



Генетические маркеры рецепторов гормонов как предикторы эффективности ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии

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

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

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

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

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

Аннотация

Актуальность. Высокая вариабельность индивидуального ответа на контролируемую овариальную стимуляцию остаётся одной из главных проблем вспомогательных репродуктивных технологий, а прогностическая значимость большинства изученных генетических маркеров демонстрирует противоречивые результаты.

Цель. Оценить ассоциацию полиморфизмов генов рецепторов гонадотропинов и половых стероидов с частотой наступления клинической беременности в программах экстракорпорального оплодотворения у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием.

Материалы и методы. В проспективное пилотное исследование были включены 96 пациенток (25–35 лет) с трубно-перитонеальным бесплодием и нормальным овариальным резервом. Были сформированы две группы: группа 1 (n=48) — беременность с первой попытки, группа 2 (n=48) — пациентки с ненаступившей беременностью и тремя и более неудачными попытками в анамнезе. Пациентки получили стандартизированную терапию по короткому протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона и рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном. Генотипирование выполнено методом микрочипового анализа (Infinium Global Screening Array-24 v3.0, Illumina).

Результаты. Для полиморфизма rs3020394 гена *ESR1* установлена протективная ассоциация генотипа A/A ($p=0,025$; OR=2,553; 95 % CI 1,120–5,820) и негативное прогностическое значение гомозиготного генотипа G/G. Выявлена ассоциация гетерозиготного генотипа C/T полиморфизма rs2234693 (PvuII) гена *ESR1* с неблагоприятным исходом программы ЭКО ($p=0,024$; OR=0,593; 95 % CI 0,170–0,890).

Выводы. Выявленные ассоциации демонстрируют необходимость разработки и дальнейшего внедрения фармакогенетического тестирования в комплексное обследование пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием в качестве инструмента персонализированной медицины.

Ключевые слова: персонализированная медицина; вспомогательные репродуктивные технологии; ЭКО; трубно-перитонеальное бесплодие; имплантация; неудачи имплантации; *ESR1*; rs2234693; rs3020394

Для цитирования: Лапштаева А. В., Пузакова Д. В., Сычев И. В., Чилова Р. А., Сычев Д. А. Генетические маркеры рецепторов гормонов как предикторы эффективности ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2026; (2):35–44. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0009>. EDN: CXPTSI.

Поступила: 15.06.2026. **В доработанном виде:** 21.07.2026. **Принята к печати:** 28.07.2026. **Опубликована:** 30.07.2026.

Genetic markers of hormone receptors as predictors of assisted reproductive technologies outcomes in tubal-peritoneal infertility

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

¹ National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

² Russian Scientific Center of Surgery named after academician B. V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation

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

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

Abstract

Background. High variability in individual response to controlled ovarian stimulation remains one of the main challenges in assisted reproductive technologies, and the prognostic value of most studied genetic markers shows conflicting results.

Objective. To evaluate the association of gonadotropin and sex steroid receptor gene polymorphisms with clinical pregnancy rates in women with tuboperitoneal infertility undergoing in vitro fertilization programs.

Materials and methods. This prospective pilot study included 96 patients (25–35 years old) with tuboperitoneal infertility and normal ovarian reserve. Two groups were formed: Group 1 (n=48) — pregnancy on the first attempt; Group 2 (n=48) — patients with a history of three or more previous unsuccessful attempts. The patients received standardized therapy using a short protocol with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant FSH. Genotyping was performed using microarray analysis (Infinium Global Screening Array-24 v3.0, Illumina).

Results. For the rs3020394 polymorphism of the *ESR1* gene, a protective association was established between the A/A genotype ($p=0.025$; OR=2.553; 95% CI 1.120–5.820) and a negative predictive value of the homozygous G/G genotype. An association was found between the heterozygous C/T genotype of the rs2234693 (PvuII) polymorphism in the *ESR1* gene and an unfavorable IVF outcome ($p=0.024$; OR=0.593; 95% CI 0.170–0.890).

Conclusion. The identified associations demonstrate the need for the development and further implementation of pharmacogenetic testing in the comprehensive evaluation of patients with tuboperitoneal infertility as a tool for personalized medicine.

