Симеста

Невынашивание беременности. Наследственная предрасположенность.

выявление полиморфизмов генов:

- системы антиоксидантной защиты
- системы гемостаза (свертывания крови)
- системы метаболизма фолиевой кислоты
- рецепторов ФСГ
- Трансмембранный регулятор муковисцидоза (CFTR — *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*)
- Ангиотензин-превращающий фермент (ACE)
- преждевременного истощения яичников (ПИЯ).

В современной акушерской практике частота патологий беременности (невынашивание и ее осложнения) составляет примерно 10–25%. Невынашивание беременности — мультифакториальное заболевание. Наряду с неблагоприятным действием факторов окружающей среды, в патогенезе данных состояний важную роль играет наследственная предрасположенность. Современные возможности анализа ДНК позволяют диагностировать склонность к невынашиванию и осложнениям протекания беременности (привычное невынашивание беременности, фетоплацентарная недостаточность, задержка роста плода, гестоз, внутриутробная гибель плода, отслойка планцеты, сложности ЭКО, преждевременное истощение яичников).

Генетическое тестирование у пациентов с проблемами репродукции

Наименование	Ген	полиморфизм	Эффекты мутации
Антиоксидантная защита **Стоимость исследования по всем генам 1500 гривен**			

Мутация супероксиддисмутазы 1	SOD1	G7958A	Активные формы кислорода (АФК), образующиеся в результате ферментативных реакций в тканях организма, в норме находясь в физиологических концентрациях, регулируют важнейшие биологические процессы в клетках. Но при повышении концентрации АФК либо в условиях несостоятельности антиоксидантной системы происходит усиление процессов пероксидации липидов и накопление свободных радикалов в организме, приводящих к возникновению окислительного (оксидантного) стресса. В результате этих процессов происходит окислительная модификация и инактивация белков и ферментов, активация перикисного окисления липидов, накапление продуктов свободнорадикального окисления, что, в свою очередь, способно вызвать структурные повреждения молекулы ДНК и возникновение генных мутаций.
Мутация супероксиддисмутазы 2	SOD2/1 SOD2/2	Val16Ala T47C	
Мутация супероксиддисмутазы 3	SOD3	Arg213Gly	
Мутация гена CAT, отвечающего за экспрессию каталазы	CAT	C267T	Каталаза (CAT) – является гемопротеином, ферментом класса оксиредуктаз, катализиующим реакцию обезвреживания пероксида водорода, образующегося в результате реакции дисмутации супероксидного радикала. Повышенный риск заболеваний сердечно-сосудистой системы, риск развития неинсулинзависимого сахарного диабета; предрасполагает к развитию рака молочной железы на фоне заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе.
Мутация фермента глутатионпероксидазы	Gpx1	C5958T Prol98Leu,	Глутатионпероксидаза – гомотетрамерный селенопротеин, один из важнейших элементов антиоксидантной системы организма. Он превращает перекись водорода и липидные пероксиды в безвредные молекулы до того, как они образуют свободные радикалы.
Генетическое тестирование для женщин, которые лечатся методом ЭКО и в анамнезе осложнения стимуляции овуляции **Стоимость исследования 600 гривен**			
Мутация рецептора фолликул-стимулирующего гормона (FSHR)	ФСГ (FSHR)	A1961G Asn680Ser	При 680Ser 680Ser активность рецепторов ФСГ снижена, вследствие чего у женщин зачастую наблюдается сниженный уровень эстрадиола, прогестерона и ингибина А в крови, ранний рост и повышенный уровень ФСГ в лютеиновой фазе менструального. Полиморфизм данного гена, в частности, определяет ответ на стимуляцию яичников препаратами ФСГ для осуществления ЭКО. **Характерные проявления мутации:** при варианте 680Ser у женщин зачастую наблюдается удлинение менструального цикла за счет увеличения периода от лютеолиза до овуляции, что в свою очередь может ухудшать ответ на стимуляцию яичников препаратами ФСГ для ЭКО, а также усугублять проявления синдрома гиперстимуляции яичников (Daelemans et al., 2004). У мужчин данная мутация может проявляться нарушениями сперматогенеза. **Показания к назначению исследования:** репродуктивные заболевания в анамнезе у пациента или у близких родственников; подготовка к

