

Мазуров Д.О., Ковалев В.В.

## Ассоциация полиморфных аллелей генов фолатного обмена с неудачами ЭКО и ПЭ

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России, г.Екатеринбург

Mazurov D.O., Kovalev V.V.

### The association of polymorphic alleles of folate metabolism genes with ivf and et failures

#### Резюме

Цель работы заключалась в определении влияния полиморфных вариантов генов фолатного цикла на частоту наступления беременности в протоколе ЭКО и ПЭ. Материалы и методы: выполнено открытое сравнительное проспективное когортное исследование 87 пациенток с неудачами ЭКО и ПЭ и 46 пациенток, забеременевших и родивших в результате ЭКО и ПЭ. Всем пациенткам выполнено обследование на генетические полиморфизмы генов MTHFR (C677T), MTR (A2756G), MTRR (A66G). Результаты. Выявлено, что у пациенток из группы с неудачной попыткой ЭКО и ПЭ отмечается достоверное увеличение доли полиморфного аллеля 677T ( $p=0,030$ , OR - 1,71 (0,96-3,03)), а так же увеличение доли сочетания аллеля 677T с аллелем 66G ( $p=0,049$ , OR - 1,86 (0,87-3,96)). Выводы. Наличие гомозиготной или гетерозиготной формы мутации гена MTHFR (генотип 677C/T и 677T/T), а так же сочетание любой формы данной мутации с мутацией гена MTRR (генотип 66A/G, 66G/G) ассоциировано со снижением эффективности программы ЭКО и ПЭ.

**Ключевые слова:** ЭКО и ПЭ, тромбофилия, фолатный цикл, генетические мутации

#### Summary

The purpose of the study was to determine the effects of polymorphic variants of folate cycle genes with pregnancy rate in IVF and ET protocols. Materials and methods: a comparative is satisfied an open prospective cohort study in 87 patients with IVF failure and 46 patients, who became pregnant and gave birth after IVF and ET. All patients performed a survey of genetic polymorphisms of MTHFR C677T, MTR A2756G and MTRR A66G genes. Results. Revealed that patients in the group with IVF failed statistically significant increase in the proportion of polymorphic allele 677T ( $p = 0,030$ , OR - 1,71 (0,96-3,03)), and allele 677T with allele 66G combination ( $p = 0,049$ , OR - 1,86 (0,87-3,96)). Conclusions. The presence of homozygous or heterozygous form of mutation of the gene MTHFR (genotype 677C/T and 677T/T), as well as any form of combination of this mutation with a mutation of the gene MTRR (genotype 66A/G, 66G/G) is associated with a reduction in the effectiveness of IVF and ET.

**Keywords:** IVF and ET, trombophilia, folate cycle, genetic mutations

#### Введение

Сложившаяся в России сложная демографическая ситуация характеризуется депопуляцией населения, связанной, в том числе, с низкой рождаемостью. Одной из причин низкой рождаемости является бесплодный брак. Высокая эффективность лечения бесплодия, это одно из важнейших условий, необходимых для успешного решения сложившихся социально-экономических проблем. Бесплодный брак был и остается актуальной проблемой гинекологической практики. Несмотря на совершенствование клинико-лабораторных методов обследования, фармакологической базы, терапевтических и оперативных методов лечения, частота бесплодия в браке колеблется в широких пределах (7-28%) и не имеет тенденции к снижению во многих странах мира [1,2].

В последние годы, лидирующие позиции по эффек-

тивности лечения бесплодия принадлежат вспомогательным репродуктивным технологиям. Основой для этих методов является процедура экстракорпорального оплодотворения преовуляторных фолликулов и перенос дробящихся эмбрионов в полость матки (ЭКО и ПЭ) [3,4].

По данным РАРЧ (Российской Ассоциации Репродукции Человека) за 2009 год, частота наступления беременности в «свежих» циклах (ЭКО+ИКСИ) в расчете на перенос эмбрионов составила 37,5%, на пункцию фолликулов – 34,4%. Из них родами (28 недель и более) завершилось 19,1% от общего количества выполненных циклов. Т.е. реальная эффективность процедуры ЭКО и ПЭ составляет менее 20%.

Учитывая сложную экономическую ситуацию в России, развивающуюся на фоне демографического кризиса и высокую стоимость методов ВРТ, та эффективность

лечения бесплодия, которую мы имеем на сегодняшний день, не может в полной мере удовлетворять потребностям населения. Именно поэтому вопросы повышения эффективности методов ВРТ сейчас особенно актуальны.

