

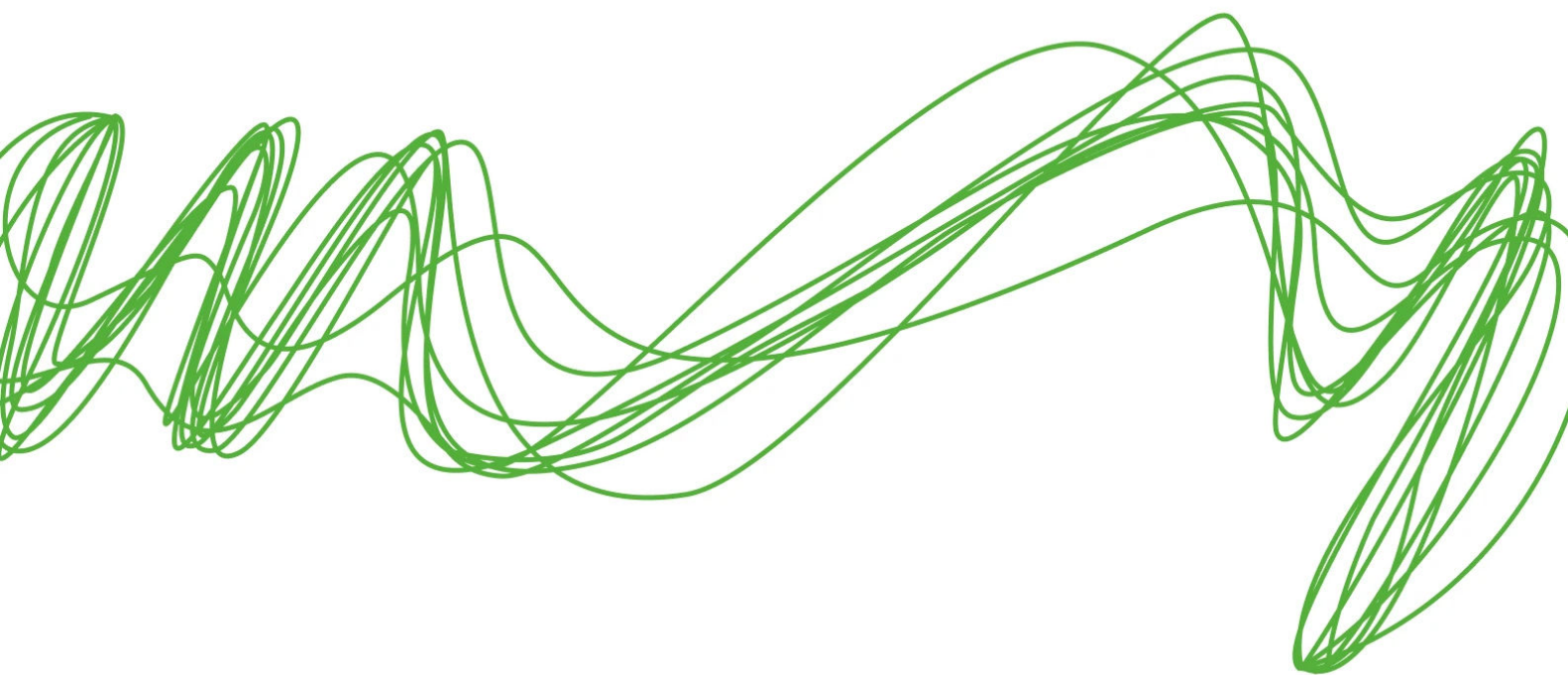
ФИО

Пол: **Жен**
Дата рождения: **27.06.1980**
Возраст: **45 лет**
ИНЗ: 999999999
Дата взятия образца: 28.10.2025 07:00
Дата поступления образца: 28.10.2025 13:37
Врач: 30.10.2025 10:36
Дата печати результата: 30.10.2025

Исследование	Результат	Комментарий
Генетическая панель MyFemininity	СМ.КОММ.	Результат прилагается на отдельном бланке.

Внимание! В электронном экземпляре бланка название исследования содержит ссылку на страницу сайта с описанием исследования. www.invitro.ru
Результаты исследований не являются диагнозом, необходима консультация специалиста.

М.П. / Подпись врача



MedFeminity

Персональный
ДНК отчет

Введение

Данный отчет составлен на основании результатов новейших научных исследований ассоциаций генов с заболеваниями и признаками человека, а также ген-средовых взаимодействий (к которым относятся в том числе фармакогенетические исследования).

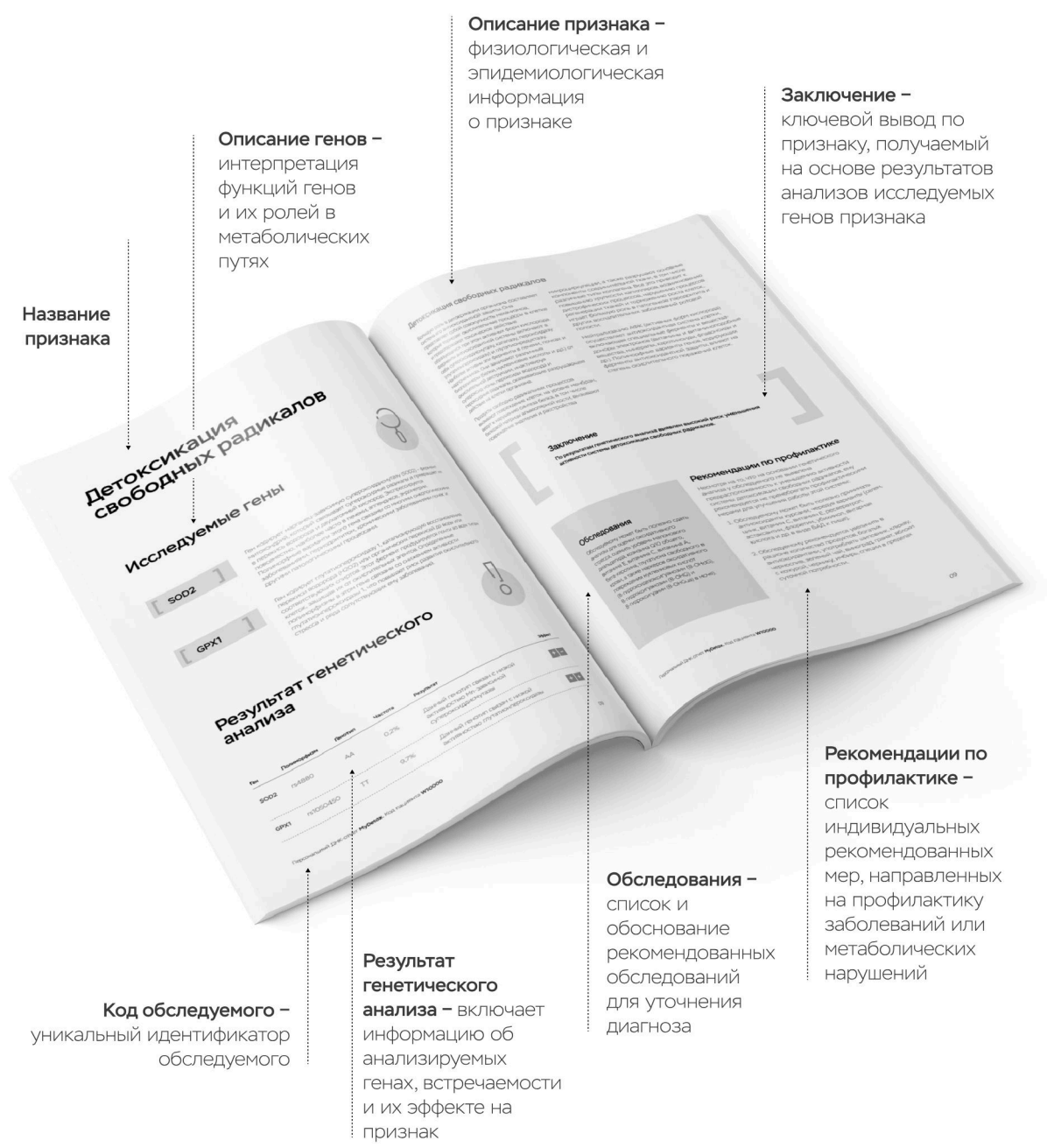
Сегодня появляется все больше данных о влиянии генетики на женское здоровье. Это касается не только женской онкологии, но и таких заболеваний как эндометриоз, синдром поликистоза яичников и других. Знание риска и возможного механизма заболевания может стать ключевым фактором его профилактики или подбора оптимальной терапии. Исследования последних лет выявили ряд генов и их полиморфизмов, ассоциированных с бесплодием и невынашиванием беременности. Также появляются все новые доказательства важности знания генетики женщины при подборе правильного протокола осуществления вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), оценке шанса успешного наступления клинической беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Знание индивидуальных генетических особенностей может помочь в оптимизации заместительной гормональной терапии. Наконец, показано влияние генетики на длительность репродуктивного периода женщины.

