

З.І. Россоха^{1,3},
С.П. Кир'яченко^{1,3},
Н.Г. Горovenko^{1,2}

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА МОДЕЛЕЙ ГЕНЕТИЧНОГО РИЗИКУ РЕПРОДУКТИВНИХ РОЗЛАДІВ, ЗУМОВЛЕНИХ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНІВ *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1*

ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»¹

вул. Вишгородська, 67, Київ, 04114, Україна

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика²

вул. Дорогожицька, 9, Київ, 04112, Україна

ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України»³

вул. Дорогожицька, 9, Київ, 04112, Україна

SE "Institute of Genetic and Regenerative Medicine National Academy of Medical Sciences of Ukraine"¹

Vyshgorodska str., 67, Kyiv, 02140, Ukraine

e-mail: amn_igrm@ukr.net

Shupyk National medical academy of postgraduate education²

Department Medical and Laboratory Genetics

Dorohozhytska str., 9, Kyiv, 04112, Ukraine

e-mail: medgen2010@ukr.net

SI "Reference-centre for molecular diagnostic of Public Health Ministry of Ukraine"³

Dorohozhytska str., 9, Kyiv, 04112, Ukraine

e-mail: refcentre2013@ukr.net

Ключові слова: моделі успадкування, репродуктивні розлади, поліморфні варіанти, *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1*, гени

Ключевые слова: модели наследования, репродуктивные расстройства, полиморфные варианты, *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1*, гены

Key words: inheritance models, reproductive disorders, polymorphic variants, *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1*, genes

Реферат. Сравнительная оценка моделей генетического риска репродуктивных расстройств, обусловленных полиморфизмом генов *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1*. Россоха З.И., Кирьяченко С.П., Горovenko Н.Г. В научной литературе представлены противоречивые данные о влиянии полиморфизма генов фолатного обмена на риск развития репродуктивных расстройств. Цель исследования - определение роли полиморфизма генов *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* в развитии репродуктивных расстройств путем оценки генетических моделей наследования. Было обследовано 658 пациентов с репродуктивными расстройствами из всех регионов Украины. Группой сравнения служили данные из популяционных исследований, представленные в online ресурсе (1000 genomes). Достоверных моделей риска по полиморфным вариантам гена *MTHFR* выявлено не было. Для генов *MTRR* и *MTR1* нами было определено 3 и 4 значимые модели наследования соответственно. Наилучшими были доминантная модель наследования для гена *MTRR* и аддитивная модель наследования для гена *MTR1*. Частоты полиморфных вариантов исследованных генов не различались среди мужчин и женщин. Необходим дальнейший анализ для оценки влияния генетического полиморфизма и межгенных взаимодействий на риск репродуктивных расстройств с учетом показателей фолатного обмена и экзогенных факторов.

Abstract. Comparative evaluation of genetic risk models of reproductive disorders caused by *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* gene polymorphism. Rossokha Z.I., Kyriachenko S.P., Gorovenko N.G. The scientific literature presents contradictory data about influence of folate metabolism genes polymorphism on development of risk of reproductive disorders. The aim of the study was to determine the role of *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* gene polymorphism in the development of reproductive disorders by evaluation of genetic risk models of inheritance. 658 patients with reproductive disorders from all Ukrainian regions were examined. The data from population studies presented in the online resource (1000 genomes) served as comparison group. There were no reliable risk models for polymorphic variants of *MTHFR* gene. We identified 3 and 4 significant inheritance models for *MTRR* and *MTR1* genes respectively. The best inheritance models were the dominant model for *MTRR* gene and the additive model for *MTR1* gene. The polymorphic variants frequencies of the studied genes did not differ among men and women. Further analyse is necessary for evaluation of genetic polymorphism and intergenic interactions influence on reproductive disorders risk, taking into account folate metabolism indices and exogenous factors.

