



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

4 (54) 2023

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
С.И. ИСМОИЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х.ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал

Научно-реферативный,

духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

4 (54)

2023

апрель

УДК 616.153.478.6-008.61-02.07(470.53)

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МЕТИОНИН-СИНТАЗА-РЕДУКТАЗА ПОЛИМОРФИЗМА PLE22MET ГЕНА MTRR(RS1801394) ПРИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ С ЭКО У ЖЕНЩИН УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Ихтиярова Г.А., Ярматова Ш.

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ **Резюме**

В статье представлены результаты молекулярно-генетических исследований гена фолатного цикла синтеза белков- метионин-синтаза-редуктаза (MTRR) у женщин с НБ после ЭКО. Обследовано 130 беременных в возрасте от 21 до 38 лет. У всех беременных проводились клинико-лабораторные, инструментальные, функциональные, молекулярно-генетические, статистические исследования. Основную группу составили 100 женщин с невынашиванием беременности после ЭКО. Контрольную группу составили 30 беременных с физиологическим течением беременности после ЭКО.

Результаты клинико- молекулярно- генетические исследования показали, что у пациенток с выявленными нефункциональными генотипами A/G A66G (Ple22Met) гена MTRR отмечается риск развития невынашивания беременности у женщин после ЭКО, что составило что составило 22% случаев. ($\chi^2=15,03$ $p<0,0001$; OR=32,4; 95%CI 1,97-535,6). Аллельные варианты G и ассоциация полиморфизмов гетерозиготных генотипов A/G гена MTRR являются значимыми прогностическими критериями риска развития невынашивания беременности у женщин с ЭКО.

Ключевые слова: невынашивания беременности, ЭКО, ген метионин-синтаза-редуктаза (MTRR), прогнозирование

**MTRR(RS1801394) ГЕНИ МЕТИОНИН СИНТАЗА-РЕДУКТАЗА
ОЛИМОРФИЗМИНИНГ PLE22MET ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ИВФЛИ ЎЗБЕК
АЁЛЛАРИДА ТАҲЛИЛИ**

Ихтиёрова Г.А., Ярматова Ш.

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон, Бухоро, ст. А.
Навоий. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ **Резюме**

Ушбу мақолада ўзбек популяциясидаги аёлларда ҳомила тушишида оқсил синтезидаги фолат циклининг метионин-синтаза-редуктаза (MTRR) генининг молекуляр-генетик тадқиқотлари натижалари келтирилган. Ёши 21 дан 38 гача бўлган 130 нафар аёллар текирилган. Барча аёлларда клиник-лаборатор, функционал, молекуляр-генетик ва статистик текириши ишлари олиб борилган. Асосий гуруҳни ЭКО муолажасидан кейинги ҳомила тушиши ифодаланган 100 нафар аёллар ташкил қилди. Назорат гуруҳини ЭКО муолажаси фонида ҳомиланинг физиологик кечиниши билан ифодаланган 30 нафар аёллар бўлди. Клиник-молекуляр-генетик тадқиқот ишлари шуни кўрсатдики, A66G (Ple22Met) MTRR генининг номаъқул A/G генотиплари аниқланган аёлларда ЭКО муолажасидан сўнг ҳомиланинг тушиши ҳолати ривожланиши хавфи 22% да қайд қилинди. ($\chi^2=15,03$ $p<0,0001$; OR=32,4; 95%CI 1,97-535,6). MTRR генининг G аллель варианты ва A/G гетерозиготли варианты аёлларда ЭКО муолажасидан сўнг ўзбек популяцияли ҳомила тушиши хавф мезони сифатида қайд қилинди.

Калитли сўзлар: ҳомиланинг тушиши, ЭКО, метионин синтаза редуктаза (MTRR) гени, башоратлаш.

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF THE METHIONINE SYNTHASE-REDUCTASE POLYMORPHISM OF THE MTRR(RS1801394) GENE ILE22MET POLYMORPHISM IN UZBEK WOMEN WITH IVF

Ikhtiyarova G.A., Yarmatova Sh.

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara, st. A. Navoi.