Данные ДНК-теста не являются диагностическими и не выявляют наличие того или иного заболевания у человека. Применимость отчета MedFeminity заключается в прогнозировании возникновения различных заболеваний репродуктивной системы женщины, предоставлении рекомендаций для снижения рисков их возникновения или в целях улучшения состояния здоровья, оценке рисков осложнений беременности и предоставлении персонализированных рекомендаций по подготовке к ней, а также возможности оптимизации протоколов ВРТ или заместительной гормональной терапии. Следует помнить, что иногда результаты генетического тестирования и соответствующие рекомендации могут не соответствовать текущему состоянию здоровья обследуемого и поэтому могут быть дополнены или полностью изменены по усмотрению специалиста.

Содержание

Как работать с отчетом	3
Результаты генетического анализа	4
Метаболизм женских половых гормонов	6
Чувствительность к эстрогенам: рецепторы эстрогенов альфа	7
Чувствительность к эстрогенам: рецепторы эстрогенов бета	10
Синтез женских половых гормонов	13
Метилирование эстрогенов	17
Осложнения при беременности	20
Синтез 5-метилфолата	21
Венозная тромбоэмболия	24
Цитотоксические реакции при беременности	27
Овариальная стимуляция	34
Чувствительность к фолликулостимулирующему гормону	35
Чувствительность к лютеинизирующему гормону	38
Секреция гонадолиберина	41
Антиюллеров гормон	44
Чувствительность к прогестерону	47
Гиперандрогения	50
Чувствительность к андрогенам	51
Метаболизм андрогенов	55
Заключение	64

Как работать с отчетом



Результат генетического анализа

Фамилия Имя Отчество

Код пациента: MFE0001

Дата рождения:	2000-01-01	Дата выполнения исследования:	2025-06-26
Пол:	Женский	Валидация:	2025-06-26
СНИЛС:	—	Биоматериал:	Буккальный эпителий с внутренней стороны щеки
Дата поступления биоматериала:	—	Метод исследования:	ПЦР

Признак	Ген	Полиморфизм	Генотип	Вариант	Эффект	
Чувствительность к эстрогенам	ESR1	rs9340799	A/G	Norm/Polym	+	—
	ESR2	rs4986938	C/T	Norm/Polym	+	—
Синтез женских половых гормонов	CYP17A1	rs743572	G/A	Norm/Polym	+	—
	CYP19A1	rs2445762	T/T	Norm/Norm	—	—
	CYP19A1	rs727479	T/T	Norm/Norm	+	+
Метилирование эстрогенов	COMT	rs4680	A/A	Polym/Polym	—	—
Синтез 5-метилфолата	MTHFR	rs1801133	C/T	Norm/Polym	+	—
	MTHFR	rs1801131	A/A	Norm/Norm	+	+
Венозная тромбоэмболия	F5	rs6025	G/A	Norm/Polym	+	—
	F2	rs1799963	C/C	Norm/Norm	+	+
Цитотоксические реакции при беременности	TNFA	rs1800629	G/G	Norm/Norm	+	+
Чувствительность к фолликулостимулирующему гормону	FSHR	rs2268361	T/T	Norm/Norm	+	+
	FSHR	rs6166	C/C	Polym/Polym	—	—
Чувствительность к лютеинизирующему гормону	LHCGR	rs2293275	T/C	Norm/Polym	+	—
	LHCGR	rs13405728	A/A	Norm/Norm	○	

Результат генетического анализа

Признак	Ген	Полиморфизм	Генотип	Вариант	Эффект
Секреция гонадолиберина	GNRH1	rs6185	C/G	Norm/Polym	+ −
Антимюллеров гормон	AMH	rs10407022	T/T	Norm/Norm	+ +
	AMHR2	rs3741664	G/A	Norm/Polym	+
Чувствительность к прогестерону	PGR	rs1042838	G/T	Norm/Polym	+ −
Чувствительность к андрогенам	AR	rs2497938	T/T	Norm/Norm	+ +
Метаболизм андрогенов	SRD5A2	rs523349	G/G	Polym/Polym	+ +
	SHBG	rs6259	G/G	Norm/Norm	○
	SHBG	rs6258	G/G	Norm/Norm	○

ДНК анализ проведен
ООО "Национальный
центр генетических
исследований"



Врач КДЛ Колпакова Н. В.



Метаболизм женских половых гормонов

Половые гормоны играют важнейшую роль в функционировании репродуктивной системы. Важно отметить, что, несмотря на разделение половых гормонов на женские и мужские, те и другие важны как для мужчин, так и для женщин. В женском организме андрогены (мужские половые гормоны) служат предшественниками эстрогенов (женских половых гормонов). Поэтому недостаток андрогенов в женском организме также нежелателен, как и избыток (гиперандрогения).

