

CYP2A6 polymorphisms as predictors of IVF efficacy: the role of local estrogen metabolism under hyperestrogenic conditions

Anna V. Lapshtaeva¹, Ivan V. Sychev², Darya V. Puzakova¹, Vitaly V. Ereemeev¹, Raisa A. Chilova³, Dmitry A. Sychev^{2,4}

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

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

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

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

Abstract

Background. The effectiveness of in vitro fertilization (IVF) programs remains limited, which necessitates the search for new prognostic markers. The *CYP2A6* gene is expressed in estrogen-sensitive tissues, and its activity is regulated by sex steroids, but the contribution of its polymorphisms to IVF outcomes remains poorly understood.

Objective. To determine the association between polymorphic variants of the *CYP2A6* gene and IVF outcomes in patients with tubal-peritoneal infertility.

Materials and methods. A prospective pilot study included 96 women (mean age 31.4 ± 3.7 years) with tuboperitoneal infertility. All participants received therapy according to a short protocol with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone. Nine polymorphisms of the *CYP2A6* gene were analyzed by genome-wide genotyping on the Illumina iScan platform. Statistical processing was performed using Student's test, χ^2 test and Monte-Carlo permutation method.

Results. The rs8192733 C/C genotype is associated with a favorable outcome (OR = 6.922; 95 % CI: 2.592–18.486; $p < 0.001$), while the G/G genotype is associated with a risk of implantation failure (OR = 0.053; 95 % CI: 0.017–0.160; $p < 0.001$). For rs57837628, the G/G genotype is associated with a 2.4-fold increase in the odds of pregnancy (OR = 2.369; 95 % CI: 0.946–5.936; $p = 0.010$), the A/G genotype is associated with an unfavorable outcome (OR = 0.231; 95 % CI: 0.096–0.559; $p < 0.001$). Significance was confirmed by the permutation test ($p\text{-perm} < 0.05$).

Conclusion. An association was established between the *CYP2A6* polymorphisms rs8192733 and rs57837628 and the outcomes of IVF programs in tubal-peritoneal infertility. The obtained data demonstrate the potential for their use as additional criteria in personalized patient management protocols in ART cycles.

Keywords: cytochrome P450; *CYP2A6*; polymorphism; rs8192733; rs57837628; tubal-peritoneal infertility; IVF; pharmacogenetics; precision medicine

For citation: Lapshtaeva AV, Sychev IV, Puzakova DV, Ereemeev VV, Chilova RA, Sychev DA. *CYP2A6* polymorphisms as predictors of IVF efficacy: the role of local estrogen metabolism under hyperestrogenic conditions. *Pharmacogenetika i farmakogenomika*=*Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2026;(2):45–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0010>. EDN: BCHVZP.

Received: 03.06.2026. Revision received: 17.07.2026. Accepted: 20.07.2026. Published: 30.07.2026.

Введение / Introduction

Несмотря на впечатляющий прогресс вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) за последние десятилетия, эффективность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) остаётся ограниченной. По данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, частота наступления клинической беременности в расчёте на одну попытку переноса эмбрионов не превышает 35 % в ведущих репродуктивных центрах [1]. Поиск прогностических биомаркеров, позволяющих персонализировать протоколы подготовки эндометрия и гормональной поддержки лютеиновой фазы, остаётся приоритетным направлением фундаментальных и клинических исследований в этой области.

В последние годы всё большее внимание исследователей привлекает система цитохрома P450

(CYP450) — суперсемейства ферментов I фазы метаболизма ксенобиотиков и эндогенных соединений. Традиционно эти ферменты рассматривались преимущественно в контексте печёночного метаболизма лекарственных препаратов, однако накоплены убедительные данные об их внепечёночной экспрессии и участии в регуляции стероидного гомеостаза. В частности, фермент CYP2A6 представляет особый интерес в контексте репродуктивной физиологии. Иммуногистохимические исследования продемонстрировали, что CYP2A6 экспрессируется в тканях, чувствительных к половым стероидам, включая яичники, матку, молочную железу, яички и надпочечники [2]. Более того, в промоторе гена *CYP2A6* идентифицирован функциональный эстроген-респонсивный элемент (ERE), и подтверждено