Останнім часом у світі активно проводяться дослідження генетичного поліморфізму при мультифакторних захворюваннях, у результаті яких певні поліморфні варіанти були визначені як генетичні маркери спадкової схильності та були використані при розробці клінічних протоколів. Особлива увага приділялась тестуванню поліморфізму гена *MTHFR* (677C>T rs1801133, 1298A>C rs1801131) як маркера спадкової тромбофілії та порушень фолатного обміну [1, 4, 8]. Впродовж останнього десятиріччя для жінок з репродуктивними втратами та підозрою на спадкову тромбофілію визначення поліморфізму гена *MTHFR* за клінічними протоколами було обов'язковим [3]. Але подальший аналіз показав, що результати виявлення генетичного ризику та достовірність зв'язку зазначеної патології з поліморфізмом гена *MTHFR* значною мірою залежить від дизайну досліджень, розміру вибірки та методів застосованого статистичного аналізу, що призвело до перегляду і вилучення дослідження поліморфізму гена *MTHFR* із окремих національних протоколів [5]. Адекватна оцінка генетичного ризику можлива за умови розрахунку моделей успадкування в репрезентативній, по відношенню до дизайну дослідження, вибірці. Успадкування більшості мультифакторних захворювань найбільш адекватно описують чотири моделі: адитивна, домінантна, рецесивна та мультиплікативна, які в окремих випадках застосовуються залежно від існуючих вихідних умов, припущень та відповідності закону Харді-Вайнберга [2]. Досить часто результати подібних статистичних розрахунків моделей успадкування, якщо вони проводилися та базувалися на недостатній кількості досліджень, мали наближені результати, і відповідно в подальшому не підтверджувалися або спростовувалися. Як свідчить досвід, для виявлення асоціації одонуклеотидного поліморфізму з розвитком мультифакторного захворювання при рецесивній моделі успадкування (з рівнем значущості менше 0,05, статистичною потужністю не менше 80%) потрібні вибірки розміром від декількох тисяч пацієнтів, залежно від частоти розповсюдження рецесивного алеля. Тому при менших вибірках варто розрахувати всі можливі моделі успадкування, що безумовно стосується і поліморфізму генів фолатного обміну, при оцінці впливу яких на репродуктивні розлади було виявлено численні суперечливі результати. Мета дослідження – визначення ролі поліморфізму генів *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* у розвитку репродуктивних розладів шляхом оцінки генетичних моделей успадкування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Було обстежено 658 пацієнтів з репродуктивними розладами з усіх регіонів України (загальна група), які відповідали критеріям включення в дослідження: наявність в анамнезі безпліддя понад п'ять років або ранніх репродуктивних втрат. Критеріями виключення з дослідження були аномалії каріотипу в подружній парі, аномалії та вади розвитку статевих органів, трубно-перитонеальне безпліддя в жінок, хронічні інфекційні та статеві захворювання, соматична та злоякісна патологія, ожиріння. Пацієнти, залучені в дослідження, надали інформовану згоду на проведення молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму генів *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1*. До загальної групи увійшло 259 пацієнтів із безпліддям у шлюбі понад 5 років (195 жінок і 64 чоловіки) та 399 пацієнтів з подружніх пар з ранніми репродуктивними втратами в анамнезі (290 жінок і 109 чоловіків). У якості групи порівняння використовували дані популяційних вибірок з Online бази 1000 genomes. Статистичної різниці за віковими та антропометричними показниками між чоловіками та жінками виявлено не було ($p > 0,05$). Середній вік обстежених жінок становив $32,99 \pm 0,24$ року, а чоловіків – $34,4 \pm 0,38$ року. Молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів генів *MTHFR* (C677T, rs1801133 та A1298C, rs1801131), *MTRR* (A66G, rs1801394), *MTR1* (A2756G, rs1805087) проводили із використанням модифікованих протоколів методами алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для поліморфізму A1298C за геном гена *MTHFR* та ПЛР з наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) для інших поліморфних варіантів генів [7]. Реакцію ампліфікації проводили в ампліфікаторі Analytik Jena (Німеччина). Специфічні фрагменти ампліфікували, використовуючи праймери виробництва «Metabion» та комерційний набір для ПЛР DreamTaqGreen PCR MasterMix виробництва «ThermoScientific» (США). Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів *MTHFR* (C677T), *MTRR* (A66G), *MTR1* (A2756G) підлягали гідролітичному розщепленню відповідними ендонуклеазами рестрикції *HinfI*, *NdeI* та *HaeIII* виробництва «ThermoScientific» (США). Рестрикцію проводили в мікротермостаті TDB-120 виробництва Biosan (Латвія) при 37°C протягом 12 годин. Реакцію зупиняли підвищенням температури (до 65°C для ендонуклеаз *HinfI*, *NdeI* та до 80°C для *HaeIII*) впродовж 20 хвилин. Рестрикційні фрагменти гена *MTRR* досліджували у 3% агарозному гелі, генів *MTHFR*

(C677T) та *MTR1*, а також продукти алельспецифічної ПЛР для гена *MTHFR* (A1298C) - у 2% агарозному гелі (агароза виробництва «Clever Scientific», Великобританія), за

допомогою системи гель-документації microDOC з УФ транслюмінатором виробництва «Clever Scientific» (рис. 1-4).