Одной из возможных причин неудачи ЭКО и ПЭ может быть дефект генов фолатного цикла.

Фолатный цикл представляет собой сложный каскадный процесс, контролируемый ферментами, которые в качестве кофакторов используют производные фолиевой кислоты. В этом цикле происходит перенос метильных групп и осуществляется метаболизм гомоцистеина [5,6].

Наличие функционально неполноценных аллелей приводит к снижению активности ферментов фолатного цикла и избыточному накоплению гомоцистеина в крови. Среди возможных механизмов нарушения фертильности в данных условиях можно выделить эффекты гипергомоцистеинемии и нарушения процессов метилирования ДНК в соматических и половых клетках. Эндотелиальная дисфункция, наблюдаемая при гипергомоцистеинемии, способствует нарушению инвазии плодного яйца, инвазии трофобласта и плацентации, что и обуславливает снижение эффективности ЭКО и ПЭ, а так же развитие акушерской патологии. Необходимо отметить, что в делящихся клетках плода дефицит метильных групп приводит к повышенному включению dUMP вместо dTMP в синтезируемую цепь ДНК, что влечет за собой вырезание нуклеотидных пар, разрыв цепей ДНК и запускание механизмов апоптоза [7,8].

Ключевым ферментом фолатного цикла является МТНFR – метилентетрагидрофолатредуктаза. Одной из реакций, требующей наличия этого фермента, является синтез метионина из гомоцистеина (путь реметилирования в обмене гомоцистеина). В этой реакции МТНFR играет ключевую роль, восстанавливая 5,10-метилентетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата, являясь, таким образом, катализатором единственной внутри клетки реакции образования 5-метилтетрагидрофолата. Неспособность регенерировать метионин приводит к истощению запаса метионина и выбросу в кровь избытка гомоцистеина [7,9,11].

Наиболее изученной мутацией этого гена является вариант, в котором нуклеотид цитозин (С) в позиции 677 заменен тимидином (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина (позиция 223) в сайте связывания фолата. Такой полиморфизм МТНFR обозначается как мутация С677Т. У лиц, гомозиготных по данной мутации (генотип Т/Т), отмечается снижение активности фермента примерно до 70% а гетерозиготных примерно до 35% от среднего значения. Соответственно, наличие этой мутации сопровождается повышением уровня гомоцистеина [7,11].

Ферментом, непосредственно осуществляющим метилирование гомоцистеина, является витамин В12 – зависящая метионин-синтаза (МТR). Метионин-синтаза (5-метилтетрагидрофолат гомоцистеин метилтрансфераза) является ферментом, катализирующим реакцию превращения гомоцистеина в метионин. Недостаточность

этого фермента приводит к развитию гипометионинемии и гипергомоцистеинемии [12].

Наиболее распространенным полиморфизмом гена МТR является замена А2756G, приводящая к замене аспарагиновой кислоты на глицин в белковой цепи. Замена полярной аспарагиновой кислоты на неполярный глицин приводит к нарушению пространственной структуры белка и его функции. Как следствие, это приводит к повышению внутриклеточного уровня гомоцистеина, понижению уровня SAM и гипометилированию ДНК. Работа этого фермента зависит от наличия кофактора – кобаламина (форма витамина В12), который является переносчиком метильных групп. В некоторых ситуациях кобаламин окисляется, что приводит к снижению активности фермента МТR. Для восстановления функции фермента необходимо дополнительное метилирование с помощью фермента метионин-синтазы-редуктазы (МТRR) [10].

Фермент МТRR (метионин-синтаза-редуктаза) играет важную роль в синтезе белка и участвует в большом количестве биохимических реакций, связанных с переносом метильной группы. Одной из функций МТRR является обратное превращение гомоцистеина в метионин.

Наиболее изученным полиморфизмом гена МТRR является замена А66G, приводящая к замене аспарагиновой кислоты на глицин в белковой цепи. В результате этой замены функциональная активность фермента снижается в 4 раза, что приводит к развитию некоторых форм патологии, вызванных накоплением гомоцистеина в плазме [13,14]. Влияние полиморфизма усугубляется дефицитом витамина В12.