прямое связывание рецептора ERα с этим элементом [2]. Уровень белка CYP2A6 в железистых клетках эндометрия значительно выше в пролиферативную фазу менструального цикла, что коррелирует с локальной секрецией эстрогенов и указывает на биологическую роль этого фермента в эстроген-чувствительных тканях [2]. Индукция CYP2A6 наблюдается во время беременности, что позволяет предположить специфическую роль гормональной регуляции CYP2A6 в гестационном периоде [3, 4]. Известно, что конститутивная активность CYP2A6 выше у женщин, чем у мужчин, а приём пероральных эстрогенсодержащих контрацептивов или гормональной заместительной терапии дополнительно повышает ферментативную активность [5, 6]. При этом различия в активности CYP2A6 между мужчинами и женщинами в постменопаузе отсутствуют, что подтверждает определяющую роль эстрогенов в регуляции экспрессии этого гена [5]. Прогестерон также способен модулировать экспрессию CYP2A6, хотя и в меньшей степени, чем эстроген [3]. Таким образом, CYP2A6 является гормон-чувствительным геном, экспрессия которого регулируется ключевыми стероидами, участвующими в подготовке эндометрия к имплантации и поддержании беременности.

Ген CYP2A6 локализован на длинном плече хромосомы 19 локусе 13.2 в составе генного кластера протяжённостью около 350 т.п.н., включающего также подсемейства CYP2A7, CYP2A13, CYP2B и CYP2F [7, 8]. Ген CYP2A6 характеризуется исключительно высоким уровнем генетического полиморфизма: на сегодняшний день охарактеризовано более 40 аллельных вариантов [9]. Наследуемость CYP2A6-опосредованного метаболизма оценивается в 60–80 % [9]. С помощью методов секвенирования нового поколения идентифицированы семь высокочастотных некодирующих однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), вносящих значительный вклад в фенотипическую вариабельность активности фермента, включая rs57837628, rs56113850 и rs8192733 [10].

Большинство исследований, посвящённых роли CYP2A6 в репродуктивной медицине, фокусировались на его участии в метаболизме летрозола — ингибитора ароматазы, широко применяемого для индукции овуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [11]. Вместе с тем, эндогенная роль CYP2A6 в физиологии репродуктивной системы остаётся практически не изученной в контексте исходов ЭКО, особенно у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, где основным методом лечения является ЭКО, а не медикаментозная индукция овуляции. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что генетические варианты CYP2A6 влияют на рецептивность

эндометрия, эффективность имплантации и исходы программ ЭКО.

Цель исследования / Objective

Оценить ассоциацию полиморфизмов гена CYP2A6 с исходами программ ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием.

Материалы и методы / Materials and methods

Дизайн и участники. Работа выполнена в формате проспективного пилотного исследования, одобренного Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева» (протокол №116 от 12.05.2023). В период с мая 2023 г. по январь 2025 г. на базе отделения ВРТ перинатального центра ГБУЗ Республики Мордовия «МРЦКБ» проведён скрининг 270 пациенток с верифицированным диагнозом трубно-перитонеального бесплодия (код по МКБ-10: N97.1). Все участницы подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Возрастной диапазон составил 25–35 лет (31,4±3,7 года); все женщины принадлежали к европеоидной популяции.

Протокол ЭКО. Пациенткам выполняли стандартизированные циклы ЭКО с использованием собственных ооцитов. Контролируемая овариальная стимуляция (КОС) проводилась по короткому протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ганиреликс или цетрореликс в суточной дозе 0,25 мг подкожно) в комбинации с рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном (фоллитропин альфа) в начальной дозе 100–150 МЕ/сут с последующей индивидуальной коррекцией. Финальное созревание ооцитов инициировали подкожным введением 250 мкг хорионадотропина альфа. Все лечебные мероприятия соответствовали актуальным Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению женского бесплодия с применением ВРТ.

Формирование выборки и критерии отбора.

