

# Актуальность разработки персонализированного подхода к стимуляции суперовуляции в программах экстракорпорального оплодотворения

Лапштаева А. В., Ерёмкина Т. Я., Сычёв И. В.

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск

**Резюме.** В последнее время приобретает всё большую популярность такой метод лечения бесплодия как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Однако приходится констатировать его низкую терапевтическую эффективность – лишь в 31,5 % случаев цикл ЭКО приводит к наступлению беременности, а в 22,8 % завершается родами, причём за последние годы данные показатели заметно не изменялись. Важнейшим направлением в борьбе с бесплодием является совершенствование программ ЭКО путём индивидуализированного подхода к выбору эффективного протокола контролируемой овариальной стимуляции для получения необходимого количества ооцитов и эмбрионов и снижения риска нежелательных побочных реакций. Предполагается, что вариабельность ответной реакции на введение экзогенных гонадотропинов может определять полиморфизм генов, кодирующих ферменты биотрансформации, в частности изоферментов цитохрома P450, играющих ключевую роль в метаболизме эстрогенов и лекарственных препаратов. В настоящем обзоре рассмотрены и систематизированы современные представления о системе цитохрома P450, роли его важнейших изоформ в метаболизме стероидных гормонов, обсуждено клиническое значение определения полиморфизма генов цитохрома P450 для прогнозирования реакции яичников на стимуляцию гонадотропинами в циклах ЭКО с целью повышения эффективности программы.

**Ключевые слова:** экстракорпоральное оплодотворение; стимуляция суперовуляции; цитохром P450; гонадотропины; эстрогены

## Для цитирования:

Лапштаева А.В., Ерёмкина Т.Я., Сычёв И.В. Актуальность разработки персонализированного подхода к стимуляции суперовуляции в программах экстракорпорального оплодотворения // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 1. – С. 17–24. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10037

## Relevance of creating a personalized approach to stimulation of superovulation in vitro fertilization programs

Lapshtaeva AV, Eremkina TJ, Sychev IV

National Research Mordovia State University, Saransk

**Abstract.** Recently in vitro fertilization (IVF) as a method of treatment of infertility gets the increasing popularity. However, it is necessary to state its low therapeutic effectiveness – only in 31.5 % of cases cycle IVF result in pregnancy, and in 22.8 % comes to the end with childbirth, and in recent years, these indicators considerably did not change. The major direction in fight against infertility is improvement of the IVF programs by the individualized approach to the choice of the effective protocol of controlled ovarian stimulation for obtaining necessary quantity of oocytes and embryos and reduction of risk of undesirable side reactions. It is supposed that the variability of response to introduction of exogenous gonadotrophins can define polymorphism of the genes coding biotransformation enzymes, in particular isoenzymes of P450 cytochrome, that have a key role in metabolism of estrogen and medicines. In the overview, we considered and systematized modern ideas of the system of P450 cytochrome, a role of its major isoforms in metabolism of steroid hormones, the clinical value of determination of polymorphism of genes of P450 cytochrome for forecasting of reaction of ovaries for stimulation by gonadotrophins in cycles IVF for increase in efficiency of the program discussed.

**Keywords:** in vitro fertilization; stimulation of superovulation; cytochrome P450; gonadotropins; estrogens

## For citations:

Lapshtaeva AV, Eremkina TJ, Sychev IV. Relevance of creating a personalized approach to stimulation of superovulation in vitro fertilization programs. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2019;1:17–24. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10037

## Введение

Бесплодный брак — одна из наиболее важных медицинских, социальных и экономических проблем XXI века. По данным Всемирной организации здравоохранения, в экономически развитых странах мира за последние десятилетия отмечается увеличение доли бесплодных супружеских пар до 25–30 % [1].

В Российской Федерации 7–8 млн женщин репродуктивного возраста, состоящих в браке, страдают бесплодием, что значительно снижает репродуктивный потенциал нации [2]. Низкая эффективность методов восстановления естественной фертильности женщин способствовала развитию методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В настоящее время для многих пар, ранее обречён-

ных на бездетность, методы ВРТ — единственное решение проблемы бесплодия, что подтверждается регистрируемым ежегодным ростом их использования во всём мире. Одним из наиболее популярных и достаточно эффективных методов избавления от бесплодия является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [3]. Однако, оценивая терапевтическую эффективность ЭКО, приходится констатировать, что более половины начатых циклов всё ещё являются нерезультативными: лишь в 31,5 % случаев цикл ЭКО приводит к наступлению беременности, а в 22,8 % завершается родами, без значительной динамики за последние годы [4, 5].

Основной задачей проведённого цикла ЭКО является получение достаточного числа ооцитов и эмбрионов хорошего качества, что является важнейшим фактором, определяющим вероятность рождения здорового ребенка. С этой целью необходимо медикаментозное воздействие на фолликулярный аппарат гонадотропными гормонами для формирования пула фолликулов и стимуляции развития фолликулярной когорты. Однако на практике в ряде случаев, получение большого количества качественного эмбриологического материала может становиться сомнительным в результате слабого ответа яичников на стимуляцию [6, 7]. Фармакологические эффекты различных комбинаций препаратов на процессы фолликулогенеза и оогенеза могут зависеть не только от выбранного протокола контролируемой овариальной стимуляции (КОС), но и от индивидуальных характеристик пациенток: образа жизни, наличия гинекологических заболеваний, клинических и генетических особенностей [8]. В других случаях, использование стандартных протоколов медикаментозной стимуляции может стать опасным для здоровья женщины, приводя к развитию большого числа осложнений [9–11]. Одним из наиболее грозных проявлений является синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) — ятрогенное состояние, в основе которого лежит гиперергический неконтролируемый ответ яичников на введение гонадотропинов в циклах стимуляции овуляции. Частота осложнения достигает 33 % при различных схемах стимуляции овуляции [12]. СГЯ характеризуется широким спектром клинических и лабораторных проявлений: увеличением размеров яичников до 15 см с формированием в них фолликулярных и лютеиновых кист на фоне выраженного отёка стромы, увеличением сосудистой проницаемости, приводящей к массивному выходу жидкости в «третье пространство» с развитием гиповолемии, гемоконцентрации, олигурии, гипопроteinемии, электролитного дисбаланса, повышения активности печёночных ферментов, формированием полисерозитов. В тяжёлых случаях развиваются анасарка, острая почечная недостаточность, тромбоз эмболические осложнения, респираторный дистресс-синдром взрослых. Результаты ряда исследований позволяет

предположить, что стимуляция суперовуляции сочетается с повышенным риском возникновения злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Так, было продемонстрировано влияние препаратов, используемых в протоколах ЭКО, на процесс опухолевой трансформации эндометрия: риск возникновения рака эндометрия возрос вдвое по сравнению с контрольной группой [13, 14].

