

З.І. Россоха^{1,2}, С.П. Кир'яченко^{1,2}, Н.Г. Горovenko^{1,3}¹ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», Київ²ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», Київ³Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Асоціація комбінацій батьківського та материнського генотипів за генами *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* з ризиком розвитку репродуктивних розладів у подружніх парах

Мета — дослідити асоціацію комбінацій батьківського та материнського генотипів за генами *MTHFR* (C677T, rs1801133 та A1298C, rs1801131), *MTRR* (A66G, rs1801394), *MTR1* (A2756G, rs1805087) з розвитком ранніх репродуктивних втрат і безпліддя невстановленого генезу в подружніх парах. **Об'єкт і методи дослідження.** У 206 подружніх пар із репродуктивними розладами та 35 подружніх пар групи порівняння проведено молекулярно-генетичні дослідження генів: *MTHFR* (C677T, rs1801133; A1298C, rs1801131), *MTRR* (A66G, rs1801394), *MTR1* (A2756G, rs1805087). Аналіз частоти комбінацій генотипів проведено без та з урахуванням походження генотипів у подружній парі: батьківський (р) або материнський (м). **Результати.** Поєднання батьківського генотипу 1298AA з материнським генотипом 1298CC за геном *MTHFR* асоційовано з підвищеним ризиком безпліддя, а батьківського генотипу 66GG з материнським генотипом 66AG за геном *MTRR* — з репродуктивними втратами. На противагу, ризик розвитку репродуктивних втрат значуще знижувався за наявності у подружній парі поєднань батьківських генотипів 66AA+66AA за геном *MTRR* та 2756AA+2756AA за геном *MTR1*. Визначено значущі 6-локусні моделі генетичного ризику безпліддя невстановленого генезу (*MTRR*_A66G (р)/*MTRR*_A66G (м)/*MTHFR*_C677T (р)/*MTHFR*_C677T (м)/*MTHFR*_A1298C (р)/*MTR1*_A2756G (м)) та ранніх репродуктивних втрат (*MTRR*_A66G (р)/*MTRR*_A66G (м)/*MTHFR*_C677T (р)/*MTHFR*_A1298C (р)/*MTR1*_A2756G (р)/*MTR1*_A2756G (м)), прогностична цінність яких становила 63,72 та 64,89% відповідно.

Ключові слова: генетичний поліморфізм, репродуктивні розлади, подружні пари.

Вступ

Дослідженню впливу генів фолатного обміну на розвиток репродуктивних втрат у подружніх парах присвячено чимало робіт, в яких цей вплив доведено за рахунок виявленого зростання частоти мінорного алеля 677T за геном *MTHFR* (Sah A.K. et al., 2018). Також з'ясовано, що додаткове споживання фолієвої кислоти сприяє зниженню репродуктивних втрат, починаючи з ранніх термінів гестації (Furress D., 2018). У більшості досліджень об'єктом були переважно пацієнтки з репродуктивними втратами, а в тих роботах, де розглядали подружні пари як об'єкт, їх спільне молекулярно-генетичне обстеження за поліморфними варіантами генів *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* взагалі не проводили або належним чином не аналізовані отримані результати, не застосовані відповідні методи статистичного аналізу міжгенної взаємодії (Веропотвелан Н.П. и соавт., 2011; Tara S.S. et al., 2015). Батьківському генотипу приділяли увагу здебільшого при дослідженні чоловічого безпліддя. Так, в окремих оглядах встановлено взаємозв'язок мінорного алеля 677T за геном *MTHFR* з чоловічим безпліддям (Hong H.H. et al., 2017), а для поліморфних варіантів гена *MTRR* такого зв'язку не доведено, але виявлено асоціацію 66GG-генотипу з розвитком олігоастенозооспермії у чоловіків (Xu W. et al., 2017). На тваринних моделях встановлено, що двотижнева дієта з дефіцитом фолієвої кислоти погіршує сперматогенез, сприяючи зменшенню об'єму сперми, кількості сперматозоїдів та підвищенню фрагментації ДНК у них. У процесі сперматогенезу відбувається інтенсивний синтез ДНК, що потребує оптимального підтримання процесу метилювання, який, на думку авторів, погіршується при низькому рівні фолієвої кислоти (LeBlanc D.P., 2017). При зрозумілому впливі генетичного поліморфізму на чоловіче безпліддя є менш дослідженим вплив батьківського генотипу на розвиток репродуктивних втрат у подружніх парах. А дослідження міжгенної взаємодії батьківського та материнського генотипів у подружній парі взагалі досі не проводили.

