

## ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ *CYP1A2* КАК ПРЕДИКТОРЫ КЛИНИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ПРИ АНОВУЛЯТОРНОМ БЕСПЛОДИИ

А. В. Лапштаева<sup>1</sup>✉, И. В. Сычев<sup>2</sup>, А. И. Адамчик<sup>3</sup>, Д. В. Пузакова<sup>1</sup>, В. С. Мармулева<sup>4</sup>, Д. А. Сычев<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва, Саранск, Россия

<sup>2</sup> Российский научный центр хирургии имени Б. В. Петровского, Москва, Россия

<sup>3</sup> Мордовская республиканская центральная клиническая больница, Саранск, Россия

<sup>4</sup> Ивановский государственный медицинский университет, Иваново, Россия

<sup>5</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Ановуляторное бесплодие остается значительной медико-социальной проблемой, требующей разработки новых подходов к персонализированному ведению пациентов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Фармакогенетическое тестирование полиморфизмов генов метаболизма гормонов может способствовать оптимизации протоколов овариальной стимуляции и повышению эффективности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Целью исследования было оценить возможную ассоциацию между полиморфными вариантами генов изоферментов CYP (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP17A1*, *CYP19A1*) и клинической эффективностью программ ЭКО у пациенток с ановуляторным бесплодием. Проведен анализ 18 полиморфизмов генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP17A1* и *CYP19A1* с использованием генотипирования на платформе Illumina iScan. Носительство генотипов T/T rs2470890 и A/A rs762551 гена *CYP1A2* ассоциировано с увеличением вероятности наступления беременности (OR = 3,824; 95% CI: 1,150–12,713,  $p = 0,023$  и OR = 4,030; 95% CI: 1,372–11,839,  $p = 0,009$  соответственно). Для остальных исследованных полиморфизмов, включая rs1048943, rs1800031, rs4646903, rs2606345 (ген *CYP1A1*), rs2069514 (ген *CYP1A2*), rs743572, rs104894136 (ген *CYP17A1*), rs10046, rs936306, rs700518, rs749292, rs1062033, rs2470152, rs28757157, rs6493497, rs7176005 (*CYP19A1*), статистически достоверных различий в частоте встречаемости генотипов между группами сравнения выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Полученные данные пилотного исследования указывают на потенциальную роль генетических вариантов гена *CYP1A2* rs2470890 и rs762551 в модуляции индивидуального ответа на терапию и эффективности программ ЭКО у пациенток с ановуляторным бесплодием.

**Ключевые слова:** ановуляторное бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, цитохром P450, фармакогенетика, *CYP1A2*, rs2470890, rs762551

**Вклад авторов:** Д. А. Сычев, А. В. Лапштаева — концепция и дизайн исследования, организация исследования, подготовка и утверждение рукописи; И. В. Сычев, В. С. Мармулева — статистический анализ, работа с базой данных; Д. В. Пузакова — техническое редактирование; А. В. Лапштаева, А. И. Адамчик, Д. В. Пузакова — поиск литературы, подготовка рукописи; А. В. Лапштаева, А. И. Адамчик — сбор клинического и биологического материала.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева» (протокол № 116 от 12 мая 2023 г.). Все участники исследования подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Анна Васильевна Лапштаева  
ул. Большевикская, д. 68, г. Саранск, 430005, Россия; av\_lapshtaeva@mail.ru

**Статья получена:** 25.12.2025 **Статья принята к печати:** 12.01.2026 **Опубликована онлайн:** 22.01.2026

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2026.001

**Авторские права:** © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## *CYP1A2* PHARMACOGENETIC MARKERS AS CLINICAL PREGNANCY PREDICTORS IN THE IN VITRO FERTILIZATION PROGRAMS FOR ANOVULATORY INFERTILITY

Lapshtaeva AV<sup>1</sup>✉, Sychev IV<sup>2</sup>, Adamchik AI<sup>3</sup>, Puzakova DV<sup>1</sup>, Marmuleva VS<sup>4</sup>, Sychev DA<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> National Research Mordovia State University, Saransk, Russia

<sup>2</sup> Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Mordovian Republican Central Clinical Hospital, Saransk, Russia

<sup>4</sup> Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia

<sup>5</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Anovulatory infertility remains a significant medical and social issue requiring the development of new approaches to personalized patient management in assisted reproductive technology programs. Pharmacogenetic testing of hormone metabolism gene polymorphisms can contribute to optimization of ovarian stimulation protocols and higher in vitro fertilization (IVF) efficacy. The study aimed to assess a possible association of polymorphic variants of CYP isoenzyme genes (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP17A1*, *CYP19A1*) with the IVF program clinical efficacy in patients with anovulatory infertility. A total of 18 polymorphisms of the *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP17A1*, and *CYP19A1* genes were analyzed by genotyping on the Illumina iScan platform. The *CYP1A2* T/T rs2470890 and A/A rs762551 genotype carrier state is associated with the increased likelihood of getting pregnant (OR = 3.824; 95% CI: 1.150–12.713,  $p = 0.023$  and OR = 4.030; 95% CI: 1.372–11.839,  $p = 0.009$ , respectively). As for other studied polymorphisms, including rs1048943, rs1800031, rs4646903, rs2606345 (gene *CYP1A1*), rs2069514 (gene *CYP1A2*), rs743572, rs104894136 (gene *CYP17A1*), rs10046, rs936306, rs700518, rs749292, rs1062033, rs2470152, rs28757157, rs6493497, rs7176005 (*CYP19A1*), no significant differences in the abundance of genotypes between comparison groups were revealed ( $p > 0.05$ ). The pilot study data obtained suggest the potential role of the *CYP1A2* gene rs2470890 and rs762551 variants in modulation of the individual response to treatment and the IVF program efficacy in patients with anovulatory infertility.