1 Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ *Resume*

The article presents the results of molecular genetic studies of the gene of the folate cycle of protein synthesis - methionine synthase reductase (MTRR) in women with PD in the Uzbek population. 130 pregnant women aged 21 to 38 were examined. All pregnant women underwent clinical and laboratory, instrumental, functional, molecular genetic, and statistical studies. The main group consisted of 100 women with miscarriage after IVF. The control group consisted of 30 pregnant women with a physiological course of pregnancy after IVF.

The results of clinical and molecular genetic studies have shown that in patients with identified non-functional genotypes A / G A66G (Ile22Met) of the MTRR gene, there is a risk of miscarriage in women after IVF, which amounted to 22% of cases. ($\chi^2=15.03$ $p<0.0001$; $OR=32.4$; $95\%CI$ 1.97-535.6). Allelic variants of G and the association of polymorphisms of heterozygous A/G genotypes of the MTRR gene are significant prognostic criteria for the risk of miscarriage in women with IVF.

Key words: miscarriage, IVF, methionine synthase reductase (MTRR) gene, prediction

Актуальность

В последнее время ведущую значимость представляет генетическое прогнозирование риска развития невынашивания беременности. Исследования ответственных полиморфизмов ассоциации генов способствует раскрытию новых патогенетических механизмов развития патологии. Несмотря на многочисленные исследования в области выявления генетических маркеров акушерских осложнений до сих пор остается проблема невынашивания беременности [1,2,3,4,5].

В этом аспекте особый интерес представляет исследования генов, ответственных в биохимических реакциях, связанной метильной группы – гена MTRR, кодирующий цитоплазматический фермент метионин синтаза редуктазу (MCP. Одной из функций MCP является обратное превращение гомоцистеина в метионин. Генетические исследования при невынашивания беременности у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий до настоящего времени не проводились [6,7,8,9,10].

Целью наших исследований явилось оценка выявляемости аллельных вариантов полиморфизма гена фолатного цикла синтеза белков - метионин-синтаза-редуктаза (MTRR) у женщин с НБ после ЭКО.

Материал и методы

Нами обследованы 130 женщин беременных в возрасте от 21 до 36 лет. У всех беременных проводили общеклинические, инструментальные, функциональные (УЗИ, доплерометрия), молекулярно-генетические ПЦР исследования. У всех обследованных женщин проводились консультации смежных специалистов, (терапевт, невропатолог, инфекционист, дерматолог, эндокринолог и др.) Основную группу составили 100 женщин с невынашиванием беременности после ЭКО. Контрольную группу составили 30 беременных с физиологическим течением беременности после ЭКО.

Молекулярно-генетическое обследование биоматериалов (ДНК) выполняли на базе клинической лаборатории ООО «GENOTEKNOLOGIYA». Выделение ДНК/РНК из всех биологических образцов крови проводили с помощью набора «Рибо-преп» (Интерлабсервис, Россия).

Для выявления полиморфизма генотипа, состоящего из аллелей G>A гена MTRR, из образцов ДНК были отобраны аллели-специфические праймеры от производителя. Для генотипирования образцов ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были проведены исследования 200 образцов ДНК. Для этого 96-ячеечный автоматизированный усилитель «Applied Biosystems Veriti» был оптимизирован по следующей программе: начальная денатурация однократно при 180 сек 94°C, 94°C - 10 сек, 64°C - 10 сек, 72°C - 20 секунд в программе мы проделали эти указанные действия 40 раз, чтобы произошла полимеразная цепная реакция. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

Результат и обсуждения

Средний возраст беременных женщин в основной группе составляло 29, 7± 2,4 на 100 обследованных, тогда как в группе контроля – 29,4 ± 2,5 соответственно, что обуславливает отсутствие статистически значимости разницы в обследуемых группах (P > 0,005).

По информированному согласию у пациенток проводили молекулярно-генетические исследования на встречаемость аллельных вариантов и ассоциации полиморфизма генотипов гена Ile22Met гена MTRR(rs1801394) методом ПЦР REAL TIME. (таблица 1.)

Таблица 1.

Частота распределения аллельных вариантов и полиморфизма гена MTRR A66G (Ile22Met) у женщин с ЭКО и контрольной здоровой группы.

