

На основании Договора от 27.05.2022 г., по заявке ООО «ЮНИЛАБ-ВЛАДИВОСТОК», специалистами ООО «Парацельс», оказаны медицинские услуги.

4330 «Исследование кариотипа (количественные и структурные аномалии хромосом) в периферической крови»

ФИО клиента:

Дата рождения:

№ Бланка заказа:

Дата взятия биоматериала: 27.05.2024 г.

Диагноз направившего врача: обследование

Исследуемый материал: периферическая кровь

Метод окрашивания: GTG



Кариотип: 46, XX

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Нормальный женский кариотип.

ФИО врача - генетика: Тюрина О.В.



Заведующая лабораторией:

Пугачева

Пугачева Н.М.

На основании Договора от 27.05.2022 г., по заявке ООО «ЮНИЛАБ-ВЛАДИВОСТОК», специалистами ООО «Парацельс», оказаны медицинские услуги.

4330 «Исследование кариотипа (количественные и структурные аномалии хромосом) в периферической крови»

ФИО клиента:

Дата рождения:

№ Бланка заказа:

Дата взятия биоматериала: 27.05.2024 г.

Диагноз направившего врача: обследование

Исследуемый материал: периферическая кровь

Метод окрашивания: GTG



Кариотип: 46, XY

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Нормальный мужской кариотип.

ФИО врача – генетика: Тюрина О.В.



Заведующая лабораторией:

Тюрина

Пугачева Н.М.

На основании Договора от 27.05.2022 г., по заявке ООО «ЮНИЛАБ-ВЛАДИВОСТОК», специалистами ООО «Парацельс», оказаны медицинские услуги.

2341«Я хочу ребенка» midi: исследование хромосомного набора (кариотипирование) обоих супругов, у женщины – основных генов, предрасполагающих к невынашиванию и порокам развития центральной нервной системы плода (F2, F5, F7, F13A, FGB, ITGA2, ITGB3, SERPINE1(PAI 1), MTHFR, MTRR, MTR). Исследование генов фолатного цикла у мужчины (MTHFR, MTRR, MTR). Заключение врача-генетика.

ФИО клиента:

Дата рождения:

№ Бланка заказа:

Дата взятия биоматериала: 27.05.2024 г.

Результат ДНК-анализа

Ген	Полиморфизм	Генотип	Эффект	Вероятность экспрессии гена	Риск
Плазменное звено гемостаза Свертывающая система крови					
протромбин (F 2)	G20210A	G/G	Норма		
V фактор (фактор Лейдена)	G1691A	G/G	Норма		
Коагуляционный фактор XIII (F13)	G163T	G/G	Норма		
Коагуляционный фактор VII (F7)	G10976A	G/G	Норма		
бета фибриноген (FGB)	G-455A	G/G	Норма		
Система фибринолиза					
Ингибитор активатора плазминогена (PAI 1)	- 4G(-675)5G	<u>4G/4G</u>	Сниженный фибринолиз	высокая в условиях гормональных нарушений и избыточного веса. Наличие дополнительных факторов риска (других генетических дефектов, циркулирующих антифосфолипидных антител, сахарного диабета, ожирения и т.д.) увеличивает риск венозных и артериальных тромбозов.	развитие ранних и поздних гестозов, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, фето-плацентарная недостаточность, тромбоэмболические осложнения, артериальные и венозные тромбозы, инфаркт миокарда, инсульт, увеличение резистентности маточно-плацентарного кровотока к лекарственным препаратам

Заведующая лабораторией:

Пугачева



Пугачева Н.М.