Из общего числа обследованных для финального анализа отобраны 96 пациенток в соответствии с заранее определёнными критериями. Включение в исследование предусматривало: сохранённый овариальный резерв (оценивался по уровню антимюллерова гормона и количеству антральных фолликулов); отсутствие органической патологии эндометрия по данным трансвагинального ультразвукового сканирования и гистероскопии; нормальный кариотип у обоих супругов; перенос эмбрионов хорошего качества. Основаниями для исключения служили: мужской фактор бесплодия; наличие экстрагенитальной или генитальной

патологии, являющейся абсолютным противопоказанием к проведению ЭКО; курение; отказ от продолжения участия на любом этапе.

Первичной конечной точкой эффективности служило наступление клинической беременности, подтверждённое ультразвуковой визуализацией плодного яйца и сердцебиения эмбриона на 21-е сутки после переноса. По результатам цикла ЭКО сформированы две сопоставимые группы: в первую ($n=48$) вошли женщины с наступившей беременностью после первой попытки, во вторую ($n=48$) — пациентки, у которых беременность не наступила, при этом в анамнезе у них было три и более безрезультативных цикла ЭКО. Группы не различались статистически значимо по возрасту, уровню антимюллерова гормона и числу антральных фолликулов.

Генотипирование. Венозную кровь объёмом 6 мл забирали в вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Образцы хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (кратковременное хранение) и при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ (длительное хранение). Экстракцию геномной ДНК проводили с использованием набора магнитных сорбентов производства компании «Genotek» (Россия) на автоматической станции Allsheng Auto-Pure 96 (Китай). Генотипирование выполнено методом полногеномного сканирования на биочипах Infinium Global Screening Array-24 v3.0 («Illumina», США) с использованием прибора iScan в строгом соответствии с регламентом Infinium HTS Assay Guide [12] на базе лаборатории ООО «ГЕНОТЕК». Исследованы следующие SNP: 1809810, 7259706, 7260629, 8192733, 12459249, 28399433, 56113850, 57897628, 113288603. Все процедуры, связанные с выделением ДНК, генотипированием и хранением генетического материала, осуществлялись исключительно в Российской Федерации без передачи данных за пределы страны, что полностью соответствует нормам Федерального закона № 86-ФЗ «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности».

Статистическая обработка. Анализ данных проведён в программе Statistica 12.5 (StatSoft, Inc.). Для количественных переменных проверяли нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка; все такие признаки представлены в формате среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Межгрупповые различия для количественных показателей оценивали с помощью t -критерия Стьюдента. Для сравнения частот генотипов и аллелей применяли критерий χ^2 Пирсона; при ожидаемой частоте в ячейке менее 5 использовали точный критерий Фишера. Соответствие

распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга проверяли в группе сравнения с помощью χ^2 -теста. Силу связи между полиморфными вариантами и эффективностью ЭКО оценивали через отношение шансов (OR) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Критический уровень значимости принят за 0,05. Ввиду ограниченного размера выборки ($n=96$) для подтверждения надёжности выявленных ассоциаций проведён пермутационный анализ с использованием процедуры Монте-Карло (10 000 случайных перестановок фенотипических меток при сохранении генотипической структуры). Результат признавали статистически значимым при эмпирическом значении $p\text{-perm} < 0,05$.

Результаты / Results

В таблице 1 представлены результаты анализа распределения генотипов девяти SNP гена *CYP2A6* в группах пациенток с наступившей (группа 1, $n=48$) и ненаступившей (группа 2, $n=48$) беременностью. Проверка распределения генотипов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга для всех SNP не выявила отклонений ($p > 0,05$).

Анализ полиморфизма rs1809810 показал, что в группе 1 все 48 пациенток являлись носителями генотипа T/T, тогда как в группе 2 генотип T/T выявлен у 44 женщин, а генотип T/A — у 4. Ввиду отсутствия генотипа T/A в группе с наступившей беременностью расчёт отношения шансов не выполнялся; однако данное распределение требует проверки на расширенной выборке (табл. 1).

