

DOI 10.31718/2077-1096.19.4.29

УДК 575.113.1:618.17:548.33

Росоха З.І., Медведєва Н.Л., Вершигора В.О., Горovenко Н.Г.

РОЛЬ ГЕНІВ ФОЛАТНОГО ОБМІНУ ТА МІЖГЕННИХ ВЗАЄМОДІЙ У РОЗВИТКУ РАННІХ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ І БЕЗПЛІДДА У ПОДРУЖНИХ ПАРАХ

Державна установа «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАН України», м. Київ

Державний заклад «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ

Актуальність. Поліморфізм генів фолатного обміну, раціональне харчування і додаткове споживання препаратів фолієвої кислоти особами репродуктивного віку відіграє важливу роль у підтриманні репродуктивної функції та народженні ними здорових дітей. Важливим компонентом фолатного обміну є внутрішньоклітинний транспорт фолатів. В цих процесах важливу роль відіграє RFC1 - білок для трансмембранного транспорту 5-МТГФ в клітину. Для варіантів гена RFC-1 є характерним порушення абсорбції фолатів та їх низьке внутрішньоклітинне накопичення. Тому необхідно оцінювати генетичний ризик для варіантів генів фолатного обміну та міжгенну взаємодію для прогнозування порушень репродукції у подружніх парах. Мета роботи була вивчити внесок генетичного поліморфізму та міжгенних взаємодій варіантів генів фолатного обміну MTHFR, MTRR, MTR1 та RFC-1 у розвиток ранніх репродуктивних втрат та безпліддя невстановленого генезу у подружніх парах. Результати. Обстежено 206 подружніх пар з репродуктивними розладами: 69 пар - із первинним безпліддям невстановленого генезу та 137 пар - із ранніми репродуктивними втратами в анамнезі, а також 35 подружніх пар зі збереженою репродуктивною функцією. При проведенні дослідження виявлено асоціацію варіантів генів MTRR (домінантна модель успадкування), MTR1 (наддомінантна модель успадкування), RFC-1 (домінантна модель успадкування) з ризиком розвитку ранніх репродуктивних втрат та безпліддя невстановленого генезу у подружніх пар. Визначено 14 поєднань генотипів за дослідженими генами, при яких значуще знижується або підвищується ризик репродуктивних розладів у подружніх пар. У всіх визначених значущих поєднаннях генотипів ризик розвитку змінювався залежно від варіанта гена RFC-1, а саме - знижувався за наявності варіанта 80GG та підвищувався за варіанта 80 GA.

Ключові слова: гени фолатного обміну, поєднання генотипів, ранні репродуктивні втрати, безпліддя, подружні пари

Вступ

Поліморфізм генів фолатного обміну, раціональне харчування і додаткове споживання препаратів фолієвої кислоти особами репродуктивного віку відіграє важливу роль у підтриманні репродуктивної функції та народженні ними здорових дітей [1]. Важливим компонентом фолатного обміну є внутрішньоклітинний транспорт фолатів. Інфузія фолатів у клітини є повільним процесом, особливо при їх низькому рівні в крові в фізіологічних умовах або в умовах недостатнього перетворення фолієвої кислоти (ФК) за наявності варіантів в гені MTHFR з низькою функціональною активністю, коли утворюється недостатня кількість 5-метилтетрагідрофолата (5-МТГФ). В умовах дефіциту клітини повинні задовольняти свою потребу у 5-МТГФ за рахунок полегшених або енергозалежних транспортних процесів. В цих процесах важливу роль відіграє RFC1 - білок для трансмембранного транспорту 5-МТГФ в клітину. Для варіантів гена RFC-1 є характерним порушення абсорбції фолатів та їх низьке внутрішньоклітинне накопичення [2]. Таким чином, поліморфний варіант гена RFC-1 (G80A) може обумовлювати також і зміни рівня фолієвої кислоти (ФК) у сироватці крові, у зв'язку з поганим внутрішньоклітинним транспортом. Тому варіант гена RFC-1 (G80A) матиме визначальний вплив на поліпшення наслідків міжгенної взаємодії варіантів генів фолатного обміну MTHFR, MTRR, MTR1, при яких змінюється ферментативна активність. Зважаючи на важливість варіанта гена RFC-1 та можливих міжген-

них взаємодій з іншими генами фолатного обміну було проаналізовано сигнальні шляхи у білкових взаємодіях. За допомогою програми STITCH (рис. 1) було побудовано модель міжбілкових взаємодій, яка дозволяє опосередковано прогнозувати потенційні міжгенні взаємодії у патогенетичних ланках розвитку репродуктивних розладів.