Избыток эстрогенов, нарушение их метаболизма или повышенная чувствительность к ним являются факторами риска таких заболеваний, как эндометриоз, полипы эндометрия и другие диспластические явления. Известно, что эндометрий содержит очень большое количество эстрогеновых рецепторов. Высокий уровень экспрессии рецепторов эстрогенов является фактором риска развития эндометриоза и новообразований эндометрия. Важной мишенью лечения и профилактики заболеваний эндометрия (эндометриоза, злокачественных новообразований) является ароматаза – ключевой фермент биосинтеза эстрогенов, отвечающий за их биосинтез из мужских половых гормонов. С другой стороны, не меньшую роль в диспластических процессах эндометрия играет метаболическая активация с образованием производных эстрогенов, иногда обладающих большей пролиферативной активностью по сравнению с непосредственно эстрогенами.

Установлено, что андрогены также оказывают влияние на пролиферацию клеток эндометрия. Показана экспрессия в данной ткани андрогеновых рецепторов. Кроме того, исследования выявили, что эндометрий способен вырабатывать ферменты, превращающие стероиды-предшественники в тестостерон и дигидротестостерон. Нарушение регуляции биосинтеза андрогенов связано с патологиями эндометрия и нарушением его функций, а также играет роль в развитии бесплодия и невынашивания беременности. Рецепторы андрогенов являются одной из важных терапевтических мишеней для профилактики и лечения нарушений эндометрия.

Чувствительность к эстрогенам: рецепторы эстрогенов альфа

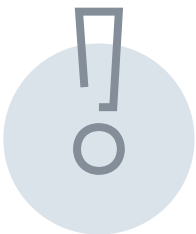
Исследуемые гены



[ESR1]

Кодирует рецептор эстрогена альфа. Член семейства рецепторов эстрогенов, подсемейства ядерных транскрипционных факторов, активируемый лигандом. Может формировать гомодимер либо гетеродимер с рецептором эстрогена бета. Участвует в регуляции полового развития, а также играет важную роль для других тканей, в частности костной, важны для нормального функционирования сердечно-сосудистой и нервной систем. Вовлечен в ряд патологических процессов, таких как эндометриоз, остеопороз. Экспрессируются в основном в эндометрии. Полиморфизмы гена связаны с остеопорозом и некоторыми онкологическими заболеваниями.

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
ESR1	rs9340799	A/G	44%	Предрасположенность к умеренно снижению количеству рецепторов эстрогена альфа	+ -

Чувствительность к эстрогенам: рецепторы эстрогенов альфа

Эстрогеновый рецептор (ЭР) альфа является членом семейства рецепторов эстрогенов. В большинстве случаев он оказывает активирующее действие на клетки и стимулирует их к активному размножению делением (в противоположность ЭР-бета). ЭР-альфа по представленности доминируют в печени, матке и сердце, также представлены в молочной железе, яичниках, эндометрии, костной ткани, кровеносных сосудах.

Повышенная чувствительность к эстрогенам через ЭР-альфа может быть фактором риска развития синдрома гиперстимуляции яичников. С другой стороны, ее снижение может негативно сказываться на репродуктивных функциях женского организма. Полиморфизмы гена ESR1 могут повышать риск спонтанного прерывания беременности и бесплодия, при наличии таких полиморфизмов снижается эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), и в этом случае может быть целесообразна модификация протокола овариальной стимуляции (в частности, повышение дозировки триггера – рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона). ЭР-альфа

необходимы для нормальной чувствительности и роста эндометрия и успешной имплантации эмбриона. Однако повышение количества и/или активность данных рецепторов в эндометрии повышает риск развития новообразований эндометрия. Также ЭР-альфа важны для роста и развития молочной железы, но повышенное их количество и активность – фактор риска развития опухолей молочной железы.

Несмотря на меньшую, чем рецепторы бета, представленность в сердечно-сосудистой системе, ЭР-альфа играют в ней немаловажную роль. Показана связь по крайней мере некоторых полиморфизмов гена ЭР-альфа с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Наконец, опосредованная ЭР чувствительность к эстрогенам играет важную роль в поддержании нормальной минерализации и плотности костной ткани. Через ЭР-альфа тормозится минерализация костной ткани (в то время как через ЭР-бета она усиливается).

Заключение

Генетический анализ выявил у обследуемой предрасположенность к изменениям чувствительности к эстрогенам за счет ЭР-альфа. Предрасположенность к сниженной чувствительности к данным гормонам за счет альфа-рецепторов, что может повышать риск развития бесплодия и невынашивания беременности и снижать эффективность стандартных протоколов ВРТ. Данный генотип может быть связан с некоторым повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако данный генотип способствует снижению риска развития новообразований эндометрия.

Обследования

Поскольку при данном генотипе может быть повышен риск развития бесплодия, невынашивания и снижения эффективности ВРТ, обследуемой желательны:

1. Периодические консультации гинеколога, репродуктолога;
2. Проведение ультразвукового исследования органов малого таза;
3. По назначению специалиста – контроль эстрадиола, при необходимости – эстрогена; также рекомендован контроль уровня прогестерона;
4. Дополнительно – контроль уровня пролактина, тиреотропного гормона и других гормонов по назначению специалиста.

Дополнительно обследуемой желателен профилактический мониторинг сердечно-сосудистой системы:

1. Консультации кардиолога – не реже 1 раза в год или при первых подозрительных симптомах;
2. Проведение ЭКГ – при необходимости по показаниям либо не реже 1 раза в год в целях профилактики;
3. По показаниям – МРТ/КТ головы, доплерография сосудов головного мозга.

Рекомендации по профилактике

Для профилактики невынашивания беременности и подготовки к ВРТ обследуемой рекомендуется:

1. Своевременно лечить инфекционные заболевания и купировать воспалительные процессы, особенно мочеполовой системы, а также не допускать продолжительной гипертермии;
2. При подготовке к беременности рекомендована коррекция функций щитовидной железы и гипофиза, нормализация уровней тиреотропного гормона, пролактина;
3. Рекомендуется избегать стрессов;
4. Для снижения уровня повседневного напряжения рекомендуются релаксационные процедуры (расслабляющие упражнения, медитации, приятные любимые занятия и т.п.);
5. При подготовке к беременности рекомендована нормализация веса;
6. При подготовке и во время беременности рекомендован прием витамина D, фолатов;
7. Рекомендуется употреблять продукты, богатые фитоэстрогенами (семена льна, кунжута, соя, сыр тофу, рис, чечевица, гранаты, яблоки, морковь);
8. Желателен дополнительный прием препаратов, содержащих цинк;
9. В случае применения ВРТ для проведения овариальной стимуляции может быть рекомендована нормальная или повышенная в допустимых пределах доза ФСГ, возможно также увеличение времени стимуляции;
10. Назначать прогестерон в качестве ЗГТ желательно по непосредственным показаниям, если его предполагаемый терапевтический эффект будет преобладать над ингибирующим действием на эстрогеновые рецепторы, при этом совмещая с эстрогенами.