В связи с этим важнейшим направлением в борьбе с бесплодием является совершенствование программ ВРТ путём индивидуализированного подхода к выбору эффективного протокола КОС для получения необходимого количества ооцитов и эмбрионов и снижения риска нежелательных побочных реакций. Персонализированный подход к фармакотерапии подразумевает «адаптацию терапевтического лечения к индивидуальным особенностям каждого пациента, чтобы выделить субпопуляции, отличающиеся по своей предрасположенности к определённому заболеванию или их ответу на конкретное лечение» [15]. На сегодняшний день, благодаря достижениям молекулярной медицины, прежде всего молекулярной генетики, появились инновационные технологии, благодаря которым персонализированная медицина становится реальностью, а внедрение её методологии в клиническую практику должно стать одним из направлений модернизации системы здравоохранения в целом [16]. Одним из разделов персонализированной предиктивной медицины является фармакогенетика, изучающая влияние носительства определённых генетических маркеров у пациента на эффективность и безопасность применения лекарственных средств, что позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ и определить тактику ведения пациента [17].

Активность системы биотрансформации является главным лимитирующим фактором, определяющим фармакокинетику лекарственных средств [18]. В настоящее время не вызывает сомнений влияние генетических особенностей человека на её активность и, следовательно, на фармакологический ответ пациента, что способствует развитию персонализированного подхода к фармакотерапии.

Предполагается, что вариабельность ответной реакции на введение экзогенных гонадотропинов может определять полиморфизм генов, кодирующих ферменты биотрансформации, в частности изоферментов цитохрома P450, играющих ключевую роль в метаболизме эстрогенов и лекарственных препаратов. Несмотря на актуальность проблемы и значительное количество исследований в области репродукции, данный вопрос остаётся одним из самых не изученных.

В настоящем обзоре рассмотрены и систематизированы современные представления о системе цитохрома P450, роли его важнейших изоформ в метаболизме стероидных гормонов, обсуждено клиническое значение определения полиморфизма

генов цитохрома P450 для прогнозирования реакции яичников на стимуляцию гонадотропинами в циклах ЭКО с целью повышения эффективности программы.

### Фармакокинетические особенности препаратов при стимуляции суперовуляции

Развитие и становление подходов к обеспечению рациональных способов достижения суперовуляции привело к тому, что в настоящее время для стимуляции суперовуляции препаратами выбора являются гонадотропины [19, 20].

В настоящее время созданы и получили широкое распространение рекомбинантные препараты фолликулостимулирующего гормона (рФСГ). В результате влияния ФСГ под действием фермента ароматазы в клетках гранулёзного слоя растущего фолликула запускается синтез эстрогенов [21]. Образование фолликулов величиной 10 мм и более сопровождается появлением на клетках гранулёзы рецепторов к лютеинизирующему гормону (ЛГ). В связи с этим, под воздействием ФСГ и ЛГ увеличивается синтез эстрадиола, значительный уровень которого в естественном цикле вызывает по механизму отрицательной обратной связи снижение секреции ФСГ: фолликулы, не достигшие 10 мм, подвергаются атрезии. Поэтому важное значение при приёме препаратов гонадотропных гормонов имеет «теория окна», согласно которой «для инициации роста антральных фолликулов уровень ФСГ должен превысить пороговое значение», в связи с чем созревание множественного числа фолликулов и суперовуляция становится реальным.

Образование значительно большего количества фолликулов по сравнению с естественным циклом сопровождается повышением уровня продуцируемого эстрадиола, значительно превышающим физиологический уровень, что ведёт к преждевременному «паразитарному» пику ЛГ, грозящему возникновением преждевременной овуляции, снижая качество яйцеклеток, либо их потерей для «забора», либо преждевременной лютеинизацией. В связи с этим необходима десенситизация гонадотрофов аденогипофиза с помощью препаратов агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГтРГ) или антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ан-ГтРГ) [20]. Результаты метаанализов, проведённых на большом числе клинических исследований, показывают, что в зависимости от функционального состояния пациентов и их репродуктивной системы, а также от риска развития побочных эффектов, могут быть использованы как агонисты, так и антагонисты ГтРГ [22, 23]. Обобщая большое число исследований можно прийти к заключению, что а-ГтРГ обычно применяются у женщин с индексом массы тела менее 25 кг/м<sup>2</sup> [24], у женщин с ослабленным ответом на гонадотропины [22, 25], а также в качестве конечного триггера для минимизации развития синдрома гиперстимуляции

яичников [26]. В то же время ан-ГтРГ чаще используют при необходимости сократить продолжительность контролируемой индукции овуляции и снизить затраты на проведение этой процедуры. Они более приемлемы для достижения мягкой стимуляции, которая показана для женщин с сильно выраженным ответом на гонадотропины [22] и у пациентов с синдромом поликистозных яичников [27].

Ан-ГтРГ конкурентно блокируют рецепторы ГтРГ в гипофизе, образуя прочную связь с рецептором, при этом отсутствует стимулирующий эффект (англ. flare up). Отмена препарата приводит к быстрому и прогнозируемому восстановлению функции гонадотрофов гипофиза. При сравнении с а-ГтРГ отмечается более высокая эффективность подавления «паразитарного» пика ЛГ, меньшая потребность в экзогенном ФСГ [28].