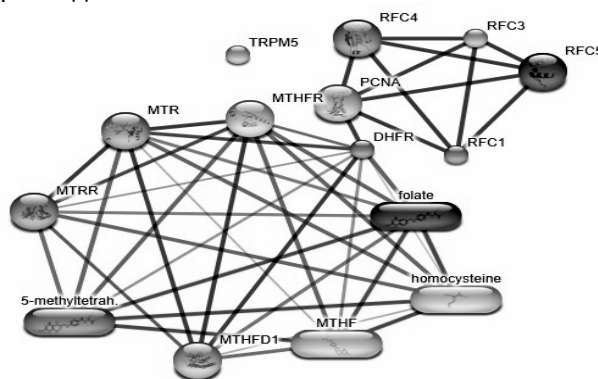


Рис. 1. Аналіз сигнальних шляхів у білкових взаємодіях RFC-1 та ензимів системи фолатного обміну

Для RFC-1, окрім прямих зв'язків з іншими транспортерами фолатів (рис. 1), було виявлено прямий зв'язок із ензимом MTHFR. Як відомо, для поліморфних варіантів гена MTHFR характерна знижена ензиматична активність, від 35 до 70% [2], і саме тому швидкість внутрішньоклітинного накопичення фолатів, яка визначається варіантами гена RFC-1, потребує прогностичної оцінки за рахунок вивчення поєднань генотипів.

Мета роботи

Вивчити внесок генетичного поліморфізму та міжгенних взаємодій варіантів генів фолатного обміну *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* та *RFC-1* у розвиток ранніх репродуктивних втрат та безпліддя невстановленого ґенезу у подружніх пар.

Матеріали та методи дослідження

Для виконання роботи було обстежено 206 подружніх пар (206 чоловіків та 206 жінок) з репродуктивними розладами: 69 пар (Група 1) - із первинним безпліддям невстановленого ґенезу (тривалістю понад 5 років) та 137 пар (Група 2) - із ранніми репродуктивними втратами в анамнезі, які звернулися для проведення медико-генетичного консультування. Критеріями виключення із дослідження слугували аномалії каріотипу, ожиріння, соматична та онкологічна патологія, гострі та хронічні інфекційні захворювання у подружній парі, азооспермія та наявність делецій хромосоми Y у чоловіків. До групи порівняння увійшло 35 подружніх пар (Група 3) із збереженою репродуктивною функцією, у яких народилося більше однієї доношеної дитини в шлюбі, а перебіг вагітності не супроводжувався ускладненнями. Усі подружні пари надали інформовану згоду на участь у дослідженні та надали результати проведених до звернення на медико-генетичне консультування клініко-лабораторних, а також інструментальних досліджень і заповнили опитувальний лист.

Молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму генів *MTHFR* (C677T, rs1801133; A1298C, rs1801131), *MTRR* (A66G, rs1801394), *MTR1* (A2756G, rs1805087), *RFC-1* (rs1051266) проводили із використанням рутинних молекулярно-генетичних методів (алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції та полімеразної ланцюгової реакції з аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів) [3].

Частоти генотипів для кожного із досліджених варіантів генів перевіряли на відповідність рівновазі Харді – Вайнберга (<http://www.oege.org/software>), а значущість відмінностей при проведенні міжгрупових порівнянь оцінювали із розрахунком моделі ризику за допомогою програми SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm>). Частоти комбінацій генотипів аналізували із використанням критеріїв χ^2 та OR з довірчим інтервалом, використовуючи стандартні пакети програми Excel 2010 (ліцензійний номер K9366093I 2016). Відмінності вважали вірогідними для всіх видів аналізу при рівні значущості (p) менше 0,05 [4].