Также обследуемой желательна профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:

1. Прием БАД для поддержания сердечной деятельности (коэнзим Q10, аспартат калия/магния и др.);
2. Особенно важен контроль массы тела, поскольку данный генотип ассоциирован со склонностью к накоплению жировой массы;
3. Регулярная умеренная физическая активность;
4. Снижение уровня стресса, при необходимости – релаксационные процедуры, успокоительные травяные сборы, стресс-менеджмент, работа с психотерапевтом или другими специалистами при стрессах.

Чувствительность к эстрогенам: рецепторы эстрогенов бета

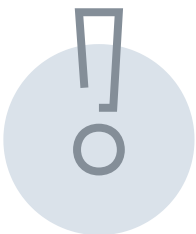
Исследуемые гены



[ESR2]

Кодирует рецептор эстрогена бета. Член семейства рецепторов эстрогенов, подсемейства ядерных транскрипционных факторов. Связывается с 17-бета-эстрадиолом или родственными лигандами, после чего формирует гомо- или гетеродимеры, которые связываются со специфическими последовательностями ДНК и активируют транскрипцию. Некоторые изоформы белка могут ингибировать экспрессию других рецепторов семейства. Важен для дифференцировки и развития репродуктивной системы, костей, нормального функционирования сердечно-сосудистой и нервной систем. В женском организме экспрессируется в надпочечниках, в меньшей степени – в яичниках, жировой ткани, лимфатических узлах, в остальных тканях – в малом количестве. Полиморфизмы гена ассоциированы с овариальным дисгенезом, хронотипом, предрасположенностью к инсульту.

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
ESR2	rs4986938	C/T	43%	Предрасположенность к умеренно сниженному количеству рецепторов эстрогена бета	+ -

Чувствительность к эстрогенам: рецепторы эстрогенов бета

Эстрогеновый рецептор бета (ЭР-бета) является членом семейства рецепторов эстрогенов. Его действие противоположно действию ЭР-альфа и направлено на подавление пролиферации клеток. ЭР-бета преобладают в коже, ЖКТ, гемопоэтической системе, мочевом пузыре, нервной системе, клетках волосных фолликул. Также они присутствуют в яичниках, костной ткани, кровеносных сосудах, эндометрии и молочной железе – в малой степени.

В костной ткани они усиливают ее минерализацию (в то время как ЭР-альфа – подавляют). В коже их стимуляция подавляет апоптоз кератиноцитов и деградацию коллагена, способствует росту волос, снижению выделения кожного сала и количества сальных желез. В ЖКТ через ЭР-бета происходит увеличение всасывания воды и ионов натрия в толстом кишечнике. Нарушение функций этих рецепторов может играть роль в патогенезе опухолей кишечника. В сердечно-сосудистой

системе полиморфизмы этих рецепторов могут повышать риск развития инфаркта миокарда, геморрагического инсульта. В центральной нервной системе (ЦНС) через ЭР-бета эстрогены влияют на настроение и поведение женщин в климактерическом периоде, когнитивные способности. Нарушение чувствительности к эстрогенам может приводить к проявлениям депрессии.

ЭР-бета, наряду с ЭР-альфа, играют важнейшую роль в подготовке организма женщины к беременности и ее поддержании. Снижение экспрессии ЭР-бета в клетках трофобласта плаценты связано с задержкой внутриутробного развития плода. Кроме того, эти рецепторы также влияют на эффективность и выход ооцитов при овариальной стимуляции: при недостатке эффективность ВРТ снижается, а при избытке возрастает риск развития синдрома гиперстимуляции яичников.

Заключение

Генетический анализ выявил у обследуемой предрасположенность к изменениям чувствительности к эстрогенам за счет ЭР-бета.

Предрасположенность к сниженной чувствительности к данным гормонам за счет бета-рецепторов, что может повышать риск развития бесплодия и невынашивания беременности и снижать эффективность стандартных протоколов ВРТ. Может быть снижена минеральная плотность костей по сравнению со среднепопуляционной, повышена вероятность переломов, особенно в менопаузе. Данный генотип может быть связан с некоторым повышением риска развития геморрагического инсульта, а также способствовать повышению риска развития опухолей кишечника.

Обследования

Поскольку при данном генотипе может быть повышен риск развития бесплодия, невынашивания и снижения эффективности ВРТ, обследуемой желательны:

1. Периодические консультации гинеколога, репродуктолога;
2. Проведение ультразвукового исследования органов малого таза;
3. По назначению специалиста – контроль эстрадиола, при необходимости – эстрогена; также рекомендован контроль уровня прогестерона;
4. Дополнительно – контроль уровня пролактина, тиреотропного гормона и других гормонов по назначению специалиста.

Дополнительно обследуемой желателен профилактический мониторинг сердечно-сосудистой системы:

1. Консультации кардиолога – не реже 1 раза в год или при первых подозрительных симптомах;
2. Проведение ЭКГ – при необходимости по показаниям либо не реже 1 раза в год в целях профилактики;
3. По показаниям – МРТ/КТ головы, доплерография сосудов головного мозга.

Рекомендации по профилактике

Обследуемой желательно:

1. Регулярное употребление в пищу продуктов, богатых фитоэстрогенами (семена льна, кунжута, соя, сыр тофу, рис, чечевица, гранаты, яблоки, морковь);
2. Употребление продуктов и добавок, содержащих лигнаны (лен), изофлавоны (соя, кудзу), ресвератрол, индол-3-карбинол;
3. Возможно назначение заместительной терапии эстрогенами в дозировке на усмотрение специалиста;
4. Для овариальной стимуляции может быть полезно увеличение дозы триггера (ФСГ) (см. также гены FSHR, LHCGR, AMHR2).

Обследуемой рекомендуется укрепление костной системы и профилактика остеопороза, особенно в менопаузе:

1. Обеспечивать потребление достаточного количества кальция, при его недостатке – дополнительный прием с кофакторами, под контролем анализов на минералы и витамины;
2. Рекомендован дополнительный прием витамина D, особенно при проживании в регионах с дефицитом солнечного света, а также витамина K;
3. Рекомендуется восполнение минералов, отвечающих за сохранение и формирование костной ткани и обеспечивающих физиологический обмен кальция – включение в формирование костного матрикса и уменьшение рисков образования камней и отложения кальция в мягких тканях (магний, кремний, марганец, селен, медь, цинк, бор, сера);
4. Рекомендована регулярная физическая активность, избегать гиподинамии;
5. Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется назначать гормональные контрацептивы с осторожностью, не рекомендуется принимать их системно более трех месяцев.