Для повышения эффективности ФСГ и обеспечения овуляции используются так называемые триггеры овуляции – рекомбинантный ЛГ или хорионический гонадотропин (ХГЧ). Результаты целого ряда исследований демонстрируют более высокую эффективность ХГЧ по сравнению с ЛГ в циклах ЭКО, что обусловлено более высокой активностью в отношении индукции овуляции и особенностями фармакокинетики ХГЧ [29], которые заключаются в более прочной связи с рецептором ЛГ/ХГЧ и более высокой ЛГ-подобной активностью по сравнению с ЛГ [30].

В ряде исследований доказано, что в тех циклах, где применялся только рФСГ, отмечался удовлетворительный рост фолликулов, но при этом отмечалось недостаточное увеличение концентрации эстрогенов и, как следствие, довольно слабое развитие эндометрия, остановившееся на стадии базального роста, что связано с отсутствием стимулирующего влияния ЛГ на клетки теки и недостаточной продукцией андрогенов, являющихся исходным продуктом синтеза эстрогенов на определённом этапе фолликулогенеза [31].

На сегодняшний день известны различные протоколы КОС и их модификации, применение которых ведёт к значительным функциональным изменениям яичников. Как непосредственное воздействие экзогенных гонадотропинов на гранулёзные клетки, так и изменение внутрияичниковой секреции стероидных гормонов путём воздействия на клетки теки, могут оказывать отрицательное воздействие на качество ооцитов, что в будущем будет оказывать неизбежное влияние на эффективность программ ВРТ [32].

### Роль цитохрома P450 в метаболизме эстрогенов

Семейство ферментов цитохрома P450 (CYP's) является основной системой ферментов печени, способных катализировать окислительную биотрансформацию большинства ксенобиотиков и эндогенных соединений, в том числе стероидных гормонов [33]. Ферменты цитохрома P450 играют важную роль в



окислении эстрогенов: катализируют их метаболизм с образованием промежуточных продуктов [34]. Под действием *CYP1A2* путём окисления эстрадиола или эстрона образуются 2-гидроксиэстрогены, обладающие невыраженным эстрогенным действием (~48 % активности эстрадиола). Данные соединения являются наиболее благоприятными для женщины в период менопаузы, так как не оказывают влияния на пролиферацию клеток [35].

Ключевую роль в биосинтезе эстрогенов играют следующие изоферменты цитохрома P450: *CYP11A*, *CYP17A*, *CYP19A1*. Если метаболизм эстрогенов протекает при участии *CYP3A4*, образуется 16-гидроксиэстрадиол (эстриол) или 16-гидроксиэстрон, который обладает активностью, в 8 раз превышающей активность эстрадиола, поэтому его накопление вызывает состояние гиперэстрогемии при нормальном уровне эстрадиола в крови. Эти метаболиты вызывают пролиферацию клеток тканей-мишеней, что способствует развитию доброкачественных новообразований, таких как миома, мастопатия и другие [36].

При метаболизме эстрогенов с помощью *CYP1B1*, образуются 4-гидроэстрогены. Несмотря на их небольшую активность (~79 % активности эстрадиола), они способны вызвать повреждение ДНК клетки и привести к ее злокачественному перерождению. По данным ряда авторов, 4-гидроэстрогены инициируют процессы раковой трансформации ткани молочной железы и могут являться предиктором развития рака молочной железы [37–39]. Во второй стадии биотрансформации происходит превращение метаболитов в семиквиноны, обладающие генотоксическим действием, или безвредные для организма женщины соединения.

Основной фермент — ароматаза — осуществляет конверсию андростендиона [20] и тестостерона в эстрон (E1) и эстрадиол (E2), благодаря процессу, называемому ароматизацией [40–42]. Фермент кодируется геном *CYP19A1*, состоящим из девяти кодирующих экзонов (II–X) и 5'-нетранслируемой области и расположен в коротком плече 15-й хромосомы 15q21.1 [43]. Генетические изменения в этом локусе могут изменить активность ароматазы и таким образом повлиять на продукцию стероидных гормонов яичниками. Данный фермент состоит из двух компонентов: ароматазы цитохрома P450 и флавопротеина никотинамидадениннуклеотидфосфата в восстановленной форме (НАДФ-Н) цитохром P450 редуктазы, принадлежащих к суперсемейству генов P450.

На активность цитохромов P450 оказывает влияние множество факторов, отвечающих за формирование индивидуальных особенностей работы ферментов: курение, употребление алкоголя, стресс, характер питания, различные сопутствующие заболевания. Среди генетических факторов, которые приводят к высокой восприимчивости к нарушению метаболизма, необходимо выделить полиморфизм генов изоферментов системы цитохрома P450 [44]. В популяции

доля изменённых генов может достигать 10–30 %.

В результате полиморфизма системы цитохрома P450 пациентка может обладать как повышенной, так и пониженной ферментативной активностью, и как следствие, разным ответом на стимуляцию суперовуляции в протоколах ЭКО.

### Влияние генетического полиморфизма цитохрома P450 на эффективность ЭКО

Несмотря на актуальность вопроса, на сегодняшний день изучено ограниченное количество полиморфизмов цитохрома P450. Наибольшее количество исследований посвящено изучению ароматазы: описано более 1 000 полиморфизмов гена *CYP19A*. Наиболее изученным является тетра-нуклеотидный повтор (TTTA)<sub>n</sub> в интроне 4 гена *CYP19*, принимающего участие в регуляции процесса синтеза стероидных гормонов. По данным ряда исследований, выявлена зависимость активности ароматазы от числа повторов (TTTA): более высокий уровень эстрогенов отмечался в крови женщин — носителей аллеля (TTTA)<sub>13</sub>. Отмечается взаимосвязь носительства большого количества повторов аллеля (TTTA)<sub>n</sub> гена *CYP19* и повышенной активности ароматазы: у носителей генотипов (TTTA)<sub>11</sub>/(TTTA)<sub>11</sub> и (TTTA)<sub>11</sub>/(TTTA)<sub>12</sub> чаще наблюдался рак эндометрия, ассоциированный с гиперэстрогемией [45], так же как наличие *CYP19* (TTTA)<sub>11</sub> аллеля у всех членов семьи с синдромом избытка ароматазы [46].