Результати дослідження та їх обговорення

Визначення варіантів гена *MTHFR* є важливою складовою клінічних протоколів при діагностиці спадкової тромбофілії тому, що зростання рівню гомоцистеїну, що характерне для носіїв варіантів генів 677TT та 677CT супроводжується підвищенням згортання крові, і при відсутності

повноцінного лікування тромбофілії супроводжується небажаними репродуктивними наслідками у вагітних жінок [5]. Особливості індивідуального генетичного ризику для пацієнок репродуктивного віку з цими варіантами генів залежать від фортифікації продуктів харчування та національних особливостей споживання вітамінів і полягають у необхідності обов'язкового забезпечення штучними препаратами фолієвої кислоти. У країнах з фортифікацією продуктів харчування та достатнім фолатним статусом тестування цих варіантів генів було вилучено із клінічних протоколів [6,7]. При аналізі розповсюдження варіантів гена *MTHFR* (C677T та A1298C) серед обстежених нами пацієнтів Групи 1 і Групи 2 та осіб Групи 3 не було виявлено жодних значущих відмінностей у розподілі генотипів як і у групах загалом, так і при порівнянні залежно від статі (табл. 1). При подальшому аналізі розподілу генотипів (табл. 1) нами було встановлено значущі відмінності для варіантів гена *MTRR* (A66G). Розподіл генотипів значуще відрізнявся у пацієнтів Групи 1 (OR= 2,93; CI 1,5-5,76; p=0,01; домінантна модель успадкування) та Групи 2 (OR= 2,07 CI 1,16-3,64 p=0,01; домінантна модель успадкування) порівняно з Групою 3. При цьому було виявлено незначущі відмінності у розподілі генотипів за геном *MTRR* для чоловіків у Групі 1 порівняно з Групою 2, та встановлено значущі відмінності для Групи 1 порівняно з Групою 3 (OR= 2,75; CI 1,17-6,3; p=0,02; домінантна модель успадкування). Отже з'ясовано, що у подружніх парах батьківський варіант гена *MTRR* модулює ризик розвитку безпліддя. Наявність змінених варіантів у гені супроводжується зниження активності ферменту метіонінсинтази, у зв'язку із виникненням часткового метаболічного блоку - недостатньо відбувається взаємодія з B12 і тому зростає ризик гіпергомоцистеїмії та інших відхилень у показниках фолатного обміну [8]. З наукових джерел відомо, що саме варіанти гена *MTRR* пов'язують зі зниженням репродуктивної функції у чоловіків [9].

Для варіантів гена *MTR1* (A2756G) не було виявлено жодних значущих відмінностей у розподілі генотипів залежно від статі у всіх обстежених пацієнтів із груп порівняння. Було встановлено значущі відмінності для варіантів гена *MTR1* у розподілі генотипів між Групою 1 (OR=2,2; CI 1,14-4,40; p=0,02; наддомінантна модель успадкування) та Групою 2 (OR=2,2; CI 1,22-4,35; p=0,02; наддомінантна модель успадкування) порівняно з Групою 3. Розподіл варіантів гена *MTR1* серед пацієнтів жіночої статі значуще не відрізнявся від їх розповсюдження у жінок групи порівняння. Значущі відмінності було виявлено при порівнянні частот генотипів серед пацієнтів чоловічої статі Групи 1 (OR=3,1; CI 1,2-9,17; p=0,03; наддомінантна модель успадку-

вання) та Групи 2 (OR=2,52; CI 1,04-7,40; p=0,04; наддомінантна модель успадкування) порівняно з особами чоловічої статі Групи 3 за геном *MTR1*. Асоціації поліморфізму гена *MTR1* (A2756G) з розвитком чоловічого безпліддя та порушення сперматогенезу у ряді досліджень при мета-аналізі були частково спростовані, але

зазначалося, що патогенетичний механізм впливу полягає у зниженні реметилювання гомоцистеїну (Hcy) до метіоніну [10]. Можливо забезпечення кофакторами фолатів в однокарбовому метаболізмі є визначним і необхідним саме для пацієнтів з варіантами генів, що підвищують ризик репродуктивних розладів.