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		A		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
1.	Основная группа n=100(200)	158	79	42	21	68	68	22	22	10	10
2	Контр. группа n=30 (60)	30	100			60	100				

*N – число обследованных пациентов; *n - число исследованных аллели; * - показатель достоверности по отношению к контрольной группы (P<0,05)*

Как следует из таблицы, в контрольной группе здоровых беременных выявляемость функционального аллеля А гена MTRR составило - 100% случаев (30/60), тогда как в основной группе беременных с НВ беременности аллель А определялся – в 79% (158/200) случаев, что в 1,3 раза было ниже по сравнению с контрольной группой. ($\chi^2=1,03$; $p<0.0001$; OR=0.03; 95% CI 0.00 – 0.51).

Мутантный аллель G в контрольной группе не определялся, тогда как в основной группе он составил 21% (42/200) случаев соответственно. ($\chi^2=1,03$; $p<0.0001$; OR=32,44; 95% CI 1.97 – 535,6).

Полученные данные свидетельствует о наличии достоверной ассоциации аллельной частоты изучаемого полиморфизма с развитием риска невынашивания беременности после применения ЭКО у женщин НВ.

Результаты исследования распределения генотипических вариантов полиморфизма гена MTRR выявило преобладание гетерозиготного варианта генотипа A/G у пациенток основной группы – 22/100, что составило 22% случаев. ($\chi^2=12.73$; $p<0.002$; OR=17.5; 95% CI 1.03 – 297.32) (Табл. 1). А в группе контрольных женщин данный генотип A/G не определялся (P <0,05).

Ассоциация полиморфизма благоприятных генотипов A/A гена MTRR в контрольной группе женщин с физиологическим течением беременности выявлялся у всех обследованных лиц, что составило 100% случаев (30/30). Тогда как, в основной группе женщин генотип A/A встречался в 68% случаев (68/100) соответственно. ($\chi^2=12.73$; $p<0.002$; OR=0.03; 95% CI 0.00 – 0.58).

Следует отметить, что ассоциация полиморфизма нефункциональных гомозиготных генотипов G/G гена MTRR определялся только в основной группе и составил 10% случаев (10/10) соответственно. ($\chi^2=7.08$; $p<0.002$; OR=7,08; 95% CI 0.4 – 124.4)

Полученные данные свидетельствует о том, что мутантный аллель А и гетерозиготный генотип А/G полиморфизма гена MTRR(A66G) является генетической детерминантой, определяющей формирование не вынашивания беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий, а его носительство – является фактором предрасположенности к развитию данной патологии, повышающей ее риск в 17,5 раза (OR=17.5).

Анализ частоты мутантного гомозиготного генотипа G/G в исследуемых выборках пациенток с НВ демонстрирует о низкой встречаемости функционально неблагоприятного гомозиготного генотипа, что может свидетельствовать о направленном отборе в пользу гетерозиготного варианта.

Таким образом, результаты молекулярно-генетических исследований гена MTRR показали связь неблагоприятного вариантного аллеля «G» и ассоциации полиморфизма генотипов А/G гена MTRR, приводящего к замене аденина (А) в позиции 66 на гуанин (G) аминокислотной последовательности, с развитием невынашивания беременности у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО). Результатами исследования установлено, что риск развития невынашивания беременности в случае наличия в геноме вариантного аллеля G полиморфизма увеличен в 32,4 раза (OR=32,4).

Сопоставление полученных результатов с клиническим течением беременности, у женщин основной группы после проведенного ЭКО у лиц с мутантными аллельными вариантами G гена MTRR невынашивания беременности отмечали в I- триместре – у 84,4% (27 из 32) и во II триместре – у 5 беременных, что составило 15,5% случаев. Тогда как у беременных с благоприятными А аллельными вариантами невынашивания беременности отмечали в I – триместре – в 55,8% случаев (38 из 68), во II – триместре – у 25 из 68 (36,7%) и у 5 беременных в III – триместре, что составило 7,4% случаев.

Полученный результат также указывает на то, что гетерозиготный генотип полиморфизма A66G (Pе22Met) гена MTRR является генетической детерминантой, определяющей формирование процесса невынашивания беременности у пациенток с ЭКО в 17,5 раза (OR=17,5).