В то же время малое количество повторов (TTTA)<sub>n</sub> гена *CYP19* ассоциируется с увеличением уровня андрогенов и уменьшением эстрогенов в крови [47]. Были обследованы женщины с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), гомозиготные по коротким аллелям: они имели повышенный уровень тестостерона, а также более высокое соотношение как тестостерона/Э2, так и ЛГ/ФСГ по сравнению с женщинами, гомозиготными по длинным аллелям [10]. Вероятно, это связано со сниженной ароматазной активностью у носителей коротких аллелей.

При анализе каждого аллеля *CYP19* (TTTA)<sub>n</sub> отмечается достоверная связь *CYP19* (TTTA)<sub>7</sub> аллеля с более низкой концентрацией эстрона и эстрадиола [48]. У женщин с короткими *CYP19* (TTTA)<sub>n</sub> аллелями и, в основном с *CYP19* (TTTA)<sub>7</sub> аллелем, наблюдается более высокий уровень сывороточного ФСГ на третий день менструального цикла, что указывает на потенциальную причастность его полиморфизма к регуляции уровня ФСГ в сыворотке крови. Таким образом, учитывая отрицательное влияние коротких *CYP19* (TTTA)<sub>n</sub> аллелей на активность ароматазы, учёные объясняют высокий сывороточный уровень ФСГ низкой ароматазной активностью яичников [49]. Данный вывод согласуется с результатами предыдущих исследований, изучающих женщин с дефицитом ароматазы, страдающих бесплодием. Так, при

наличии мутации в гене *CYP19*, ассоциированной со снижением ферментативной активности ароматазы, у пациенток отмечалось значительное повышение концентрации ФСГ и андрогенов в сыворотке крови, а также низкий до неопределимого уровень эстрогена и эстрадиола [50]. ФСГ был подавлен после заместительной терапии эстрогенами, что подтверждает необходимость ароматизации андрогенов в эстрогены для нормального уровня сывороточного гонадотропина. Значимость ароматазной активности в регуляции уровня ФСГ также была подтверждена в ходе эксперимента с использованием ингибиторов ароматазы, во время которого под действием препаратов отмечалось повышение уровня эндогенного гонадотропина путём блокирования синтеза эстрогенов [51].

Изучена взаимосвязь *CYP19* (TTTA)<sub>n</sub> аллелей с эффективностью контролируемой овариальной стимуляции у женщин в протоколах ЭКО. У пациенток, гомозиготных по коротким *CYP19* (TTTA)<sub>n</sub> аллелям, включая носителей *CYP19* (TTTA)<sub>7</sub> аллеля, отмечалось меньшее количество фолликулов, по сравнению с женщинами с другими *CYP19*-генотипами, что проявлялось более «слабым» ответом на КОС [49]. По данным ряда авторов, наличие малого числа повторов (TTTA)<sub>n</sub> в гене *CYP19*, в частности del-(TTTA)<sub>7</sub>, ассоциировано с меньшими размерами яичников, уменьшенным числом антральных фолликулов на 3–5-й день менструального цикла, то есть уменьшением овариальной чувствительности к ФСГ в протоколах стимуляции яичников, что потребовало увеличения дозы гонадотропинов во время КОС для достижения показателей ответа на проводимую терапию, сопоставимых с носителями длинных *CYP19* (TTTA)<sub>n</sub> аллелей [50, 52].

Интересно, что у пациенток с СПКЯ в протоколах ЭКО наличие аллеля *CYP19* (TTTA)<sub>7</sub>, свидетельствующее о снижении ароматазной активности, связано с более низким уровнем эстрадиола, сниженным количеством больших фолликулов и ооцитов, но с более высокими показателями беременности по сравнению с носителями других аллелей [49].

В научной литературе также отмечена взаимосвязь генотипа TC *rs2470152* *CYP19A1* с гипоактивностью ароматазы, повышенным уровнем тестостерона в сыворотке крови и высокой частотой встречаемости у женщин-носителей данных генотипов СПКЯ [53]. Аллель TT SNP *rs936306* связан с повышенной активностью ароматазы, снижением уровней тестостерона и более распространён среди афроамериканских женщин по сравнению с представительницами европеоидной расы [54]. Таким образом, данный полиморфизм может быть ещё одним фактором, способствующим этническому неравенству в показателях фертильности женщин и результатах ЭКО [55].

На примере женщин с раком яичников был изучен полиморфизм гена *CYP19*, представляющий собой нуклеотидную замену C→T в 264 кодоне, что

оказывает влияние на термостабильность белка и сопровождается увеличением активности фермента [5]. Выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости аллеля T и гетерозиготного генотипа C/T по сравнению с группой контроля. Следовательно, в развитии рака яичников большую роль играет повышенное содержание эстрогенов в тканях-мишенях, причиной которой может быть генетически детерминированное усиление активности ароматазы [57].

Также в литературе имеются данные относительно полиморфизма гена фермента 17- $\alpha$ -гидроксилазы *CYP17A*, локализованного на 10 хромосоме и характеризующегося заменой нуклеотидной последовательности в промоторной области: вместо тимина синтезируется цитозин. Анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов позволяет выделить при этом два аллеля — A1 и A2. Предполагают, что аллель A2 обладает усиленной скоростью транскрипции, следовательно, у его носителей наблюдается повышение активности фермента и, соответственно, образования стероидов. По данным исследователей, частота встречаемости в популяции условно неблагоприятного генотипа A2/A2 составляет около 15 % и мало варьирует у представительниц различных этнических групп [58–60]. Наиболее распространён гетерозиготный тип (A1/A2): частота его носительства в популяции несколько превосходит 50 %. Следует отметить, что сочетание генотипов A1/A2 и A2/A2 особенно часто встречается у больных с вовлечением в процесс регионарных лимфатических узлов, при этом риск развития IV стадии рака молочной железы достоверно повышается в 2,5 раза [58, 61]. В то же время при обследовании здоровых женщин репродуктивного возраста выяснилось, что носители генотипа A2/A2 имеют достоверно более высокую концентрацию эстрадиола [58], что, возможно, является следствием повышения ферментативной активности в результате полиморфизма *CYP17*.