Мета — дослідити асоціацію комбінацій батьківського та материнського генотипів за генами *MTHFR* (C677T, rs1801133 та A1298C,

rs1801131), *MTRR* (A66G, rs1801394), *MTR1* (A2756G, rs1805087) з розвитком ранніх репродуктивних втрат та безпліддя невстановленого генезу в подружніх парах.

Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 206 подружніх пар із репродуктивними розладами, направлених на медико-генетичне консультування лікарями-репродуктологами та гінекологами: 69 пар (1-ша група) — із первинним безпліддям невстановленого генезу тривалістю понад 5 років та 137 пар (2-га група) — з ранніми репродуктивними втратами в анамнезі. Критеріями виключення з дослідження були аномалії каріотипу, ожиріння, соматична та онкологічна патологія, гострі та хронічні інфекційні захворювання в обох членів подружньої пари, азооспермія та/чи наявність делецій Y-хромосоми у чоловіків. Усі пацієнти надали результати проведених до звернення на медико-генетичне консультування клініко-лабораторних та інструментальних досліджень і заповнили опитувальний лист. Враховуючи наведені критерії виключення із дослідження, відібрано групу порівняння — 35 подружніх пар, в яких народилися ≥ 1 доношена дитина у фізіологічних пологах, без ускладненого перебігу вагітності. Подружніми парами надано інформовану згоду на участь у дослідженні, на яке одержано дозвіл комітету з біоетики. Для всіх подружніх пар проведено генетичне тестування поліморфізму генів *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* із застосуванням рутинних молекулярно-генетичних досліджень (Россоха З.І. та співавт., 2018).

Статистичний аналіз одержаних результатів молекулярно-генетичних досліджень генів *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* відповідно до мети дослідження проводили у розрахункових формулах робочого листа з використанням програмного пакета «MS Excel» 2010 р. Достовірність відмінностей (при рівні значущості $p < 0,05$) визначали за критерієм χ^2 з поправкою Йетса та корекцією отриманих результатів з урахуванням множинних порівнянь. Асоціацію комбінацій поліморфних варіантів генів з ризиком розвитку безпліддя та ранніх репродуктивних втрат у подружніх парах досліджували за допомогою розрахунку показника відношення шансів (ВШ) з 95%

довірчим інтервалом (ДІ). Головні незалежні, а також спільні ефекти всіх проаналізованих варіантів батьківського (p) і материнського (m) генотипів та оцінку моделей генетичного ризику проводили з використанням статистичної програми MDR-2.0_beta_8.3 та пермутаційного тесту (MDR.pt) (<http://www.multifactorialdimensionalityreduction.org/>).

Результати та їх обговорення

У подружніх парах спочатку проведено розрахунок частоти комбінацій генотипів (незалежно від походження — батьківський чи материнський генотип) за кожним із поліморфних варіантів генів *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* (таблиця).

Таблиця. Частота комбінацій батьківського та материнського генотипів за поліморфними варіантами генів *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1*

Комбінації батьківського та материнського генотипів	Група (кількість пар/%)		
	1-ша	2-га	порівняння
<i>MTHFR</i> C677T			
677CC+677CC	19/27,54	24/17,52	9/25,71
677CC+677CT	22/31,88	53/38,69	18/51,43
677CC+677TT	5/7,25	14/10,22	1/2,86
677CT+677CT	17/24,63	28/20,44	3/8,57
677CT+677TT	5/7,25	14/10,21	4/11,43
677TT+677TT	1/1,45	4/2,92	0/0,00
<i>MTHFR</i> A1298C			
1298AA+1298AA	15/21,74	32/23,36	11/31,43
1298AA+1298AC	22/31,88	61/44,53	13/37,14
1298AA+1298CC	12/17,39	9/6,57	3/8,57
1298AC+1298AC	14/20,29	23/16,78	8/22,86
1298AC+1298CC	6/8,70	11/8,03	0/0,00
1298CC+1298CC	0/0,00	1/0,73	0/0,00
<i>MTRR</i> A66G			
66AA+66AA	2/2,90	9/6,57	7/20,00
66AA+66AG	7/10,14	26/18,97	6/17,14
66AA+66GG	11/15,94	14/10,22	5/14,29
66AG+66AG	21/30,44	35/25,55	6/17,14
66AG+66GG	19/27,54	40/29,20	8/22,86
66GG+66GG	9/13,04	13/9,49	3/8,57
<i>MTR1</i> A2756G			
2756AA+2756AA	25/36,23	45/32,85	20/57,14
2756AA+2756AG	26/37,68	58/42,34	9/25,72
2756AA+2756GG	4/5,80	9/6,57	2/5,71
2756AG+2756AG	9/13,04	15/10,94	2/5,71
2756AG+2756GG	5/7,25	10/7,30	1/2,86
2756GG+2756GG	0/0,00	0/0,00	1/2,86