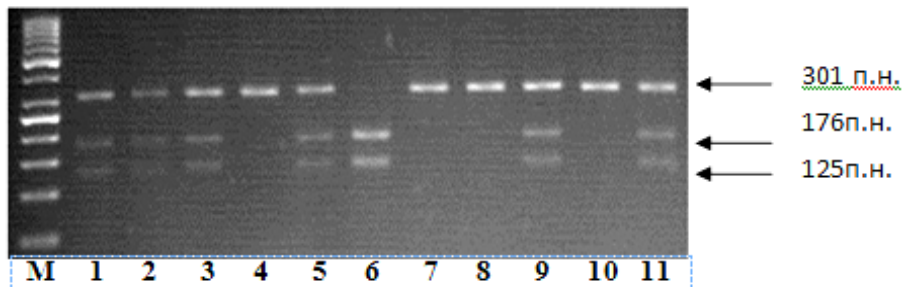


Рис.1. Електрофореграма продуктів ПДРФ аналізу гена *MTHFR* (С677Т)
 генотип С/С-4, 7, 8, 10
 генотип С/Т-1-3, 5, 9, 11
 генотип Т/Т- 6

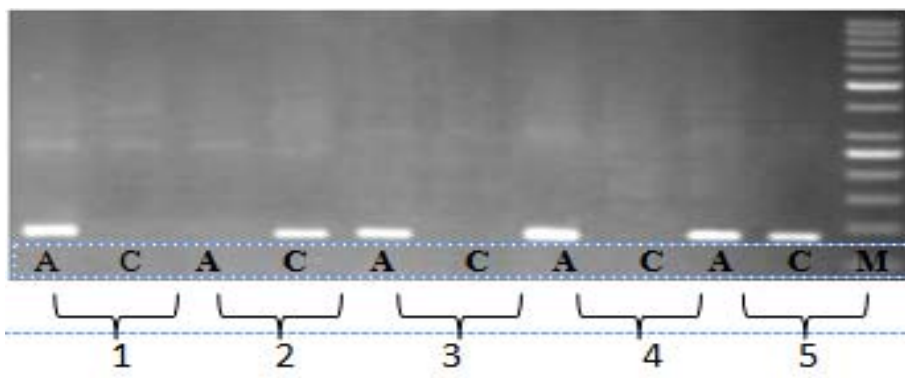


Рис. 2. Електрофореграма продуктів ампліфікації гена *MTHFR* (А1298С)
 генотип А/А - 1, 3, 4; генотип С/С - 2; генотип А/С - 5

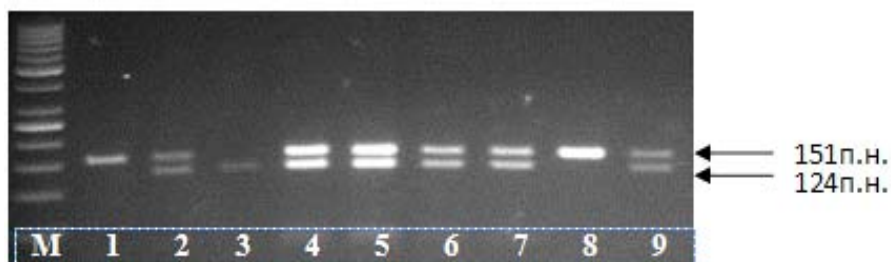


Рис. 3. Електрофореграма продуктів ПДРФ аналізу гена *MTRR* (А66G)
 генотип А/А - 3; генотип А/G - 2, 4-7, 9; генотип G/G- 1,8