Сложная мутация в гене *CYP17A1* (p.W406R/P428L), связанная с дефицитом 17 $\alpha$ -гидроксилазы, ведёт к развитию врождённой гиперплазии надпочечников, характеризующейся первичной аменореей, неполным половым созреванием, бесплодием, низким уровнем эстрадиола в сыворотке и повышенным уровнем прогестерона. Описан уникальный клинический случай успешной беременности и родов у больной врождённой гиперплазией надпочечников в результате ЭКО. Вследствие недостаточного развития эндометрия, связанного с преждевременным повышением уровня прогестерона в сыворотке во время овариальной стимуляции, потребовалась криоконсервация эмбрионов и использование а-ГнРГ и дексаметазона для снижения синтеза прогестерона в яичниках и надпочечниках. После достижения целевого уровня гормона в сыворотке <1 нг/мл и подготовки эндометрия эстрадиолом валератом произведён перенос эмбрионов в полость матки, ведущий

к развитию одноплодной беременности и родам в 30 недель 4 дня [62].

Масштабное исследование было проведено Институтом репродуктивного здоровья *Ideia Fétil*, в ходе которого проводилась оценка влияния генотипов гена *CYP17A1* и *CYP19A1* на уровень эстрадиола в фолликулярной жидкости и сыворотке крови, а также количество и степень созревания ооцитов. Оказалось, что пациентки с вариантом гомозиготного генотипа *AA CYP19A1 (rs10046)* имели повышенные концентрации эстрадиола в сыворотке крови по сравнению с пациентами с другими генотипами ( $p = 0,005$ ), но в фолликулярной жидкости подобной взаимосвязи не выявлено. Следует также отметить, что данный полиморфизм гена *CYP19A1* не влиял ни на количество извлечённых ооцитов, ни на качество их созревания [63].

Был проведён ряд исследований с целью изучения полиморфизма гена *CYP11A1*, расположенного на длинном плече 15-й хромосомы (участок 15q24), кодирующего фермент, отщепляющий боковую цепь и лимитирующего скорость реакции образования прегненолона из холестерина в яичниках и надпочечниках [64, 65]. Известно, что если в процессе развития мышей происходит самопроизвольное удаление гена цитохрома P450<sub>ssc</sub>, или каким-то образом он повреждается [66], или мутирует [67], то результатом этого является потеря всего синтеза стероидных гормонов [68].

Повышенная активность данного гена была отмечена при наличии определённых нуклеотидных последовательностей в промоторной области. Одним из значимых вариантов полиморфизма гена *CYP11A* является разное число пентануклеотидных повторов (TTTТА)<sub>n</sub>, начиная с позиции 528. В общей популяции наиболее часто встречаются варианты 216R, 226R, 236R и 241R. Есть данные, что при наличии всех полиморфных вариантов, кроме 216R, наблюдается гиперандрогенемия и повышение риска развития синдрома поликистозных яичников у женщин [69, 70].

В литературе также приводятся указания на то, что однонуклеотидная замена цитозина на аденин в позиции 734 гена *CYP1A2* вызывает снижение активности данного фермента, что может привести к замедлению скорости окисления эстрогенов и вызывать состояние гиперэстрогемии, которая, в свою очередь, является фактором риска гормонозависимых заболеваний [54].

Изучена роль *CYP2D6* в метаболизме кломифена цитрата у пациенток с бесплодием. Пациентки с низким ответом и женщины, абсолютно не отвечающие на лечение, имели достоверно более низкий уровень кломифена в сыворотке крови и тенденцию к снижению концентрации активных метаболитов по сравнению с пациентками, имевшими положительную динамику. Кроме того, уровень антимюллерова гормона (АМГ) был значительно выше в группе, не отвечающей на лечение, из которых 90 % были пациентки с СПКЯ [71]. Это ведёт к значительному снижению чувствительности фолликулов яичника к циркулирующему ФСГ, что ставит под угрозу эффективность овариальной стимуляции. По данным предыдущих исследований, женщины с СПКЯ и высоким уровнем АМГ более устойчивы к кломифену цитрату, вследствие чего может потребоваться использование более высокой начальной дозы [72, 73]. Тем не менее, данные результаты не доказывают влияния полиморфизма *CYP2D6* ни на лекарственную реакцию, ни на концентрацию кломифена цитрата в сыворотке крови. Для уточнения роли генотипов *CYP2D6* в прогнозировании фармакологического ответа на кломифена цитрат у пациенток с бесплодием, необходимо проведение более масштабных исследований.

### Заключение

Таким образом, можно сделать вывод о необходимости дальнейшего углублённого изучения роли фармакогенетических подходов в прогнозировании индивидуальной фармакокинетики и профиля эффективности и безопасности лекарственных препаратов используемых в протоколах КОС.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лаштаева Анна Васильевна**  
Автор, ответственный за переписку  
e-mail: av\_lapshtaeva@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0003-4828-2476

к. м. н., старший преподаватель кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск

**Ерёмкина Татьяна Яковлевна**  
ORCID ID: 0000-0003-2112-7919  
студентка медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск

**Lapshtaeva Anna**  
Corresponding author  
e-mail: av\_lapshtaeva@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0003-4828-2476

MD, PhD, lecturer of department of immunology, microbiology and virology of National Research Mordovia State University, Saransk

**Eremkina Tatyana**  
ORCID ID: 0000-0003-2112-7919  
student of medical institute of National Research Mordovia State University, Saransk



**Сычёв Иван Витальевич**

ORCID ID: 0000-0003-0227-2651

аспирант кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск

**Sychev Ivan**

ORCID ID: 0000-0003-0227-2651

graduate student of department of faculty therapy with courses of physiotherapy, physiotherapy of National Research Mordovia State University, Saransk

**Литература / References**

1. Harlow SD, Campbell OM. Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: a systematic review. *BJOG*. 2004;111(1):6-16. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2004.00012.x

2. Абашидзе А.А., Аракелян В.Ф. Трубно-перитонеальное бесплодие и лапароскопия. Актуальность проблемы // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2016. – Т. 10. – № 2. – С. 77–79. [Abashidze AA, Arakelyan VF. Tubo-peritoneal infertility and laparoscopy. Relevance of the problem. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2016;10(2):77–79. (In Russ).] DOI:10.17749/2313-7347.2016.10.2.077-079

3. Русанова Н.Е. Вспомогательные репродуктивные технологии в России: история, проблемы, демографические перспективы // *Журнал исследований социальной политики*. – 2013. – Т. 11. – № 1. – С. 69–87. [Rusanova NE. Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii v Rossii: istoriya, problema, demograficheskie perspektivy. *Zhurnal issledovaniy sotsial'noi politiki*. 2013;11(1):69–87. (In Russ).]

4. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2014 год // *Проблемы репродукции*. – 2016. – Т. 22. – №5. – С. 10–21. [Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. Registr tsentrov VRT v Rossii. Otchet za 2014 god. *Problemy reproduksii*. 2016;22(5):10–21. (In Russ).]

5. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2015 год // *Проблемы репродукции*. – 2017. – Т. 23. – № 5. – С. 8–22. [Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. Registr tsentrov VRT v Rossii. Otchet za 2015 god. *Problemy reproduksii*. 2017;23(5):8–22. (In Russ).]

6. Loutradis D, Vomvolaki E, Drakakis P. Poor responder protocols for in-vitro fertilization: options and results. *Current opinion in gynecology and obstetrics*. 2008;20(4):374–378. DOI:10.1097/gco.0b013e328305b9b8

7. Venetis C, Kolibianakis E, Tarlatzis T, Tarlatzis B. Evidence-based management of poor ovarian response. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1205(1):199–206. DOI:10.1111/j.1749-6632.2010.05665.x

8. Андреева М.Г. Оптимизация исходов программы вспомогательных репродуктивных технологий на основании персонализированного назначения протоколов стимуляции суперовуляции: Дис. ... канд. мед. наук. – М.: 2006. [Andreeva MG. Optimizatsiya iskhodov programmy vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii na osnovanii personalizirovannogo naznacheniya protokolov stimulyatsii superovulyatsii [dissertation] Moscow: 2006. (In Russ).] Доступно по: file:///C:/Users/acer/Downloads/AndreevaMG\_diss.pdf Ссылка активна на 01.12.2019.

9. Chan W. The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2009;21(3):207–218. DOI:10.1097/gco.0b013e328329c2b8

10. Lazaros L, Xita N, Hatzi E, et al. CYP19gene variants affect the assisted reproduction outcome of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinol*. 2013;29(5):478–482. DOI:10.3109/09513590.2013.774359

11. Man BL, Hui AC. Cerebral venous thrombosis secondary to ovarian hyperstimulation syndrome. *Hong Kong Med. J*. 2011;17(2):155–156.

12. Jing Z, Yanping L. Middle cerebral artery thrombosis after IVF and ovarian hyperstimulation: a case report. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2435.e13-2435.e15. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.04.002

13. Karimi Zarchi M, Rouhi M, Abdolahi AH, Hekmatimoghaddam S. The effect of assisted reproductive technologies on gynecological cancer: report of our experiences and literature review. *International Journal of Biomedical Science*. 2013;9(3):129–134.

14. Von Horn K, Depenbusch M, Schultze-Mosgau A, Griesinger G. Krebsrisiko nach ovarieller Stimulation. *Gynäkologische Endokrinologie*. 2014;12(3):162–166. DOI:10.1007/s10304-013-0626-7

15. Дедов И.И., Тюльпакова А.Н., Чехонин В.П. и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2012. – Т. 67. – № 12. – С. 4-12. [Dedov II, Tyul'pakov AN, Chekhonin VP, et al. Personalized medicine: State-of-the-art and prospects. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(12):4–12. (In Russ).]

16. Карабекова Б.А. Персонализированная медицина. Путь к эффективной и безопасной фармакотерапии // *Наука, техника и образование*. – 2018. – Т. 3. – № 44. – С. 66–68. [Karabekova BA. Personalized medicine. The path to effective and safe pharmacotherapy. *Nauka, tekhnika i obrazovanie*. 2018;3(44):66–68. (In Russ).]

17. Кукес В.Г., Сычёв Д.А., Аль-Ахмад Фейсал, Дмитриев В.А. Влияние индивидуальных особенностей пациентов на риск развития нежелательных лекарственных реакций // *Вестник Росздрава*. – 2011. – № 6. – С. 59–63. [Kukes VG, Sychev DA, Al'-Akhmad Feisal, Dmitriev VA. Computer-based inventory control of medicines at public pharmacies. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2011;6:59–63. (In Russ).]

18. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике // *Биомедицина*. – 2007. – № 1. – С. 29–47. [Kukes VG, Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignat'ev IV. Farmakogenetika sistemy biotransformatsii i transporterov lekarstvennykh sredstv: ot teorii k praktike. *Biomeditsina*. 2007;1:29–47. (In Russ).]

19. Шпаков А.О. Гонадотропины – от теории к клинической практике. – Санкт-Петербург: ПОЛИТЕХ-ПРЕСС; 2018. [Shpakov AO. Gonadotropiny – ot teorii k klinicheskoi praktike. Sankt-Peterburg: POLITEKh-PRESS; 2018. (In Russ).]

20. Башмакова Н.В., Мазуров Д.О., Чермянинова О.В., Кожекина Ю.Н. Эффективность и безопасность препаратов фоллитропина альфа в циклах экстракорпорального оплодотворения // *Доктор.Ру*. – 2015. – Т. 11. – № 112. – С. 17–21. [Bashmakova NV, Mazurov DO, Chernyaninova OV, Kozhekina YuN. Efficacy and Safety of Follitropin Preparations in In-Vitro-Fertilization Cycles. *Doktor.Ru*. 2015;11(112):17–21. (In Russ).]

21. Бекетова А.Н., Краснополяская К.В., Назаренко Т.А., Кабанова Д.И. Мочевые и рекомбинантные гонадотропины в программах ЭКО (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. – 2014. – Т. 20. – № 3. – С. 45–52. [Beketova AN, Krasnopol'skaya KV, Nazarenko TA, Kabanova DI. Urinary and recombinant gonadotropins in IVF (a review). *Problemy reproduksii*. 2014;20(3):45–52. (In Russ).]

22. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 29(4):CD001750. DOI:10.1002/14651858.cd001750.pub4

23. Orvieto R, Patrizio P. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: an ongoing debate. *Reprod Biomed Online*. 2013;26(1):4–8. DOI:10.1016/j.rbmo.2012.11.001

24. Rabinson J, Meltzer S, Zohav E, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: the influence of body mass index on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 2008;89(2):472–474. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.03.007

25. Berkanoglu M, Ozgur K. What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders? *Fertil Steril*. 2010;94(2):662–665. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.03.027

26. Alama P, Bellver J, Vidal C, Giles J. GnRH Analogues in the Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2013;11(2):107–116. DOI:10.5812/ijem.5034

27. Gianaroli L, Racowsky C, Geraedts J, et al. Best practices of ASRM and ESHRE: a journey through reproductive medicine. *Human Reproduction*. 2012;27(12):3365–3379. DOI:10.1093/humrep/des338

28. Homburg R, Insler V. Ovulation induction in perspective. *Hum Reprod Update*. 2002;8(5):449–462. DOI:10.1093/humupd/8.5.449

29. Cole L. The hCG assay or pregnancy test. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(4):617–630. DOI:10.1515/cclm.2011.808

30. Casarini L, Pignatti E, Simoni M. Effects of polymorphisms in gonadotropin and gonadotropin receptor genes on reproductive function. *Rev Endocrinol Disord*. 2011;12(4):303–321. DOI:10.1007/s11154-011-9192-2

31. Краснополяская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. – М: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Krasnopol'skaya KV, Nazarenko TA. Klinicheskie aspekty lecheniya besplodiya v brake. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ).]

32. Siristatidis CS, Gibreel A, Basios G, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9(11): D006919. DOI:10.1002/14651858.cd006919.pub4