Для локуса rs8192733 выявлены высокостатистически значимые ассоциации. Генотип C/C встречался у 26 пациенток группы с наступившей беременностью против 7 в группе сравнения и был ассоциирован с благоприятным исходом ЭКО (OR=6,922; 95 % ДИ 2,592–18,486; $p < 0,001$). Генотип C/G — у 17 против 8 (OR=2,742; 95 % ДИ 1,047–7,178; $p=0,037$). Генотип G/G, напротив, преобладал в группе с неблагоприятным исходом ЭКО: 33 случая против 5, что указывает на его ассоциацию с отсутствием беременности (OR=0,053; 95 % ДИ 0,017–0,160; $p < 0,001$) (табл. 1).

Распределение генотипа A/A rs57837628 не различалось между группами (табл. 1). Генотип A/G встречался чаще в группе 2 и был ассоциирован с неблагоприятным исходом программы ЭКО (OR=0,231; 95 % ДИ 0,096–0,559; $p < 0,001$). Генотип G/G, напротив, чаще встречался в группе 1 и был ассоциирован с 2,3-кратным шансом наступления беременности (OR=2,369; 95 % ДИ 0,946–5,936; $p=0,010$).

Для подтверждения надёжности выявленных ассоциаций дополнительно выполнен пермутационный тест, маркеры rs8192733 и rs57837628 сохранили значимость при эмпирическом уровне $p\text{-perm}$

<0,05 (табл. 1), rs1809810 следует рассматривать как требующие подтверждения в расширенных выборках.

Для остальных пяти полиморфизмов статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$ во всех случаях) (табл. 1).

Таблица 1. Распределение генотипов гена CYP2A6 у обследованных женщин с трубно-перитонеальным бесплодием
Table 1. Distribution of CYP2A6 gene genotypes in women with tubal-peritoneal infertility

Ген	Поли-морфизм	Генотипы	Группа ЭКО + (n=48)	Группа ЭКО - (n=48)	χ^2 (хи-квадрат)	OR	95 % ДИ	p
CYP2A6	rs1809810	T/T	48	44	—	—	—	1
		T/A	0	4	—	—	—	1
	rs7259706	T/T	26	30	0,686	0,709	0,314–1,662	0,408
		T/C	20	14	1,639	1,735	0,744–4,045	0,200
		C/C	2	4	—	0,478	0,083–2,744	0,399 ²
	rs7260629	G/G	28	24	0,671	1,400	0,625–3,134	0,413
		G/T	18	20	0,174	0,840	0,370–1,905	0,676
		T/T	2	4	—	0,478	0,083–2,744	0,399 ²
	rs8192733	C/C	26	7	16,67	6,922	2,592–18,486	<0,001 ³
		C/G	17	8	4,381	2,742	1,047–7,178	0,037
		G/G	5	33	—	0,053	0,017–0,160	<0,001 ^{2,3}
	rs12459249	C/C	28	20	2,667	1,960	0,871–4,413	0,103
		C/T	18	22	0,686	0,709	0,314–1,602	0,408
		T/T	2	6	—	0,304	0,058–1,591	0,132 ²
	rs28399433	A/A	39	40	0,071	0,867	0,303–2,476	0,789
		A/C	7	6	0,689	1,195	0,370–3,859	0,765
		C/C	2	2	0,000	—	—	1,000
	rs56113850	C/C	20	18	0,174	1,190	0,525–2,700	0,676
		C/T	18	19	0,044	0,916	0,402–2,084	0,834
		T/T	10	11	0,061	0,885	0,336–2,332	0,805
	rs57837628	A/A	15	11	0,844	1,529	0,616–3,793	0,359
		A/G	11	27	11,151	0,231	0,096–0,559	<0,001 ³
		G/G	22	10	6,750	2,369	0,946–5,936	0,010 ³
	rs113288603	C/C	40	41	0,079	0,854	0,283–2,575	0,779
		C/T	6	5	—	1,229	0,348–4,334	0,749 ²
		T/T	2	2	0,000	—	—	1,000

Примечания: ¹ — OR и 95 % ДИ не рассчитаны из-за отсутствия генотипа T/A в группе с наступившей беременностью. ² — p рассчитано по точному критерию Фишера. ³ — p соответствует значению p-perm < 0,05 (пермутационный тест Монте-Карло, 10 000 перестановок).