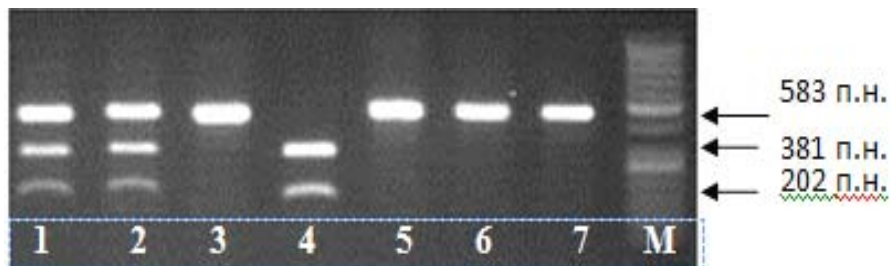


Рис. 4 Електрофореграма продуктів ПДРФ аналізу гена *MTR1*(А2756G)
 генотип А/А - 3, 5-7; генотип А/G- 1, 2; генотип G/G- 4

Статистичні розрахунки проводилися стандартними пакетами програми Excel 2010 (ліцензійний номер K9366093I 2016) та програми з відкритим доступом SNPStats (<https://www.snps-tats.net/start.htm>). Частоти генотипів для кожного поліморфного варіанта генів перевіряли на відповідність рівновазі Харді – Вайнберга (<http://www.oege.org/software>). Найкращу модель успадкування обирали, порівнюючи обчислені в статистичних програмах показники χ^2 та OR.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розподіл частот генотипів за поліморфними варіантами гена *MTHFR* (677C>T та 1298A>C) у загальній групі та в групі порівняння відповідав закону Харді-Вайнберга ($p>0,05$). При порівнянні частот генотипів у цих групах достовірних відмінностей та достовірних моделей успадкування

виявлено не було (табл.). Частота розподілу генотипів за поліморфним варіантом гена *MTR1* (2756A>G) у групах, залучених до дослідження, також відповідала закону Харді-Вайнберга ($p>0,05$). Невідповідність закону Харді-Вайнберга ($\chi^2=6,70$; $p=0,01$) було визначено для групи порівняння за геном *MTRR* (66 A>G), але в загальній групі таких відхилень виявлено не було ($\chi^2=0,43$; $p=0,51$). Частоти вказаної популяційної вибірки було обрано для подальших статистичних обчислень, враховуючи відсутність інших репрезентативних вибірок у програмі 1000 genomes. Нами було проведено аналіз всіх можливих моделей ризику репродуктивних розладів для поліморфних варіантів генів *MTR1* (2756A>G) та *MTRR* (66 A>G) (табл.).

Розподіл поліморфних варіантів за генами *MTHFR*, *MTRR*, *MTR1* у пацієнтів загальної групи та групи порівняння

Ген	Генотип	Загальна група	Група порівняння	χ^2	p	OR(95% CI)
MTHFR 677C>T	Аддитивна модель					
	677CC	289/43,92	204/40,56	1,28	0,26	1,15(0,91-1,45)
	677CT	288/43,77	231/45,92			0,92(0,73- 1,16)
	677TT	81/12,31	68/13,52			0,90(0,64-1,27)
	Рецесивна модель					
	C/C+C/T	577/87,69	435/86,48	0,37	0,54	1,11(0,79-1,57)
	T/T	81/12,31	68/13,52			0,90(0,64- 1,27)
	Домінантна модель					
	C/C	289/43,92	204/40,56	1,32	0,25	1,15(0,91- 1,45)
	C/T+T/T	369/56,08	299/59,44			0,87(0,69- 1,10)
	Мультиплікативна модель					
	C	866/65,81	639/63,50	1,31	0,25	1,11(0,93- 1,31)
	T	450/34,19	367/36,50			0,90(0,76- 1,07)
MTHFR 1298 A>C	Аддитивна модель					
	1298AA	318/48,33	239/47,51	0,07	0,79	1,03(0,82- 1,30)
	1298AC	261/39,66	213/42,34			0,90(0,71- 1,13)
	1298CC	79/12,01	51/10,14			1,21(0,83- 1,76)
	Домінантна модель					
	AA	318/48,33	239/47,51	0,08	0,78	1,03(0,82- 1,30)
A/C+C/C	340/51,67	264/52,49			0,97(0,77- 1,22)	
MTHFR 1298 A>C	Рецесивна модель					
	A/A+A/C	579/87,99	452/89,86	1,00	0,32	0,83(0,57- 1,20)
	C/C	79/12,01	51 /10,14			1,21(0,83- 1,76)
	Мультиплікативна модель					
	A	897/68,16	691/68,69	0,07	0,79	0,98(0,82- 1,16)
C	419/31,84	315/31,31			1,02(0,86- 1,22)	