*Целью* нашего исследования является определение влияния полиморфных вариантов генов на частоту наступления беременности в протоколе ЭКО и ПЭ.

## Материалы и методы

Было отобрано 2 группы пациенток. В 1-ю группу вошло 47 женщин, у которых в результате ЭКО и ПЭ наступила беременность, завершившаяся родами. Во 2-ю группу вошло 86 женщин, у которых в результате ЭКО и ПЭ беременность не наступила. Общими критериями включения в группы являлись трубно-перитонеальный генез бесплодия, репродуктивный возраст и сохраненный овариальный резерв (уровень ФСГ не более 11,0 мЕд/л). Критериями исключения из групп являлись мужской фактор бесплодия, миома матки (деформирующая полость матки, или размеры узла в диаметре более 3см), тяжелые формы эндометриоза (аденомиоза), поздний репродуктивный возраст (старше 42 лет).

Пациентки 1-ой и 2-ой группы являлись жительницами Екатеринбурга и городов Свердловской области. По району проживания достоверно не отличались. Так же группы были сопоставимы по возрасту и структуре экстрагенитальной патологии.

Контролируемая овариальная гиперстимуляция проводилась по «короткому» протоколу с агонистами гонадотропин релизинг гормона (АГГнРг) или по протоколу с антагонистами гонадотропин релизинг гормона. В

качестве АГнРг применялся препарат декапептил (трипто-релин) - 0.1 мг (производитель Ferring GmbH, Германия), который назначался со второго дня менструального цикла до момента введения триггера овуляции, в ежедневной дозе 0.05-0.1 мг подкожно. В качестве антагонистов ГнРг применялся Цетротрид (цетрореликс) (производитель SERONO Europe Ltd, Великобритания), который назначался с 6-7 дня менструального цикла до момента введения триггера овуляции, в ежедневной дозе 0,25 мг подкожно. Для стимуляции роста фолликулов применялись рекомбинантные гонадотропины: Пурегон (фоллитропин-бета), (производитель Organon, Нидерланды) и Гонал-Ф (фоллитропин альфа) (производитель SERONO Europe Ltd, Великобритания). В качестве триггера овуляции применялся Овитрель (хориогонадотропин альфа) (производитель SERONO Europe Ltd, Великобритания). Гонадотропины вводились с 3-го дня менструального цикла в протоколах с агонистами гонадотропин релизинг гормона и со 2-го дня менструального цикла в протоколах с антагонистами гонадотропин релизинг гормона в суточной дозировке: Пурегон – 75-375 МЕ подкожно, Гонал-Ф – 75-375 МЕ подкожно.

Триггер овуляции вводился на 10-13 день цикла, при наличии лидирующего фолликула более 17 мм в диаметре и хотя бы 2 фолликулов более 15 мм в диаметре. Введение препарата ХГ осуществлялось за 36 часов до предполагаемой пункции.

По ходу стимуляции проводился УЗИ мониторинг, с целью оценки состояния фолликулов и эндометрия. Мониторинг выполнялся на 2, 4-6, 8-11 дни цикла, а так же перед трансвагинальной пункцией фолликулов и перед переносом эмбрионов.

Аспирацию ооцитов и фолликулярной жидкости выполняли через 36 часов после введения овуляторной дозы ХГ раздельно из правого и левого яичника. С целью получения ооцитов и фолликулярной жидкости из фолликулов яичников производили трансвагинальную пункцию с помощью влагалитического пункционного датчика ультразвукового аппарата В-К Medical Sandtoften 9.

Для переноса эмбрионов использовали одноразовые катетеры фирмы COOK MEDICAL INC. (США).

Для работы с эмбриологическим материалом использовались среды MediCult (Дания).

Отмывку ооцитов осуществляли в среде MediCult Flushing Medium при температуре 37°C согласно инструкции производителя.

Сперму мужа подвергали градиентному центрифугированию с использованием сред MediCult Sperm Preparation Medium и Suprasperm, после чего производили инсеминацию ооцитов.

Культивацию ооцитов осуществляли в специальных инкубаторах при температуре 37°C и концентрации в смеси 5% CO<sub>2</sub>, с использованием питательных сред MediCult Embryo Assist и Blast Assist.

Перенос эмбрионов производился на 3-5 сутки после трансвагинальной пункции фолликулов.

Через 14 дней после переноса эмбрионов у пациенток проводился анализ уровня ХГ в крови, а через 21 день после переноса выполнялось УЗИ.