Таблиця 1
Частота розповсюдження поліморфних варіантів за генами *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1*, *RFC-1* у групах порівняння

Ген	Поліморфізм	Група 1 загалом (n=138)	Група 1 жін (n=69)	Група 1 чол (n=69)	Група 3 загалом (n=70)	Група 3 жін (n=35)	Група 3 чол (n=35)	Група 2 загалом (n=274)	Група 2 жін (n=137)	Група 2 чол (n=137)
<i>MTHFR</i> C677T	677CC	65 (47,10)	30 (43,48)	35 (50,72)	37 (52,9)	17 (48,57)	20 (57,14)	115 (41,97)	52 (37,96)	63 (45,99)
	677CT	61 (44,20)	33 (47,83)	28 (40,58)	28 (40)	17 (48,57)	11 (31,42)	123 (44,89)	67 (48,91)	56 (40,88)
	677TT	12 (8,70)	6 (8,70)	6 (8,70)	5 (7,1)	1 (3,16)	4 (11,44)	36 (13,14)	18 (13,14)	18 (13,14)
<i>MTHFR</i> A1298C	1298AA	64 (46,38)	32 (46,38)	32 (46,38)	38 (54,28)	18 (51,42)	20 (57,14)	134 (48,91)	65 (47,45)	69 (50,36)
	1298AC	56 (40,58)	26 (37,68)	30 (43,48)	29 (41,42)	14 (40)	15 (42,85)	118 (43,07)	64 (46,72)	54 (39,42)
	1298CC	18 (13,04)	11 (15,94)	7 (10,14)	3 (4,28)	3 (8,57)	-	22 (8,03)	8 (5,84)	14 (10,22)
<i>MTRR</i> A66G	66AA	22 (15,94)	15 (21,74)	7 (10,14)	25 (35,7)	13 (37,14)	12 (34,28)	58 (21,17)	32 (23,36)	26 (18,98)
	66AG	68 (49,28)	28 (40,58)	40 (57,97)	26 (37,1)	10 (28,57)	16 (45,71)	129 (47,08)	70 (51,09)	59 (43,07)
	66GG	48 (34,78)	26 (37,68)	22 (31,88)	19 (27,1)	12 (34,28)	7 (20)	87 (31,75)	35 (25,54)	52 (37,96)
<i>MTR1</i> A2756G	2756AA	80 (57,97)	43 (62,32)	37 (53,62)	51 (72,9)	25 (71,42)	26 (74,28)	157 (57,30)	79 (57,66)	78 (56,93)
	2756AG	49 (35,51)	22 (31,88)	27 (39,13)	14 (20,0)	8 (22,85)	6 (17,14)	98 (35,77)	47 (34,31)	51 (37,23)
	2756GG	9 (6,52)	4 (5,80)	5 (7,25)	5 (7,1)	2 (5,71)	3 (8,57)	19 (6,93)	11 (8,03)	8 (5,84)
<i>RFC</i> G80A	80GG	34 (24,63)	17 (24,63)	17 (24,63)	34 (48,6)	17 (48,57)	17 (48,57)	81 (29,56)	41 (29,92)	40 (29,19)
	80GA	62 (44,92)	35 (50,72)	27 (39,13)	23 (32,9)	10 (28,57)	13 (37,14)	132 (48,17)	67 (48,90)	65 (47,44)
	80AA	61 (44,20)	29 (42,02)	32 (46,37)	13 (18,6)	8 (22,85)	5 (14,28)	61 (22,26)	29 (21,16)	32 (23,35)