Ген	Генотип	Загальна група	Група порівняння	χ^2	p	OR(95% CI)
MTRR (A66G)	Аддитивна модель					
	66AA	128/19,45	129/25,65	4,04	0,04	0,70(0,53-0,92)
	66AG	315/47,87	222/44,14			1,16 (0,92-1,47)
	66GG	215/32,67	152/30,21			1,12(0,87-1,44)
	Домінантна модель					
	A/A	128/19,45	129/25,65	6,34	0,01	0,70(0,53-0,92)
	A/G+G/G	530/80,55	374/74,35			1,43(1,08-1,89)
	Рецесивна модель					
	A/A+A/G	443/67,33	351/69,77	0,80	0,37	0,89 (0,69-1,15)
	G/G	215/32,67	152/30,21			1,12(0,87-1,44)
	Мультиплікативна модель					
	A	571/43,39	480/47,71	4,30	0,04	0,84(0,71-0,99)
G	745/56,61	526/52,29			1,19 (1,01-1,40)	
MTR1 2756 A>G	Аддитивна модель					
	2756AA	377/57,29	224/45,81	16,21	0,0006	1,59(1,25-2,01)
	2756AG	240/36,47	216/44,17			0,73(0,57-0,92)
	2756GG	41/6,23	49/10,02			0,60(0,39-0,92)
	Рецесивна модель					
	A/A+A/G	617/93,77	440/89,98	5,57	0,02	1,68 (1,09-2,58)
	G/G	41/6,23	49/10,02			0,60 (0,39-0,92)
	Домінантна модель					
	A/A	377/57,29	224/45,81	14,8	0,001	1,59 (1,25-2,01)
	A/G+G/G	281/42,71	265/54,19			0,63(0,50-0,80)
	Мультиплікативна модель					
	A	994/75,53	664/67,89	16,14	0,0007	1,46(1,21-1,75)
G	322/24,47	314/32,11			0,69(0,57-0,82)	

Як видно з таблиці, нами було виявлено три значущі моделі успадкування в розвитку репродуктивних розладів для поліморфних варіантів за геном *MTRR* (66 A>G): адитивну, домінантну та мультиплікативну. Домінантна модель успадкування мала найкращі показники χ^2 та OR. Тобто за результатами нашого дослідження ризик розвитку репродуктивних розладів підвищувався майже в 1,5 рази за наявності в пацієнтів генотипів 66AG та 66 GG порівняно з генотипом 66AA, для якого було встановлено асоціацію зі зниженням ризику розвитку репродуктивних розладів.

При розрахунку моделей успадкування для поліморфних варіантів гена *MTR1* нами визначено, що всі чотири розраховані моделі були значущими. Але найбільш показовими з урахуванням порівняних показників χ^2 та OR були адитивна та мультиплікативна моделі успадку-

вання, які майже не розрізнялися між собою. З наведених у таблиці результатів дослідження видно, що в пацієнтів загальної групи вочевидь спостерігається збільшення частоти розповсюдження генотипу 2756AA та зниження частоти розповсюдження генотипів 2756AG і 2756GG за геном *MTR1*, на відміну від групи порівняння. Такі самі особливості було підтверджено в значущій мультиплікативній моделі для загальної групи пацієнтів, на відміну від групи порівняння: значуще підвищення частоти розповсюдження алеля 2756A та значуще зниження частоти розповсюдження алеля 2756G (табл.). Обидві значущі моделі вказують на зростання ризику репродуктивних розладів за наявності в пацієнтів генотипу 2756AA або алеля 2756A в 1,59 та в 1,46 рази відповідно. А генотипи 2756AG і 2756GG або алель 2756G, навпаки, знижували цей ризик в обстежених

нами пацієнтів. Отримані нами дані та визначені дві найбільш значущі моделі успадкування не суперечать результатам окремих досліджень, в яких також було описано подібний протективний ефект для 2756G алеля та надано відповідне патогенетичне пояснення [6]. У нашому дослідженні адитивна модель успадкування для

поліморфізму 2756A>G за геном *MTR1* була найбільш значущою. Наступним етапом дослідження було проведення порівняльного аналізу частот поліморфних варіантів за дослідженими генами серед чоловіків та жінок загальної групи (рис. 5).