Материал для молекулярно-генетического анализа получали путем соскоба стерильным одноразовым зондом буккального эпителия, используя набор реагентов и протокол для выделения ДНК из различного биологического материала фирмы НПО "ДНК-Технология" (Россия) – «Проба-Рапид». Полученный материал подвергали ПЦР-амплификации в режиме "реального времени" с использованием комплектов реагентов и протоколов фирмы НПО "ДНК-Технология" (Россия). Детекция результатов осуществлялась на приборе ДТ-96, производства НПО "ДНК-Технология". Анализ результатов ПЦР обеспечивался программным обеспечением прибора ДТ-96. Контроль взятия материала и оценка количества геномной ДНК человека определялись комплектом реагентов KBM (контроль взятия материала) производства НПО "ДНК-Технология".

Статистический анализ был выполнен с помощью программного пакета Microsoft Excel 2007 для Windows 7 и Statistica 6.0. Достоверность полученных результатов оценивалась парным методом по t-критерию Стьюдента (различия считались достоверными при  $p < 0,05$ ). Для оценки относительного риска неудачи программы ЭКО и ПЭ рассчитывали отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (CI - 95%).

## Результаты и обсуждение

У обследуемых пациенток определены частоты аллелей в трёх генах фолатного обмена. Распределение аллелей представлено в таблице 1. Из представленных результатов видно, что доля полиморфного аллеля 677T гена MTHFR достоверно выше в группе пациенток с неудачной попыткой ЭКО и ПЭ и составляет 34,3% против 23,4% в группе с благоприятным исходом ЭКО и ПЭ ( $p=0,030$ , OR - 1,71 (0,96-3,03)). Полученные данные позволяют сделать вывод, что наличие аллеля 677T повышает риск неблагоприятного исхода ЭКО и ПЭ. При анализе частоты полиморфных аллелей в других генах фолатного обмена, достоверных различий между группами нами не выявлено.

Поскольку гены фолатного цикла задействованы в одном каскаде и велика вероятность межгенного взаимодействия, следующим этапом мы проанализировали различные варианты сочетания полиморфных аллелей. Результаты представлены в таблице 2.

Из представленных результатов видно, что в группе пациенток с неудачной попыткой ЭКО и ПЭ наблюдается достоверно значимое увеличение доли комбинации аллеля 677T с аллелем 66G. Соответствующие значения составили 48,2% во 2-ой группе, против 33,3% в 1-ой группе пациенток ( $p=0,049$ , OR - 1,86 (0,87-3,96)). Полученные данные позволяют сделать вывод, что сочетание аллеля 677T гена MTHFR с аллелем 66G гена MTR увеличивает риск неблагоприятного исхода ЭКО и ПЭ. По всей видимости, в данном случае имеет место сочетанное действие двух мутаций.

Следующим этапом представлялось важным оценить, какая форма мутации (гомозиготная или гетерозиготная) и в какой степени может влиять на исход ЭКО и ПЭ. Результаты распределения генотипов генов фолатного обмена представлены в таблице 3.

Таблица 1. Частоты аллелей в исследуемых группах

Аллель	1-я группа (Роды) N=94		2-я группа (Небеременные) N=172		P	OR CI-95% (ORmin-ORmax)
	n	%	n	%		
MTHFR 677 C	72	76,6	113	65,7	0,030	0,59(0,33-1,04)
MTHFR 677 T	22	23,4	59	34,3	0,030	1,71(0,96-3,03)
MTR 2756A	76	80,9	144	83,7	0,289	1,22(0,63-2,34)
MTR 2756G	18	19,2	28	16,3	0,289	0,82(0,43-1,58)
MTRR 66 A	45	47,9	78	45,4	0,347	0,90(0,55-1,50)
MTRR 66G	49	52,1	94	54,6	0,347	1,11(0,67-1,83)

Таблица 2. Сочетания полиморфных аллелей

Комбинация полиморфных аллелей	1-я группа N=47		2-я группа N=86		P (1/2)	OR CI-95% (ORmin-ORmax)
	n	%	n	%		
677T+2756G	8	17,4	11	13,3	0,264	0,73(0,27-1,96)
677T+66G	15	33,3	40	48,2	0,049	1,86(0,87-3,96)
677T+2756G +66G	6	13,3	9	11,3	0,236	0,82(0,27-2,49)
2756G-66G	14	29,8	24	25,3	0,292	0,8(0,36-1,77)