Для варіанта гена *RFC-1* було виявлено значущі моделі ризику при порівнянні частот генотипів у Групі 1 (OR=3,41; CI 1,88-6,27; p=0,001; домінантна модель успадкування) та Групі 2 (OR=2,25; CI 1,32-3,85; p=0,001; домінантна модель успадкування) порівняно з Групою 3. Значущі відмінності були також між Групою 1 та Групою 2 (OR=2,22; CI 1,45-3,41; p=0,001; рецесивна модель успадкування). При проведенні статистичного аналізу нами була виявлена також значуща відмінність у частоті розповсюдження генотипів між чоловіками із Групи 1 (OR=3,25; CI 1,42-7,85; p=0,001; домінантна модель успадкування) та Групи 2 (OR=2,29; CI 1,07-4,91; p=0,001; домінантна модель успадкування) порівняно з Групою 3, а частота розповсюдження у Групах 1 та 2 також значуще відрізнялася (OR=2,39; CI 1,31-4,38; p=0,001; рецесивна модель успадкування). А у осіб жіночої статі значущі відмінності було визначено лише при порівнянні пацієнок Групи 1 та Групи 3

(OR=3,62; CI 1,33-10,61; p=0,001; кодомінантна модель успадкування). Отже, більшість виявлених нами значущих відмінностей у частоті розповсюдження генотипів спостерігалася саме для гена *RFC-1*, тому для його варіантів було прораховано комбінації генотипів, починаючи з варіантів гена *MTHFR*, для яких нами була прогнозована взаємодія. У пацієнтів Групи 1 порівняно з Групою 3 було виявлено (табл. 2) значуще зниження частота виявлення п'яти поєднань генотипів *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* з генотипом 80GG за геном *RFC-1*, а також значуще зростання трьох поєднань генотипів *MTRR*, *MTR1* з генотипом 80GA за геном *RFC-1*. З отриманих результатів стає очевидним, що наявність у поєднаннях генотипів *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* саме генотипу 80GG сприяє зниженню ризику розвитку безпліддя навіть за наявності гетерозиготного варіанта гена *MTHFR*, що свідчить про необхідність дослідження варіантів гена *RFC-1* при прогнозуванні ризику розвитку безпліддя у подружніх парах.

Таблиця 2
Аналіз розповсюдження поєднань генотипів за генами *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1*, *RFC-1* у Групі 1 та Групі 3

Поєднання генотипів	Група 3 (n=70)		Група 1 (n=138)		χ^2	p	OR	95% CI
	n	%	n	%				
677CT+ 80GG	12	17,14	6	4,34	8,068	0,005	0,220	0,079-0,614
1298AA+ 80GG	17	24,28	15	10,86	5,432	0,020	0,380	0,177-0,817
1298AC+ 80GG	16	22,85	13	9,42	5,913	0,016	0,351	0,158-0,780
66AA+ 80GG	13	18,57	6	4,34	9,671	0,002	0,199	0,072-0,550
66AG+ 80AA	4	5,71	23	16,66	4,010	0,046	3,300	1,094-9,954
66GG+ 80GA	4	5,71	24	17,39	4,480	0,035	3,474	1,155-10,447
2756AA+ 80GG	25	35,71	22	15,94	9,281	0,003	0,341	0,175-0,666
2756AG+ 80GA	3	4,28	22	15,94	4,916	0,027	4,236	1,222-14,684

Таблиця 3
Аналіз розповсюдження поєднань генотипів за генами *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1*, *RFC-1* у Групі 3 та Групі 2

Поєднання генотипів	Група 3 (n=70)		Група 2 (n=274)		χ^2	p	OR	95% CI
	n	%	n	%				
677CC+ 80GG	21	30	37	13,50	9,679	0,002	0,364	0,196-0,676
1298AC+ 80GG	16	22,85	32	11,67	4,909	0,027	0,446	0,229-0,871
1298AC+ 80GA	7	10	63	22,99	5,033	0,025	2,687	1,172-6,163
66AA+ 80GG	13	18,57	19	6,93	7,623	0,006	0,327	0,153-0,700
2756AA+ 80GG	25	35,71	57	20,80	6,032	0,015	0,473	0,268-0,835
2756AG+ 80GA	3	4,28	52	18,97	7,900	0,005	5,231	1,583-17,289