Keywords: personalized medicine; assisted reproductive technologies; IVF; tuboperitoneal infertility; implantation; implantation failure; *ESR1*; rs2234693; rs3020394

For citation: Lapshtaeva AV, Puzakova DV, Sychev IV, Chilova RA, Sychev DA. Genetic markers of hormone receptors as predictors of assisted reproductive technologies outcomes in tubal-peritoneal infertility. *Farmakogenetika i farmakogenomika*=*Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2026;(2):35–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2686-8849-0009>. EDN: CXPTSI.

Received: 15.06.2026. Revision received: 21.07.2026. Accepted: 28.07.2026. Published: 30.07.2026.

Введение / Introduction

Достижения в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволили существенно улучшить результаты терапии различных форм бесплодия. Однако, несмотря на стандартизацию подходов, высокая вариабельность индивидуального ответа пациенток на контролирующую овариальную стимуляцию (КОС) остаётся одной из наиболее острых и нерешённых проблем клинической репродуктологии [1, 2]. Существующие стандартные протоколы, базирующиеся преимущественно на клиничко-лабораторных и ультразвуковых параметрах, далеко не всегда позволяют с высокой точностью прогнозировать и оптимизировать исходы программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Накапливающиеся фундаментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что ключевым предиктором межиндивидуальных различий в ответе на гонадотропную терапию является

генетическая компонента [2–4]. На долю генетических факторов приходится от 20 до 40 % дисперсии в индивидуальной реактивности яичников на экзогенные регуляторные сигналы, что напрямую влияет на процессы фолликулогенеза и общую эффективность протоколов ЭКО.

Базовым компонентом ВРТ является КОС, направленная на индукцию мультифолликулярного роста и получение терапевтического пула зрелых ооцитов. Большинство современных схем КОС основано на экзогенном введении препаратов рекомбинантного или мочевого фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) с последующим триггерным введением хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) для запуска финального созревания ооцитов. Интеграция принципов фармакогенетики в практику ведения женщин с бесплодием открывает принципиально новые возможности для персонализации лечения [1–3, 5]. Так, применение

индивидуализированных дозировок ФСГ, рассчитанных с учетом генетического профиля пациентки, демонстрирует превосходство над эмпирическими схемами, значимо увеличивая совокупные показатели наступления беременности и рождения живых детей [6].

Согласно данным систематического обзора, до трети межиндивидуальных различий в эффективности ВРТ обусловлено полиморфизмом генов, кодирующих рецепторы гонадотропинов и половых стероидов [5]. Однонуклеотидные варианты (SNP) способны модифицировать уровень экспрессии, аффинность и сигнальный каскад рецепторов-мишеней, а также метаболические пути гормонов, предопределяя тканевую чувствительность к фармакотерапии [2]. В частности, полиморфизмы генов рецепторов гонадотропинов (*FSHR*, *LHCGR*) модулируют ответ гранулезных клеток на введение гонадотропных агентов. С другой стороны, генетическая вариабельность рецепторов половых стероидов (*ESR1*, *ESR2*, *PGR*) критически влияет на рецептивность эндометрия и фолликулярное микроокружение в ответ на колебания уровней эстрогенов и прогестерона, что определяет успешность имплантации эмбриона и пролонгирование беременности.

Несмотря на очевидную патогенетическую значимость, результаты существующих исследований изолятов данных полиморфизмов (например, наиболее изученного варианта Asn680Ser гена *FSHR* или полиморфизма PvuII гена *ESR1*) остаются крайне противоречивыми и неоднородными, варьируя от полного отсутствия эффекта до диаметрально противоположных клинических ассоциаций [6–9]. Подобная диссоциация результатов диктует необходимость комплексной оценки ген-генотипических профилей в клинически гомогенных группах пациенток.

Цель / Objective

Провести комплексную оценку возможной ассоциации полиморфных вариантов генов рецепторов гонадотропинов (*FSHR*: rs6165, rs6166, rs1394205; *LHCGR*: rs2293275, rs4073366, rs4953616, rs7579411) и половых стероидных гормонов (*ESR1*: rs2234693, rs3020394, rs3798577, rs9340799; *ESR2*: rs4986938; *PGR*: rs1042838) с частотой наступления клинической беременности в программах ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием для выявления потенциально значимых предикторов и последующей персонализации протоколов КОС.