Таблица 3. Распределение генотипов в исследуемых группах

Локус	Генотип	1-я группа N=47		2-я группа N=86		P	OR CI-95% (ORmin-ORmax)
		n	%	n	%		
MTHFR C677T	CC	28	59,6	35	40,7	0,019	0,47(0,23-0,96)
	CT	16	34,0	43	50,0	0,039	1,94(0,93-4,05)
	TT	3	6,4	8	9,3	0,281	1,50(0,38-5,96)
	CT+TT	19	40,4	51	59,3	0,019	2,15(1,04-4,43)
MTR A2756G	AA	31	66,0	62	72,1	0,232	1,33(0,62-2,87)
	AG	14	29,8	20	23,3	0,206	0,71(0,32-1,59)
	GG	2	4,3	4	4,7	0,459	1,1(0,19-6,23)
	AG+GG	16	34,1	24	28,0	0,232	0,75(0,35-1,61)
MTRR A66G	AA	10	21,3	19	22,1	0,457	1,05(0,44-2,49)
	AG	25	53,2	42	48,8	0,317	0,84(0,41-1,71)
	GG	12	25,5	25	29,1	0,333	1,2(0,53-2,67)
	AG+GG	37	78,7	67	77,9	0,457	0,95(0,40-2,26)

Было установлено, что мутация гена MTHFR C677T достоверно чаще определялась в группе пациенток с неудачной попыткой ЭКО и ПЭ (по отношению к 1-ой группе), причем подобные различия характерны были как для гомозиготной формы данной мутации так и для гетерозиготной. Доля гетерозиготной формы мутации составила 50% в группе с неудачной попыткой ЭКО и ПЭ и 34% в группе с удачной попыткой ( $p=0,039$ , OR – 1,94 (0,93-4,05)). Гомозиготная форма была определена у 9,3% и 6,4% соответственно ( $p=0,281$ , OR – 1,50 (0,38-5,96)). Различия по гомозиготной форме не достигли критериев достоверности, и это может быть связано с относительно малой распространенностью данной мутации. При сравнении совокупной доли гомозиготной и гетерозиготной форм мутации, было так же определено значительное увеличение доли генотипов, содержащих полиморфный аллель 677T в группе с неудачной попыткой ЭКО и ПЭ. В этой группе доля таких вариантов генотипов достигла 59,3%, а в группе пациенток, родивших после ЭКО и ПЭ, составила 40,4% ( $p=0,019$ , OR – 2,15 (1,04-4,43)). Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют в пользу предположения о том, что наличие мутации гена

MTHFR C677T повышает риск неблагоприятного исхода ЭКО и ПЭ. По результатам нашего исследования, наличие гетерозиготной формы мутации (генотип 677C/T) обуславливает увеличение риска неудачного исхода ЭКО и ПЭ на 94%, а при гомозиготной форме мутации (генотип 677T/T) было определено увеличение риска на 54%.

При анализе распределения генотипов гена MTR и MTRR, достоверных различий между группами не выявлено.

Для адекватной оценки сочетанного влияния нескольких мутаций на исход ЭКО и ПЭ, следующим этапом мы проанализировали различные комбинации сочетания генотипов генов MTHFR, MTR, MTRR. Результаты представлены в таблице 4.

Из представленных результатов видно, что достоверных различий между группами по частотам различных комбинаций не выявлено. Это может быть связано с размерами выборки, а так же с «размыванием» критериев достоверности, поскольку каждый вариант генотипа участвует в 9-ти комбинациях. Тем не менее, ранее было установлено, что наличие полиморфного аллеля 677T гена MTHFR, а так же сочетание этого аллеля с по-