При порівнянні пацієнтів Групи 2 та Групи 3 було також виявлено (табл. 3) значуще зниження частоти виявлення чотирьох поєднань генотипів *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* з генотипом 80GG за геном *RFC-1*, а також значуще зростання у пацієнтів Групи 2 двох поєднань генотипів *MTR1* та *MTHFR* з генотипом 80GA за геном *RFC-1*. Отримані результати вказують на провідний вплив проаналізованого нами варіанта гена *RFC-1* на механізми несприятливого перебігу фолатопосередкованих процесів у механізмах формування безпліддя невстановленого ґенезу та ранніх репродуктивних втрат і потребують подальшого вивчення для розробки низки профілактичних заходів та персоналізованих методів лікування.

Висновки

При аналізі генів фолатного обміну виявлено асоціацію варіантів генів *MTRR* (домінантна модель успадкування), *MTR1* (наддомінантна модель успадкування), *RFC-1* (домінантна модель успадкування) з ризиком розвитку ранніх репродуктивних втрат та безпліддя невстановленого ґенезу у подружніх пар. Визначено 14 поєднань генотипів за дослідженими генами, при яких значуще знижується або підвищується ризик репродуктивних розладів або безпліддя у подруж-

ніх парах. У всіх визначених значущих поєднаннях генотипів ризик розвитку репродуктивних розладів змінювався залежно від варіанта гена *RFC-1*, а саме знижувався за наявності варіанта 80GG та підвищувався за варіанта 80 GG.

Перспективи подальших досліджень

Аналіз клінічних проявів генетично зумовлених порушень фолатного обміну з урахуванням результатів генетичного тестування сприятиме своєчасному виявленню відхилень та розробці профілактичних заходів і персоналізованих методів лікування для подружніх пар з ранніми репродуктивними втратами та безпліддям.

Література

1. Furness D. Vitamin and mineral supplements: maternal diet and nutrient requirements in pregnancy and lactation. *AJP*. 2018; 99(1177): 76–84.
2. Ducker GS, Rabinowitz JD. One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metab*. 2017;25:27–42.
3. Rossokha Z, Gorovenko N. Assessment of the individual folic acid doses requirement for patients with reproductive disorders. In: Abstracts of the XIII World Congress of Perinatal Medicine, Oct. 26–29, Serbia, 2017; p. 349.
4. Kutikhin AG, Yuzhalin AE, Ponasenko AV. [Current trends in statistical data processing and presentation of results in candidate genetic and epidemiological studies]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2017;2(2):77-82. Russian.
5. D'Uva M, Di Micco P, Strina I, Alviggi C, Iannuzzo M, Ranieri A, et al. Hyperhomocysteinemia in women with unexplained sterility or recurrent early pregnancy loss from Southern Italy: A preliminary report. *Thromb J*. 2007;5:1–6.

6. Hickey SE, Curry CJ, Toriello H V. ACMG practice guideline: Lack of evidence for *MTHFR* polymorphism testing. *Genet Med.* 2013;15(2):153–6.
7. World Health Organization. Serum and Red Blood Cell Folate Concentrations for Assessing Folate Status in Populations. *Vitam Miner Nutr Inf Syst.* 2015;1–7.
8. Liu K, Zhao R, Shen M, et al. Role of genetic mutations in folate-related enzyme genes on Male Infertility. *Scientific Reports.* 2015;5(1). doi: 10.1038/srep15548.
9. Kurzawski M, Wajda A, Malinowski D, Kazienko A, et al. Association study of folate-related enzymes (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR*) genetic variants with nonobstructive male infertility in a Polish population. *Genetics and Molecular Biology.* 2015;38(1):42–47.
10. Ren Z, Ren P, Yang B, et al. *MTHFR* C677T, A1298C and *MTR* A2756G Gene Polymorphisms and Male Infertility Risk in a Chinese Population: A Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2017;12(1):e0169789.