Материалы и методы / Materials and methods

В проспективное пилотное исследование, одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ

ВО «МГУ им. Н. П. Огарева» (протокол №116 от 12.05.2023), включены 270 пациенток с верифицированным трубно-перитонеальным бесплодием (МКБ-10: N97.1), наблюдавшихся в отделении ВРТ Перинатального центра ГБУЗ Республики Мордовия «МРЦКБ» в период май 2023 — январь 2025 г. Все участницы предоставили письменное информированное согласие. Возраст — 25–35 лет ($M \pm SD$: $31,4 \pm 3,7$ года), этническая принадлежность — европеоидная.

Всем пациенткам проводилась стандартизированная программа ЭКО с использованием собственных ооцитов. Овариальную стимуляцию осуществляли по короткому протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ганиреликс или цетрореликс 0,25 мг/сут подкожно) и рекомбинантным ФСГ (фоллитропин альфа в стартовой дозе 100–150 МЕ/сут подкожно с последующей коррекцией); триггером финального созревания ооцитов служил хорионадотропин альфа 250 мкг подкожно. Ведение пациентов осуществлялось в соответствии с действующими Национальными клиническими рекомендациями по лечению женского бесплодия и применению ВРТ.

В финальную выборку вошли 96 пациенток, отобранных по заранее установленным критериям. Критерии включения: возраст 25–35 лет; документально подтвержденное трубно-перитонеальное бесплодие (код по МКБ-10: N97.1); нормальный овариальный резерв; отсутствие патологии эндометрия по данным УЗИ и гистероскопии; нормальный кариотип у обоих партнеров; перенос эмбрионов хорошего качества. Критерии исключения: мужской фактор бесплодия; ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$; экстрагенитальная или генитальная патология, являющаяся абсолютным противопоказанием к ЭКО; отказ от участия на любом этапе исследования.

Первичной конечной точкой являлось наступление клинической беременности, верифицируемой эхографически на 21-е сутки после переноса эмбрионов. По исходу цикла ЭКО сформированы две группы: группа 1 ($n=48$) — пациентки с наступлением беременности с первой попытки; группа 2 ($n=48$) — пациентки с ненаступившей беременностью и с тремя и более безрезультатными циклами ЭКО в анамнезе. Группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, уровню антимюллера гормона и количеству антральных фолликулов.

Венозную кровь (6 мл) забирали натощак в вакуумные пробирки с ЭДТА хранили при -20°C (краткосрочно) и -70°C (досрочно). Геномную ДНК выделяли с использованием магнитосорбентных реагентов («Genotek», Россия) на автоматизированной платформе Allsheng Auto-Pure 96 (Китай).

Генотипирование 13 SNP, отобранных по результатам систематического обзора литературы как

маркёры с предиктивной значимостью в отношении исходов ЭКО, выполняли методом полногеномного типирования на биочипах Infinium Global Screening Array-24 v3.0 («Illumina», США) с применением сканера iScan согласно протоколу Infinium HTS Assay [10]: *FSHR* — rs6166, rs6165, rs1394205; *LHCGR* — rs2293275, rs4073366, rs4953616, rs7579411; *ESR1* — rs2234693, rs3020394, rs3798577, rs9340799; *ESR2* — rs4986938; *PGR* — rs1042838. Все этапы генетического анализа, включая экстракцию ДНК, генотипирование и хранение биоматериала, проводились исключительно на территории Российской Федерации. Трансграничная передача генетических данных не осуществлялась, что полностью соответствует требованиям Федерального закона № 86-ФЗ.

Статистический анализ проводили в пакете Statistica 12.5 (StatSoft). Соответствие количественных переменных нормальному закону распределения проверяли критерием Шапиро-Уилка; данные представлены в формате $M \pm SD$. Для межгрупповых сравнений количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента. Частоты генотипов и аллелей сопоставляли с помощью критерия χ^2 Пирсона; при ожидаемом числе наблюдений в ячейке менее 5 применяли точный критерий Фишера. Соответствие наблюдаемых частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (HWE) оценивали в группе сравнения методом χ^2 . Силу ассоциаций полиморфных вариантов с исходами ЭКО выражали через отношение шансов (OR) с расчётом 95 % доверительного интервала (95 % CI). Порогом статистической значимости принято значение $p < 0,05$.