Таблица 4. Сочетания генотипов

Комбинация генотипов	1-я группа N=47		2-я группа N=86		P	OR CI-95% (ORmin-ORmax)
	n	%	n	%		
677C/C+2756A/A+66A/A	5	10,9	7	8,8	0,350	0,79(0,23-2,64)
677C/C+2756A/A+66A/G	9	19,6	9	11,3	0,101	0,52(0,19-1,42)
677C/C+2756A/A+66G/G	5	10,9	8	10,0	0,439	0,91(0,28-2,97)
677C/C+2756A/G+66A/A	0	0	0	0	-	-
677C/C+2756A/G+66A/G	2	4,3	7	8,8	0,180	2,11(0,42-10,6)
677C/C+2756A/G+66G/G	3	6,5	1	1,3	0,053	0,18(0,02-1,8)
677C/C+2756G/G+66A/A	0	0	1	1,3	0,225	-
677C/C+2756G/G+66A/G	2	4,3	1	1,3	0,135	0,28(0,02-3,12)
677C/C+2756G/G+66G/G	0	0	0	0	-	-
677C/T+2756A/A+66A/A	0	0	4	4,9	0,064	-
677C/T+2756A/A+66A/G	6	13,0	13	16,0	0,326	1,27(0,45-3,62)
677C/T+2756A/A+66G/G	2	4,3	5	6,2	0,334	1,45(0,27-7,78)
677C/T+2756A/G+66A/A	2	4,3	1	1,2	0,135	0,28(0,02-3,12)
677C/T+2756A/G+66A/G	4	8,7	5	6,2	0,299	0,69(0,18-2,71)
677C/T+2756A/G+66G/G	1	2,2	2	2,5	0,458	1,14(0,1-12,92)
677C/T+2756G/G+66A/A	0	0	0	0	-	-
677C/T+2756G/G+66A/G	0	0	0	0	-	-
677C/T+2756G/G+66G/G	0	0	0	0	-	-
677T/T+2756A/A+66A/A	1	2,2	1	1,2	0,343	0,56(0,03-9,21)
677T/T+2756A/A+66A/G	1	2,2	3	3,7	0,319	1,73(0,17-17,1)
677T/T+2756A/A+66G/G	0	0	1	1,2	0,227	-
677T/T+2756A/G+66A/A	0	0	0	0	-	-
677T/T+2756A/G+66A/G	1	2,2	1	1,2	0,343	0,56(0,03-9,21)
677T/T+2756A/G+66G/G	0	0	0	0	-	-
677T/T+2756G/G+66A/A	0	0	0	0	-	-
677T/T+2756G/G+66A/G	0	0	0	0	-	-
677T/T+2756G/G+66G/G	0	0	0	0	-	-

лиморфным аллелем 66G гена MTRR увеличивает риск неблагоприятного исхода ЭКО и ПЭ. Поэтому, мы считаем возможным сравнивать доли комбинаций, содержащих эти аллели, для выявления наиболее неблагоприятных вариантов в плане прогноза ЭКО и ПЭ.

В результате, в группе пациенток с неудачной попыткой ЭКО и ПЭ, по отношению к 1-ой группе, мы получили увеличение частоты встречаемости следующих вариантов комбинаций, содержащих полиморфные аллели:

677C/T+2756A/A+66A/G ( $p=0,326$ , OR – 1,27(0,45-3,62));

677T/T+2756A/A+66A/G ( $p=0,319$ , OR – 1,73(0,17-17,1)).

677C/T + 2756A/A + 66A/A ( $p=0,064$ , OR - ND),

677C/T + 2756A/A + 66G/G ( $p=0,334$ , OR – 1,45(0,27-7,78)).

677C/T + 2756A/G + 66G/G ( $p=0,458$ , OR – 1,14(0,1-12,92)),

677T/T + 2756A/A + 66G/G ( $p=0,227$ , OR - ND).

Из полученных данных можно сделать о том, сочетание гетерозиготной формы мутации гена MTRR (генотип 66A/G) с гетерозиготной формой мутации гена MTHFR (генотип 677C/T) повышает риск неблагоприятного исхода ЭКО и ПЭ на 27%, а сочетание с гомозиготной формой MTHFR (генотип 677T/T) на 73%. Сочетание гетерозиготной формы мутации гена MTHFR (генотип 677C/T) с гомозиготной формой мутации гена MTR (генотип 66G/G), при «диком» варианте гена MTR (генотип 2756A/A) увеличивает риск неблагоприятного исхода ЭКО и ПЭ с 27% до 45% (по сравнению с гетерозиготной формой мутации гена MTRR – генотип 66A/G). Присутствие в комбинации гетерозиготной формы мутации гена MTRR (генотип 2756A/G) напротив, снижает риск неблагоприятного исхода до 14%. Полученные результаты так же показывают, что даже наличие только гетерозиготной формы мутации гена MTHFR (генотип 677C/T) при «нор-

мальных» вариантах генов MTR и MTRR (2756A/A и 66A/A), является фактором риска неблагоприятного исхода ЭКО и ПЭ (OR-ND). Кроме этого риск неблагоприятного исхода ЭКО и ПЭ повышается не только при сочетании гомозиготной формы мутации гена MTHFR (677T/T) с гетерозиготной формой MTRR (66A/G) но и при сочетании с гомозиготной формой MTRR (66G/G)(OR-ND).