Также обследуемой желательна профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и геморрагического инсульта:

1. Дополнительное употребление магния для стабилизации давления и укрепления сосудистой стенки;
2. При склонности к гипокоагуляции, кровоточивости – коррекция гемостаза;
3. Прием витамина C, рутина, кремния, меди, цинка (также для укрепления сосудистой стенки);
4. Прием БАД для поддержания сердечной деятельности (коэнзим Q10, аспартат калия/магния и др.);
5. Контроль массы тела;
6. Регулярная умеренная физическая активность;
7. Снижение уровня стресса, при необходимости – релаксационные процедуры, успокоительные травяные сборы, стресс-менеджмент, работа с психотерапевтом или другими специалистами при стрессах.

Дополнительно желательна профилактика опухолей кишечника:

1. Сбалансированное питание, включающее в себя употребление продуктов, богатых антиоксидантами (шиповника, клюквы, черносслива, зеленого чая, винограда, граната, яблок с кожурой, черники, имбиря и др.);
2. Может быть рекомендован дополнительный прием БАД, содержащих антиоксиданты;
3. Контроль массы тела, при ее избыточности – снижение.

Синтез женских половых гормонов

Исследуемые гены



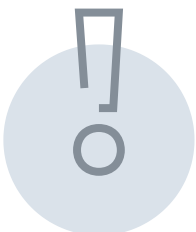
[CYP17A1]

Кодирует 17-альфа-гидроксилазу – член суперсемейства цитохромов P450. Один из ключевых ферментов стероидогенного пути продукции прогестинов, минералкортикоидов, глюкокортикоидов, андрогенов и эстрогенов. Катализирует 17-альфа-гидроксилирование C21-стероидов. Также имеет 17,20-лиазную активность. Экспрессируется специфично в надпочечниках, в минимальной степени – в яичниках, яичках, почках. Полиморфизмы гена связаны с врожденной гиперплазией надпочечников, величиной артериального давления, артериальной гипертензией и коронарной болезнью артерий, предрасположенностью ряду онкологических заболеваний, а также влияют на объемы тела.

[CYP19A1]

Кодирует ароматазу – член суперсемейства цитохромов P450. Один из важнейших ферментов биосинтеза эстрогенов, регулирует последние стадии получения эстрогенов из андрогенов. В частности катализирует конверсию C19-андрогенов, андростендиона и тестостерона в C18-эстрогены – эстрадиол и эстрон соответственно. Экспрессируется в плаценте, яичниках, надпочечниках, нервной ткани, жировой ткани, щитовидной железе. Полиморфизмы гена влияют на уровни женских половых гормонов, минеральную плотность костей и связаны с риском развития опухолей молочной железы и эндометрия.

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
CYP17A1	rs743572	G/A	46%	Предрасположенность к умеренно сниженному количеству фермента 17-альфа-гидроксилазы	+ -

Синтез женских половых гормонов

Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
CYP19A1	rs2445762	T/T	50%	Фактор предрасположенности к снижению уровня ароматазы	- -
CYP19A1	rs727479	T/T	40%	Предрасположенность к относительно высокому количеству фермента ароматазы	+ +

Эстрогены – стероидные женские половые гормоны. Выделяют три наиболее важных эстрогена: эстриол, эстрадиол и эстрон.

Первичным субстратом для синтеза эстрогенов, как и остальных стероидных гормонов, является холестерин, который проходит ряд стадий превращения. Важно, что непосредственными предшественниками эстрогенов в процессе их биосинтеза являются андрогены. После синтеза в тека-клетках яичников андрогены попадают в клетки зернистого слоя фолликулярного эпителия (гранулезы) и в них с помощью ферментного комплекса ароматазы превращаются в эстрогены. Из андростендиона синтезируется эстрон, из тестостерона – эстрадиол, из их 16-гидроксипроизводных – 16-оксиэстрон и эстриол.

Эстрадиол является главным женским половым гормоном начиная с периода полового созревания и до менопаузы. Основным местом его синтеза являются яичники, также в небольших количествах он может вырабатываться корой надпочечников. После климакса его синтез затухает. Также эстрадиол влияет на эмоциональный фон женщины, ее память, способность к обучению.

Эстрон синтезируется в основном в белой жировой ткани (до наступления менопаузы – также в яичниках, надпочечниках и печени) и является основным эстрогеном в постменопаузе. Полагают, что избыточный уровень эстрона может быть фактором риска и причиной развития неоплазм молочных желез и эндометрия, и существенно отягчающим фактором при этом являются избыточный вес и ожирение.

Эстриол можно считать главным эстрогеном беременности, поскольку в организме небеременных женщин его очень мало. Он важен для стимуляции кровотока в матке, а также способствует развитию системы протоков молочных желез во время беременности.

Активный биосинтез эстрогенов – это в первую очередь сильная гормональная конституция женщины, ярко выраженные вторичные женские половые признаки, женственность, женственные черты характера, фигура, однако такая генетика обязывает женщину более ответственно относиться к своему женскому здоровью, знать все факторы риска и максимально исключить их из своей жизни, поскольку она связана с рисками развития гормонозависимых онкологических заболеваний.

Заключение

Генетический анализ выявил у обследуемой факторы, связанные с нарушением биосинтеза эстрогенов. Предрасположенность к снижению уровню женских половых гормонов. Это несколько снижает риск развития новообразований эндометрия. Однако при этом также может повышаться риск невынашивания беременности, а также развития остеопороза при менопаузе.

Обследования

Поскольку при данном генотипе повышен риск невынашивания беременности, обследуемой рекомендуются:

1. Консультации гинеколога, репродуктолога;
2. Проведение ультразвукового исследования органов малого таза;
3. По назначению специалиста – контроль эстрадиола, при необходимости – эстрона; в период беременности – контроль уровня эстриола; также рекомендован контроль уровня прогестерона;
4. Дополнительно при необходимости – контроль уровня пролактина, тиреотропного гормона и других гормонов по назначению специалиста.

В целях мониторинга и профилактики остеопороза, особенно в менопаузе, обследуемой рекомендуются:

1. Периодическое проведение денситометрии;
2. При необходимости – рентгенологические обследования;
3. Контроль уровней кальция и фосфора в сыворотке крови;
4. Исследование уровня 25(OH) D3;
5. Проведение общего клинического анализа крови;
6. Исследование клиренса креатинина;
7. Исследование уровня щелочной фосфатазы;
8. Определение С-концевого пептида в крови;
9. Исследование уровня остеокальцина в крови;
10. Исследование уровня N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) в крови.

Рекомендации по профилактике

В связи с предрасположенностью к пониженному уровню эстрогенов для профилактики невынашивания беременности обследуемой рекомендуется:

1. Своевременно лечить инфекционные заболевания и купировать воспалительные процессы, особенно мочеполовой системы, а также не допускать продолжительной гипертермии;
2. При подготовке к беременности рекомендована коррекция функций щитовидной железы и гипофиза, нормализация уровней тиреотропного гормона, пролактина;
3. Рекомендуется избегать стрессов;
4. Для снижения уровня повседневного напряжения рекомендуются релаксационные процедуры (расслабляющие упражнения, медитации, приятные любимые занятия и т.п.);
5. При подготовке к беременности рекомендована нормализация веса;
6. При подготовке и во время беременности рекомендован прием витамина D, фолатов (под контролем анализов на их уровень в крови);
7. Рекомендуется употреблять продукты, богатые фитоэстрогенами (семена льна, кунжута, соя, сыр тофу, рис, чечевица, гранаты, яблоки, морковь);
8. Может быть полезно назначение препаратов прогестерона во вторую фазу менструального цикла и во время беременности.