Notes: ¹ — OR and 95 % CI were not calculated due to the absence of the T/A genotype in the pregnancy group. ² — p corresponds to Fisher's exact test. ³ — p corresponds to p-perm < 0.05 (Monte-Carlo permutation test, 10 000 permutations).

Ограничения исследования / Study limitation

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, относительно небольшой объём выборки ($n=96$) ограничивает статистическую мощность. С целью минимизации риска ложноположительных находок в работе применён пермутационный анализ (10 000 перестановок). Устойчивость ассоциаций полиморфных вариантов rs8192733, rs57837628 при данной процедуре, а также высокий уровень отношения шансов ($OR > 2,3$) позволяют заключить, что обнаруженные зависимости не являются артефактами малой выборки и могут рассматриваться как надёжные, несмотря на пилотный статус исследования. Во-вторых, отсутствие прямых измерений активности CYP2A6 в тканях эндометрия или фолликулярной жидкости не позволяет установить непосредственную связь между генотипом и ферментативной активностью в тканях-мишенях. В-третьих, исследование проведено на пациентках одной этнической группы (европеоидной популяции), что ограничивает экстраполяцию результатов на другие популяции, учитывая известные межэтнические различия в распределении аллелей CYP2A6.

Обсуждение / Discussion

В настоящем исследовании впервые проведён комплексный анализ ассоциаций полиморфных вариантов гена CYP2A6 с исходами программ ЭКО у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием. Установлены статистически значимые ассоциации для двух полиморфных локусов — rs8192733 и rs57837628. Полученные результаты позволяют сформулировать гипотезу о том, что генетически детерминированная вариабельность активности CYP2A6 модулирует локальный гормональный гомеостаз в эндометрии и яичниках, влияя тем самым на рецептивность эндометрия и успешность имплантации. Ключевым звеном предлагаемой гипотезы является доказанная эстроген-зависимая регуляция экспрессии CYP2A6 [2, 3]. Генетические полиморфизмы, изменяющие активность фермента, вероятно могут влиять на метаболизм эндогенных стероидов в тканях-мишенях, создавая тем самым различный гормональный фон для имплантации эмбриона, особенно в условиях гиперэстрогении.

В программах ЭКО контролируемая овариальная стимуляция закономерно приводит к развитию гиперэстрогении — уровень эстрадиола в день введения триггера финального созревания ооцитов нередко превышает 2000–3000 пг/мл, что в несколько раз выше физиологических пиковых концентраций. Известно, что супрафизиологические

уровни эстрадиола, индуцированные КОС, создают субоптимальную предимплантационную микросреду и снижают рецептивность эндометрия [12]. На молекулярном уровне высокие дозы эстрадиола значимо влияют на экспрессию ключевых генов, участвующих в формировании рецептивности эндометрия, изменяя не только сроки «окна имплантации», но и его молекулярный состав, что потенциально ухудшает успешность имплантации [13].

Полиморфизм rs8192733 расположен в 3'-нетранслируемой области (3'-UTR) гена CYP2A6 и относится к числу регуляторных вариантов, влияющих на его экспрессию. В исследовании авторов, rs8192733 идентифицирован как один из семи высокочастотных некодирующих SNP, вносящих значительный вклад в фенотипическую вариабельность CYP2A6 [10]. Кроме того, rs8192733 ассоциирован с увеличением скорости метаболизма никотина [14], что подтверждает его функциональную значимость.

Согласно данным Tanner et al., генотипы C/C и C/G rs8192733 ассоциированы с повышенной скоростью метаболизма субстратов CYP2A6 [10]. В нашем исследовании генотип C/C ассоциирован с наступлением беременности ($OR=6,922$; $p < 0,001$), генотип G/G, напротив, с неблагоприятным исходом ЭКО ($OR=0,053$; $p < 0,001$). В условиях гиперэстрогении, индуцированной КОС, можно предположить, что повышенная активность CYP2A6 (генотип C/C) способствует более эффективной локальной инактивации избыточных эстрогенов в эндометрии, предотвращая негативное влияние супрафизиологических концентраций эстрадиола на рецептивность и «окно имплантации» [13]. Напротив, сниженная активность фермента (генотип G/G) может приводить к замедленному метаболизму эстрогенов, их избыточному накоплению в тканях эндометрия и нарушению имплантации.