Тромбоцитарное звено гемостаза

Тромбоцитарный рецептор фибриногена (GPIIb)	T1565C (Le33Pro)	C/C	Повышение агрегационных свойств тромбоцитов	умеренная в сочетании с другими неблагоприятными полиморфизмами всей свертывающей системы, риск повышается при наличии мутации в гене PAI-1	Синдром потери плода, сердечно-сосудистая патология (коронарный атеросклероз, инфаркт миокарда) аутизм, гестоз, задержка внутриутробного развития плода, венозный и артериальный тромбоз.
Интегрин альфа-2 (GPIa)	807 C-T	C/T	Изменение свойств тромбоцитов	Умеренная в сочетании с др. неблагоприятными полиморфизмами GPIIb	Артериальный тромбоз, инфаркт миокарда в молодом возрасте, ишемический инсульт, фетоплацентарная недостаточность

Метаболизм гомоцистеина

Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR)	C677T	C/C	Норма		
	Glu429Ala	Glu/Glu			
Метионин-синтазы редуктаза (MTRR)	A66G	G/G	Нарушение восстановительного метилирования, снижение активации метионинсинтазы	Общепопуляционный риск	
Метионинсинтаза (MTR)	Asp919Gly	Asp/Asp	Норма		



Заведующая лабораторией:

Пугачева

Пугачева Н.М.

ФИО клиента:

Дата рождения:

№ Бланка заказа:

Дата взятия биоматериала: 27.05.2024 г.

Результат ДНК-анализа

Ген	Полиморфизм	Генотип	Эффект	Вероятность экспрессии гена	Риск
Метаболизм гомоцистеина					
Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR)	C677T	C/C	Норма при отсутствии полиморфизма C677T		
	Glu429Ala	Glu/Ala			
Метионин-синтазы редуктаза (MTRR)	A66G	A/G	Нарушение восстановительного метилирования, снижение активации метионин синтазы	Общепопуляционный риск	атеросклероз, венозные тромбозы
Метионинсинтаза (MTR)	Asp919Gly	Asp/Asp	Норма		



Заведующая лабораторией:



Пугачева Н.М.

**“Знать, чтобы предвидеть; предвидеть, чтобы действовать;
действовать, чтобы предупредить.”**

Огюст Конт.

Программа «**Хочу ребенка**» рекомендована для пар планирующих беременность, а также для супружеских пар, которые по неизвестным причинам не могут выносить беременность.

Цель генетического исследования – прогнозирование развития заболеваний.

Наиболее частой генетической причиной бесплодия и невынашивания беременности, особенно на ранних сроках, является нарушение структуры или изменение числа хромосом, поэтому **анализ кариотипа** (хромосомного набора) рекомендуется проводить обоим супругам при всех формах бесплодия или привычного невынашивания беременности.

Неблагоприятными факторами, увеличивающими риск невынашивания беременности, могут быть генетически детерминированное увеличение свертываемости крови и склонность к тромбообразованию. Привычное невынашивание беременности в таких случаях может быть обусловлено аномалиями имплантации и раннего развития зародыша, инфарктами плаценты, преэклампсией, различными сосудистыми осложнениями. 50% - 60% пациентов с привычными выкидышами имеют скрытый дефект коагуляции, диагностика которого с последующей адекватной терапией в 98% приводит к нормальному вынашиванию беременности. Мужчинам также проводится исследование, поскольку примерно в 20% случаев нерасхождение хромосомы 21 (синдром Дауна) происходит в сперматогенезе, т.е. отцовская причина оказывается значительно больше, чем это принято считать. Полученные сведения необходимо учитывать при планировании рождения ребенка в семье и проводить подготовительную профилактику обоим супругам

Спектр анализов программы «Я хочу ребенка» позволяет выявить генетически повышенные риски к невынашиванию беременности, осложненному течению беременности, родов, аномалиям развития плода, таким как, синдром Дауна, дефекты нервной трубки, расщелина губы и/или неба.

Генетическое тестирование по данной программе проводится всего один раз. Результат исследования не меняется на протяжении всей жизни.



Заведующая лабораторией:

Пугачева

Пугачева Н.М.