У групі порівняння була підвищена частота виявлення у батьків комбінації генотипів 677CC+677CT порівняно з 1-ю та 2-ю групами (51,43; 31,88 та 38,69% відповідно), але виявлені відмінності не були значущими не лише за представленими підрахунками, але й при додатковому аналізі, де враховували походження генотипів у подружній парі. Частота виявлення подружніх пар із гетерозиготними комбінаціями генотипів 677CT+677CT була суттєво вищою у 1-й та 2-й групах, на відміну від групи порівняння (24,63; 20,44 та 8,54% відповідно), але виявлені відмінності також не були значущими. Зважаючи на отримані нами (Россоха З.І. та співавт., 2018) та іншими авторами (Neagoş D. et al., 2012) дані про відсутність у популяційних вибірках несприятливих комбінацій за двома поліморфними варіантами гена *MTHFR*, а саме генотипів 677TT/1298CC, 677TT/1298AC та 677CT/1298CC, з якими не народжуються, наявну у подружній парі гетерозиготність необхідно враховувати при медико-генетичному консультуванні як можливий чинник ризику репродуктивних розладів у подружній парі.

При аналізі поліморфного варіанта 1298A/C виявлено, що у батьків 1-ї групи була в 3 рази підвищена частота комбінації генотипів 1298AA+1298CC порівняно з 2-ю групою ($\chi^2=4,75$, ВШ 2,99; 95% ДІ 1,19–7,50; $p=0,029$), але з групою порівняння відмінності не були значущими ($\chi^2=1,81$; ВШ 3,47; 95% ДІ 0,73–16,48; $p=0,179$). Виявлені нами генетичні особливості свідчать про важливе значення поліморфного варіанта 1298A/C та генотипу 1298CC у розвитку безпліддя, що ймовірно залежить також від його поєднань із варіантами 677C/T. Для варіанта 1298A/C за геном *MTHFR* описано вплив на транскрипційну активність гена (Vidyadharina M. et al., 2018). Але безпосереднього зв'язку варіанта 1298A/C з розвитком гіпергомоцистемії як фенотипового прояву порушень фолатного обміну нами не виявлено (Россоха З.І. та співавт., 2018). Врахо-

вуючи походження генотипів для цього варіанта генетичного ризику з'ясовано, що виявлені відмінності між 1-ю та 2-ю групою зумовлені значущими відмінностями у поширенні комбінації батьківського генотипу 1298AA та материнського генотипу 1298CC (11,59 та 2,19% відповідно, $\chi^2=6,28$; ВШ 5,86; 95% ДІ 1,50–22,85; $p=0,012$).

Як видно (див. таблицю), у групі порівняння була достовірно підвищена частота комбінації у батьків генотипів 66AA+66AA за геном *MTRR*, на відміну від 1-ї групи ($\chi^2=6,56$; ВШ 0,12; 95% ДІ 0,02–0,61; $p=0,010$) та 2-ї групи ($\chi^2=4,47$; ВШ 0,28; 95% ДІ 0,10–0,82; $p=0,034$), тобто за наявності комбінації гомозиготних функціональних генотипів ризик безпліддя та репродуктивних втрат знижувався у 8,4 та 3,5 рази відповідно. У 1-й групі найчастіше виявлено комбінацію гетерозиготних варіантів батьківських генотипів 66AG+66AG, але частота їх виявлення достовірно не відрізнялася від групи порівняння.