			ЭКО; сниженный уровень эстрадиола, прогестерона или ингибина А у женщин в крови.
ДНК-диагностика муковисцидоза **Стоимость исследования по 13 мутациям в гене CFTR 720 гривен**			
Трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза (CFTR)	CFTR	Phe508Del Gly542Ter Gly551Asp Trp1282Ter Asn1303Lys 394delTT Arg334Trp 3821delT 2143delT Arg117His 1677delTA Arg553null 3849+10kb C/T	Муковисцедоз (МВ) как генетически детерминированное заболевание характеризуется широкой вариабельностью клинических проявлений в зависимости от характера мутаций в гене. Обнаружены мутации, приводящие к тяжелой форме МВ, а также мутации, обусловливающие более мягкое течение заболевания. В зависимости от первичного повреждающего дефекта все мутации гена CFTR подразделяют на пять классов. – *класс 1*: мутации, блокирующие процесс синтеза белка CFTR - нонсенс-мутации (G542X, W1282X, R553X, 2143delT, 1677delTA); – *класс 2*: мутации, вызывающие блокирование созревания CFTR — миссенс-мутации (del F508, del I 507, N1303 K, S541 I, S549 R); – *класс 3*: мутации, вызывающие нарушение регуляции функций CFTR, который достигает апикальной мембраны, но не может активироваться — миссенс-мутации (G551 D, G1224 E, S1255 P); – *класс 4:* мутации, приводящие к снижению проводимости ионов Cl– (R117 H, R334 W, R347 P); – *класс 5*: замедление синтеза CFTR, однако функционирует он нормально (A455 E, 3849+10kbC-T, IVS8(5T0). 1–3 классы мутаций относятся к так называемым «тяжелым», определяющим выраженную клиническую картину заболевания, а мутации 4–5 классов, как правило, являются «мягкими», при которых клиническая картина МВ смазанная, с минимально нарушенной функцией поджелудочной железы. Мутации гена CFTR могут быть объединены в четыре группы, в соответствии с прогнозируемыми клиническими проявлениями: 1) приводящие к развитию МВ; 2) приводящие к развитию связанных с CFTR нарушений; 3) без установленных клинических проявлений; 4) имеющие недоказанную или неопределенную клиническую значимость.
Генетически обусловленная эндотелиальная дисфункция **Стоимость исследования 750 гривен**			

Мутация ангиотензиногена 1	AGT	Thr174Met	Функция белкового продукта гена Ангиотензин-превращающий фермент (ACE) превращает неактивный ангиотензин I в ангиотензин II – одно из самых мощных биологически активных веществ, повышающих артериальное давление. Артериальная гипертензия у беременных характеризуется повышением чувствительности сосудов к ангиотензину II, а также выраженной эндотелиальной дисфункцией. Высокий уровень ангиотензин-превращающего фермента может приводить к таким состояниям, как преэклампсия и эклампсия. Преэклампсия и эклампсия является одним из наиболее опасных осложнений беременности. Частота этих осложнений составляет около 6-10% беременностей. Риск повторного развития преэклампсии/эклампсии может быть повышенным в случае носительства полиморфизма в гене ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ACE (ангиотензин-превращающего фермента). У лиц – носителей гомозиготного генотипа D/D в гене ACE уровень ангиотензин-превращающего фермента в 2 раза выше, чем у носителей гомозиготного генотипа I/I. У носителей гетерозиготного генотипа I/D промежуточный уровень фермента. Генотип D/D обнаруживается у 28-31% женщин, попадающих в группу риска привычного невынашивани беременности. При интерпретации результатов важно учитывать сочетанное взаимодействие генотипов D/D гена ACE с 4G/4G гена PAI-I, либо D/D гена ACE с Leu/Leu гена F13.
Мутация ангиотензиногена 2		Met235Thr	
Тромбофилия **Стоимость исследования по всем мутациям 1000 гривен**			
Лейденская мутация (коагуляционный фактор V)	F5	Arg506Gln (LEIDEN)	тромбоэмболия, сердечно-сосудистые заболевания в семейном анамнезе, невынашива ние беременности, фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная гибель плода, задержка развития плода, отслойка плаценты, пациентам, готовящимся к большим по лостным операциям (миома матки, кесарево сечение, кисты яичников и пр.), прием перо ральных контрацептивов. Важным звеном каскада антикоагуляционных реакций является ограничение тромбообразования активированным протеином С. Активированный протеин С является одним из главных физиологических антикоагулянтов, ращепляющих активированные факторы свертывания V и VIII. Одной из важных причин тромбофилии является устойчивость этих факторов к разрушающему действию протеина С. Такое состояние называется резистентностью к протеину С. Главной причиной такой резистентности является лейденская мутация. Интерпретация аллелей и генотипов Наличие лейденской мутации повышает вероятность развития целого ряда осложнений беременности: невынашивания беременности на ранних сроках (риск повышается в 3 раза), отставания развития плода, позднего токсикоза (гестоза), фетоплацентарной недостаточности. Лейденская мутация встречается у 15% пациенток с поздними выкидышами. Было