Ввиду ограниченного объёма выборки ($n=96$) дополнительную верификацию выявленных ассоциаций выполняли с применением пермутационного теста (процедура Монте-Карло, 10 000 перестановок фенотипических меток при фиксированной генотипической структуре). Результат считался статистически значимым при эмпирическом уровне значимости $p\text{-perm} < 0,05$.

Результаты / Results

Результаты сравнительного анализа распределения частот генотипов 13 SNP в генах рецепторов гонадотропинов (*FSHR*, *LHCGR*) и половых стероидов (*ESR1*, *ESR2*, *PGR*) между пациентками с благоприятным исходом программы ЭКО (группа 1) и женщинами с неэффективным исходом (группа 2) представлены в табл. 1. Распределение частот генотипов изучаемых полиморфизмов соответствовало закону Харди-Вайнберга ($p > 0,05$).

Статистически значимые межгрупповые различия были верифицированы для двух локусов гена *ESR1*: rs2234693 и rs3020394.

Анализ распределения генотипов rs2234693 выявил негативное прогностическое значение гетерозиготного варианта C/T. Частота данного генотипа в группе с неблагоприятным исходом составила 26 случаев против 16 в группе с успешной имплантацией, что подтвердило достоверную ассоциацию с неэффективностью программы ЭКО ($p=0,024$; OR=0,593; 95 % CI 0,170–0,890).

Высокую предиктивную значимость показал локус rs3020394. Минорный гомозиготный генотип G/G полностью отсутствовал в группе пациенток с наступившей беременностью, но регистрировался у 8 пациенток в группе 2, что указывает на его потенциальную негативную роль (табл. 1). Напротив, генотип A/A достоверно чаще встречался в группе 1, а носители данного генотипа имели в 2,5 раза выше шанс благоприятного исхода ЭКО, чем носители других генотипов ($p=0,025$).

Для других полиморфизмов *ESR1* — rs3798577 и rs9340799 — не обнаружено статистической надежной связи с клиническими исходами ($p > 0,05$).

Ни один из тестируемых полиморфных вариантов рецепторов гонадотропных гормонов *FSHR* и *LHCGR* не показал статистически значимой ассоциации с частотой наступления клинической беременности ($p > 0,05$). Распределение частот генотипов вариантов rs6166 и rs1394205 гена *FSHR* было практически идентичным у женщин с успешными и неудачными попытками ЭКО (табл. 1). Промоторный полиморфизм rs1394205 продемонстрировал слабую тенденцию к накоплению генотипа C/C в группе 2 (27 случаев против 19), однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p=0,102$).

Частоты встречаемости исследуемых локусов гена *LHCGR* (rs2293275, rs4073366, rs4953616) не имели достоверных межгрупповых отклонений. В локусе rs7579411 генотип C/C достоверно чаще регистрировался у пациенток с наступившей беременностью, однако пермутационный тест не подтвердил значимость ассоциации с исходом ЭКО (табл. 1).

Исследование генетической вариабельности изоформ *ESR2* и *PGR* не выявило прогностических маркеров среди анализируемых точек. Стоит отметить, что минорный гомозиготный вариант A/A, зафиксированный у 2 пациенток группы 1 и отсутствующий в группе с неудачами имплантации ($p=0,247$), не может служить изолированным критерием эффективности циклов ВРТ.

Таблица 1. Ассоциация изучаемых полиморфизмов с благоприятным исходом программы ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием
Table 1. Association of studied polymorphisms with favorable IVF outcome in women with tubal-peritoneal infertility