**Keywords:** anovulatory infertility, in vitro fertilization, cytochrome P450, pharmacogenetics, *CYP1A2*, rs2470890, rs762551

**Author contribution:** Sychev DA, Lapshtaeva AV — study concept and design, study management, manuscript writing and approval; Sychev IV, Marmuleva VS — statistical analysis, database work; Puzakova DV — technical editing; Lapshtaeva AV, Adamchik AI, Puzakova DV — search for literature, manuscript writing; Lapshtaeva AV, Adamchik AI — clinical and biological material collection.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the ethics committee of the National Research Ogarev Mordovia State University (protocol no. 116 dated 12 May 2023). All the subject submitted the informed consent to take part in the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Anna V. Lapshtaeva  
Bolshevistskaya, 68, Saransk, 430005, Russia; av\_lapshtaeva@mail.ru

**Received:** 25.12.2025 **Accepted:** 12.01.2026 **Published online:** 22.01.2026

**DOI:** 10.24075/brsmu.2026.001

**Copyright:** © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Ановуляторное бесплодие, представляющее собой нарушение репродуктивной функции вследствие отсутствия овуляции занимает одну из лидирующих позиций в структуре женского бесплодия. Его актуальность обусловлена не только высокой распространенностью, составляющей, по данным различных авторов, от 25 до 30% всех случаев женского бесплодия, но и сложным патогенезом, многообразием клинических форм и выраженным влиянием на общее состояние здоровья пациентки, выходящим далеко за рамки репродуктивной дисфункции [1].

Патогенез данного расстройства многоуровневый и полиэтиологичный. Независимо от первичного уровня поражения — гипоталамус, гипофиз, яичники или периферические эндокринные железы, конечным результатом патологического каскада является глубокая дезинтеграция гипоталамо-гипофизарной яичниковой системы, приводящая к нарушению процессов роста, доминирования и разрыва доминантного фолликула. В основе лежит дисрегуляция цирхорального ритма секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), что влечет за собой нарушение синтеза и пульсационной секреции фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов, и, как следствие, блокаду процесса фолликулогенеза и овуляции [1, 2].

Этиотропная терапия ановуляторного бесплодия направлена на восстановление овуляторной функции яичников методами гормональной стимуляции, классифицируемой в зависимости от точки приложения на непрямую (антиэстроновую) и прямую (гонадотропную). Однако, несмотря на наличие эффективных протоколов контролируемой овариальной стимуляции, сохраняются значительные проблемы, связанные не только с резистентностью к терапии, высоким риском развития осложнений, таких как синдром гиперстимуляции яичников и многоплодная беременность, но и психологическим дискомфортом пациентки и ее партнера ввиду длительности и цикличности лечебных протоколов [3–5].

Современная репродуктология уделяет значительное внимание поиску генетических маркеров, позволяющих прогнозировать ответ на стимуляцию овуляции и эффективность программы ЭКО. В контексте ановуляторного бесплодия генетические исследования сфокусированы на полиморфизмах генов, регулирующих фолликулогенез, стероидогенез, метаболизм инсулина и чувствительность к гонадотропинам [6–8].

Биотрансформация значительного числа эндогенных стероидов, ксенобиотиков и лекарственных препаратов опосредована ферментами надсемейства цитохрома P450 (CYP), относящимися к гем-содержащим монооксигеназам [9]. В процессе регуляции репродуктивной функции особая роль отводится тем изоформам CYP, которые локализованы в тканях, синтезирующих стероиды, — коре надпочечников, яичниках и плаценте. Основная функция по 2-гидроксилированию эстрадиола в печени осуществляется изоформой CYP1A2, в то время как во внепеченочных тканях аналогичную каталитическую активность проявляет CYP1A1 [10–12]. CYP17A1 (17- $\alpha$ -гидроксилаза/17,20-лиаза) — ключевой фермент, катализирующий два последовательных этапа: 17- $\alpha$ -гидроксилирование прогестерона и прегненолона и расщепление боковой цепи (17,20-лиазная активность) с образованием андрогенов (дегидроэпиандростерона и андростендиона). CYP19A1 (ароматаза) катализирует конверсию андрогенов (тестостерона и андростендиона) в эстрогены (эстрадиол и эстрон) [13]. Нарушения в

работе специфических изоформ приводят к глубоким дисфункциям стероидогенеза, проявляющимся либо дефицитом эстрогенов, необходимых для овуляции, либо избытком андрогенов, которые блокируют рост и созревание фолликулов.

Высокий генетический полиморфизм ферментов CYP приводит к широкому спектру изменений их активности, что существенно влияет на метаболизм ксенобиотиков, риск развития побочных реакций и регуляцию физиологических процессов [14, 15]. Ранее авторами были выявлены ассоциации некоторых полиморфизмов CYP, позволяющих прогнозировать ответ на стимуляцию овуляции и эффективность ЭКО [16, 17].

Цель исследования — оценить возможную ассоциацию между полиморфными вариантами генов изоферментов CYP (CYP1A1, CYP1A2, CYP17A1, CYP19A1) и клинической эффективностью программ ЭКО у пациенток с ановуляторным бесплодием.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 176 женщин с диагнозом ановуляторное бесплодие (N97 по МКБ-10), установленным на основании критериев европейских и российских клинических рекомендаций. Эти пациентки обратились за проведением программы ЭКО на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий Перинатального центра ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница» (г. Саранск) с мая 2023 г. по декабрь 2024 г. Все участницы находились в раннем репродуктивном возрасте от 25 до 35 лет ( $29,4 \pm 3,7$  лет), принадлежат к европеоидной расе, родились и проживают в Приволжском федеральном округе России. Всем пациенткам была проведена программа ЭКО с собственными ооцитами и переносом эмбрионов, включающая в рамках короткого протокола стимуляции суперовуляции применение антагонистов ГнРГ (ганиреликс, цетрореликс 0,25 мг/сутки, подкожно), рекомбинантных гонадотропинов (фоллитропин альфа стартовые дозы 150–225 МЕ/сут. с последующей коррекцией, подкожно) и хориогонадотропина альфа (овитрель 250 мкг, подкожно). Назначенные обследование и лечение осуществляли в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по лечению женского бесплодия и вспомогательным репродуктивным технологиям и искусственной инсеминации.

На основании критериев включения и исключения в данное исследование было отобрано 60 женщин. Критерии включения в исследование: возраст женщин 25–35 лет; бесплодие, обусловленное отсутствием овуляции; нормальный овариальный резерв; отсутствие патологии эндометрия по данным УЗИ, гистероскопии; нормальный кариотип обоих супругов. Критерии исключения: экстрагенитальная и генитальная патология, при которой проведение базовой программы ЭКО противопоказано; добровольный отказ пациентки от участия в исследовании на любом этапе.