Щодо поліморфного варіанта гена *MTRR* варто відзначити, що генетичний ризик безпліддя та ранніх репродуктивних втрат, зумовлений комбінацією у батьків генотипів 66GG+66AG, змінювався залежно від походження генотипу в подружній парі. Для цієї комбінації не виявлено значущої відмінності (див. таблицю) при загальних розрахунках, на відміну від групи порівняння. Але у разі комбінації у подружній парі батьківського генотипу 66GG та материнського генотипу 66AG ризик ранніх репродуктивних втрат був підвищений майже у 3 рази (21,17 та 5,71% відповідно, $\chi^2=4,22$; ВШ 2,82; 95% ДІ 1,11–7,16; $p=0,040$).

У групі порівняння також була значущо підвищена частота комбінації у пари гомозигот функціональних алелів 2756AA+2756AA за геном *MTR1* на відміну від 1-ї ($\chi^2=4,15$; ВШ 0,43; 95% ДІ 0,19–0,98; $p=0,043$) та 2-ї груп ($\chi^2=6,44$; ВШ 0,35; 95% ДІ 0,17–0,76; $p=0,011$), тобто за наявності цього поєднання генотипів (як і при поєднанні генотипів 66AA+66AA за геном *MTRR*) ризик безпліддя та репродуктивних втрат знижувався.

При використанні підрахунків (див. таблицю) не враховували походження генотипів (батьківське чи материнське) та характер взаємодії між ними. Для оцінки ізольованого внеску батьківського і материнського генотипів та їх комбінацій використано програму множинної просторової редукції, в якій для кожної обстеженої пари зазначали генотип і його походження — чоловічий (p) та жіночий (m). У ризику розвитку безпліддя невстановленого генезу в подружніх парах значущою була 6-локусна модель міжгенної взаємодії: *MTRR*_A66G (p)/*MTRR*_A66G (m)/*MTHFR*_C677T (p)/*MTHFR*_C677T (m)/*MTHFR*_A1298C (p)/*MTR1*_A2756G (m), для якої виявлені найвищі специфічність — 62,82% та чутливість — 10/10, підтверджені пермутаційним тестом ($p<0,05$). У ризику розвитку ранніх репродуктивних втрат значущою також була 6-локусна модель міжгенної взаємодії: *MTRR*_A66G (p)/*MTRR*_A66G (m)/*MTHFR*_C677T (p)/*MTHFR*_A1298C (p)/*MTR1*_A2756G (p)/*MTR1*_A2756G (m), для якої специфічність становила 64,89%, чутливість — 10/10 із підтвердженням пермутаційним тестом ($p<0,05$).

Моделі міжгенної взаємодії мали спільні риси: комбінації батьківського та материнського генотипів за геном *MTRR*, батьківського генотипу за обома варіантами гена *MTHFR*, материнського генотипу за варіантом гена *MTR1*. Відмінності полягали в тому, що модель генетичного ризику безпліддя невстановленого генезу містила материнський генотип за геном *MTHFR* (677C/T), а модель ризику ранніх репродуктивних втрат — батьківський генотип за геном *MTR1* (2756A/G).

При аналізі комбінацій генотипів у розвитку безпліддя невстановленого генезу в подружніх парах виявлена адитивна взаємодія для материнського генотипу за дослідженими генами *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* із батьківським варіантом 677C/T за геном *MTHFR*. При ранніх репродуктивних втратах адитивні взаємодії батьківського та материнського генотипів були менш вираженими, але в їх основі також була взаємодія батьківського варіанта 677C/T за геном *MTHFR* з материнськими варіантами за генами *MTHFR* та *MTR1*.

Для статистичного аналізу й оцінки ризику безпліддя невстановленого генезу та ранніх репродуктивних втрат нами вперше застосовано числові розрахунки комбінацій генотипів у подружній парі та враховано походження генотипів (батьківське чи материнське) на відміну від виконаних іншими дослідниками — окремих розрахунків для батьківського чи материнського генотипів (Tara S.S. et al., 2015) або підрахунку гаплотипів лише за геном *MTHFR*

(Nowak I. et al., 2017). Завдяки використаним підходам нами вперше виявлено, що комбінації батьківського та материнського генотипів за генами *MTRR* та *MTR1* знижували ризик виникнення в родині безпліддя та ранніх репродуктивних втрат. Комбінація батьківського генотипу 66GG з материнським 66AG за геном *MTRR* підвищувала ризик ранніх репродуктивних втрат у родині, а поєднання батьківського генотипу 1298AA з материнським 1298CC за геном *MTHFR* — безпліддя невстановленого генезу.