Также обследуемой рекомендуется профилактика остеопороза, особенно в пре-, пери- и постменопаузе:

1. Обеспечивать потребление достаточного количества кальция, при его недостатке – дополнительный прием с кофакторами, под контролем анализов на минералы и витамины;
2. Рекомендован дополнительный прием витамина D, особенно при проживании в регионах с дефицитом солнечного света;
3. Отказ от курения;
4. Значительное ограничение или полный отказ от алкоголя;
5. Рекомендована регулярная физическая активность, избегать гиподинамии;
6. Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется назначать гормональные контрацептивы с осторожностью, не рекомендуется принимать их системно более трех месяцев.

Также обследуемой может быть рекомендовано назначение ЗГТ в зависимости от текущих гормональных показателей.

Метилирование эстрогенов

Исследуемые гены

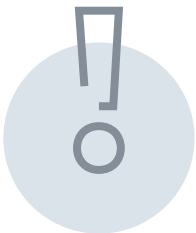


[COMT]

Ген кодирует фермент катехол-О-метилтрансферазу, который катализирует перенос метильной группы из s-аденозилметионина на катехоламины (дофамин, адреналин, норадреналин) и катехиновые гормоны (эстрогены), что приводит к их инактивации.

Экспрессируется в плаценте, надпочечниках, легких, яичниках. Помимо своей роли в метаболизме эндогенных веществ, COMT играет важную роль в метаболизме катехиновых лекарств, используемых при лечении гипертонии, астмы и болезни Паркинсона.

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
COMT	rs4680	A/A	26%	Данный генотип связан с низкой активностью COMT и высоким уровнем метаболитов эстрогенов	

Метилирование – биохимическая реакция присоединения метильной группы (-CH₃) к какому-либо субстрату (белок, полисахариды, фосфолипиды,

ДНК, РНК). Один из ферментов, осуществляющий этот процесс - катехол-О-метилтрансфераза, который кодируется геном COMT.

Метилирование эстрогенов

Процесс метилирования веществ до их метоксипроизводных является одним из основных механизмов детоксикации организма, в ходе которого инактивируются гормоны и другие соединения, которые затем выводятся из организма. Универсальным донором метильных групп в организме является s-аденозилметионин, образующийся в результате взаимодействия аминокислоты метионина с молекулой АТФ (аденозинтрифосфат). После того как s-аденозилметионин отдает метильную группу, он превращается в s-аденозилгомоцистеин, а затем – в гомоцистеин, который в дальнейшем может обратно превратиться в метионин с помощью фермента метионинсинтетазы, а также витаминов B2, B12 и фолиевой кислоты.

Процесс метилирования имеет большое значение в инаktivации женских половых гормонов, превращая эстрогены в их неактивную форму – метоксiestрогены, после чего они связываются с сульфатами или глюкуроновой кислотой в печени и с желчью выводятся из организма. Нарушение этих процессов может существенно влиять на метаболизм эстрогенов и увеличивать риск развития заболеваний женской репродуктивной сферы. Показано, что замена А на G в 158 кодоне гена COMT влияет на функциональную активность катехол-О-метилтрансферазы. Активность этого фермента напрямую связана с уровнем эстрогена у женщин и имеет связь с развитием гормонозависимых опухолей, ишемической болезни сердца, а также оказывает действие на эффективность ЗГТ.

Заключение

По результатам генетического анализа выявлен высокий риск повышения уровня токсичных метаболитов эстрогенов.

Обследования

Рекомендации по профилактике

Поскольку на основании генетического анализа у обследуемой выявлена высокая предрасположенность к повышению уровня токсичных метаболитов эстрогенов, ей необходимо придерживаться всех профилактических мер для предотвращения развития данного состояния:

1. Так как жировая ткань способна продуцировать и накапливать половые гормоны, обследуемой очень важно поддерживать нормальную массу тела или снизить вес при наличии избыточной массы тела;
2. Необходимо употреблять продукты с низким содержанием быстрых углеводов, высоким содержанием белка и омега-3 ПНЖК, а также включить в рацион овощи семейства крестоцветных (брокколи, цветная капуста, капуста белокочанная, репа, васаби), продукты с содержанием фитоэстрогенов (лен, кунжут, зелень, люцерна, клевер, корень солодки, бобовые), растительные флавоноиды (вещества в кожуре апельсина, грейпфрута, томатов), зеленый чай;
3. Следует провести лечение дисбиоза и воспалительных заболеваний кишечника и нормализовать функцию печени для обеспечения дезинтоксикационной функции этих органов;
4. При необходимости использования комбинированных оральных контрацептивов данные препараты необходимо выбирать только по назначению специалиста;
5. Необходимо нормализовать режим сна (отход ко сну до 23:00 и продолжительность сна не менее 7 ч), исключить влияние стрессовых факторов, воздержаться от курения и употребления алкоголя. Также важно отказаться от пользования средствами личной гигиены и косметическими средствами, содержащими ксеноэстрогены (бисфенол А, фталаты);
6. При появлении таких симптомов, как повышение аппетита, психическая нестабильность, боль в молочных железах, нарушение менструального цикла, необходимо обязательно обратиться к гинекологу. Также следует проводить самообследование молочных желез не реже 1 раза в месяц в первой половине менструального цикла;
7. Специалисту необходимо помнить, что на нарушение метаболизма эстрогенов может указывать ряд заболеваний, при наличии которых рекомендуется исключить повышение уровня метаболизма эстрогенов. К данным заболеваниям относятся: мастопатия, выраженный предменструальный синдром, эндометриоз, миома, фиброаденома, эстрогензависимые новообразования;
8. Может быть важен дополнительный прием магния и препаратов – доноров метильных групп (s-аденозилметионин, метионин, холин, витамины B6, B9, B12) для активации COMT;
9. Рекомендуется избегать субстраты, которые способны замедлять активность COMT (цикорий, куркумин, ресвератрол).

Осложнения при беременности

Одним из наиболее изученных и поддающихся профилактике факторов риска осложнений беременности является нарушение фолатного обмена. Помимо непосредственного недостатка фолатов в пище, фолатдефицитные состояния развиваются при нарушениях работы ферментов фолатного цикла, вызванных, в частности, генетическими причинами. Хорошо известно, что нарушения фолатного цикла сопровождаются риском развития таких осложнений беременности, как тромбозы, выкидыши и преждевременные роды, а также повышают риски развития дефектов нервной трубки, нарушений сердечно-сосудистой системы, мочевыводящих путей и конечностей плода. Однако эти риски можно значительно снизить дополнительным приемом фолиевой кислоты и/или ее производных.

