with the achievement of clinical pregnancy in IVF programs in patients with anovulatory infertility.

Materials and methods. This prospective pilot cohort study included 96 patients divided into two groups: those who achieved pregnancy after their first IVF attempt (group 1, n = 48) and those with three or more failed cycles in their history (group 2, n = 48). Genotyping of 19 single-nucleotide polymorphisms was performed using whole-genome typing on Infinium Global Screening Array-24 v3.0 biochips. Statistical analysis included the Pearson χ^2 test, Fisher's exact test, and the Monte Carlo permutation test (10,000 permutations).

Results. Statistically significant associations were identified between polymorphisms in *CYP2A6* (rs8192733, rs56113850, rs57897628) and *CYP2C19* (rs4244285) and IVF outcomes. For rs8192733, associations were found for the G/G genotype of *CYP2A6* with an unsuccessful IVF cycle (OR = 0.105; 95 % CI 0.105–0.316; p < 0.001) and for the C/C and C/G genotypes with a successful procedure (OR = 4.795; 95 % CI 1.212–18.963; p = 0.031 and OR = 3.176; 95 % CI 1.202–8.395; p = 0.031, respectively). For the rs56113850 polymorphism in *CYP2A6*, the C/T genotype was associated with a favorable outcome (OR = 3.095; 95 % CI 1.284–7.458; p = 0.010), while the T/T genotype was associated with a negative outcome (OR = 0.286; 95 % CI 0.100–0.812; p = 0.015). The homozygous A/A genotype of the rs57897628 polymorphism in *CYP2A6* was associated with a lower probability of pregnancy (OR = 0.256; 95 % CI 0.091–0.725; p = 0.005). For the *CYP2C19* gene (rs4244285), the G/A genotype was associated with effective IVF (OR = 7.500; 95 % CI 2.016–27.901; p = 0.001).

Conclusion. According to the obtained results, *CYP* gene polymorphisms can serve as potential pharmacogenetic markers for predicting IVF effectiveness in patients with anovulatory infertility.

Keywords: anovulatory infertility; IVF; cytochrome P450; pharmacogenetics; *CYP2A6*; *CYP2C19*

For citation: Lapshtaeva AV, Puzakova DV, Sychev IV, Gurbanov AV, Chilova RA, Sychev DA. CYP pharmacogenetic markers as predictors of IVF efficacy in anovulatory infertility. *Real-World Data & Evidence*. 2026;6(3):37–46. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-110>. EDN: CAYVFQ.

Received: 08.07.2026. Revision received: 11.08.2026. Accepted: 15.08.2026. Published: 17.08.2026.

Введение / Introduction

Ановуляторное бесплодие является одной из наиболее распространённых эндокринных причин нарушения женской репродуктивной функции. При неэффективности консервативной гормональной терапии методом выбора становится экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с контролируемой овариальной стимуляцией (КОС). Согласно современным данным, эффективность ЭКО широко различается в каждом конкретном случае, и значительная часть обследуемых пациенток не достигают клинической беременности даже при использовании стандартизированных протоколов стимуляции [1, 2]. Одним из перспективных направлений персонализированной медицины является поиск генетических маркёров, ассоциированных с ответом на

терапию [3–5]. Особый интерес представляют гены семейства цитохрома P450 (CYP), кодирующие ферменты, участвующие в метаболизме экзогенных и эндогенных субстратов, включая половые стероиды и препараты, применяемые в протоколах ЭКО [6–8]. Показано, что полиморфизмы генов CYP могут влиять на индивидуальную фармакокинетику гонадотропинов, а также на эндогенный гормональный фон, в совокупности определяя эффективность овариальной стимуляции и вероятность наступления беременности [3, 9–11].

С позиции репродуктивной медицины особую значимость имеют изоферменты CYP3A4 и CYP3A5, участвующие в биотрансформации прогестинов, а также CYP2D6, CYP2C9 и CYP2C19

дополнительно вовлеченные в данный процесс [12–14]. *CYP2A6* — стероид-чувствительный ген, его активность модулируется эстрогеном и прогестероном [15, 16]. В то же время данные о роли генов данных изоферментов *CYP* в прогнозировании исходов ЭКО остаются фрагментарными и требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования / Objective

Оценка связи полиморфных вариантов генов *CYP2A6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5* с наступлением клинической беременности в программах ЭКО у пациенток с ановуляторным бесплодием.