33. Guengerich FP. Human cytochrome P450 enzymes. In: Paul R. Ortiz de Montellano editors. *Cytochrome P450: Structure, Mechanism, and Biochemistry*. Kluwer Academic: Plenum Press; 2005. p. 377–531.
34. Черняк Ю.А., Колесников С.И., Черняк Е.В. Цитохром P450: основные представления, методы исследования, значение для практической медицины. – 2-е издание, исправленное. – Иркутск: Издательство ИГУ; 2014. [Chernyak YuA, Kolesnikov SI, Chernyak EV. *Tsitokhrom R450: osnovnye predstavleniya, metody issledovaniya, znachenie dlya prakticheskoi meditsiny*. – 2-e izdanie, ispravlennoe. – Irkutsk: Izdatel'stvo IGU; 2014. (In Russ).]
35. Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф., Зотова О.А., Хвостова Е.П. Полиморфизм генов метаболизма эстрогенов у женщин с аденомиозом // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2012. – Т. 61. – № 6. – С. 18–24. [Artyukov NV, Gulyaeva LF, Zotova OA, Khvostova EP. The role of polymorphisms genes of detoxification of xenobiotics in the development of endometriosis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2012;61(6):18–24. (In Russ).]
36. Ступко Е.Е., Шенин В.А., Колесникова Л.И., и др. Роль полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков в развитии миомы матки и эндометриоза // *Сибирский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 104. – № 5. – С. 5–8. [Stupko EE, Shenin VA, Kolesnikova LI, et al. The role of polymorphisms genes of detoxification of xenobiotics in the development of endometriosis and hysteriomyoma in women. *Siberian Medical Journal*. 2011;104(5):5–8. (In Russ).]
37. Levy G, Lucidi RS. Thrombophilia and ovarian hyperstimulation syndrome: a case report. *Hawaii medical journal*. 2011;70(5):97–98.
38. Liehr JG, Ricci MJ. 4-Hydroxylation of estrogens as marker of human mammary tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(8):3294–3296. DOI:10.1073/pnas.93.8.3294
39. Rogan EG, Badawi AF, Devanesan PD, et al. Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: potential biomarkers of susceptibility to cancer. *Carcinogenesis*. 2003;24(4):697–702. DOI:10.1093/carcin/bgg004
40. Chang TK, Chen J, Yang G, Yeung EY. Inhibition of procarcinogen-bioactivating human CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1 enzymes by melatonin. *J Pineal Res*. 2010;48(1):55–64. DOI:10.1111/j.1600-079x.2009.00724.x
41. Fitzpatrick SL, Richards JS. Regulation of cytochrome P450 aromatase messenger ribonucleic acid and activity by steroids and gonadotropins in rat granulosa cells. *Endocrinology*. 1991;129(3):1452–1462. DOI:10.1210/endo-129-3-1452
42. Sergentanis TN, Economopoulos KP. Four polymorphisms in cytochrome P4501A1 (CYP1A1) gene and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat*. 2010; 122(2):459–469. DOI:10.1007/s10549-009-0694-5
43. Kamat A, Hinshelwood MM, Murry BA, Mendelson CR. Mechanisms in tissue-specific regulation of estrogen biosynthesis in humans. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(3):122–128. DOI:10.1016/s1043-2760(02)00567-2
44. El-Shennawy GA, Elbially AA, Isamil AE, El Behery MM. Is genetic polymorphism of Er-, CYP1A1, and CYP1B1 a risk factor for uterine leiomyoma? *Arch. Gynecol. Obstet*. 2011;283(6):1313–1318. DOI:10.1007/s00404-010-1550-x
45. Bernstein LM, Imanyitov EN, Kovalevskij AJ, et al. CYP17 and CYP19 genetic polymorphisms in endometrial cancer: association with intratumoral aromatase activity. *Cancer Lett*. 2004;207(2):191–196. DOI:10.1016/j.canlet.2004.01.001
46. Stratakis CA, 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 Metab*. 1998;83(4):1348–1357. DOI:10.1210/jc.83.4.1348
47. Xita N, Lazaros L, Georgiou I, Tsatsoulis A. CYP19 gene: a genetic modifier of polycystic ovary syndrome phenotype. *Fertil Steril*. 2010;94(1):250–254. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.01.147
48. Haiman CA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. A tetranucleotide repeat polymorphism in CYP19 and breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2000;87(2):204–210. DOI:10.1002/1097-0215(20000715)87:2<204::aid-ijc8>3.3.co;2-v
49. Lazaros LA, Hatzi EG, Xita NV, 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
50. 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(5):651–657. DOI:10.1016/s1472-6483(10)60009-0
51. Bedaiwy MA, Mousa NA, Efsandiari N, et al. Follicular phase dynamics with combined aromatase inhibitor and follicle stimulating hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):825–833. DOI:10.1210/jc.2006-1673
52. Baghaei F, Rosmond R, Westberg L, et al. The CYP19 gene and associations with androgens and abdominal obesity in premenopausal women. *Obes Res Clin Pract*. 2003;11(4):578–585. DOI:10.1038/oby.2003.81
53. Zhang XL, Zhang CW, Xu P, et al. SNP rs2470152 in CYP19 is correlated to aromatase activity in Chinese polycystic ovary syndrome patients. *Mol Med Rep*. 2012;5(1):245–249. DOI:10.3892/mmr.2011.616
54. Tal R, Seifer D. Disparities between black and white women in assisted reproductive technology. In: Sharara FI; editors. *Ethnic Differences in Fertility and Assisted Reproduction*. Springer; 2013. p. 73–83.
55. Shohat-Tal A, Sen A, Barad D et al. Genetics of androgen metabolism in women with infertility and hypoandrogenism. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(7):429–441. DOI:10.1038/nrendo.2015.64
56. Fischer M, Knoll M, Sirim D, et al. The Cytochrome P450 Engineering Database: a navigation and prediction tool for the cytochrome P450 protein family. *Bioinformatics*. 2007;23(15):2015–2017. DOI:10.1093/bioinformatics/btm268
57. Афанасьева Н.А., Хвостова Е.П., Пустыльняк В.О., и др. Анализ генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов у больных раком яичников в Сибирском регионе // *Молекулярная медицина*. – 2013. – № 1. – С. 16–19. [Afanasyeva NA, Khvostova EP, Pustyl'nyak VO, et al. Analysis of genetic polymorphisms in estrogen metabolizing enzymes in ovarian cancer patients in the Siberia region. *Molekulyarnaya meditsina*. 2013;1:16–19. (In Russ).]
58. Weston A, Pan CF, Bleiweiss JJ, et al. CYP17 genotype and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998;7(10):941–944.
59. Ambrosone CB, Moysich KB, Furberg H, et al. CYP17 genetic polymorphism, breast cancer, and breast cancer risk factors. *Breast Cancer Res*. 2003;5(2):R45–51. DOI:10.1186/bcr570
60. Chakraborty A, Murthy NS, Chintamani C, et al. CYP17 gene polymorphism and its association with high-risk north Indian breast cancer patients. *J Hum Genet*. 2007;52(2):159–165. DOI:10.1007/s10038-006-0095-0
61. Haiman CA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. The relationship between a polymorphism in CYP17 with plasma hormone levels and breast cancer. *Cancer Res*. 1999;59(5):1015–1020.
62. Bianchi PH, Gouveia GR, Costa EM, et al. Successful live birth in a woman with 17 $\alpha$ hydroxylase deficiency through IVF frozen thawed embryo transfer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):345–348. DOI:10.1210/jc.2015-3201
63. Amaro A, Polerá D, Figueiredo F, et al. The Impact of Variants in Genes Associated with Estradiol Synthesis on Hormone Levels and Oocyte Retrieval in Patients Who Underwent Controlled Ovarian Hyperstimulation. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2019;23(2):145–149. DOI:10.1089/gtmb.2018.0205
64. Chung BC, Guo IC, Chou SJ. Transcriptional regulation of the CYP11A1 and ferredoxin genes. *Steroids*. 1997;62(1):37–42. DOI:10.1016/s0039-128x(96)00156-0
65. Chang GW, Kam PC. The physiological roles of cytochrome P450 isoenzymes. *Anaesthesia*. 1999;54(1):42–50. DOI:10.1046/j.1365-2044.1999.00602.x
66. Hu MC, Hsu NC, El Hadj NB, et al. Steroid deficiency syndromes in mice with targeted disruption of Cyp11a1. *Molecular Endocrinology*. 2002;16(8):1943–1950. DOI:10.1210/me.2002-0055
67. Kim CJ, Lin L, Huang N, et al. Severe combined adrenal and gonadal deficiency caused by novel mutations in the cholesterol side chain cleavage enzyme, P450 $_{sc}$ . *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):696–702. DOI:10.1210/jc.2007-2330
68. Altme S, Hovatta O, Stavreus-Evers A, Salumets A. Genetic predictors of controlled ovarian hyperstimulation: where do we stand today? *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):813–828. DOI:10.1093/humupd/dmr034
69. Сухих Г.Т., Бирюкова А.М., Назаренко Т.А., и др. Анализ ассоциативных связей полиморфизмов генов с синдромом поликистозных яичников и эндокринно-метаболическими нарушениями // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 5. – С. 15–22. [Sukhikh GT, Biryukova AM, Nazarenko TA, et al. Analysis of the associations of gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome and endocrine and metabolic disturbances. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;5:15–22.
70. Gharani N, Waterworth DM, Batty S, et al. Association of the steroid synthesis gene CYP 11a with polycystic syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet*. 1997;6(3):397–402. DOI:10.1093/hmg/6.3.397
71. Ji M, Kim K, Lee W, et al. Genetic Polymorphism of CYP2D6 and Clomiphene Concentrations in Infertile Patients with Ovulatory Dysfunction Treated with Clomiphene Citrate. *J Korean Med Sci*. 2016;31(2):310. DOI:10.3346/jkms.2016.31.2.310
72. Mahran A, Abdelmegead A, El-Adawy AR, et al. The predictive value of circulating anti-Müllerian hormone in women with polycystic ovarian syndrome receiving clomiphene citrate: a prospective observational study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4170–4175. DOI:10.1210/jc.2013-2193
73. Kim J, Yi G, Kim Y et al. Association between serum anti-Müllerian hormone level and ovarian response to mild stimulation in normoovulatory women and anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med*. 2013;40(2):95. DOI:10.5653/ceerm.2013.40.2.95