За допомогою програми множинної просторової редукції доведено, що всі батьківські генотипи необхідно враховувати для прогнозування репродуктивних розладів у родині. Саме тому ми не погоджуємося з польськими дослідниками (Nowak I. et al., 2017), які, проаналізувавши лише гаплотипи за одним геном *MTHFR*, дійшли висновку, що ці дослідження не варто проводити.

Виявлені нами міжгенні взаємодії у подружніх парах, де ключове місце належить комбінаціям батьківського варіанта 677C/T за геном *MTHFR* з іншими варіантами генів фолатного обміну материнського походження, свідчать про необхідність розробки персоналізованої стратегії у профілактиці та лікуванні порушень фолатного обміну.

Висновки

1. Виявлено комбінацію батьківського та материнського генотипів у подружній парі, асоційовану зі зростанням ризику безпліддя невстановленого генезу: батьківський генотип 1298AA та материнський генотип 1298CC за геном *MTHFR*.

2. Ризик ранніх репродуктивних втрат значуще підвищується за наявності комбінації у подружній парі генотипів: 66GG батьківського походження та 66AG материнського походження за геном *MTRR*.

3. За наявності у подружній парі комбінації генотипів 66AA+66AA за геном *MTRR* та 2756AA+2756AA за геном *MTR1* ризик розвитку репродуктивних розладів значуще знижується.

4. Визначено прогностичні моделі генетичного ризику безпліддя невстановленого генезу (*MTRR*_A66G (p)/*MTRR*_A66G (m)/*MTHFR*_C677T (p)/*MTHFR*_C677T (m)/*MTHFR*_A1298C (p)/*MTR1*_A2756G (m)) та ранніх репродуктивних втрат (*MTRR*_A66G (p)/*MTRR*_A66G (m)/*MTHFR*_C677T (p)/*MTHFR*_A1298C (p)/*MTR1*_A2756G (p)/*MTR1*_A2756G (m)).

Список використаної літератури

- Веропотвелян Н.П., Погуляй Ю.С., Кодунов Л.О. (2011) Особенности распределения полиморфных генов системы HLAII класса, фолатного обмена, факторов свертываемости крови у супружеских пар с привычным невынашиванием беременности. Неонатол. хір. перинат. мед., 1(1): 82–84.
- Россоха З.І., Кир'яченко С.П., Горовенко Н.Г. (2018) Роль міжгенної взаємодії *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* у розвитку порушень фолатного обміну у пацієнток із репродуктивними розладами. Укр. мед. часопис, 3(2)(125): 35–39.
- Furness D. (2018) Vitamin and mineral supplements: maternal diet and nutrient requirements in pregnancy and lactation. *AJP*, 99(1177): 76–84.
- Hong H.N., Hu Y., Yu X.Q. et al. (2017) Associations of C677T polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) gene with male infertility risk: a meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 212: 101–109.
- LeBlanc D.P. (2017) The effect of dietary folic acid intake on somatic and germ cell mutations in the transgenic Muta Mouse model. Ottawa, Ontario, Carleton University, 110 p.
- Neagoş D., Creñu R., Sfetea R. et al. (2012) Investigation of the relationship between the risk of spontaneous abortion and C677T and A1298C polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Rev. Rom. Med. Lab.*, 20(4): 335–343.
- Nowak I., Bylińska A., Wilczyńska K. et al. (2017) Themethylenetetrahydrofolatereductase c.c.677 C>T and c.c.1298 A>C polymorphisms in reproductive failures: experience from an RSA and RIF study on a Polish population. *PLoS ONE*, 12(10): e0186022.
- Sah A.K., Shrestha N., Joshi P. et al. (2018) Association of parental methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) C677T gene polymorphism in couples with unexplained recurrent pregnancy loss. *BMC Res. Notes*, 11: 233.
- Tara S.S., Ghaemimanesh F., Zarei S.F. et al. (2015) Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms in male partners of recurrent miscarriage couples. *J. Reprod. Infertil.*, 16(4): 193–198.
- Vidyardharia M., Sujathaa M., Krupab P., Venkateshwari A. (2018) A family based triad study evaluating the role of *MTHFR* gene polymorphisms in spontaneous abortions. *Gene Reports*, 10: 116–122.
- Xu W., Zhang L.Wu X., Jin F. (2017) Association between methionine synthase reductase A66G polymorphism and male infertility: a meta-analysis, 27(1): 37–46.