Основным исходом у обследованных женщин считали факт наступления беременности, диагностику которой проводили на основании определения в сыворотке крови концентрации  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина через 14 дней после переноса эмбрионов в полость матки; тест считали положительным при уровне более 30 МЕ/л (биохимическая беременность). Через 21 день после переноса эмбрионов проводили

ультразвуковую диагностику клинической беременности с целью определения количества плодных яиц в полости матки. На 31-й день осуществляли УЗ-сканирование врачами соответствующего профиля для выявления сердцебиения плода. Женщины были распределены на группы в зависимости от основного исхода программы ЭКО, с учетом национальности, демографических и анамнестических данных: группа 1 (основная группа) с наступившей беременностью после одной попытки и отсутствием в анамнезе попыток ЭКО ( $n = 30$ ); группа 2 (группа сравнения) с ненаступившей беременностью и наличием в анамнезе трех неудачных попыток ЭКО ( $n = 30$ ).

У каждой пациентки в день включения в исследование проводили дополнительный забор венозной крови в объеме 6 мл, аспиратом взятой путем венепункции из локтевой вены утром натощак в одноразовую стерильную вакуумную пробирку с ЭДТА с целью последующего генотипирования. Биоматериал замораживали при температуре  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , транспортировали в лабораторию и в дальнейшем хранили при температуре  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Выделение ДНК из крови выполняли с использованием магнитного сорбента реагентами компании «Genotek» (Россия) на станции Allsheng Auto-Pure 96 (Китай). В рамках полногеномного исследования пробоподготовку образцов и сканирование осуществляли на приборе iScan (Illumina, США) согласно протоколу Infinium HTS Assay Guide [18]. Использовались чипы Infinium Global Screening Array-24 v3.0 (США). В рамках данного исследования были проанализированы 18 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), которые, по мнению авторов, на основании анализа литературных источников могли обладать прогностическим потенциалом: rs1048943, rs1800031, rs2606345, rs4646903 (*CYP1A1*), rs762551, rs2069514, rs2470890 (*CYP1A2*), rs743572, rs104894136 (*CYP17A1*), rs10046, rs936306, rs700518, rs749292, rs1062033, rs2470152, rs28757157, rs6493497, rs7176005 (*CYP19A1*).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 12.5. Проверку нормальности распределения количественных признаков осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M (\pm SD)$ ). Сравнение двух независимых групп по количественным признакам проводили с использованием  $t$ -критерия Стьюдента. Сравнение качественных признаков (частот генотипов и аллелей) выполняли с использованием критерия хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) или точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах в ячейках таблицы сопряженности менее 5). Соответствие распределения генотипов закону Харди–Вайнберга (HWE) проверяли в контрольной группе с помощью критерия  $\chi^2$ . Силу ассоциаций между генотипами и исходом программы ЭКО оценивали путем расчета отношения шансов (Odds Ratio, OR) и 95%-го доверительного интервала (95% CI). Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Учитывая ограниченный объем выборки ( $n = 60$ ) и необходимость исключения ложноположительных результатов, характерных для асимптотических критериев (хи-квадрат), верификацию статистической значимости выявленных ассоциаций проводили с использованием пермутационного анализа (Permutation Test). Использовали метод Монте-Карло с генерацией 10 000 случайных перестановок фенотипов при сохранении генотипической

структуры выборки. Данный подход считается «золотым стандартом» для генетических исследований малых выборок, так как не зависит от характера распределения данных и позволяет рассчитать точное эмпирическое значение вероятности ошибки ( $p$ -perm). Статистически значимым считали эмпирический уровень  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы были сопоставимы по возрасту, длительности бесплодия, наличию ожирения, уровням базального ФСГ и эстрадиола, антимюллерова гормона (АМГ) и количеству антральных фолликулов ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). Причина различий в ответе на стимуляцию овуляции и эффективность ЭКО, на наш взгляд, может быть обусловлена генетическими различиями *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP17A1*, *CYP19A1*.

При сравнительном анализе частот распределения генотипов полиморфизмов данных генов в группах пациенток с положительным и отрицательным исходом ЭКО выявлены полиморфные варианты, демонстрирующие достоверную связь с успешной имплантацией и наступлением беременности (табл. 2). Распределение генотипов в контрольной группе соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

Так, в гене *CYP1A2*, носительство генотипа T/T полиморфизма rs2470890 ассоциировано с повышением вероятности успеха ЭКО в 3,8 раза (OR = 3,824; 95% CI: 1,150–12,713,  $p = 0,023$ ). Генотип C/C, напротив, встречался в группе с благоприятным исходом значительно реже, выступая как фактор риска неудачной попытки (OR = 0,167; 95% CI: 0,033–0,853,  $p = 0,016$ ). Также установлена значимая ассоциация генотипа A/A полиморфизма rs762551 в гене *CYP1A2* с положительным исходом ЭКО — носительство данного генотипа увеличивает вероятность наступления беременности в 4 раза (OR = 4,030; 95% CI: 1,372–11,839,  $p = 0,009$ ) по сравнению с носителями других генотипов. В то же время генотип C/C данного локуса продемонстрировал тенденцию к снижению частоты в группе с положительным исходом (OR = 0,167; 95% CI: 0,033–0,853,  $p = 0,016$ ), что может указывать на его неблагоприятное прогностическое значение.

Для остальных исследованных полиморфизмов, включая rs1048943, rs4646903, rs2606345 (ген *CYP1A1*), rs2069514 (ген *CYP1A2*), rs743572 (ген *CYP17A1*), а также ряда локусов гена *CYP19A1* (rs936306, rs28757157, rs749292, rs10046, rs700518, rs1062033, rs2470152, rs6493497, rs7176005), статистически достоверных различий в частоте встречаемости генотипов между группами сравнения выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Для полиморфизмов rs1800031 (ген *CYP1A1*) и rs104894136 (ген *CYP17A1*) анализ ассоциации был невозможен в связи с мономорфностью выборки.