Венозная тромбоэмболия также играет важную роль в развитии акушерских осложнений. Во время беременности частота тромботических осложнений значительно увеличивается. В течение беременности происходит прогрессивное возрастание содержания прокоагулянтных факторов, торможение фибринолиза и снижение активности антикоагуляционной системы, что необходимо для остановки кровотечения при родах. Но при наличии врожденной склонности к тромбофилии риск развития тромботических осложнений (невынашивание беременности, преэклампсия, венозный тромбоз) во время беременности и в послеродовом периоде значительно повышается.

Кроме того, в развитии такого осложнения беременности, как привычное невынашивание, значительную роль играют иммунологические нарушения, характеризующиеся изменением работы цитокинов, которые влияют на развитие эмбриона и рост трофобласта и вызывают цитотоксические реакции при беременности. Чрезмерное повышение уровня провоспалительных цитокинов может приводить к тромбозам и ишемическим некрозам в плаценте, что может способствовать преждевременному отторжению плода. Поэтому при нормальном течении беременности баланс цитокинов смещается в сторону иммуносупрессорных противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов 4, 10, трансформирующего фактора роста бета). Если же имеется предрасположенность к нарушению цитокинового баланса вследствие генетических факторов, это может повышать риск развития осложнений беременности в результате цитотоксических реакций организма матери.

Синтез 5-метилфолата

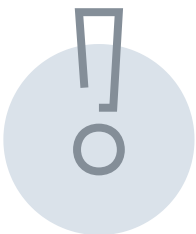
Исследуемые гены



[MTHFR]

Кодирует метилентетрагидрофолатредуктазу – внутриклеточный фермент, участвующий в реакциях метилирования ДНК, РНК и аминокислот. Деятельность фермента способствует превращению гомоцистеина в метионин при наличии кофакторов: витаминов В6 и В12 и субстрата – фолиевой кислоты. MTHFR восстанавливает 5,10-метилентетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата. Полиморфизм в гене связан со снижением активности фермента и нарушением процесса восстановления. Ген экспрессируется повсеместно, особенно активно – в костном мозге, легких, щитовидной железе, яичниках и селезенке. Исследуется для выявления генетической предрасположенности к гипергомоцистеинемии, тромбозам, атеросклерозу, осложнениям беременности. Полиморфизмы в этом гене связаны со снижением скорости детоксикации

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
MTHFR	rs1801133	C/T	46%	Предрасположенность к умеренно сниженной активности метилентетрагидрофолатредуктазы	+ –
MTHFR	rs1801131	A/A	48%	Предрасположенность к нормальной активности метилентетрагидрофолатредуктазы	+ +

Синтез 5-метилфолата

Фолиевая кислота и ее производные, также известные как витамин B9, необходимы для развития и функционирования кровеносной и иммунной систем, а также нормальной работы генетического аппарата.

Попадая в организм, фолиевая кислота всасывается в тонком кишечнике и в печени восстанавливается до тетрагидрофолиевой кислоты (ТГФ). Далее возможен перенос данных групп на другие соединения, например перенос метильной группы на аминокислоту гомоцистеин.

Самой биологически активной формой фолиевой кислоты является 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ), за синтез которого отвечает фермент 5-метилентетрагидрофолатредуктаза. В случае нарушений фолатного обмена, вызванных снижением функциональной активности данного фермента, превращение фолиевой кислоты в активную форму затруднено, и в этом случае рекомендован дополнительный прием фолатов. Однако даже при нарушении работы метилентетрагидрофолат редуктазы при беременности рекомендуется прием как 5-метил фолата, так и фолиевой кислоты. Прием метформина, противозачаточных (КОК – комбинированных оральных контрацептивов), противоопухолевых препаратов, сульфаниламидов, антибиотиков и других препаратов блокирует метаболизм фолиевой кислоты и таким образом

затрудняет ее биологическое действие. Поэтому фолиевую кислоту можно рекомендовать к дополнительному приему в случае назначения данных препаратов, особенно метформина и КОК.

При дефиците фолатов или нарушениях фолатного цикла может развиваться гипергомоцистеинемия (E72.11 по МКБ-10) – состояние, при котором наблюдается повышенная или высокая концентрация гомоцистеина в плазме крови (более 10–15 мкмоль/л). Также при дефиците фолатов происходит угнетение процессов кроветворения и развитие мегалобластной анемии, тромбоцитопении, ухудшается регенерация клеток, снижается активность иммунных реакций, фагоцитарной активности гранулоцитов, снижается резистентность организма к возбудителям инфекций (преимущественно вирусной природы); повышаются риски сосудистых патологий, усиливаются воспалительные процессы, может развиваться акне.

Особое значение фолаты играют во время беременности. Дефицит фолиевой кислоты у беременных – одна из самых изученных причин развития дефектов нервной трубки плода, а также врожденных нарушений сердечно-сосудистой системы, мочевыводящих путей, конечностей и других органов, а также преждевременного прерывания беременности и недоношенности.

Заключение

Генетический анализ выявил у обследуемой низкий риск нарушений фолатного обмена. Процесс биосинтеза 5-метилфолата незначительно нарушен. Риск развития патологий беременности, гипергомоцистеинемии, тромбозов снижен по сравнению со среднепопуляционным.

Обследования

Необходимость в целенаправленном мониторинге обследуемой минимальна, однако периодические обследования желательны для минимизации риска.

Могут быть назначены при необходимости:

1. Проверка уровня гомоцистеина в плазме крови, особенно при подготовке к беременности или беременности;
2. Анализ уровня фолатов в плазме крови;
3. Анализ уровня метионина в плазме крови;
4. Может быть полезно назначение анализа крови на пиридоксаль-5-фосфат и анализа мочи на ксантуреновую, формиминоглутаминовую или уроканиновую кислоты;
5. Дополнительные обследования для исключения других факторов риска гомоцистеинемии: целиакии, почечной недостаточности, гипотиреоза.

Рекомендации по профилактике

Потребность обследуемой в фолатах находится в пределах нормы, ближе к верхней ее границе. Возможная профилактическая доза – 500 мкг в сутки, при беременности или по другим показаниям доза может быть увеличена.

Обследуемой также полезна небольшая диетическая коррекция рациона:

1. Сбалансировать рацион и увеличить потребление витаминов B6, B9 и B12;
2. В профилактических целях желательно регулярно употреблять продукты, богатые фолиевой кислотой, например зеленые листовые овощи, фасоль, чечевицу, печень, пивные дрожжи;
3. При дефиците витамина B9 в рационе или других дополнительных показаниях возможен его дополнительный прием по назначению специалиста;
4. Обследуемой допустимо принимать любые формы фолатов;
5. Дополнительный прием фолиевой кислоты или ее производных может быть назначен специалистом при приеме метформина, КОК, а также некоторых лекарственных препаратов;
6. В некоторых случаях следует дополнительно назначить пиридоксин.
7. При необходимости можно ограничить употребление продуктов – источников метионина: мяса, молока, сыра; однако после нормализации показателя рекомендуется возобновить употребление белка в необходимом количестве;

Дополнительный прием фолатов рекомендуется сопровождать контролем их уровня в крови; при повышенном уровне фолатов в крови возможны тревожность, агрессия, бессонница; в этом случае рекомендуется снижение дозы или отмена препарата.