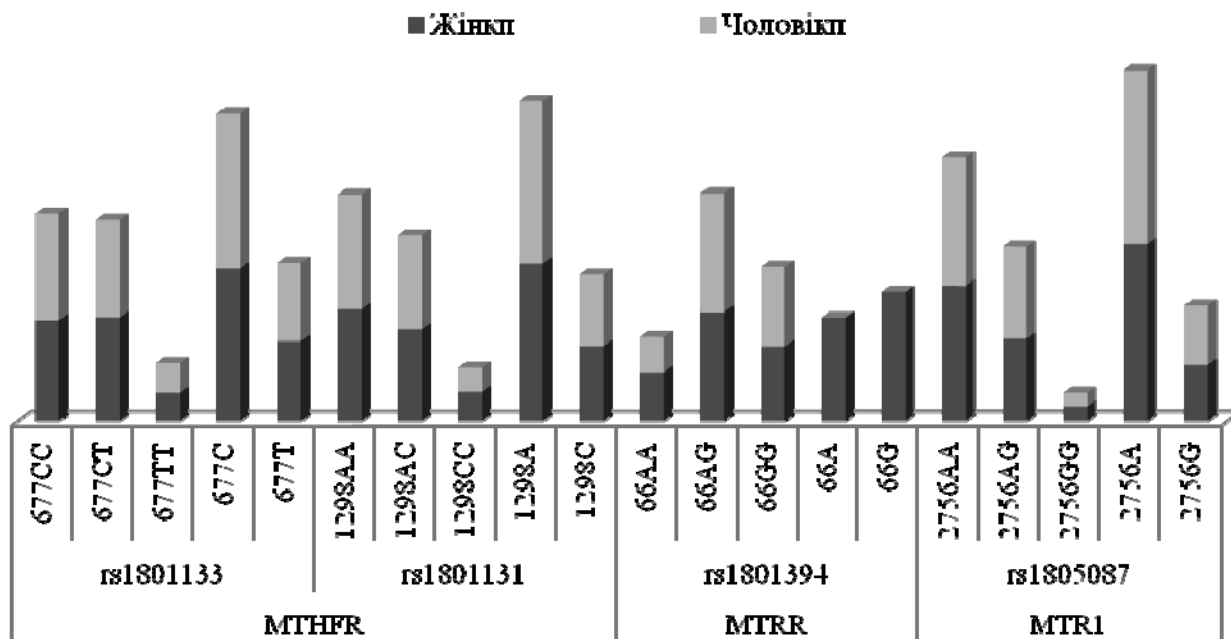


Рис. 5. Розподіл поліморфних варіантів досліджених генів фолатного обміну в жінок та чоловіків із загальної групи

Достовірних відмінностей у частоті розподілу генотипів за дослідженими генами фолатного обміну серед чоловіків та жінок нами виявлено не було ($p > 0,05$), представлені частоти розповсюдження генотипів відповідали закону Харді-Вайнберга. Встановлені нами особливості генетичного ризику, зумовленого поліморфізмом генів фолатного обміну, вказують на необхідність дослідження міжгенних взаємодій в оцінці ризику репродуктивних розладів. А виявлені асоціації *MTRR* домінантної та *MTR1* адитивної моделей успадкування з розвитком репродуктивних розладів підтверджують важливість забезпечення осіб репродуктивного віку кофакторами фолатів в однокарбонівому метаболізмі та привертають увагу до необхідності аналізу генетичного контролю процесів, які забезпечують біосинтез ДНК. З іншого боку, для прекоцепційної підготовки в подружніх парах призначають препарати фолієвої кислоти, а достатність забезпечення вітаміном B12 є не вивченою, особливо у випадку додаткового споживання фолієвої кислоти, що вказує на