Статистически достоверная связь функционально неблагоприятного аллеля G и гетерозиготного генотипа А/G гена MTRR изучаемого полиморфизма с патогенезом невынашивания беременности после репродуктивных вспомогательных технологий может свидетельствовать о высокой вероятности ассоциации данной патологии с гетерозиготным вариантным генотипом А/G. При этом отмечается изменение биохимических свойств фермента, в котором происходит замена аминокислоты изолейцина на метионин. В результате чего наблюдается снижение функциональной активности фермента, что приводит к повышению риска такого нарушения развития плода, невынашивания беременности.

В связи с этим важным этапом при исследовании полиморфных генов, потенциально ассоциированных с развитием и патогенезом заболеваний, является анализ ожидаемой и наблюдаемой частоты генотипов изучаемых полиморфизмов и соответствия распределения частот *равновесию Харди-Вайнберга (ХВ)*.

Из расчета уравнением ХВ, в основной группе теоретически ожидаемая частота ассоциации полиморфизма благоприятного гомозиготного генотипа А/А A66G (Pе22Met) гена MTRR составила 68%, а наблюдаемого генотипа – 62,4% соответственно, что в 1,08 ниже по сравнению с наблюдаемого. Тогда как частота наблюдаемого гетерозиготного варианта А/G составило – 22%, а ожидаемого частота – 51,4, что в 2,3 раза превышало показателей наблюдаемых частот гетерозиготности А/G гена MTRR ($P < 0,05$). Следует отметить, что в вариантах неблагоприятных генотипов G/G ожидаемая частота составило – 8,5%, а наблюдаемая – 10%, что в 1,2 раза превышала показателей.

Таблица 2.

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма А66G (Pе22Met) гена MTRR в основной группе беременных с НБ при ЭКО.

Генотипы	частота генотипов		χ^2	Р
	Наблюдаемая	ожидаемая		
A/A	68,0	62,4	0.624	0,02
A/G	22,0	51,4	0.332	
G/G	10	8,5	0.044	
Всего	100,00	100,00	5,04	

Таблица 3.

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма А66G (Pе22Met) гена MTRR в контрольной группе беременных после ЭКО.

Генотипы	частота генотипов		χ^2	Р
	Наблюдаемая	ожидаемая		
A/A	100	60,6	1.0	1
A/G	0	34,5	0.0	
G/G	0	4,9	0.0	
Всего	100,00	100,00	0,0	

Анализ наблюдаемых и ожидаемых частот ассоциации полиморфизма гена MTRR в группе контрольных лиц из расчета уравнением ХВ показали, что теоретически ожидаемая частота благоприятного гомозиготного генотипа A/A полиморфизма А66G (Pе22Met) гена MTRR составила- 60,6, а наблюдаемого генотипа отмечалось – в 100 % случаев соответственно, что в 1,6 ниже показателей ожидаемых. Частота ожидаемого гетерозиготного варианта G/A составило – 36,14, а наблюдаемого – 0% и ожидаемая частота мутантных вариантов гомозиготных генотипов G/G – 4,9%, а наблюдаемая – 0% соответственно (P < 0,05).

Анализ полученных результатов показывает, что распределение всех генотипов полиморфизма А66G (Pе22Met) гена MTRR в основной группе пациенток и контроля соответствует РХВ, свидетельствующие об отсутствии влияния систематических или случайных факторов, способных изменить генетическую структуру популяций.

Согласно литературным данным, к основным генам фолатного цикла относятся также гены метионинредуктазы (MTR) и метионинсинтазаредуктазы (MTRR). Полиморфизмы генов MTHFR-677C > T, MTHFR-1298A > C, MTRR-66A > G повышают риски гипергомоцистеинемии и ассоциированы с различными осложнениями беременности.