Реферат

РОЛЬ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА И МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В РАЗВИТИИ РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ И БЕСПЛОДИЯ В СУПРУЖЕСКИХ ПАРАХ

Россоха З.И., Медведева Н.Л., Вершигора В.А., Горovenko Н.Г.

Ключевые слова: гены фолатного обмена, сочетание генотипов, ранние репродуктивные потери, бесплодие, супружеские пары.

Актуальность. Полиморфизм генов фолатного обмена, рациональное питание и дополнительное потребление препаратов фолиевой кислоты лицами репродуктивного возраста играет важную роль в поддержании репродуктивной функции и рождении ими здоровых детей. Важным компонентом фолатного обмена является внутриклеточный транспорт фолатов. В этих процессах важную роль играет RFC1 - белок для трансмембранного транспорта 5-МТГФ в клетку. Для вариантов гена RFC-1 характерно нарушение абсорбции фолатов и их низкое внутриклеточное накопление. Поэтому необходимо оценивать генетический риск для вариантов генов фолатного обмена и межгенные взаимодействия для прогнозирования нарушений репродукции у супружеских пар. Цель работы была изучить вклад генетического полиморфизма и межгенных взаимодействий вариантов генов фолатного обмена *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* и *RFC-1* в развитие ранних репродуктивных потерь и бесплодия неустановленного генеза у супружеских пар. Результаты. Обследовано 206 супружеских пар с репродуктивными расстройствами: 69 пар - с первичным бесплодием неустановленного генеза, 137 пар - с ранними репродуктивными потерями в анамнезе, а также 35 супружеских пар с сохраненной репродуктивной функцией. При проведении исследования выявлено ассоциации вариантов генов *MTRR* (доминантная модель наследования), *MTR1* (наддоминантная модель наследования), *RFC-1* (доминантная модель наследования) с риском развития ранних репродуктивных потерь и бесплодие неустановленного генеза у супружеских пар. Определены 14 сочетаний генотипов по исследованным генами, при которых значимо снижается или повышается риск репродуктивных расстройств у супружеских пар. Во всех определенных значимых сочетаниях генотипов риск развития менялся в зависимости от варианта гена *RFC-1*, а именно - снижался при наличии варианта 80GG и повышался при варианте 80 GA.

Summary

THE ROLE OF FOLATE EXCHANGE GENES AND INTERGENIC INTERACTIONS IN THE DEVELOPMENT OF EARLY REPRODUCTIVE LOSSES AND INFERTILITY IN MARRIED COUPLES

Rossokha Z.I., Medvedieva N.L., Vershyhora V.A., Gorovenko N.G.

Key words: folate exchange genes, combination of genotypes, early reproductive losses, infertility, married couples.

Background. Polymorphism of folate exchange genes, rational nutrition and additional consumption of folic acid by people of reproductive age plays an important role in maintaining reproductive function and giving birth to healthy children. An important component of folate metabolism is the intracellular folate transport. An important role in these processes is played by RFC1, a protein for transmembrane transport of 5-MTHF to the cell. The *RFC-1* gene variants are characterized by impaired folate absorption and their low intracellular accumulation. Therefore, it is necessary to evaluate the genetic risk for folate exchange gene variants and intergenic interactions in order to predict reproductive disorders in married couples. The aim of the work was to study the contribution of genetic polymorphism and intergenic interactions of folate exchange variants of the *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* and *RFC-1* genes to the development of early reproductive losses and unexplained infertility in married couples. Results. 206 couples with reproductive disorders were examined: 69 couples with unexplained infertility, 137 couples with early reproductive losses, and also 35 couples with preserved reproductive function. During the study were identified associations between *MTRR* (dominant inheritance model), *MTR1* (subdominant inheritance model), *RFC-1* (dominant inheritance model) gene variants with the risk of early reproductive losses and unexplained infertility in married couples. Fourteen genotypes combinations were determined for the studied genes, which significantly reduced or increased the risk of reproductive disorders in married couples. All certain significant combinations of genotypes developed the risk depending on the *RFC-1* gene variant, namely, decreased with the 80GG variant and increased with the 80 GA variant.