При первичном анализе с использованием стандартных параметрических критериев были выявлены достоверные различия в распределении генотипов по локусам *CYP1A2*. Для подтверждения устойчивости данных результатов к эффекту малого объема выборки был выполнен пермутационный тест. Для полиморфизма rs762551 (генотип A/A) эмпирическое значение значимости, полученное на основе 10 000 ресамплингов, подтвердило неслучайный характер ассоциации ( $p$ -perm = 0,012, OR = 4,03). Аналогичный результат был продемонстрирован для полиморфизма rs2470890 (генотип T/T), где эмпирическое  $p$ -значение также сохранило статистическую значимость

Таблица 1. Основные диагностические критерии овуляторного потенциала обследованных женщин

| Показатель                       | Группа 1 (n = 30)   | Группа 2 (n = 30)  | $\chi^2$ | p      |
|----------------------------------|---------------------|--------------------|----------|--------|
| Возраст                          |                     |                    |          |        |
| 25–30                            | 43,3% (13 человек)  | 50% (15 человек)   | 0,268    | 0,605  |
| 31–35                            | 56,7% (17 человек)  | 50% (15 человек)   |          |        |
| Ожирение                         |                     |                    |          |        |
| Да                               | 23,3% (7 человек)   | 40% (12 человек)   | 1,926    | 0,166  |
| Нет                              | 76,7% (23 человека) | 60% (18 человек)   |          |        |
| АМГ                              |                     |                    |          |        |
| Менее 1,0 нг/мл                  | 13,3% (4 человека)  | 40% (9 человек)    | –        | 0,114* |
| 1,0–3,5 нг/мл                    | 73,4% (22 человека) | 60% (18 человек)   | 1,274    | 0,274  |
| Более 3,5 нг/мл                  | 13,3% (4 человека)  | 10% (3 человека)   | –        | 0,688* |
| ФСГ базальный                    |                     |                    |          |        |
| Менее 10 МЕ/л                    | 50% (15 человек)    | 43,3% (13 человек) | 0,268    | 0,605  |
| Более 10 МЕ/л                    | 50% (15 человек)    | 56,7% (17 человек) |          |        |
| Эстрадиол базальный              |                     |                    |          |        |
| Менее 40 пг/мл                   | 63,3% (19 человек)  | 70% (21 человек)   | 0,300    | 0,584  |
| Более 40 пг/мл                   | 36,7% (11 человек)  | 30% (9 человек)    |          |        |
| Количество антральных фолликулов |                     |                    |          |        |
| Менее 5 шт.                      | –                   | 10% (3 человека)   | –        | –**    |
| 5–12 шт.                         | 80% (24 человека)   | 80% (24 человека)  | 0        | 1000   |
| Более 12 шт.                     | 20% (6 человек)     | 10% (3 человека)   | –        | 0,275* |

Примечание: \* — p соответствует точному критерию Фишера; \*\* — не рассчитано по причине отсутствия случаев в одной из групп.

(p-perm = 0,025, OR = 3,82). Таким образом, применение пермутационного анализа доказало, что высокая вероятность наступления беременности у носителей данных генотипов не является статистическим «артефактом», связанным с размером выборки, а отражает реальную биологическую закономерность.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной работе с целью оценки возможной ассоциации между полиморфными вариантами генов изоферментов цитохрома P450 — *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP17A1*, *CYP19A1*, и клинической эффективностью программ ЭКО у пациенток с ановуляторным бесплодием был проведен анализ распределения частот генотипов 18 SNP. Полученные данные свидетельствуют об ассоциации с благоприятным исходом программы ЭКО двух полиморфизмов: rs2470890 и rs762551.

Два SNP находятся в интронной области гена *CYP1A2*, кодирующего фермент, ответственный за 2-гидроксилирование эстрадиола в печени, и могут изменять активность *CYP1A2*, который действует на метаболизм эстрогена и, таким образом, влияет на восприимчивость женщин к овариальной стимуляции в программах ЭКО. Ассоциация rs2470890 и rs762551 с экспрессией белка *CYP1A2* была показана на примере других эстроген-зависимых заболеваний [12, 19]. Аллель A полиморфизма rs762551 (*CYP1A2*) ассоциирован с повышенной индуцируемостью фермента и, как следствие, более высокой скоростью метаболизма эстрогенов и ксенобиотиков [20].

На первый взгляд, ускоренный метаболизм эстрадиола можно было бы рассматривать как негативный фактор, снижающий уровень гормона. Однако в контексте контролируемой овариальной стимуляции, где уровни эстрадиола часто достигают супрафизиологических

значений, высокая активность *CYP1A2* может играть протективную роль. Мы предполагаем, что эффективная биотрансформация эстрогенов у носительниц генотипов rs762551 (A/A) и rs2470890 (T/T) предотвращает чрезмерное воздействие высоких доз экзогенных и эндогенных гормонов на эндометрий. Существуют данные, что избыток эстрадиола может снижать рецептивность эндометрия и нарушать синхронизацию между развитием эмбриона и готовностью эндометрия, сдвигая «окно имплантации» [21–23].

Протокол контролируемой овариальной стимуляции, предшествующий ЭКО, основан на введении экзогенных гонадотропинов в супрафизиологических дозах с целью индукции множественного фолликулогенеза. Следствием мультифолликулярного развития является гиперсекреция эстрадиола, уровень которого существенно превышает показатели естественного овариального цикла. Возникающая в результате стероидная супернагрузка оказывает модулирующее воздействие на процесс эндометриального созревания, приводя к смещению «окна имплантации». Патогенетической основой данного феномена выступает комплекс структурных, транскрипционных и иммунорегуляторных изменений в эндометрии, что в итоге детерминирует его рецептивный статус [22].