Материалы и методы / Materials and methods

Работа выполнена в рамках проспективного пилотного когортного исследования, проведённого на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) Перинатального центра ГБУЗ Республики Мордовия «МРЦКБ» в период с мая 2023 по январь 2025 года. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева» (протокол №116 от 12.05.2023). Все участницы подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Первичный скрининг проведён 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.

Критерии включения: возраст 25–35 лет; документально подтверждённое 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 партнёров; перенос эмбрионов степени 3–6 с качеством внутренней клеточной массы и трофобластической оболочки не ниже А/В по шкале Gardner.

Критерии исключения: мужской фактор бесплодия; индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$; экстрагенитальная или генитальная патология, служащая абсолютным противопоказанием к ЭКО; курение; добровольный отказ пациентки от участия на любом этапе исследования.

Средний возраст участниц составил $30,5 \pm 2,5$ года; все пациентки относились к европеоидной расе. Все участницы прошли стандартизированную программу ЭКО с использованием собственных ооцитов. Овариальная стимуляция проводилась по короткому протоколу с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона: ганиреликс или цетрореликс в дозе $0,25 \text{ мкг/сут}$ подкожно.

В качестве гонадотропного агента использовали рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — фоллитропин альфа в стартовой дозе $100\text{--}150 \text{ МЕ/сут}$ подкожно с последующей индивидуальной коррекцией дозы в зависимости от динамики фолликулогенеза. Триггером финального созревания ооцитов служил хориогонадотропин альфа в дозе 250 мкг подкожно. Ведение пациентов осуществлялось в соответствии с действующими Национальными клиническими рекомендациями по лечению женского бесплодия и применению вспомогательных репродуктивных технологий.

При формировании групп исследования, конечным показателем служил факт наступления клинической беременности, определяемой как эхографическая визуализация плодного яйца на 21-е сутки после переноса эмбрионов. В соответствии с исходом цикла ЭКО все пациентки были распределены на две группы: 1 группа (основная, $n=48$) — пациентки, у которых клиническая беременность наступила с первой попытки ЭКО; 2 группа (сравнения, $n=48$) — пациентки с тремя и более безрезультатными циклами ЭКО в анамнезе.

Забор венозной крови (6 мл) осуществляли натощак 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 [17]. В настоящей работе представлены результаты анализа полиморфизмов генов семейства *CYP*, включённых в панель генотипирования: *CYP2A6* (rs1809810, rs7259706, rs7260629, rs8192733, rs12459249, rs28399433, rs56113850, rs57897628, rs113288603), *CYP2C9* (rs1057910, rs1799853), *CYP2C19* (rs4244285, rs4986893, rs12248560), *CYP2D6* (rs1065852, rs3892097, rs35742686), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP3A5* (rs776746).

Статистическую обработку данных проводилась с использованием пакета Statistica 12.5 (StatSoft, USA). 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 (HWE) оценивали в группе сравнения методом χ^2 . Силу ассоциации полиморфных вариантов с исходом ЭКО выражали через отношение шансов (odds ratio, OR) с расчётом 95 % доверительного интервала (95 % CI). 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 10 000 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 -perm $< 0,05$. Пермутационный тест применяли только для генотипов, которые продемонстрировали статистически значимые ассоциации при стандартном расчёте.

Результаты / Results

Проверка распределения генотипов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга для всех SNP не выявила отклонений ($p > 0,05$). В результате проведенного анализа из 6 изученных генов CYP выявлены статистически значимые ассоциации для генов CYP2A6, CYP2C19 с эффективностью ЭКО (табл. 1).