При молекулярно-генетическом тестировании выявлены полиморфные варианты генов, ассоциированные с патологическими эффектами:

1. гетерозиготное носительство аллеля интегрин альфа-2 (**GP Ia**)
2. гомозиготное носительство аллеля ингибитора активатора плазминогена I типа (**PAI-1 -4G(-675)5G**)
3. гомозиготное носительство аллеля тромбоцитарного гена фибриногена (**GPIIa Leu33Pro**)

Метаболизм гомоцистеина

4. гомозиготное носительство аллеля метионин-синтазы редуктазы (**MTRR A66G**)

Интерпретация

1. Гликопротеин **GP Ia** является субъединицей тромбоцитарного рецептора к коллагену, фактору Виллебранда, фибронектину и ламинину. Взаимодействие рецепторов тромбоцита с ними приводит к прикреплению тромбоцитов к стенке поврежденного сосуда и их активации. Таким образом, гликопротеин Ia играет важную роль в первичном и вторичном гемостазе. Замена цитозина на тимин в 807 положении приводит к повышению его функциональной активности. Происходит увеличение скорости адгезии тромбоцитов к коллагену 1 типа. Результат - повышение риска тромбоза, инсульта, инфаркта миокарда.

2. Ингибитор активатора плазминогена 1 (**PAI-1**) является одним из основных компонентов антисвертывающей системы крови. Основная функция ингибитора активатора плазминогена 1 – ограничить фибринолитическую активность местом расположения гемостатической пробки за счет ингибирования тканевого активатора плазминогена. Это выполняется за счет большего содержания его в сосудистой стенке по сравнению с тканевым активатором плазминогена. Таким образом, на месте повреждения активированные тромбоциты выделяют избыточное количество ингибитора активатора плазминогена 1, предотвращая преждевременный лизис фибрина.

Концентрация PAI-1 зависит как от внешних (уровень триглицеридов, глюкозы в крови, курение), так и внутренних (генетических) факторов. PAI является белком острой фазы. Его активность возрастает после больших операций, тяжелых травм, инфаркта миокарда. После введения в организм кортикостероидов, эндотоксина (бактериальный LPS) активность PAI нарастает. Статины вызывают снижение экспрессии гена PAI-1.

Выявлено повышенное содержание PAI-1 в тучных клетках, что подтверждает участие этого белка в патогенезе бронхиальной астмы и других IgE-опосредованных аллергических заболеваниях.

Полиморфизм в гене PAI приводит к его избыточной продукции, в результате чего возникает гиперплазминогемия, которая приводит к нарушению реологических свойств крови. Данный полиморфизм является базовым полиморфизмом для всех других мутаций. Он составляет основу метаболического синдрома, синдрома потери плода, нарушений трофики соединительной ткани.

PAI -1 играет важную роль в процессе фибринолитического контроля при беременности как фактор маточно-плацентарной циркуляции. Дисбаланс маточно-плацентарного фибринолитического контроля в результате повышенной продукции PAI-1 связан не только с повышением уровня фибрина в маточных сосудах и снижением маточно-плацентарного кровотока, но также играет важную роль в снижении степени инвазии трофобласта на ранних сроках беременности. Таким образом, повышенная продукция PAI-1 создает предпосылки для развития в дальнейшем гестоза и задержки внутриутробного роста плода.



Заведующая лабораторией:

Пугачева

Пугачева Н.М.

Полиморфизм -675 4G>4G (гомозигота)

Поскольку многие осложнения беременности, в частности, поздний токсикоз (гестоз) сопровождаются тромбозом спиральных артерий, снабжающих плаценту, выяснилось, что риск гестоза у женщин, являющихся носительницами варианта 4G/4G примерно в 4 раза выше, чем у женщин-носительниц нормального варианта (5G/5G).

При гомозиготном носительстве (4G/4G) определяется склонность индивидуума к развитию метаболического синдрома (влияние варианта 4G связано скорее с центральным а не с периферальным ожирением), повышению уровня холестерина. Наиболее тяжело переносятся гормональные перестройки, т.к. сниженный фибринолиз приводит к существенному сгущению крови (отмечается относительная гипергемоглобинемия, более 130 г/л). Это необходимо учитывать, если супружеская пара подготавливается к ЭКО, поскольку мощная гормональная терапия и огромные цифры эстрогенов, сопровождающие схемы ЭКО являются фактором, повышающих риск тромбозов в месте имплантации и ранней плацентации. Такие нарушения являются причиной синдрома потери плода в раннем сроке.

Достоверно известно, что гомозиготное носительство гена PAI характерно для пациенток с синдромом поликистоза яичников (СПКЯ), т.к. гиперплазминогенемия ведет к нарушению трофики яичниковой ткани. Риск сильно повышается при наличии иммунологических факторов (АФА), недостаточностью лютеиновой фазы, гиперандрогении.