На молекулярном уровне супрафизиологические концентрации эстрадиола, индуцированные овариальной стимуляцией, оказывают модулирующее воздействие на транскриптомную активность генов, ассоциированных с эндометриальной рецептивностью. В качестве одного из ключевых механизмов отмечается супрессия экспрессии рецепторов прогестерона, сопровождающаяся дисрегуляцией генов, критически важных для успешной имплантации эмбриона, таких как *Cox1*, *Lif*, *Ptgs2* и *Hegfl* [24–26]. Кроме того, гиперэстрогемия, характерная для стимулированного цикла, приводит к подавлению

Таблица 2. Распределение некоторых полиморфизмов генов системы CYP у женщин с ановуляторным бесплодием

| Ген       | Полиморфизм | Генотипы | Группа 1 (n = 30) | Группа 2 (n = 30) | $\chi^2$ (Хи-квадрат) | ОШ (OR)     | 95% ДИ (CI)  | p       |
|-----------|-------------|----------|-------------------|-------------------|-----------------------|-------------|--------------|---------|
| CYP11A1   | rs1048943   | T/T      | 28                | 28                | 0                     | –           | –            | 1,00    |
|           |             | T/C      | 2                 | 2                 |                       | –           | –            |         |
|           | rs1800031   | A/A      | 30                | 30                | –                     | –           | –            | –       |
|           | rs4646903   | A/A      | 25                | 26                | –                     | 0,769       | 0,185–3,198  | 0,718** |
|           |             | A/G      | 5                 | 4                 |                       | 1,300       | 0,313–5,404  |         |
|           | rs2606345   | A/A      | 16                | 19                | 0,617                 | 0,662       | 0,236–1,858  | 0,433   |
| C/A       |             | 12       | 9                 | 0,659             | 1,556                 | 0,534–4,532 | 0,417        |         |
| C/C       |             | 2        | 2                 | 0                 | –*                    | –           | 1,00         |         |
| CYP11A2   | rs2470890   | C/C      | 2                 | 9                 | –                     | 0,167       | 0,033–0,853  | 0,016** |
|           |             | C/T      | 15                | 16                | 0,067                 | 0,875       | 0,318–2,410  | 0,797   |
|           |             | T/T      | 13                | 5                 | 5,079                 | 3,824       | 1,150–12,713 | 0,023   |
|           | rs2069514   | G/G      | 28                | 29                | –                     | –*          | –            | 0,50**  |
|           |             | G/A      | 2                 | 1                 |                       | –*          | –            |         |
|           | rs762551    | A/A      | 19                | 9                 | 6,696                 | 4,030       | 1,372–11,839 | 0,009   |
| C/A       |             | 9        | 12                | 0,659             | 0,643                 | 0,211–1,873 | 0,417        |         |
| C/C       |             | 2        | 9                 | –                 | 0,167                 | 0,033–0,853 | 0,016**      |         |
| CYP17A1   | rs743572    | G/G      | 6                 | 9                 | 0,800                 | 0,583       | 0,178–1,913  | 0,372   |
|           |             | G/A      | 15                | 14                | 0,067                 | 1,143       | 0,415–3,148  | 0,797   |
|           |             | A/A      | 9                 | 7                 | 0,341                 | 1,408       | 0,445–4,453  | 0,560   |
|           | rs104894136 | G/G      | 30                | 30                | –                     | –           | –            | –       |
| CYP19A1   | rs10046     | A/A      | 10                | 9                 | 0,077                 | 1,167       | 0,393–3,467  | 0,782   |
|           |             | A/G      | 14                | 14                | 0                     | –           | –            | 1,00    |
|           |             | G/G      | 6                 | 7                 | 0,098                 | 0,821       | 0,240–2,814  | 0,755   |
|           | rs936306    | C/C      | 16                | 15                | 0,067                 | 1,143       | 0,415–3,148  | 0,797   |
|           |             | T/T      | 4                 | 2                 | –                     | 2,154       | 0,363–12,764 | 0,386** |
|           |             | T/C      | 10                | 13                | 0,635                 | 0,654       | 0,229–1,864  | 0,426   |
|           | rs700518    | C/C      | 10                | 9                 | 0,077                 | 1,167       | 0,393–3,467  | 0,782   |
|           |             | T/T      | 7                 | 7                 | 0                     | –           | –            | 1,000   |
|           |             | T/C      | 13                | 14                | 0,067                 | 0,874       | 0,316–2,418  | 0,796   |
|           | rs749292    | A/A      | 6                 | 10                | 1,364                 | 0,500       | 0,155–1,616  | 0,243   |
|           |             | G/A      | 15                | 11                | 1,086                 | 1,147       | 0,411–3,204  | 0,298   |
|           |             | G/G      | 9                 | 9                 | 0                     | –           | –            | 1,000   |
|           | rs1062033   | C/C      | 8                 | 7                 | 0,089                 | 1,195       | 0,371–3,853  | 0,766   |
|           |             | G/C      | 13                | 12                | 0,069                 | 1,147       | 0,411–3,204  | 0,794   |
|           |             | G/G      | 9                 | 11                | 0,300                 | 0,740       | 0,252–2,175  | 0,584   |
|           | rs2470152   | A/A      | 8                 | 6                 | 0,373                 | 1,455       | 0,435–4,860  | 0,542   |
|           |             | G/A      | 16                | 14                | 0,267                 | 1,306       | 0,474–3,602  | 0,606   |
|           |             | G/G      | 6                 | 10                | 1,364                 | 0,500       | 0,155–1,616  | 0,243   |
|           | rs28757157  | C/C      | 19                | 21                | 0,300                 | 0,740       | 0,252–2,175  | 0,584   |
|           |             | T/T      | 3                 | 3                 | 0                     | –           | –            | 1 000   |
|           |             | T/C      | 8                 | 6                 | 0,373                 | 1,455       | 0,435–4,860  | 0,542   |
| rs6493497 | G/G         | 21       | 20                | 0,077             | 1,167                 | 0,393–3,467 | 0,782        |         |
|           | G/A         | 9        | 10                |                   | 0,857                 | 0,228–2,547 |              |         |
| rs7176005 | C/C         | 21       | 20                | 0,077             | 1,167                 | 0,393–3,467 | 0,782        |         |
|           | C/T         | 9        | 10                |                   | 0,857                 | 0,228–2,547 |              |         |

Примечание: \* — не рассчитано по причине отсутствия случаев в одной из групп или наличия критически малого числа наблюдений; \*\* — p соответствует точному критерию Фишера.

экспрессии факторов Noxa11 и Cdh1, что также негативно отражается на рецептивных свойствах эндометрия. Параллельно наблюдаются нарушения в пространственно-временной экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, что указывает на системное изменение

гормональной сигнализации в эндометрии под действием экзогенных гонадотропинов [23, 27].

Таким образом, генетически детерминированный активный метаболизм может способствовать поддержанию более благоприятного гормонального баланса для

имплантации эмбриона, что согласуется с полученными нами клиническими результатами.