Наиболее выраженные ассоциации зафиксированы для полиморфизмов гена CYP2A6. Так, для локуса rs8192733 распределение генотипов между группами характеризовалось крайне высокими различиями, генотип G/G встречался преимущественно в группе с неудачными попытками ЭКО (33 из 48 против 7 из 48 в основной группе), что соответствовало OR=0,105 (95 % CI 0,105–0,316; $p < 0,001$) (табл. 1). Гетерозиготный генотип C/G и гомозиготный генотип C/C показали значимое преобладание в основной группе и были ассоциированы с эффективной процедурой ЭКО (OR=3,176; 95 % CI 1,202–8,395; $p=0,031$ и OR=4,795; 95 % CI 1,212–18,963; $p < 0,001$ соответственно). Полиморфизм rs56113850 гена CYP2A6 также показал статистически значимые межгрупповые различия. Согласно данным проведенного анализа, генотип C/T ассоциировался с 3,1-кратным повышенным шансом наступления беременности (OR=3,095; 95 % CI 1,284–7,458; $p=0,010$), тогда как гомозиготный вариант T/T, напротив, чаще встречался в группе сравнения и был ассоциирован с неблагоприятным исходом (OR=0,286; 95 % CI 0,100–0,812; $p=0,015$) (табл. 1). Для полиморфизма rs57897628 гена CYP2A6 показано, что носительство генотипа A/A ассоциировалось с более низкой вероятностью наступления беременности (OR=0,256; 95 % CI 0,091–0,725; $p=0,005$), а гетерозиготный генотип A/G и гомозиготный G/G не достигали статистической значимости ($p > 0,05$) (табл. 1). Остальные исследованные полиморфизмы этого же гена (rs1809810, rs7259706, rs7260629, rs12459249, rs28399433, rs113288603) не продемонстрировали статистически значимых ассоциаций с исходом ЭКО.

Таблица 1. Распределение полиморфизмов генов CYP1 у женщин с отсутствием овуляции
Table 1. Distribution of CYP1 gene polymorphisms in women with anovulation

Ген	Полиморфизм	Генотипы	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=48)	χ^2 (Хи-квадрат)	OR	95 % CI	p
CYP2A6	1809810	T/T	48	48	–	–	–	– ¹
	7259706	C/T	22	19	0,323	1,298	0,577–2,095	0,536
		T/T	26	29		0,774	0,344–1,742	
	7260629	G/G	28	29	0,043	0,917	0,406–2,072	0,835
		G/T	20	19		1,090	0,483–2,463	
	8192733	C/C	19	4	–	4,795	1,212–18,963	$< 0,001^{2,3}$
		C/G	22	11	4,688	3,176	1,202–8,395	0,031 ³
		G/G	7	33	28,971	0,105	0,105–0,316	$< 0,001^3$
	12459249	C/C	27	28	0,043	0,827	0,363–1,881	0,837
		C/T	18	17	0,045	1,240	0,580–2,899	0,833
		T/T	3	3	0	1,0	–	1,0

CYP2A6	28399433	A/A	42	40	0,334	1,4	0,446–4,393	0,563
		A/C	6	8		0,714	0,228–2,272	
	56113850	C/C	19	21	0,171	0,842	0,374–1,898	0,679
		C/T	23	11	6,558	3,095	1,284–7,458	0,010 ³
		T/T	6	16	5,897	0,286	0,1–0,812	0,015 ³
	57897628	A/A	6	18	8,000	0,256	0,091–0,725	0,005 ³
		A/G	21	18	0,389	1,458	0,638–3,335	0,534
		G/G	21	12	3,740	2,0	0,826–4,844	0,054
	113288603	C/C	36	35	0,054	0,771	0,289–2,059	0,817
		C/T	12	6	2,462	2,111	0,716–6,222	0,117
		T/T	0	7	–	–	–	– ¹
CYP2C9	1057910	A/A	48	41	–	–	–	– ¹
		A/C	0	7		–	–	
	1799853	C/C	38	37	0,061	1,130	0,429–2,976	0,805
		C/T	10	8	0,274	1,316	0,470–3,687	0,601
		T/T	0	3	–	–	–	– ¹
CYP2C19	4244285	G/G	32	45	–	0,133	0,036–0,496	0,001 ^{2,3}
		G/A	16	3		7,5	2,016–27,901	
	4986893	G/G	48	48	–	–	–	–
	12248560	C/C	28	28	0	1,0	0,444–2,251	1,0
		C/T	17	17	0	1,0	0,433–2,308	1,0
		T/T	3	3	0	1,0	0,192–5,222	1,0
CYP2D6	1065852	A/A	0	6	–	–	–	– ¹
		A/G	19	16	0,405	1,310	0,569–3,016	0,525
		G/G	29	26	0,383	1,291	0,574–2,905	0,536
	3892097	C/C	29	26	0,383	1,291	0,574–2,905	0,536
		C/T	19	22		0,774	0,344–1,742	
	35742686	C/C	48	45	–	–	–	– ¹
		C/T	0	3		–	–	
CYP3A4	35599367	G/G	42	45	–	2,143	0,504–9,120	0,243 ²
		G/A	6	3		0,467	0,110–1,986	
CYP3A5	776746	C/C	43	41	0,381	1,468	0,431–4,997	0,537
		T/T	5	7		0,681	0,2–2,318	

Примечания: ¹ – не рассчитано по причине отсутствия случаев в одной из групп, ² – p соответствует точному критерию Фишера, ³ – p соответствует p-perm при показателе менее 0,05. OR-отношение шансов, 95 % CI-95 % доверительный интервал, p-уровень статистической значимости, p-perm – эмпирический уровень значимости после пермутационного теста Монте-Карло.