На основании полученных данных, мы так же можем сделать вывод о том, что наличие мутации гена MTR (2756A/G, 2756G/G) как изолированно, так и в сочетании с другими мутациями генов фолатного цикла, не связано со снижением частоты наступления беременности в программе ЭКО и ПЭ.

## Выводы

1. Наличие гомозиготной или гетерозиготной формы мутации гена MTHFR (генотип 677C/T и 677T/T), а так же сочетание любой формы данной мутации с мутацией гена MTRR (генотип 66A/G, 66G/G) ассоциировано со снижением эффективности программы ЭКО и ПЭ.

2. Мутация гена MTRR является фактором риска

неблагоприятного исхода ЭКО и ПЭ только при сочетании с мутацией гена MTHFR.

3. Мутация гена MTR не оказывает негативного влияния на исходы ЭКО и ПЭ.

4. Всем пациенткам перед ЭКО и ПЭ необходимо проводить тестирование на генетические полиморфизмы фолатного цикла. Своевременное выявление генетических дефектов позволяет на этапе подготовки к ЭКО и ПЭ проводить терапевтические мероприятия, которые будут способствовать повышению эффективности методов ВР■

*Мазуров Д.О. – врач акушер-гинеколог ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. г. Екатеринбург;  
Ковалёв В.В. – д.м.н. профессор, директор ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. г. Екатеринбург;  
Автор, ответственный за переписку - Мазуров Д.О. г. Екатеринбург, ул. Свердлова, д. 56, кв. 42. Тел: 8 908 900 12 91. e-mail: dmazurov@mail.ru*

## Литература:

- Кулаков В.И., Маргиани Ф.А., Назаренко Т.А., Дубницкая Л.В. Структура женского бесплодия и прогноз восстановления репродуктивной функции при использовании современных эндоскопических методов. Акушерство и гинекология. 2001; 3: 33-36.
- Овсянникова Т.В., Корнеева И.Е. Бесплодный брак. Акушерство и гинекология. 1998; 1: 32 - 36.
- Кулаков В.И., Леонова Б.В., Кузьмичева Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. – М.: МИА, 2005.
- Кулаков В.И., Экстокорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. М.: МИА, 2004.
- Макацария А.Д., Пшеничткова Е.Б., Пшеничкова Т.Б., Бицадзе В.О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М.: МИА 2006.
- Добролюбов А.С., Липин М.А., Поляков А.В., Фетинова И.Н., Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека. Вестник новых медицинских технологий, 2006; 4: 71-73.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Смирнова Л.М., Акиншина С.В., Баймурадова С.М., Панфилова О.Ю. и др. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. М.: МИА 2011.
- Mattson M.P., Shea T.B. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. Trends Neurosci 2003.
- Fowler B. Disorders of homocysteine metabolism. J. Inner. Metab. Dis. 1997; 20: 270-285.
- Gos, M., Jr. and A. Szpecht-Potocka, Genetic basis of neural tube defects. II. Genes correlated with folate and methionine metabolism. J Appl Genet, 2002; 43(4): 511-24.
- Бескорвайная Т.С., Гудзенко С.В., Тверская С.М., Поляков А.В. Ассоциация полиморфных аллелей генов фолатного обмена с привычным невынашиванием беременности. Проблемы репродукции 2006; 1: 53-60.
- Zijno A., Andreoli C., Leopardi P., et al. Folate status, metabolic genotype, and biomarkers of genotoxicity in healthy subjects. Carcinogenesis. 2003; 24: 1097-1103.
- Hobbs C.A., Sherman S.L., Yi P. et al. Polymorphism in Genes Involved in Folate Metabolism as Maternal Risk Factors for Down Syndrome. Am J Hum Genet 2000; 67: 623-630.
- Leclerc D., Wilson A., Dumas R. et al. Cloning and mapping of a cDNA for methionine sythase reductase, a flavoprotein defective in patients with homocystinuria. Proc Natl Acad Sci 1998; 95: 3059-3064.