На наш взгляд в развитии патологического процесса в организме беременных важное значение играет фоновое заболевание - сопутствующая патология. Нам было интересным

анализировать сопутствующую патологию у беременных с учетом аллельных вариантов гена в основной группе пациенток с НБ. (рис.1)

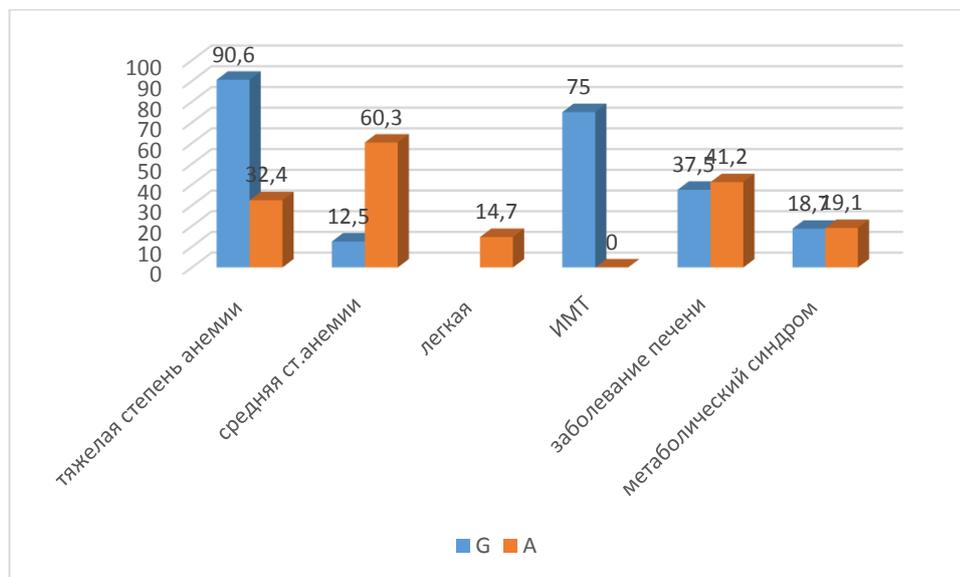


Рис 1. Показатели фоновых заболеваний в группе женщин с НБ после ЭКО с учетом аллельных вариантов гена MTRR. (%)

Как следует из рисунка, у пациенток с мутантными аллельными G вариантами гена MTRR наиболее часто диагностировали анемию тяжелой степени тяжести – 90,6% случаев, средняя степень тяжести – в 12,5% случаев соответственно. Среди сопутствующей патологии у пациенток с неблагоприятными аллельными вариантами G гена MTRR также часто диагностировали инфекции мочевого тракта – 75% случаев, заболевание печени – 37,5% случаев соответственно. Тогда как у пациенток с благоприятными аллельными вариантами A наиболее часто выявляли анемию средней степени тяжести – 60,3% и заболевание печени – 41,2% случаев соответственно.

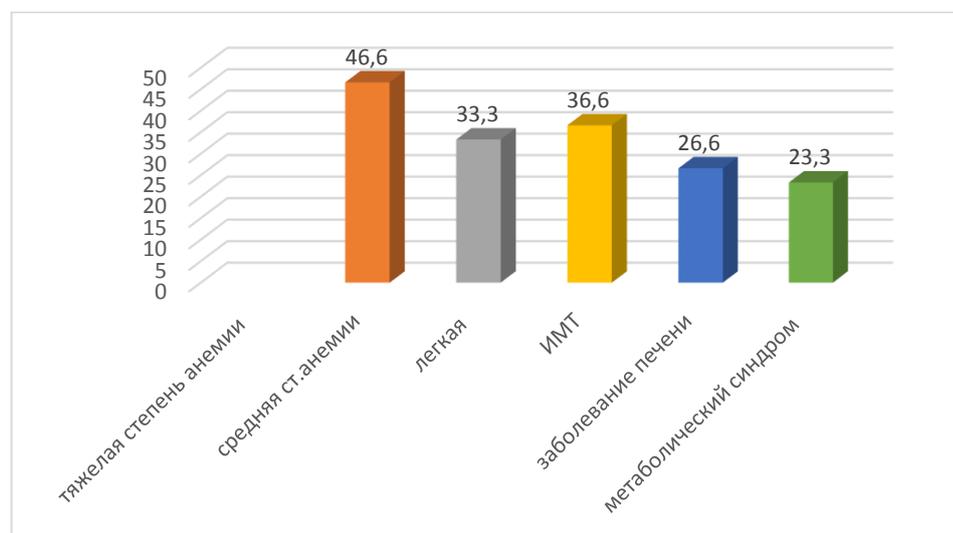


Рис.2 Показатели сопутствующей патологии в контрольной группе женщин с физиологическим течением беременности после ЭКО (%).