Notes: ¹ – not calculated due to the absence of cases in one of the groups; ² – p corresponds to the exact Fisher criterion; ³ – p corresponds to p-perm when the value is less than 0.05. OR-odds ratio; 95 % CI-95 % confidence interval; p – significance level; p-perm – empirical p-value after Monte Carlo permutation test.

Согласно полученным результатам, для гена *CYP2C19* значимая ассоциация выявлена для полиморфизма rs4244285. Генотип G/G значительно чаще встречался в группе сравнения (45 из 48 против 32 из 48 в основной группе), и был ассоциирован с неблагоприятной процедурой (OR=0,133; 95 % CI 0,036–0,496; $p=0,001$), гетерозиготный генотип G/A, напротив, преобладал в группе с наступившей беременностью и был ассоциирован с 7,5-кратным шансом наступления беременности (OR=7,5; 95 % CI 2,016–27,901; $p=0,001$), при этом полиморфизмы rs4986893 и rs12248560 гена *CYP2C19* не показали статистически значимых различий между группами ($p < 0,05$) (табл. 1).

Следует отметить, что для генов *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP3A4* и *CYP3A5* не выявлено статистически значимых различий в распределении генотипов между группами. Также, в ряде случаев (rs1057910, rs1799853, rs35742686, rs700519) отдельные генотипы встречались исключительно в одной из групп, что не позволило рассчитать отношение шансов и достичь статистической значимости (табл. 1).

Обсуждение / Discussion

В представленном пилотном исследовании впервые проведен комплексный анализ ассоциаций полиморфизмов шести генов семейства цитохрома P450 (*CYP2A6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*) с исходом ЭКО у пациенток с ановуляторным бесплодием. Согласно полученным данным выявлены статистически значимые ассоциации для полиморфизмов *CYP2A6* (rs8192733, rs56113850, rs57897628) и *CYP2C19* (rs4244285).

Для rs8192733 ассоциации зафиксированы для генотипа G/G гена *CYP2A6* с неэффективным циклом ЭКО ($p < 0,001$) и C/C, C/G с эффективной процедурой ($p=0,031$ и $p=0,031$ соответственно). Согласно современным исследованиям, ген *CYP2A6* кодирует фермент, который участвует в метаболизме ксенобиотиков и эндогенных субстратов, включая стероидные гормоны [18, 19]. Полиморфизм rs8192733, локализованный в интронной области гена, может влиять на эффективность сплайсинга и уровень экспрессии фермента, что в свою очередь оказывает влияние на метаболизм эндогенных стероидов и препаратов, используемых в протоколах КОС [18, 19]. В исследовании по изучению влияния полиморфизма *CYP2A6* rs8192733 на эффективность летрозола у женщин с бесплодием на фоне СПКЯ не было выявлено статистически значимых ассоциаций, что может быть связано с особенностями популяции и различиями в дизайне исследований [20].

В проведенном исследовании для полиморфизма rs4244285 гена *CYP2C19* выявлена ассоциация

для генотипа G/A с 7,5-кратным шансом наступления беременности ($p=0,001$), в то время как для генотипа G/G с неблагоприятным исходом ($p=0,001$). Показано, что полиморфизмы *CYP2C19* могут влиять на метаболизм прогестерона [20]. Среди носителей фенотипа промежуточного метаболизма по *CYP2C19* отмечались статистически значимо более высокие AUC и C_{max} прогестерона по сравнению с носителями нормального (экстенсивного) фенотипа, при этом ассоциаций с полиморфизмами *CYP2C9* выявлено не было, исходя из чего можно предположить, что *CYP2C19* может вносить больший вклад в метаболизм прогестерона, чем *CYP2C9* [22]. Согласно современным исследованиям, относительно изученным функциональным вариантом, ассоциированным с фенотипом «медленного метаболизма», является полиморфизм rs4244285 гена *CYP2C19* (G/A) [20–22]. В представленном исследовании генотип G/G, соответствующий нормальному метаболизму, значительно чаще встречался в группе с неудачными попытками ЭКО. Исходя из этого факта, можно предположить, что пациенткам — носителям генотипа G/G *CYP2C19* требуется более высокая доза прогестина для поддержки лютеиновой фазы, что при использовании стандартизированных протоколов может приводить к субоптимальному ответу.