Отсутствие статистически значимых различий в распределении генотипов между группами с наступившей и ненаступившей беременностью для генов стероидогенеза *CYP17A1* и *CYP19A1* может указывать на то, что в условиях экзогенной стимуляции гонадотропинами варибельность собственной продукции эстрогенов играет меньшую роль, чем их системный метаболизм и клиренс, опосредованный *CYP1A2*.

Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, связанные с малым объемом выборки ( $n = 60$ ), что характерно для пилотных проектов. Известно, что в генетических исследованиях на небольших группах существует риск получения ложноположительных результатов (ошибка I рода). Однако использованный нами метод пермутационного тестирования (10 000 перестановок) позволяет с высокой надежностью отсеять случайные находки. Тот факт, что ассоциации полиморфизмов *CYP1A2* (rs762551 и rs2470890) сохранили свою значимость при пермутационном контроле, в сочетании с высоким отношением шансов ( $OR > 3,8$ ), свидетельствует о надежности полученных данных, несмотря на ограничения пилотного дизайна исследования. Во-вторых, влияние сопутствующей терапии и иных клинических факторов, потенциально модулирующих эффект препаратов, применяемых при контролируемой овариальной стимуляции, в рамках данного исследования не оценивались. Тем не менее, выявленные закономерности (высокие показатели отношения шансов  $OR > 3,0$ ) свидетельствуют о значительном клиническом влиянии изученных локусов.

Полученные данные обосновывают целесообразность дальнейшего изучения полиморфизмов *CYP1A2* как потенциальных биомаркеров для персонализации протоколов ЭКО.

## ВЫВОДЫ

В результате проведенного пилотного исследования выявлены статистически значимые ассоциации между полиморфизмами гена *CYP1A2* и исходами ЭКО у женщин с ановуляторным бесплодием. Полученные данные свидетельствуют о том, что носительство гомозиготного генотипа T/T rs2470890 и гомозиготного генотипа A/A rs762551 гена *CYP1A2* ассоциировано с более чем трехкратным увеличением шансов наступления беременности при ЭКО ( $OR = 3,824$  и  $OR = 4,030$

соответственно). Данные ассоциации достигли уровня статистической значимости ( $p = 0,023$  и  $p = 0,009$ ) и характеризуются относительно узкими доверительными интервалами, что указывает на достаточную надежность обнаруженных закономерностей в рамках текущей выборки.

Отсутствие статистически значимых различий в распределении генотипов по остальным 16 исследованным полиморфизмам генов семейства цитохромов P450 (*CYP1A1*, *CYP17A1* и *CYP19A1*) не исключает их потенциальную роль в регуляции гормональных процессов, сопряженных с контролируемой овариальной стимуляцией. Вероятно, влияние этих полиморфизмов на результаты ЭКО либо носит более сложный характер, требующий анализа генотип-генотипических взаимодействий, либо проявляется на уровне других механизмов, не охватываемых простым анализом ассоциаций.

Выявленная ассоциация полиморфизмов *CYP1A2* с успешностью ЭКО может быть обусловлена критической ролью этого фермента в метаболизме эстрогенов и других гормональных субстратов, определяющих эффективность овариальной стимуляции. Различия в ферментативной активности *CYP1A2* в зависимости от генотипа могут влиять на уровни циркулирующих гормонов, качество ооцитов и компетентность эндометрия, являясь таким образом значимыми предикторами успеха вспомогательных репродуктивных технологий.

Полученные данные открывают перспективы для разработки молекулярно-генетических тестов, позволяющих проводить предварительную стратификацию пациенток по вероятности успеха ЭКО. Интеграция информации о генотипах *CYP1A2* в предикативные модели могла бы способствовать персонализации протоколов контролируемой овариальной стимуляции, оптимизации дозирования гонадотропинов и повышению эффективности вспомогательных репродуктивных технологий. Однако внедрение генотипирования *CYP1A2* в клиническую практику требует проведения дополнительных проспективных исследований, фармакогенетического анализа и разработки клинических рекомендаций на основе доказательной базы.

Таким образом, настоящее исследование представляет собой важный шаг в направлении понимания молекулярно-генетических основ фертильности и может послужить основой для разработки инновационных подходов к персонализированному ведению пациенток с ановуляторным бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

## Литература

1. Анварова Ш. А., Шукуров Ф. И., Туламетова Ш.А. Инновационные методы решения проблемы женского бесплодия, ассоциированного с эндокринными нарушениями. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2024; 18 (5): 706–719. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514.
2. Червонова Н. А., Яхина А. Ю., Барышникова Е. В., Яхин Д. И., Ямашкина Е. И. Функция эндокринной системы у женщин с бесплодием. *Медицинский алфавит*. 2024; 19: 38–42. DOI: 10.33667/2078-5631-2024-19-38-42.
3. Ammar IMM, Abdou AM. Effect of Ubiquinol supplementation on ovulation induction in Clomiphene Citrate resistance. *Middle East Fertil Soc J*. 2021; 26 (22). DOI: 10.1186/s43043-021-00070-7.
4. Ganer Herman H, Mizrahi Y, Horowitz E, Weissman A, Sabban B, Gluck O, et al. Obstetric outcomes following ovarian hyperstimulation syndrome in IVF — a comparison of uncomplicated fresh and frozen transfer cycles. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22 (22): 573. DOI: 10.1186/s12884-022-04903-9.
5. Liu S, Mo M, Xiao S, Li L, Hu X, Hong L, et al. Pregnancy outcomes of women with polycystic ovary syndrome for the first in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study with 7678 patients. *Front. Endocrinol*. 2020; 11. DOI: 10.3389/fendo.2020.575337.
6. Conforti A, Santi D, Allegra A, Mignini Renzini M, Marino A, Brigante C, 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; 22 (16). DOI: 10.3389/fendo.2025.1601803.
7. Xu Y, Zhang Z, Wang R, Xue F, Ying Q, Jin L. Roles of estrogen and its receptors in polycystic ovary syndrome. *Front Cell Dev*