Ген	Полиморфизм	Генотипы	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=48)	χ^2 (Хи-квадрат)	OR	95 % CI	p
FSHR	rs6165	C/C	4	3	-	1,364	0,288–6,448	0,695 ²
		C/T	26	26	0	-	-	1,0
		T/T	8	19	0,044	0,916	0,402–2,084	0,834
	rs6166	C/C	4	3	-	1,303	0,275–6,169	0,738 ²
		C/T	26	24	0,037	1,083	0,482–2,437	0,847
		T/T	18	19	0,142	0,853	0,372–1,952	0,706
	rs1394205	C/C	19	27	2,671	0,510	0,226–1,148	0,102
		C/T	27	19	2,671	1,962	0,871–4,422	0,102
		T/T	2	2	0	-	-	1,0
LHCGR	rs2293275	C/C	13	15	0,202	0,817	0,338–1,974	0,653
		C/T	23	23	0	-	-	1,0
		T/T	12	10	0,236	1,267	0,487–3,292	0,627
	rs4073366	C/C	31	34	0,429	0,711	0,318–1,772	0,513
		C/G	13	12	0,816	1,114	0,448–2,774	0,054
		G/G	4	2	-	2,091	0,364–11,996	0,399 ²
	rs4953616	C/C	2	4	0,711	0,478	0,083–2,774	0,054 ²
		C/T	13	17	0,776	0,677	0,284–1,615	0,378
		T/T	33	27	1,6	1,711	0,742–3,945	0,206
	rs7579411	C/C	19	10	4,002	2,490	1,007–6,157	0,046
		C/T	24	30	2,064	0,552	0,245–1,245	0,151
		T/T	6	8	0,334	0,714	0,228–2,242	0,564
ESR1	rs2234693	C/C	18	10	3,227	2,28	0,918–5,660	0,072
		C/T	16	27	5,097	0,593	0,170–0,890	0,024 ³
		T/T	14	11	0,487	1,273	0,554–3,464	0,485
	rs3020394	A/A	28	17	5,061	2,553	1,120–5,820	0,025 ³
		A/G	20	23	0,379	0,776	0,347–1,739	0,539
		G/G	0	8	-	-	-	– ¹
	rs3798577	C/C	4	4	-	0,905	0,211–3,871	0,893 ²
		C/T	26	21	0,375	1,3	0,561–3,011	0,540
		T/T	16	17	0,304	0,784	0,330–1,862	0,582
	rs9340799	A/A	19	17	0,178	1,195	0,522–2,733	0,673
		G/A	8	6	0,334	1,4	0,446–4,393	0,563
		G/G	21	25	0,668	0,716	0,320–1,598	0,414
ESR2	rs4986938	C/C	17	24	2,086	0,548	0,242–1,243	0,149
		C/T	27	20	2,043	1,8	0,802–4,042	0,153
		T/T	4	4	0	-	-	0,153

Ген	Полиморфизм	Генотипы	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=48)	χ^2 (Хи-квадрат)	OR	95 % CI	p
PGR	rs1042838	C/C	8	12	1,011	0,6	0,22–1,633	0,315
		C/A	38	32	1,899	1,9	0,758–4,765	0,168
		A/A	2	0	-	-	-	— ¹

Примечания:

¹ — не рассчитано по причине отсутствия случаев в одной из групп;

² — p соответствует точному критерию Фишера;

³ — p соответствует p-perm при показателе менее 0,05.

Notes:

¹ — not calculated due to the absence of cases in one of the groups;

² — p-value corresponds to Fisher's exact test;

³ — p-value corresponds to p-perm < 0.05.

Обсуждение / Discussion

В ходе проведенного исследования была выявлена статистически значимая ассоциация гетерозиготного генотипа C/T полиморфизма rs2234693 (PvuII) гена *ESR1* с неблагоприятным исходом программы ЭКО ($p=0,024$; OR=0,593; 95 % CI 0,170–0,890), что указывает на повышенный риск неудач имплантации и неэффективности циклов ВРТ у данной категории пациенток.

Молекулярно-генетический механизм данного феномена тесно связан с локализацией полиморфизма и его функциональным влиянием на транскрипционную активность гена. Однонуклеотидная замена rs2234693 расположена в первом интроне гена *ESR1*. Согласно литературным данным, этот участок вовлечен в процессы альтернативного сплайсинга и модулирует итоговый уровень мРНК рецептора эстрогена альфа (ER α) [11, 12]. Замена цитозина на тимин (аллель T) нарушает ключевое регуляторное взаимодействие с транскрипционным фактором B-myb, блокируя энхансерный эффект, что ведет к существенному снижению экспрессии гена *ESR1* и дефициту полноценных рецепторов ER α [13]. Можно предположить, что у гетерозиготных носителей (генотип C/T), в силу присутствия минорного аллеля T, нарушается стехиометрическое соотношение и плотность ER α -рецепторов на поверхности клеток эндометрия. Даже на фоне адекватного или высокого (в условиях КОС) уровня экзогенных и эндогенных эстрогенов, ткань эндометрия из-за дефицита рецепторов не способна развить адекватный биологический ответ. Таким образом, формируется фенотип относительной «резистентности к эстрогенам».