Гомозиготное носительство аллеля 4G также сопровождается повышением риска коронарных нарушений в 1,3 раза, а риск тромбообразования возрастает примерно в 1,7 раза.

Для носителей 4G аллеля характерно снижение объема форсированного выдоха и повышение чувствительности бронхов к гистамину у пациентов с аллергией на домашнюю пыль.

3. Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена **GP1Ia** кодирует бета-3 субъединицу интегрин-комплекса поверхностного рецептора тромбоцитов GPIIb/IIIa, известную также как гликопротеин-3a (GP1Ia). Она обеспечивает взаимодействие тромбоцита с фибриногеном плазмы крови, что приводит к быстрой агрегации (склеиванию) тромбоцитов и, таким образом, к последующему купированию поврежденной поверхности эпителия. Патология: замена нуклеотида во втором экзоне гена GP1Ia, что приводит к замене лейцина на пролин в 33 положении. Происходит изменение структуры белка, что приводит к повышению агрегационной способности тромбоцитов. Второй механизм – изменение структуры белка приводит к изменению его иммуногенных свойств, развивается аутоиммунная реакция, что в свою очередь является причиной нарушения свертываемости крови.

Рецептор IIb/IIIa играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Тромбоциты носителей аллеля С имеют повышенную склонность к агрегации, что может являться причиной увеличения риска тромбообразования, приводящего к сердечно-сосудистой патологии (инфаркту миокарда), тромбоэмболии и раннему прерыванию беременности вследствие тромботического поражения плаценты.

Многочисленные исследования показали, что полиморфизм GP1Ia 33P встречается у людей, не реагирующих на прием аспирина как тромболитического препарата. Иначе говоря, мутантный ITGB3 (вариант 33P) способствует повышению чувствительности к терапии аспирином.



Заведующая лабораторией:

Пугачева Н.М.

4. Ген **MTRR** кодирует аминокислотную последовательность фермента метионин синтазы редуктазы (MCP), играющего важную роль в синтезе белка и участвующего в большом количестве биохимических реакций, связанных с переносом метильной группы. Одной из функций MCP является обратное превращение гомоцистеина в метионин. Полиморфизм гена MTRR связан с аминокислотной заменой в молекуле фермента MCP. В результате этой замены функциональная активность фермента снижается, что приводит к повышению риска нарушений развития плода - дефектов нервной трубки. Влияние полиморфизма усугубляется дефицитом витамина B12. При сочетании полиморфизма гена MTRR с полиморфизмом в гене MTHFR риск spina bifida увеличивается.

Гипергомоцистенемия не всегда проявляется у здоровых людей с генетическими дефектами, однако вероятность ее развития увеличивается при снижении в крови фолиевой кислоты. Легкие случаи гипергомоцистенемии купируют применением фолиевой кислоты, витаминов B₁ и B₁₂.

Заключение

- Полиморфизмы в генах **PAI** и **GP1IIa** ассоциированы с низкой чувствительностью к терапии аспирином. Антиагрегантный эффект аспирина может быть снижен. В качестве антиагрегантного препарата может быть рекомендован курантил.
- Было показано, что аллель **66G MTRR** оказывают незначительное или второстепенное влияние на концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови. Поэтому риск, связанный с гипергомоцистенемией не превышает общепопуляционного.

Необходимо систематически контролировать:

1. уровень гомоцистеина в крови
2. уровень фолатов и вит B12 в крови

Общие рекомендации:

Для профилактики метаболического синдрома и при наличии у беременной избыточного веса, инсулинорезистентности, дислипидемии необходимо назначить диету – нормокалорийную сбалансированную и нормокалорийную несбалансированную по соли. Из наиболее простых способов устранения проявлений неблагоприятного полиморфизма в гене PAI-1 используется антиоксидантная терапия (вит. Е и С) и восстановление питьевого режима (употребление ежедневно до 2-х литров чистой воды на фоне бессолевой диеты). Эта мера часто приводит к постепенному снижению веса и снижению PAI в крови.