Как следует из таблицы, у женщин в контрольной группе в 46,6% случаев диагностировали анемию средней степени тяжести и легкой степени тяжести – в 33,3% случаев, ИМТ – в 36,6%, заболевание гепато-биллиарной системы – у 26,6% больных, метаболический синдром (ожирение) – выявлено у 23,3% женщин.

Анализ сопутствующей патологии у пациенток основной группы показал, что в этой группе женщин с НБ наиболее часто преобладали фоновые заболевания – анемия тяжелой и средней степени тяжести – в 1,9 раз превышали показателей контрольной группы (90,6%) и инфекции мочеполового тракта - в 2,04 раза (60,3%), что на наш взгляд имеет важное значение в клиническом течении акушерских осложнений.

Таким образом, клиничко- молекулярно- генетические исследования свидетельствует о том, что у пациенток с выявленными нефункциональными генотипами A/G A66G (Pе22Met) гена MTRR отмечается риск развития невынашивания беременности у женщин после ЭКО, что составило 22% случаев. ($\chi^2=15,03$ $p<0,0001$; OR=32,4; 95%CI 1,97-535,6). Полученный результат также указывает на то, что гетерозиготный генотип полиморфизма A66G (Pе22Met) гена MTRR является генетической детерминантой, определяющей формирование процесса невынашивания беременности у пациенток с ЭКО в 17,5 раза (OR=17,5). Варианты полиморфизмов гетерозиготных вариантов A/ G и гомозиготных генотипов G/G гена MTRR являются значимыми прогностическими критериями риска развития невынашивания беременности у женщин узбекской популяции после ЭКО.

Выводы

Клиничко-молекулярно-генетические исследования свидетельствует о том, что у пациенток с выявленными нефункциональными генотипами A/G A66G (Pе22Met) гена MTRR отмечается риск развития не вынашивания беременности у женщин после ЭКО, что составило 22% случаев. ($\chi^2=15,03$ $p<0,0001$; OR=32,4; 95%CI 1,97-535,6). 2. Аллельные варианты G, и ассоциация полиморфизмов гетерозиготных генотипов A/G гена MTRR являются значимыми прогностическими критериями риска развития не вынашивания беременности у женщин с ЭКО.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Применение фолиевой кислоты в акушерско-гинекологической практике: методическое руководство для врачей. / М.: РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО, 2009;60.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и активные фолаты: перспективы комплексного применения для нутрициальной поддержки беременности и профилактики пороков развития (литературный обзор) // Гинекология. 2013;15(2):71-77.
3. Курцер М.А., Гродницкая Е.Э., Шаманова М.Б., Лобова А.В. Фолатин в комплексной прегравидарной подготовке и терапии привычного невынашивания беременности у женщин с гипергомоцистеинемией // Пробл. репродукции. 2010;2:87-91.
4. Мавлянова Н.Н. Молекулярно-генетические и аутоиммунные механизмы развития синдрома ограничения роста плода // Докт. Диссертация на соискание DSc. 2022;206.
5. Маланина Е.Н., Давидян Л.Ю., Касимова Д.Р. Оценка комплексной терапии, включающей Фемибион 2, в профилактике и коррекции первичной плацентарной недостаточности // Архивь внутренней медицины. 2011;1:60-63.
6. Озолия Л.А., Кашежева О.З. Прегравидарная подготовка женщин с гипергомоцистеинемией // Гинекология. 2013;15(2):67-70.
7. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. / М.: изд-во журн. StatusPraesens, 2011;688.
8. Ревич Б.А. «Горячие точки» химического загрязнения окружающей среды и здоровье населения / Б.А. Ревич; под ред. В.М. Захарова. — М.: Акрополь, Общественная палата РФ, 2007;192.
9. Ревич Б.А. «Горячие точки» химического загрязнения окружающей среды и здоровье населения / Б.А. Ревич; под ред. В.М. Захарова. — М.: Акрополь, Общественная палата РФ, 2007;192.
10. Сандакова Е.А., Гостева Е.О. Эффективность препаратов фолиевой кислоты при беременности у женщин с врожденными пороками развития плода в анамнезе // Лечение и профилактика. 2013;6(2):20-25.

Поступила 20.04.2023