Кроме того, адекватная экспрессия ER α в пролиферативную фазу менструального цикла критически важна для полноценной пролиферации стромы и эпителия матки, индукции рецепторов к прогестерону и последующей секреторной трансформации [14]. Снижение функциональной активности ER α у носительниц генотипа C/T приводит

к нарушению синхронизации процессов созревания эндометрия. Это смещает или блокирует формирование так называемого «окна имплантации», делая эндометрий функционально незрелым и нерепрезентативным к моменту переноса эмбриона высокого качества, что и обуславливает высокую частоту неудач.

Помимо маточного фактора, ER α экспрессируется в клетках гранулезы яичников [15]. Субоптимальный уровень экспрессии рецептора у гетерозигот может нарушать локальный эстроген-зависимый сигналинг в процессе КОС, что потенциально сказывается на качестве ооцитов, несмотря на их визуально нормальное морфологическое созревание.

Важным результатом проведенного анализа стало выявление протективной ассоциации генотипа A/A ($p=0,025$; OR=2,553; 95 % CI 1,120–5,820) и негативного прогностического значения гомозиготного генотипа G/G полиморфизма rs3020394 гена *ESR1*. В узкоспециализированной литературе по репродукции человека этот маркер отдельно упоминается реже, чем классические PvuII (rs2234693) или *XbaI*. Тем не менее, его роль рассматривается в контексте изменения регуляторной активности гена и системного влияния эстрогенов [16]. SNP в локусе rs3020394 способна оказывать регуляторное влияние на стабильность мРНК гена *ESR1* или изменять аффинность промоторных областей к ключевым ядерным факторам транскрипции ввиду локализации в сайте модифицированных гистонов в областях энхансеров и в ДНКазо-гиперчувствительном сайте.

Таким образом, наиболее вероятное объяснение заключается в том, что rs3020394, обладая регуляторным потенциалом, может изменять экспрессию или функцию ER α . Это, в свою очередь, изменяет эстроген-зависимые процессы, критически важные для репрезентативности эндометрия и успешной инвазии трофобласта. В условиях КОС, когда уровень эстрадиола в плазме крови многократно превышает физиологические значения, полноценный ответ

ткани зависит не от концентрации гормона, а от плотности и реактивности рецепторного аппарата. У носителей генотипа A/A достаточная плотность ER α способствует секреторной трансформации эндометрия под действием прогестерона в лютеиновую фазу, что приводит к синхронизации молекулярно-клеточных процессов, включая созревание пиноподий, экспрессию интегринов и цитокинов, формируя «окно имплантации» и делая эндометрий функционально открытым для качественного эмбриона.

Тот факт, что генотип G/G полиморфизма rs3020394 гена *ESR1* встречался исключительно в группе с повторными неудачами ЭКО (8 случаев против 0), подтверждает гипотезу о том, что данный полиморфизм может служить важным «скрытым» маркером дефекта рецептивности эндометрия, который усугубляет риски бесплодия при трубно-перитонеальном факторе. Фармакогенетическое определение данного локуса до вступления в протокол ВРТ позволяет выделить группу сверхвысокого риска по повторным неудачам имплантации и требует разработки индивидуальных патогенетических схем подготовки эндометрия.

Стоит отметить, что подобные ассоциации ранее были описаны и для других полиморфизмов гена *ESR1*. Например, в исследованиях на корейской популяции комбинации генотипов *ESR1* с другими полиморфизмами ассоциировались со сниженным риском повторной неудачи имплантации [7]. Это подтверждает, что генетическая вариабельность *ESR1* в целом является важным фактором, влияющим на успех программ ЭКО.