Отсутствие в представленном исследовании значимых ассоциаций для генов *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP3A4* и *CYP3A5* не исключает их потенциальной роли в прогнозировании исходов ЭКО. Для дальнейшего изучения вопроса их роли в прогнозировании исходов ЭКО необходимо увеличить объем выборки, что также позволит выявить менее заметные ассоциации. Кроме того, нельзя исключить, что влияние этих генов может проявляться не на этапе наступления беременности, а на других этапах репродуктивного процесса, таких как качество ооцитов или эмбрионов. Наряду с этим следует отметить, что в настоящем исследовании пермутационный тест применялся только для генотипов, показавших значимые ассоциации при стандартном расчёте. Такой подход позволил минимизировать риск ложноположительных результатов при множественном тестировании, сохранив при этом статистическую мощность для подтверждения выявленных ассоциаций, за счёт чего все значимые ассоциации были подтверждены пермутационным тестом ($p\text{-perm} < 0,05$), что повышает достоверность полученных результатов.

Ограничения исследования / Study limitation

Среди ограничений данного исследования можно выделить небольшой объем выборки ($n=96$), что характерно для пилотных работ, а также отсутствие валидационной когорты. Кроме того, исследование

проводилось на пациентках исключительно европеоидной расы, что ограничивает возможность экстраполяции результатов на другие популяции, а также не оценивался совместный вклад нескольких полиморфизмов (гаплотипический анализ), что может в перспективе стать предметом дальнейших исследований.

Заключение / Conclusion

Результаты проведённого пилотного исследования показали наличие связи между полиморфными вариантами генов *CYP2A6* (rs8192733, rs56113850, rs57897628), *CYP2C19* (rs4244285) и вероятностью наступления клинической беременности

в программах ЭКО у пациенток с ановуляторным бесплодием. В целом, полученные данные согласуются с результатами более ранних исследований и подтверждают значимую роль полиморфизмов генов *CYP* в индивидуальных различиях ответа на терапию. Также полученные данные открывают перспективы для разработки персонализированных подходов к ведению пациенток с ановуляторным бесплодием, основанных на фармакогенетическом тестировании. Для подтверждения полученных результатов и более глубокой оценки их клинической значимости необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках с включением валидационных когорт и многофакторного анализа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Лапштаева А. В. — сбор и обработка материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Пузакова Д. В. — сбор и обработка материала; Сычев И. В. — обработка материала; Гурбанов А. В. — обработка материала; Чилова Р. А. — анализ и интерпретация результатов, финальное утверждение рукописи; Сычев Д. А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Декларация

Настоящее исследование проведено на базе медицинских организаций Российской Федерации и опубликовано до 01 сентября 2026 г. Генетические анонимизированные данные участников исследования (включая первичные данные генотипирования, а также сводные (обобщённые, агрегированные) показатели) не передавались и не планируются к передаче за пределы территории Российской Федерации. Депонирование генетических данных в зарубежные базы данных не осуществлялось. В связи с тем, что передача генетических данных за пределы РФ в рамках настоящей работы не производилась, требования Постановления Правительства Российской Федерации от 15 июня 2026 г. № 750 «О передаче генетических данных человека за пределы территории Российской Федерации» в отношении данного исследования не применяются.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Lapshtaeва A. V. — collection and processing of data, analysis and interpretation of results, writing the text; Puzyakova D. V. — collection and processing of data; Sychev I. V. — processing of data; Gurbanov A. V. — processing of data; Chilova R. A. — analysis and interpretation of results, final approval of the manuscript; Sychev D. A. — editing, final approval of the manuscript.

Financing

The study had no sponsorship.