Полиморфизм rs57837628 также относится к числу некодирующих регуляторных вариантов, идентифицированный как важный участник фенотипов CYP2A6 и ассоциированный с вариабельностью активности фермента [10].

В нашем исследовании выявлена ассоциация генотипа G/G rs57837628 с 2,4-кратным шансом наступления клинической беременности ($OR=2,369$; $p=0,010$), генотип A/G продемонстрировал неблагоприятный эффект ($OR=0,231$; $p < 0,001$).

Интерпретация этих результатов требует учёта сложной регуляторной архитектуры локуса CYP2A6. Поскольку rs57837628 является некодирующим регуляторным вариантом, его эффект, вероятно, опосредован изменением уровня экспрессии гена, а не структуры белка. Гомозиготный генотип G/G может обеспечивать высокий уровень

экспрессии *CYP2A6*, достаточный для поддержания физиологического метаболизма стероидов в условиях гиперэстрогении. Гетерозиготный генотип A/G, по-видимому, ассоциирован с более низкой экспрессией, что может способствовать замедленному выведению эстрогенов, формирующим неблагоприятные условия для имплантации. Однако функциональный эффект rs57837628 в литературе окончательно не установлен, и предложенная интерпретация требует экспериментального подтверждения.

В отличие от rs8192733 и rs57837628, ассоциация rs1809810 с исходом ЭКО не была подтверждена пермутационным тестом ввиду отсутствия гетерозигот в группе 1, данный локус требует изучения на расширенных выборках.

Полученные результаты дополняют существующие представления, демонстрируя, что генетическая вариабельность *CYP2A6* может иметь клиническое значение не только в контексте метаболизма ксенобиотиков, но и в регуляции репродуктивных процессов. В отличие от работы *Kareem et al.* [11], где не выявлено влияния полиморфизма *CYP2A6* на эффективность летрозола при СПКЯ, наше исследование впервые показывает ассоциацию регуляторных SNP *CYP2A6* с исходами ЭКО у пациенток без СПКЯ. Это подчёркивает, что роль *CYP2A6* может различаться в зависимости от контекста терапии и типа бесплодия.

Заключение / Conclusion

Таким образом, результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что полиморфные варианты гена *CYP2A6* — rs8192733 и rs57837628 — ассоциированы с исходами программ ЭКО у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием. В рамках предложенной гипотезы о модуляции локального гормонального гомеостаза через генетически детерминированную вариабельность активности *CYP2A6*, можно сделать вывод, что чрезмерно низкая активность (G/G rs8192733 и, вероятно, A/G rs57837628) в условиях гиперэстрогении может приводить к замедленному метаболизму эстрогенов, их избыточному накоплению и нарушению «окна имплантации». Высокая активность *CYP2A6* (C/C rs8192733 и G/G rs57837628) способствует ускоренной локальной инактивации избыточных эстрогенов в эндометрии, предотвращая негативное влияние супрафизиологических концентраций эстрадиола на рецептивность и поддерживая оптимальные условия для имплантации.

Полученные результаты требуют дальнейшей экспериментальной и клинической верификации, однако уже сейчас полученные данные открывают новые перспективы для персонализированного прогнозирования эффективности ВРТ и разработки индивидуальных подходов к гормональной поддержке циклов ЭКО.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

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

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

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

Financing

The study had no sponsorship.