В ходе исследования было установлено, что полиморфизмы генов рецепторов гонадотропинов (*FSHR*: rs6165, rs6166, rs1394205; *LHCGR*: rs2293275, rs4073366, rs4953616, rs7579411), а также рецепторов стероидных гормонов (*ESR2*: rs4986938 и *PGR*: rs1042838) не продемонстрировали статистически значимой ассоциации с частотой наступления клинической беременности у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием ($p > 0,05$).

Таким образом, изоляты полиморфизмов генов *FSHR*, *LHCGR*, *ESR2* и *PGR* не могут быть использованы в качестве самостоятельных прогностических маркеров клинической эффективности ВРТ у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием. Вероятно, их изолированное влияние на репродуктивные исходы успешно нивелируется за счёт фармакологического овариального воздействия и персонализации стартовых дозировок экзогенных гонадотропинов в ходе контролируемой овариальной стимуляции, а также стандартной гормональной поддержки лютеиновой фазы. Это подчеркивает

уникальную предиктивную значимость локусов rs2234693 и rs3020394 гена *ESR1*, полиморфизм которых, напротив, ассоциирован со стойкой тканевой резистентностью, не преодолеваемой стандартными терапевтическими дозировками гормонов.

Ограничения исследования / Study limitation

При интерпретации результатов необходимо учитывать два методологических ограничения исследования. Проведение множественных сравнений (13 SNP) на выборке ограниченного объёма потенциально увеличивает вероятность ложноположительных находок; данный риск контролировался посредством пермутационного анализа (10 000 перестановок), и лишь ассоциации, подтверждённые по критерию p -perm, включены в настоящую работу. Кроме того, целенаправленный отбор пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, сохранённым овариальным резервом и европеоидной этнической принадлежностью обуславливает ограниченную обобщаемость выводов применительно к иным нозологическим формам женского бесплодия, различным популяционным группам и пациенткам со сниженным овариальным резервом.

Выводы / Conclusions

Проведённое проспективное пилотное исследование продемонстрировало высокую научно-практическую значимость интеграции методов фармакогенетики в алгоритмы ведения пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием в программах ВРТ. Комплексный анализ 13 SNP позволил выявить потенциальные генетические предикторы исхода ЭКО. Установлено, что генотип A/A rs3020394 гена *ESR1* ассоциирован с наступлением клинической беременности, а генотипы G/G rs3020394 и C/T rs2234693 гена *ESR1* ассоциированы с неблагоприятным исходом, и, вероятно, играют важную роль в генезе повторных неудач имплантации.

Выявление неблагоприятных аллельных вариантов гена *ESR1* позволяет ещё до вступления пациентки в протокол ВРТ прогнозировать риски повторных неудач имплантации у соматически здоровых женщин с нормальным овариальным резервом. Пациенткам — носительницам генотипов C/T rs2234693 и G/G rs3020394 гена *ESR1* — целесообразно рекомендовать проведение расширенной прегавидарной подготовки, направленной на преодоление тканевой резистентности к эстрогенам, а также рассмотрение вопроса о переносе эмбрионов в модифицированных криопотоколах или на фоне индивидуально подобранных схем заместительной гормональной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Лапштаева А. В. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Пузакова Д. В. — редактирование; Сычев И. В. — анализ и интерпретация результатов; Чилова Р. А. — редактирование текста; Сычев Д. А. — разработка модели; редактирование текста.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Автор, ответственный за переписку

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

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors participated in the development of the concept, study design, and manuscript writing. The final version of the manuscript was approved by all authors. Lapishtaeva A. V. — model development, analysis and interpretation of results, manuscript writing; Puzakova D. V. — editing; Sychev I. V. — analysis and interpretation of results; Chilova R. A. — manuscript editing; Sychev D. A. — model development; manuscript editing.