необхідність подальшого аналізу показників фолатного обміну залежно від генетичного поліморфізму та міжгенної взаємодії.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено значущий вплив поліморфних варіантів за геном *MTRR* (домінантна модель успадкування) та поліморфних варіантів за геном *MTR1* (адитивна модель успадкування) на розвиток репродуктивних розладів.
2. Достовірних моделей за поліморфними варіантами гена *MTHFR* (C677T, A1298C) у ризику розвитку репродуктивних розладів нами виявлено не було ($p > 0,05$).
3. Частоти розповсюдження поліморфних варіантів генів *MTHFR* (C677T, A1298C), *MTRR* та *MTR1* не розрізнялися в чоловіків та жінок з репродуктивними розладами ($p > 0,05$).
4. Необхідний подальший аналіз впливу генетичного поліморфізму і міжгенної взаємодії на показники фолатного обміну в подружніх парах з урахуванням екзогенних чинників та прийому вітамінних препаратів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горovenko Н.Г. Роль генетического тестирования в диагностике и лечении наследственной тромбофилии в акушерско-гинекологической практике (обзор клинических протоколов и рекомендаций) / Н.Г. Горovenko, З.И. Россоха, С.П. Кирьяченко // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 6 (70). – С. 5-9.
2. Кутихин А.Г. Современные тенденции статистической обработки данных и представления результатов в кандидатных генетико-эпидемиологических исследованиях / А.Г. Кутихин, А.Е. Южалин, А.В. Понасенко // Фундаментальная и клинич. медицина. – 2017. – № 2 (2). – С. 77-82.
3. Россоха З.И. Диагностика и лечение наследственной тромбофилии в акушерско-гинекологической практике / З.И. Россоха, С. П. Кирьяченко, Н.Г. Горovenko // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2014. – № 6 (81). – С. 5-13.
4. Association study of folate-related enzymes (MTHFR, MTR, MTRR) genetic variants with non-obstructive male infertility in a Polish population / M. Kurzawski, A. Wajda, D. Malinowski [et al.] // Genetics Molecular Biology. – 2015. – Vol. 38. – P. 42-47.
5. Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) 2 Variants [Электронный ресурс]. – 2016. – Режим доступа до ресурсу: <http://ltd.aruplab.com/tests/pub/0055655>.
6. MTHFR C677T, A1298C and MS A2756G Gene Polymorphisms and Male Infertility Risk in a Chinese Population: A Meta-Analysis / Z. Ren, P. Ren, B. Yang [et al.] // PLOS ONE. – 2017. – Vol. 12. – P. e0169789.
7. Polymorphic variants of genes involved in homocysteine metabolism in celiac disease / K. Hozyasz, A. Mostowska, A. Szaflarska-Poplawska [et al.] // Molecular Biology Reports. – 2011. – Vol. 39. – P. 3123-3130.
8. Role of genetic mutations in folate-related enzyme genes on Male Infertility / K. Liu, R. Zhao, M. Shen [et al.] // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5, N 1. doi: 10.1038/srep15548

REFERENCES

1. Gorovenko NG, Rossokha ZI, Kyriachenko SP. [The role of genetic testing in the diagnosis and treatment of hereditary thrombophilia in obstetric and gynecological practice (review of clinical protocols and recommendations)]. Meditsinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny. 2013;6(70):5-9. Ukrainian.
2. 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.
3. Rossokha ZI, Kyriachenko SP, Gorovenko NG. [Diagnosis and treatment of hereditary thrombophilia in obstetric and gynecological practice]. Medychni aspekty zdorovia zhinky. 2014;6(81):5-13. Ukrainian.
4. Kurzawski M, Wajda A, Malinowski D, Kazienko A, et al. Association study of folate-related enzymes (MTHFR, MTR, MTRR) genetic variants with non-obstructive male infertility in a Polish population. Genetics and Molecular Biology. 2015;38(1):42-47.
5. Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) 2 Variants. (2016). [Internet]. Available from: <http://ltd.aruplab.com/tests/pub/0055655>
6. Ren Z, Ren P, Yang B, et al. MTHFR C677T, A1298C and MS A2756G Gene Polymorphisms and Male Infertility Risk in a Chinese Population: A Meta-Analysis. PLOS ONE. 2017;12(1):e0169789.
7. Hozyasz K, Mostowska A, Szaflarska-Poplawska A, et al. Polymorphic variants of genes involved in homocysteine metabolism in celiac disease. Molecular Biology Reports. 2011;39(3):3123-30.
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

Стаття надійшла до редакції
01.03.2018