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

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

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

Еремеев Виталий Викторович — старший преподаватель кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Российская Федерация

e-mail: vital.eremeev2010@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2293-1987

РИНЦ SPIN-код: 9563-6016

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: 0000-0001-6331-310

РИНЦ SPIN-код: 4137-4848

ABOUT THE AUTHORS

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

Corresponding author

e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-4828-2476

RSCI SPIN-code: 9138-6257

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

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

Vitaly V. Eremeev — Senior Lecturer at the Department of Immunology, Microbiology, and Virology with a Course in Clinical Immunology and Allergology, National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev, Saransk, Russian Federation

e-mail: eremeev2010@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2293-1987

RSCI SPIN-code: 9563-6016

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

e-mail: chilova_r_a@staff.sechenov.ru

ORCID ID: 0000-0001-6331-310

RSCI SPIN-code: 4137-4848

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

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

РИНЦ SPIN-код: 4525-7556

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

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

RSCI SPIN-code: 4525-7556

Литература / References

1. European IVF Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); Smeenk J, Wyns C, De Geyter C, et al. ART in Europe, 2020: results generated from European registries by ESHRE†. *Hum Reprod*. 2025 Nov 1;40(11):2038-2055. doi: 10.1093/humrep/deaf179.
2. Higashi E, Fukami T, Itoh M, Kyoet al. Human CYP2A6 is induced by estrogen via estrogen receptor. *Drug Metab Dispos*. 2007 Oct;35(10):1935-41. doi: 10.1124/dmd.107.016568.
3. Choi SY, Koh KH, Jeong H. Isoform-specific regulation of cytochromes P450 expression by estradiol and progesterone. *Drug Metab Dispos*. 2013 Feb;41(2):263-9. doi: 10.1124/dmd.112.046276.
4. Fashe MM, Tiley JB, Lee CR. Mechanisms of altered hepatic drug disposition during pregnancy: small molecules. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2025 Apr;21(4):445-462. doi: 10.1080/17425255.2025.2470792.
5. Raunio H, Rahnasto-Rilla M. CYP2A6: genetics, structure, regulation, and function. *Drug Metabol Drug Interact*. 2012 May 5;27(2):73-88. doi: 10.1515/dmdi-2012-0001.
6. Langlois AWR, Chenoweth MJ, Twesigomwe D, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2A6. *Clin Pharmacol Ther*. 2024 Oct;116(4):948-962. doi: 10.1002/cpt.3387.
7. Langlois AWR, Pouget JG, Knight J, et al. Associating CYP2A6 structural variants with ovarian and lung cancer risk in the UK Biobank: replication and extension. *Eur J Hum Genet*. 2024 Mar; 32(3):357-360. doi: 10.1038/s41431-023-01518-2.
8. Kato K, Nakayoshi T, Nokura R, Hoset al. Deciphering Structural Alterations Associated with Activity Reductions of Genetic Polymorphisms in Cytochrome P450 2A6 Using Molecular Dynamics Simulations. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 19;22(18):10119. doi: 10.3390/ijms221810119.
9. Di YM, Chow VD, Yang LP, Zhou SF. Structure, function, regulation and polymorphism of human cytochrome P450 2A6. *Curr Drug Metab*. 2009 Sep; 10(7):754-80. doi: 10.2174/138920009789895507.
10. Tanner JA, Zhu AZ, Claw KG, et al. Novel CYP2A6 diplotypes identified through next-generation sequencing are associated with in-vitro and in-vivo nicotine metabolism. *Pharmacogenet Genomics*. 2018 Jan;28(1):7-16. doi: 10.1097/FPC.0000000000000317.
11. Kareem NR, Mosa AU, Rashid Al-Juhiashi AM. Impact of CYP2A6 genetic polymorphism on letrozole efficacy in Iraqi women with polycystic ovary syndrome. *J Taibah Univ Med Sci*. 2025 Jul 7;20(4):439-449. doi: 10.1016/j.jtumed.2025.06.009.
12. Illumina. Infinium HTS Assay: Reference Guide [Internet]. Document # 15045738 v04. 2019 Nov [cited 2026 June 1]. 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
13. 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 Dec;51(6):105131. doi: 10.1016/j.rbmo.2025.105131.
14. Langlois AWR, El-Boraie A, Fukunaga K, et al. Accuracy and applications of sequencing and genotyping approaches for CYP2A6 and homologous genes. *Pharmacogenet Genomics*. 2022 Jun 1;32(4): 159-172. doi: 10.1097/FPC.0000000000000466.