Заведующая лабораторией:

Пугачева

Пугачева Н.М.

Практические рекомендации:

Терапия назначается лечащим врачом с учетом нарушений в гемостазиограмме и сопутствующей патологии.

1. Антиоксиданты курсами 1-2 раза в год.
2. Употребление продуктов с высоким содержанием антиоксидантов (черной смородины, натурального яблочного сока, черного и зеленого чая, черного шоколада и др)
3. В случае повышения уровня гомоцистеина в дополнение к поступлению фолиевой кислоты с пищей, периодически курсами принимать по 400 мкг фолиевой кислоты ежедневно в комплексе с вит группы В (В1, В6, особенно - В12)
4. Богатая фолатами диета. Высокий уровень фолиевой кислоты (В9) стабилизирует измененный фермент и способствует активации альтернативных путей реметилирования. Фолиевая кислота содержится в продуктах из цельной пшеницы, свежих овощах, **особенно в свекле**, горохе, фасоли. Лучший источник фолиевой кислоты - это свежая зелень. Фолиевая кислота в достаточном количестве содержится в зеленом чае, арахисе, печени и почках, желтых и оранжевых овощах, свежих соках из овощей (например: тыквенный).

Факторы риска развития выше указанных состояний:

- Возраст для женщин старше 35 лет, менопауза.
- Ожирение
- Заболевания ЖКТ
- Курение
- Недостаток в пище витаминов группы В (фолиевая кислота, В6, В12)
- Злоупотребление метионин содержащих продуктов (мясо, молоко)

Заведующая лабораторией:

Пугачева



Пугачева Н.М.

При молекулярно-генетическом тестировании выявлен полиморфный вариант генов, ассоциированный с патологическим эффектом:

1. гетерозиготное носительство аллеля метионин-синтазы редуктазы (**MTRR A66G**)
2. гетерозиготное носительство аллеля метилентетрагидрофолатредуктазы (**MTHFR Glu429Ala**)

Интерпретация

1. Гетерозиготность по мутации **MTHFR Glu429Ala** не сопровождается ни повышением концентрации общего гомоцистеина, ни снижением уровня фолата в плазме, поэтому считается вариантом нормы.

2. Ген **MTRR** кодирует аминокислотную последовательность фермента метионин синтазы редуктазы (MCP), играющего важную роль в синтезе белка и участвующего в большом количестве биохимических реакций, связанных с переносом метильной группы. Одной из функций MCP является обратное превращение гомоцистеина в метионин.

Полиморфизм гена **MTRR** связан с аминокислотной заменой в молекуле фермента MCP. В результате этой замены функциональная активность фермента снижается, что может быть причиной повышения уровня гомоцистеина в крови. Гомоцистеин - это биологически-активное вещество, продукт распада определенной аминокислоты в организме человека. Повышенный уровень этого вещества (гипергомоцистеинемия) приводит к ряду физиологических патологий, среди которых и потеря эластичности артерий (атеросклероз), что может стать причиной сердечного приступа и инсульта, тромбоза артерий (атеротромбоз) и вен (венозный тромбоз).

Заключение

Выявленный у вас генотип ассоциирован с низкой предрасположенностью к повышению уровня гомоцистеина в крови. Вам рекомендуется соблюдать диету с достаточным потреблением продуктов, богатых фолиевой кислотой и витаминами группы B.

Примечание:

1. Данные рекомендации желательно уточнить и скорректировать после дообследования и консультаций узких специалистов!
2. Генетическое тестирование по заданному перечню мутаций/полиморфизмов проводится всего один раз. Результат исследования не меняется на протяжении всей жизни, их можно провести однократно.

Внимание! Если обнаружены «плохие» варианты полиморфизмов – это не является неизбежностью развития заболевания. Как правило, речь идет только об увеличении риска тех или иных болезней относительно среднего популяционного уровня. Если будут предприняты, соответствующие меры, направленные на снижение воздействия внешних неблагоприятных факторов, то величина этого риска будет минимальной. Важным является то, что человек должен знать не только о рисках для своего здоровья, но и о способах снижения этого риска.

Заведующая лабораторией:

Пугачева



Пугачева Н.М.