Асоціація комбінацій отцовського і материнського генотипів по генам *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* з ризиком розвитку репродуктивних расстройств в супружеских парах

З.И. Россоха, С.П. Кирьяченко, Н.Г. Горовенко

Резюме. *Цель* — исследовать ассоциацию комбинаций отцовского и материнского генотипов по генам *MTHFR* (C677T, rs1801133 и A1298C, rs1801131), *MTRR* (A66G, rs1801394), *MTR1* (A2756G, rs1805087) с развитием ранних репродуктивных потерь и бесплодие неустановленного генеза в супружеских парах. *Объект и методы исследования.* У 206 супружеских пар с репродуктивными расстройствами и 35 супружеских пар группы сравнения проведены молекулярно-генетические исследования генов: *MTHFR* (C677T, rs1801133; A1298C, rs1801131), *MTRR* (A66G, rs1801394), *MTR1* (A2756G, rs1805087). Анализ частоты комбинаций генотипов проведен без и с учетом происхождения генотипов в супружеской паре: отцовский (p) или материнский (m). *Результаты.* Сочетание отцовского генотипа 1298AA и материнского генотипа 1298CC по гену *MTHFR* ассоциировано с повышенным риском бесплодия, а отцовского генотипа 66GG с материнским генотипом 66AG по гену *MTRR* — с репродуктивными потерями. Напротив, риск развития репродуктивных расстройств значительно снижался при наличии в супружеской паре сочетаний родительских генотипов 66AA + 66AA по гену *MTRR* и 2756AA + 2756AA по гену *MTR1*. Установлены значимые 6-локусные модели генетического риска бесплодия неустановленного генеза (*MTRR*_A66G (p)/*MTRR*_A66G (m)/*MTHFR*_C677T (p)/*MTHFR*_C677T (m)/*MTHFR*_A1298C (p)/*MTR1*_A2756G (m)) и ранних репродуктивных потерь (*MTRR*_A66G (p)/*MTRR*_A66G (m)/*MTHFR*_C677T (p)/*MTHFR*_A1298C (p)/*MTR1*_A2756G (p)/*MTR1*_A2756G (m)), прогностическая ценность которых составляла 63,72 и 64,89% соответственно.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, репродуктивные расстройства, супружеские пары.

Association of paternal/maternal combinations of *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* genes in risk of development the reproductive disorders in married couples

Z.I. Rossokha, S.P. Kiryachenko, N.G. Gorovenko

Summary. *Aim* — to investigate the combinations of paternal and maternal genotypes of *MTHFR* (C677T, rs1801133 and A1298C, rs1801131), *MTRR* (A66G, rs1801394), *MTR1* (A2756G, rs1805087) genes in the development of early reproductive losses and unspecified infertility. *The object and methods of research.* Molecular genetic studies of *MTHFR* (C677T, rs1801133; A1298C, rs1801131), *MTRR* (A66G, rs1801394), *MTR1* (A2756G, rs1805087) were performed in 206 married couples with reproductive disorders and 35 married couples of the comparison group. The analysis of genotype combinations frequency was carried without and with define genotypes origin in the married couple: paternal (p) or maternal (m). *Results.* The combination of 1298AA paternal genotype and 1298CC maternal genotype in *MTHFR* gene were associated with increased risk of infertility, and 66GG paternal genotype with 66AG maternal genotype in *MTRR* gene — with reproductive losses. On the contrary, the development risk of reproductive disorders was significantly reduced in the presence of parental couple combinations genotypes: 66AA+66AA in *MTRR* gene and 2756AA+2756AA in *MTR1* gene. The were determined significant genetic risk 6-locus models of unspecified infertility (*MTRR*_A66G (p)/*MTRR*_A66G (m)/*MTHFR*_C677T (p)/*MTHFR*_C677T (m)/*MTHFR*_A1298C (p)/*MTR1*_A2756G (m)) and early pregnancy loss (*MTRR*_A66G (p)/*MTRR*_A66G (m)/*MTHFR*_C677T (p)/*MTHFR*_A1298C (p)/*MTR1*_A2756G (p)/*MTR1*_A2756G (m)), with predictive value 63.72% and 64.89%, respectively.

Key words: genetic polymorphism, reproductive disorders, married couples.

Адреса для листування:

Россоха Зоя Іванівна
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України»
E-mail: zoiroh071@gmail.com

Держано 19.11.2018