- Biol. 2024; 19 (12). DOI: 10.3389/fcell.2024.1395331. PMID: 38961865; PMCID: PMC11219844.
8. Лысова А. Н., Хамошина М. Б., Зарубина Е. Г. Генетические аспекты ановуляторного бесплодия. Вестник новых медицинских технологий. 2025; 32 (1): 102–106. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-102-106.
  9. Yang S, Wang L, Wu J, Liu T, Pei S, Zhou Q, et al. Recent Advances in Structure, Biofunction, Detection, and Disease Therapeutic Targeting of Cytochrome P450. *Chembiochem*. 2025; 26 (14): e202500278. DOI: 10.1002/cbic.202500278.
  10. You Y, Huang J, Zhu X, Sheng H, Liu Y. Cytochrome P450 (CYP) 1 enzymes in acute lung injury: from molecular insights to therapeutic implications. *Redox Rep*. 2025; 30 (1): 2550807. DOI: 10.1080/13510002.2025.2550807.
  11. Чагай Н. Б., Мкртумян А. М. Метаболизм эстрогенов, прижизненные нарушения процессов метилирования и рак молочной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2019; 65 (3): 161–173.
  12. Bai X, Xie J, Sun S, Zhang X, Jiang Y, Pang D. The associations of genetic polymorphisms in CYP1A2 and CYP3A4 with clinical outcomes of breast cancer patients in northern China. *Oncotarget*. 2017; 8 (24): 38367–38377. DOI: 10.18632/oncotarget.16359.
  13. Heidarzadehpilehrood R, Pirhousharian M, Abdollahzadeh R, Binti Osman M, Sakinah M, Nordin N, et al. A Review on CYP11A1, CYP17A1, and CYP19A1 Polymorphism Studies: Candidate Susceptibility Genes for Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Infertility. *Genes (Basel)*. 2022; 13 (2): 302. DOI: 10.3390/genes13020302.
  14. 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.
  15. 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.
  16. Lazaros LA, Hatzis EG, Xita NV, Makrydimas GV, Kaponis AI, Takenaka A, et al. Aromatase (CYP19) gene variants influence ovarian response to standard gonadotrophin stimulation. *J Assist Reprod Genet*. 2012; 29 (2): 203–209. DOI: 10.1007/s10815-011-9673-y.
  17. Song D, Huang XL, Hong L, Yu JM, Zhang ZF, Zhang HQ, et al. Sequence variants in FSHR and CYP19A1 genes and the ovarian response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2019; 112 (4): 749–757. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.017.
  18. ILLUMINA. Infinium HTS Assay: Reference Guide. Document # 15045738 v04. [Электронный ресурс]. — November 2019. — Режим доступа: [https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry\\_documentation/infinium\\_assays/infinium-hts/infinium-hts-assay-reference-guide-15045738-04.pdf](https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/infinium_assays/infinium-hts/infinium-hts-assay-reference-guide-15045738-04.pdf) (дата обращения: 22.12.2025).
  19. Кублинский К. С., Новицкий В. В., Уразова О. И. Аллельный полиморфизм генов ферментов метаболизма эстрогенов при генитальном эндометриозе. *Патогенез*. 2015; 13 (3): 41–44.
  20. Alalawy AI, Sakran MI, Alzuaibr FM, Alotaibi MA, Elshazli RM. Unraveling the molecular significance of CYP1A2 (rs762551; c.-9-154 C>A) genetic variant on breast carcinoma susceptibility: Insights from case-control study and meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2024; 261: 155501. DOI: 10.1016/j.prp.2024.155501.
  21. Parisi F, Fenizia C, Introini A, Zavatta A, Scaccabarozzi C, Biasin M, et al. The pathophysiological role of estrogens in the initial stages of pregnancy: molecular mechanisms and clinical implications for pregnancy outcome from the periconceptual period to end of the first trimester. *Hum Reprod Update*. 2023; 29 (2): 699–720. DOI: 10.1093/humupd/dmad016.
  22. Bourdon M, Maignien C, Ouazana M, Kefelian F, Marcellin L, Patrat C, et al. Oestradiol and reproductive outcomes in ART: when too much of a good thing hurts. *Reprod Biomed Online*. 2025; 51 (6): 105131. DOI: 10.1016/j.rbmo.2025.105131.
  23. Ojosnegros S, Seriola A, Godeau AL, Veiga A. Embryo implantation in the laboratory: an update on current techniques. *Hum Reprod Update*. 2021; 27 (3): 501–530. DOI: 10.1093/humupd/dmaa054.
  24. Ma WG, Song H, Das SK, Paria BC, Dey SK. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100 (5): 2963–8. DOI: 10.1073/pnas.0530162100 (2003).
  25. Simon C, Domínguez F, Valbuena D, Pellicer A. The role of estrogen in uterine receptivity and blastocyst implantation. *Trends Endocrinol Metab*. 2003; 14 (5): 197–9. DOI: 10.1016/s1043-2760(03)00084-5.
  26. Muter J, Lynch VJ, McCoy RC, Brosens JJ. Human embryo implantation. *Development*. 2023; 150 (10): dev201507. DOI: 10.1242/dev.201507.
  27. Ezoe K, Daikoku T, Yabuuchi A, Murata N, Kawano H, Abe T, et al. Ovarian stimulation using human chorionic gonadotrophin impairs blastocyst implantation and decidualization by altering ovarian hormone levels and downstream signaling in mice. *Mol Hum Reprod*. 2014; 20 (11): 1101–16. DOI: 10.1093/molehr/gau065.