Financing

The study had no sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

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

Corresponding author

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

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

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

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

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

Чилова Раиса Алексеевна — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

e-mail: chilova_r_a@staff.sechenov.ru
ORCID ID: 0000-0001-6331-3109
РИНЦ SPIN-код: 4137-4848

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

e-mail: dimasychev@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-4496-3680
РИНЦ SPIN-код: 4525-7556

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

e-mail: chilova_r_a@staff.sechenov.ru
ORCID ID: 0000-0001-6331-3109
RSCI SPIN-code: 4137-4848

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

e-mail: dimasychev@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-4496-3680
RSCI SPIN-code: 4525-7556

Литература / References

1. Soliman D, Naom R, Zaied M, Soliman S. The role of elagolix in ovulation suppression during controlled ovarian stimulation: a retrospective cohort study. *F S Rep*. 2024;5(4):356-362. DOI: 10.1016/j.xfre.2024.06.006.
2. Albertini DF. From accepting oversight to being overlooked: the devilish details of controlled ovarian stimulation. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(9):2225-2226. DOI: 10.1007/s10815-021-02333-8.
3. Wang X, Sun X, Tang B, et al X. Effect of polymorphisms of MTHFR in controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(9):2237-2249. DOI: 10.1007/s10815-021-02236-8.
4. Laisk-Podar T, Kaart T, Peters M, Salumets A. Genetic variants associated with female reproductive ageing-potential markers for assessing ovarian function and ovarian stimulation outcome. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(2):199-209.
5. Martinez-Martinez A, Sanz FJ, Garcia-Acero P, et al. Descriptive overview of gene variants potentially affecting female infertility treatments: A systematic review. *Biomed Pharmacother*. 2026;194:118942. DOI: 10.1016/j.biopha.2025.118942.
6. Hjelmér I, Nilsson M, Henic E, et al. FSH receptor N680S genotype-guided gonadotropin choice increases cumulative pregnancy and live birth rates after in vitro fertilization. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1576090. (in Switzerland). DOI: 10.3389/fendo.2025.1576090.
7. Ko E-J, Shin J-E, Lee J-Y, et al. Association of Polymorphisms in FSHR, INHA, ESR1, and BMP15 with Recurrent Implantation Failure. *Biomedicines*. 2023;11(5):1374. (in Korea). DOI: 10.3390/biomedicines11051374.
8. Guo C, Yu H, Feng G, et al Associations of FSHR and LHCGR gene variants with ovarian reserve and clinical pregnancy rates. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(3):561-569. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.06.016.
9. Prodromidou A, Dimitroulia E, Mavrogianni D, et al. The Effect of the Allelics of Ser680Asn Polymorphisms of Follicle-Stimulating Hormone Receptor Gene in IVF/ICSI Cycles: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci*. 2023;30(2):428-441. DOI: 10.1007/s43032-022-00996-x.
10. Illumina. Infinium HTS Assay: Reference Guide [Internet]. San Diego, CA: Illumina, Inc.; 2019 [cited 2026 Jul 13]. Available from: https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/infinium_assays/infinium-hts/infinium-hts-assay-reference-guide-15045738-04.pdf
11. Figtree GA, Noonan JE, Bhindi R, Collins P. Estrogen receptor polymorphisms: significance to human physiology, disease and therapy. *Recent Pat DNA Gene Seq*. 2009;3(3):164-171. DOI: 10.2174/187221509789318397.

12. Al-Amri RJ, Al-Mansour Z, Al-Harbi N, et al. Estrogen Receptor 1 Gene (ESR1) rs2234693 Polymorphism and Breast Cancer Risk in Saudi Women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(11): 3235-3240. (in Saudi Arabia). DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.11.3235.
13. Herrington DM, Howard TD, Brosnihan KB, et al. Common estrogen receptor polymorphism augments effects of hormone replacement therapy on E-selectin but not C-reactive protein. *Circulation*. 2002;105(16):1879-1882. DOI: 10.1161/01.CIR.0000016173.98826.88.
14. Bourdon M, Maignien C, Ouazana M, 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.
15. Dinh DT, McPhee TR, Foot NJ, et al. Estrogen receptor alpha and beta chromatin interactions govern ovarian folliculogenesis but dissipate during ovulation. *Endocrinology*. 2026;167(6): bqag052. DOI: 10.1210/endocr/bqag052.
16. Решетников ЕА. Полиморфизм генов, ассоциированных с возрастом менархе, и риск формирования осложнений беременности у женщин Центрально-Черноземного региона России. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021;7(2):132-142. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-3. [Reshetnikov EA. Polymorphism of genes associated with the age at menarche and the risk of complications of pregnancy in women in the Central Black Earth Region of Russia. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(2):132-142. (In Russ.)].