Declaration

This study was conducted at medical institutions in the Russian Federation and published before September 1, 2026. The genetic anonymized data of the study participants (including primary genotyping data and summary (generalized, aggregated) parameters) were not, and are not planned to be, transferred outside the Russian Federation. No genetic data were deposited in foreign databases. Since no genetic data were transferred outside the Russian Federation as part of this study, the requirements of Russian Federation Government Resolution No. 750 of June 15, 2026, "On the Transfer of Human Genetic Data Outside the Russian Federation" do not apply to this study.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лапштаева Анна Васильевна — к. м. н., доцент, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-4828-2476.
РИНЦ SPIN-код: 9138-6257

Пузакова Дарья Владимировна — студентка 5 курса специальности «Лечебное дело» Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Российская Федерация

e-mail: dashapuzakova.puzakova@yandex.ru
ORCID ID: 0009-0003-3442-1225
РИНЦ SPIN-код: 8812-1945

Сычев Иван Витальевич — научный сотрудник центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Москва, Российская Федерация

e-mail: sychev_iv@bk.ru
ORCID ID: 0000-0002-6454-2349
РИНЦ SPIN-код: 5162-3779

Гурбанов Александр Владимирович — ассистент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Российская Федерация

e-mail: gurbanovalek@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-3036-5292
РИНЦ SPIN-код: 2553-2626

Чилова Раиса Алексеевна — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

e-mail: chilova_r_a@staff.sechenov.ru
ORCID ID: 0000-0001-6331-310
РИНЦ SPIN-код: 4137-4848

ABOUT THE AUTHORS

Anna V. Lapshtaeva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Immunology, Microbiology and Virology with the Course of Clinical Immunology and Allergology, National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-4828-2476
RSCI SPIN-code: 9138-6257

Darya V. Puzakova — 5th-year student, specialty "General Medicine", Medical Institute, National Research Mordovia State University named, Saransk, Russian Federation

e-mail: dashapuzakova.puzakova@yandex.ru
ORCID ID: 0009-0003-3442-1225
RSCI SPIN-code: 8812-1945

Ivan V. Sychev — Researcher of the World-Class Genomic Research Center "Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics, and Personalized Therapy" of the B. V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery; Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B. E. Votchal, Moscow, Russian Federation

e-mail: sychev_iv@bk.ru
ORCID ID: 0000-0002-6454-2349
RSCI SPIN-code: 5162-3779

Alexander V. Gurbanov — Assistant Professor, Department of Immunology, Microbiology, and Virology, Clinical Immunology and Allergology Course, N. P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

e-mail: gurbanovalek@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-3036-5292
RSCI SPIN-code: 2553-2626

Raisa A. Chilova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

e-mail: chilova_r_a@staff.sechenov.ru
ORCID ID: 0000-0001-6331-310
RSCI SPIN-code: 4137-4848

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, профессор РАН, академик РАН, научный руководитель Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

РИНЦ SPIN-код: 4525-7556

Dmitry A. Sychev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, scientific supervisor of the World-Class Genomic Research Center "Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics, and Personalized Therapy" of the B. V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery; Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