## References

1. Anvarova ShA, Shukurov FI, Tulametova ShA. Innovacionnye metody resheniya problemy zhenskogo besplodija, associirovannogo s jendokrinnymi narushenijami. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2024; 18(5): 706–19. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514.
2. Chervonnova NA, Jahina Aju, Baryshnikova EV, Jahin DI, Jamashkina EI. Funkcija jendokrinoj sistemy u zhenshin s besplodiem. *Medicinskij alfavit*. 2024; 19: 38–42. DOI: 10.33667/2078-5631-2024-19-38-42.
3. Ammar IMM, Abdou AM. Effect of Ubiquinol supplementation on ovulation induction in Clomiphene Citrate resistance. *Middle East Fertil Soc J*. 2021; 26 (22). DOI: 10.1186/s43043-021-00070-7.
4. Ganer Herman H, Mizrahi Y, Horowitz E, Weissman A, Sabban B, Gluck O, et al. Obstetric outcomes following ovarian hyperstimulation syndrome in IVF — a comparison with uncomplicated fresh and frozen transfer cycles. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22 (22): 573. DOI: 10.1186/s12884-022-04903-9.
5. Liu S, Mo M, Xiao S, Li L, Hu X, Hong L, et al. Pregnancy outcomes of women with polycystic ovary syndrome for the first in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study with 7678 patients. *Front Endocrinol*. 2020; 11. DOI: 10.3389/fendo.2020.575337.
6. Conforti A, Santi D, Allegra A, Mignini Renzini M, Marino A, Brigante C, 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; 22 (16). DOI: 10.3389/fendo.2025.1601803.
7. Xu Y, Zhang Z, Wang R, Xue S, Ying Q, Jin L. Roles of estrogen and its receptors in polycystic ovary syndrome. *Front Cell Dev Biol*. 2024; 19 (12). DOI: 10.3389/fcell.2024.1395331. PMID: 38961865; PMCID: PMC11219844.
8. Lysova AN, Hamoshina MB, Zarubina EG. Geneticheskie aspekty anovuljatornogo besplodija. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2025; 32 (1): 102–6. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-102-106.
9. Yang S, Wang L, Wu J, Liu T, Pei S, Zhou Q, et al. Recent Advances in Structure, Biofunction, Detection, and Disease Therapeutic Targeting of Cytochrome P450. *Chembiochem*. 2025; 26 (14): e202500278. DOI: 10.1002/cbic.202500278.
10. You Y, Huang J, Zhu X, Sheng H, Liu Y. Cytochrome P450 (CYP) 1 enzymes in acute lung injury: from molecular insights to therapeutic implications. *Redox Rep*. 2025; 30 (1): 2550807. DOI: 10.1080/13510002.2025.2550807.
11. Chagaj NB, Mkrumjan AM. Metabolizm jestrogenov, prizhiznennye narushenija processov metilirovanija i rak molochnoj zhelezy. *Pruby jendokrinologii*. 2019; 65 (3): 161–73.
12. Bai X, Xie J, Sun S, Zhang X, Jiang Y, Pang D. The associations of genetic polymorphisms in CYP1A2 and CYP3A4 with clinical outcomes of breast cancer patients in northern China. *Oncotarget*. 2017; 8 (24): 38367–38377. DOI: 10.18632/oncotarget.16359.
13. Heidarzadehpilehrood R, Pirhousharian M, Abdollahzadeh R, Binti Osman M, Sakinah M, Nordin N, et al. A Review on CYP11A1, CYP17A1, and CYP19A1 Polymorphism Studies: Candidate Susceptibility Genes for Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Infertility. *Genes (Basel)*. 2022; 13 (2): 302. DOI: 10.3390/genes13020302.

14. 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.
15. 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.
16. Lazaros LA, Hatzi EG, Xita NV, Makrydimas GV, Kaponis AI, Takenaka A, et al. Aromatase (CYP19) gene variants influence ovarian response to standard gonadotrophin stimulation. *J Assist Reprod Genet*. 2012; 29 (2): 203–209. DOI: 10.1007/s10815-011-9673-y.
17. Song D, Huang XL, Hong L, Yu JM, Zhang ZF, Zhang HQ, et al. Sequence variants in FSHR and CYP19A1 genes and the ovarian response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2019; 112 (4): 749–757. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.017.
18. ILLUMINA. Infinium HTS Assay: Reference Guide. Document # 15045738 v04. November 2019. Режим доступа: [https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry\\_documentation/infinium\\_assays/infinium-hts/infinium-hts-assay-reference-guide-15045738-04.pdf](https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/infinium_assays/infinium-hts/infinium-hts-assay-reference-guide-15045738-04.pdf) (дата обращения: 22.12.2025).
19. Kublinskij KS, Novickij VV, Urazova OI. Allel'nyj polimorfizm genov fermentov metabolizma jestrogenov pri genital'nom jendometrioze. *Patogenez*. 2015; 13 (3): 41–44.
20. Alalawy AI, Sakran MI, Alzuaibr FM, Alotaibi MA, Elshazli RM. Unraveling the molecular significance of CYP1A2 (rs762551; c.-9-154 C>A) genetic variant on breast carcinoma susceptibility: Insights from case-control study and meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2024; 261: 155501. DOI: 10.1016/j.prp.2024.155501.
21. Parisi F, Fenizia C, Introini A, Zavatta A, Scaccabarozzi C, Biasin M, et al. The pathophysiological role of estrogens in the initial stages of pregnancy: molecular mechanisms and clinical implications for pregnancy outcome from the periconceptual period to end of the first trimester. *Hum Reprod Update*. 2023; 29 (2): 699–720. DOI: 10.1093/humupd/dmad016.
22. Bourdon M, Maignien C, Ouazana M, Kefelian F, Marcellin L, Patrat C, et al. Oestradiol and reproductive outcomes in ART: when too much of a good thing hurts. *Reprod Biomed Online*. 2025; 51 (6): 105131. DOI: 10.1016/j.rbmo.2025.105131.
23. Ojosnegros S, Seriola A, Godeau AL, Veiga A. Embryo implantation in the laboratory: an update on current techniques. *Hum Reprod Update*. 2021; 27 (3): 501–530. DOI: 10.1093/humupd/dmaa054.
24. Ma WG, Song H, Das SK, Paria BC, Dey SK. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100 (5): 2963–8. DOI:10.1073/pnas.0530162100 (2003).
25. Simon C, Domínguez F, Valbuena D, Pellicer A. The role of estrogen in uterine receptivity and blastocyst implantation. *Trends Endocrinol Metab*. 2003; 14 (5): 197–9. DOI: 10.1016/s1043-2760(03)00084-5.
26. Muter J, Lynch VJ, McCoy RC, Brosens JJ. Human embryo implantation. *Development*. 2023; 150 (10): dev201507. DOI: 10.1242/dev.201507.
27. Ezoe K, Daikoku T, Yabuuchi A, Murata N, Kawano H, Abe T, et al. Ovarian stimulation using human chorionic gonadotrophin impairs blastocyst implantation and decidualization by altering ovarian hormone levels and downstream signaling in mice. *Mol Hum Reprod*. 2014; 20 (11): 1101–16. DOI:10.1093/molehr/gau065.