			обнаружено наличие лейденской мутации у 19% пациенток с невынашиванием беременности, тогда как в контрольной группе лейденская мутация была обнаружена только у 4% женщин. У беременных женщин – носительниц лейденской мутации повышен риск плацентарного тромбообразования. Именно тромбозы в плаценте являются причиной повышенного риска развития всех вышеперечисленных осложнений.
Мутация протромбина (коагуляционный фактор II)	F2	20210 G/A	Протромбин характеризует состояние свертывающей системы крови и является одним из важнейших показателей коагулограммы, Протромбин или фактор II свертывания крови – это предшественник тромбина (белка, стимулирующего образование тромба). При наличии мутации G20210A в гене протромбина обнаруживается повышенное количество химически нормального протромбина, уровень протромбина может быть в полтора-два раза выше, чем в норме. Интерпретация аллелей и генотипов при микротромбообразовании мутация G20210A часто встречается в сочетании с лейденской мутацией. Данная мутация является фактором риска всех осложнений, связанных с лейденской мутацией (невынашивание беременности, фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная гибель плода, гестозы, задержка развития плода, отслойка плаценты). Мутация протромбина G20210A встречается достоверно реже во всех группах репродуктивных потерь (по сравнению с антифосфолипидными антителами, лейденской мутацией и MTHFR 677T) и составляет соответственно 4,2% и 3% в группах ранних и поздних выкидышей.
Мутация 1 метилентетрагидро фолатредуктазы	MTHFR	Ala222Val (C677T)	Метилентетрагидрофолатредуктаза является основным ферментом метаболизма гомоцистеина. Гомоцистеин - продукт метаболизма метионина - одной из 8 незаменимых аминокислот организма. В норме он не накапливается. Обладает выраженным токсическим действием на клетку. Циркулируя в крови, гомоцистеин повреждает сосуды, тем самым повышая свертываемость крови и образование микротромбов в сосудах (одна из причин невынашивания беременности). Снижение активности метилентетрагидрофолатредуктазы - одна из важных причин накопления гомоцистеина в крови. Повышение частоты мутантного аллеля 677T отмечено не только при позднем токсикозе (гестозе), но и при других осложнениях беременности (отслойке плаценты, задержке роста плода, антенатальной смерти плода). При беременности наличие аллеля 677T и сочетание его с другими факторами риска: мутациями гена фактора Лейдена, гена протромбина и антифосфолипидными антителами приводит к повышению вероятности раннего выкидыша.
Мутация ингибитора активатора плазминогена SERPINE (PAI) 1	SERPINE (PAI) 1	-675 5G/4G	Нарушения системы фибринолиза (лизиса и перестройки фибрина) в большинстве случаев обусловлены полиморфизмами генов PAI-1 и фактора свертывания крови XIII. Известно, что ингибирование фибринолиза часто приводит к нарушению процесса имплантации плода. В связи с этим, снижение активности данной системы является одной из причин раннего прерывания беременности.
ДНК-диагностика наследственных форм преждевременного истощения яичников (ПИЯ)			

Стоимость исследования по всем мутациям 620 гривен			
5’ нетранслируемой области гена FMR1 - fragile X mental retardation	FMR1	полиморфизм области CGG-повторов	Нарушение функции яичников.
Мутация субъединицы α гена ингибина	INHα1	769G->A	Ингибин и активин – мультифакторные гормоны, входящие в семейство белков факторов роста, они ингибируют и стимулируют синтез и секрецию ФСГ. Синтез трех субъединиц ингибина (α, β_A и β_B) происходит только в гранулярных клетках яичника на ранних стадиях формирования фолликулов. У женщин основная функция ингибина – регуляция секреции ФСГ – снижение концентрации ингибина в сыворотке крови отмечается при уменьшении резерва фолликулов в яичнике. С другой стороны, повышение концентрации ФСГ совпадает со степенью фолликулярного истощения при переходе к менопаузе. Именно поэтому нарушения (мутации) гена INHα1, которые обусловливают уменьшение уровня биоактивного ингибина и, в свою очередь, повышают концентрацию ФСГ по принципу негативной регуляции, приводят к первичному истощению фолликулов и в результате – к ПИЯ. Миссенс – мутация 769G->A (замена во 2-м экзоне гена) – встречается примерно у 7% пациенток с ПИЯ, развивается в очень раннем возрасте [36]. Предполагается, что эта мутация нарушает связывание ингибина и с рецептором и, таким образом, ослабляет активацию ингибина и нарушает регуляцию синтеза ФСГ.

Симеста