RSCI SPIN-code: 4525-7556

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. ART Registry of the Russian Association of Human Reproduction. Report for 2023. *Russian Journal of Reproduction*. 2025;31(6):6-22. (In Russ.)].
2. Peng Y, Ma S, Hu L, et al. Comparison of stimulation protocols for dose determination of gonadotropins: A systematic review and Bayesian network meta-analysis based on randomized controlled trials. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;167(1):66-79. doi: 10.1002/ijgo.15602.
3. Лапштаева А.В., Сычев И.В., Адамчик А.И., и др. Фармакогенетические маркеры CYP1A2 как предикторы клинической беременности в программах экстракорпорального оплодотворения при ановуляторном бесплодии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2026. doi: 10.24075/vrgmu.2026.001. [Lapshtaeva A.V., Sychev I.V., Adamchik A.I., et al. Pharmacogenetic markers of CYP1A2 as predictors of clinical pregnancy in in vitro fertilization programs for anovulatory infertility. *Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2026. (In Russ.)].
4. Alviggi C, Longobardi S, Papaleo E, et al. Genetic Variants of Gonadotropins and Their Receptors Could Influence Controlled Ovarian Stimulation: IVF Data from a Prospective Multicenter Study. *Genes (Basel)*. 2023;14(6):1269. doi: 10.3390/genes14061269.
5. Conforti A, Santi D, Allegra A, et al. Impact of gonadotropin genetic profile and ovarian reserve on controlled ovarian stimulation: data from prospective cohort of the GENOCS trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1601803. doi: 10.3389/fendo.2025.1601803.
6. Esteves F, Rueff J, Kranendonk M. The central role of cytochrome P450 in xenobiotic metabolism – a brief review on a fascinating enzyme family. *J Xenobiot*. 2021;11(3):94-114. doi: 10.3390/jox11030007.
7. Mondal S, Shrivastava P, Mehra R. Computing pathogenicity of mutations in human cytochrome P450 superfamily. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*. 2025;1873(4):141078. doi: 10.1016/j.bbapap.2025.141078.
8. Nebert DW, Wikvall K, Miller WL. Human cytochromes P450 in health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013;368(1612):20120431. doi: 10.1098/rstb.2012.0431.
9. Lazaros L, Xita N, Hatzi E, et al. CYP19 gene variants affect the assisted reproduction outcome of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(5):478-482. doi: 10.3109/09513590.2013.774359.
10. Song D, Huang XL, Hong L, et al. Sequence variants in FSHR and CYP19A1 genes and the ovarian response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2019;112(4):749-757.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.017.
11. Хечумян Л.Р., Калинина Е.А., Донников А.Е., и др. Ассоциация уровня витамина К в крови и полиморфизма генов детоксикации с исходами программы вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2018;(11):80-85. [Khechumyan L.R., Kalina E.A., Donnikov A.E., et al. Association of vitamin K levels in the blood and detoxification gene polymorphism with the outcomes of the assisted reproductive technology program. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;(11):80-85. (In Russ.)].
12. Niwa T, Okamoto A, Narita K, et al. Comparison of steroid hormone hydroxylation mediated by cytochrome P450 3A subfamilies. *Arch Biochem Biophys*. 2020;682:108283. doi: 10.1016/j.abb.2020.108283.

13. Niwa T, Sasaki S, Yamamoto Y, Tanaka M. Effect of Human Cytochrome P450 2D6 Polymorphism on Progesterone Hydroxylation. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2022;47(5):741-747. doi: 10.1007/s13318-022-00784-7.
14. Niwa T, Yasuda S, Yamamoto Y, et al. Contribution of the human cytochrome P450 2C subfamily to the metabolism of and the interactions with endogenous compounds including steroid hormones. *Pharmazie.* 2021;76(12):611-613. doi: 10.1691/ph.2021.1836.
15. Higashi E, Fukami T, Itoh M, et al. Human CYP2A6 is induced by estrogen via estrogen receptor. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(10):1935-1941. doi: 10.1124/dmd.107.016568.
16. Choi SY, Koh KH, Jeong H. Isoform-specific regulation of cytochromes P450 expression by estradiol and progesterone. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(2):263-269. doi: 10.1124/dmd.112.048116.
17. Illumina. Infinium HTS Assay: Reference Guide [Internet]. Document # 15045738 v04. 2019 Nov [cited 2026 Aug 10]. Available from: https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/infinium_assays/infinium-hts/infinium-hts-assay-reference-guide-15045738-04.pdf.
18. Hertz DL, Douglas JA, Kidwell KM, et al. Genome-wide association study of letrozole plasma concentrations identifies non-exonic variants that may affect CYP2A6 metabolic activity. *Pharmacogenet Genomics.* 2021;31(5):116-123. doi: 10.1097/FPC.0000000000000429.
19. Tanner JA, Tyndale RF. Variation in CYP2A6 Activity and Personalized Medicine. *J Pers Med.* 2017;7(4):18. doi: 10.3390/jpm7040018.
20. Zubiaur P, Ochoa D, Gálvez MÁ, et al. Effect of Polymorphisms in CYP2C9 and CYP2C19 on the Disposition, Safety and Metabolism of Progesterone Administered Orally or Vaginally. *Adv Ther.* 2019;36(10):2744-2755. doi: 10.1007/s12325-019-01075-5.
21. Klomp SD, Veringa A, Alffenaar JC, et al. Inflammation altered correlation between CYP2C19 genotype and CYP2C19 activity in patients receiving voriconazole. *Clin Transl Sci.* 2024;17(7):e13887. doi: 10.1111/cts.13887.
22. Botton MR, Whirl-Carrillo M, Del Tredici AL, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(2):352-366. doi: 10.1002/cpt.1973.