Венозная тромбоэмболия

Исследуемые гены



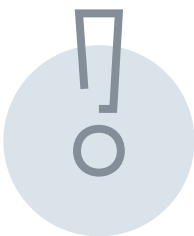
[F5]

Ген кодирует V фактор свертывания крови – проакцелерин. Он циркулирует в плазме и превращается в активную форму после активации тромбином во время коагуляции. Активированный белок представляет собой кофактор, который совместно с X фактором коагуляции участвует в переходе протромбина в тромбин. Дефекты в этом гене приводят к аутосомно-доминантной форме тромбофилии, которая известна как резистентность к активированному белку C, или Лейденская мутация.

[F2]

Ген кодирует II фактор свертывания крови – протромбин – гликопротеин плазмы крови, предшественник тромбина, который активируется X фактором свертывания крови и играет ключевую роль в процессе коагуляции, превращая растворимый белок фибриноген (фактор свертывания I) в прочные и нерастворимые фибриновые волокна. Экспрессируется практически специфично в печени. Полиморфные варианты этого гена ассоциированы с тромбофилией, тромбозом, ишемическим инсультом, прерыванием беременности, преэклампсией, циррозом печени.

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
F5	rs6025	G/A	2%	Данный генотип связан с изменением структуры белка проакцелерина и повышением риска тромбообразования	+ –
F2	rs1799963	C/C	98%	Данный генотип связан с нормальным количеством протромбина и отсутствием риска тромбообразования	+ +

Венозная тромбоэмболия

Венозная тромбоэмболия развивается вследствие образования в полости вен кровяных сгустков (тромбов), перекрывающих их просвет и препятствующих нормальному движению крови. Термин «венозная тромбоэмболия» включает в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии и ее ветвей (ТЭЛА).

Венозная тромбоэмболия считается одним из самых опасных сосудистых заболеваний. Склонность к гиперкоагуляции может становиться причиной бесплодия и играет важную роль в развитии акушерских осложнений. Во время беременности частота тромботических осложнений увеличивается в 5–6 раз и составляет 2–5 случаев на 1000, а тромбоэмболия легочной артерии занимает лидирующее положение в структуре материнской смертности в развитых странах.

Повышение свертываемости крови нередко становится причиной невынашивания у женщин, так

как препятствует нормальному кровоснабжению плодного яйца после его прикрепления к слизистой оболочке матки. В течение беременности происходит прогрессивное увеличение содержания прокоагулянтных факторов, торможение фибринолиза и снижение активности антикоагуляционной системы. Эти изменения являются нормальными и необходимы для адекватной остановки кровотечения в третьем периоде родов. Но при наличии врожденной тромбофилии риск развития венозного тромбоза во время беременности и в послеродовом периоде значительно повышается. Тромбофилии лежат в основе таких акушерских осложнений, как задержка внутриутробного развития плода, невынашивание беременности, преэклампсия, отслойка плаценты и т.д. Группу особого риска составляют люди с полиморфизмами в генах F5 (Лейденовская мутация) и F2 (мутация в гене протромбина).

Заключение

По результатам генетического анализа выявлен высокий риск тромбообразования.

Обследования

Поскольку у обследуемой выявлена высокая предрасположенность к развитию венозной тромбоэмболии, ей необходимо провести специальные исследования на выявление нарушений гемостаза. При подозрении на нарушение свертываемости крови обследуемой рекомендуется проведение дополнительных исследований:

1. Скрининг системы гемостаза (фибриноген, количество тромбоцитов, АЧТВ, ПТИ, МНО) – при планировании беременности (не более чем за 3 месяца до беременности), при постановке на учет и в 30 недель беременности, в послеродовом периоде (на 3-е сутки после родов);
2. Развернутая коагулограмма (гемостазиограмма);
3. Ультразвуковое компрессионное дуплексное ангиосканирование.

Рекомендации по профилактике

Поскольку на основании генетического анализа у обследуемой выявлена высокая предрасположенность к венозной тромбоэмболии, ей необходимо придерживаться всех профилактических мер для предотвращения развития данного состояния:

1. Помимо наследственных заболеваний, вероятность развития тромболитических осложнений повышают такие факторы, как переломы нижних конечностей, полостные операции, застойная сердечная недостаточность, использование оральных контрацептивов, длительная неподвижность, наличие варикозного расширения вен нижних конечностей и др., поэтому специалисту следует тщательно собрать у обследуемой анамнез. Также необходимо учитывать, что наличие венозной тромбоэмболии в прошлом повышает риск рецидива во время беременности в 3–4 раза;
2. Обследуемой необходимо употреблять продукты с высоким содержанием витамина С (шиповник, киви, красный сладкий перец, черная смородина и другие ягоды, брюссельская капуста, цветная капуста, брокколи), витаминов группы В (хлеб грубого помола, мясные продукты, молоко, творог, сыр), омега-3 жирных кислот (рыба, нерафинированные растительные масла, авокадо, орехи, семечки, оливки);
3. Может быть важен дополнительный прием магния, омега-3 жирных кислот, витаминов А, С, Е, В12, никотиновой кислоты, рутина, гинкго билоба, масла черного тмина. Также важно увеличить объем потребляемой жидкости до 40 мл на 1 кг массы тела и свести к минимуму употребление алкоголя;
4. При установлении повышенного риска развития венозной тромбоэмболии по решению специалиста настоятельно рекомендуется применение N-ацетилцистеина, низкомолекулярных гепаринов, препаратов на основе сулодексида, метилэтилпиридинола, дипиридамола;
5. Необходимо включить в режим дня умеренную физическую активность (фитнес/гимнастика для беременных), пешие прогулки; при необходимости долго находиться в одном положении следует проводить разминку (каждый час-полтора по 5-10 минут);
6. Необходимо поддерживать нормальный вес либо снизить его при наличии избыточной массы тела; во время беременности необходимо следить за адекватным приростом веса в зависимости от срока гестации;
7. Во время беременности обследуемой может быть важно делать массаж ног и гимнастику для улучшения кровообращения, носить компрессионные чулки, отказаться от посещения сауны и пляжей, от перелетов (особенно длительных), употребления кофе;
8. Особенно важно соблюдать данные рекомендации при нахождении в жарком климате и в период длительной иммобилизации (состояние после травм и операций, при длительной дороге);
9. Появление таких симптомов, как одышка, боль в грудной клетке, тахикардия, а также отеки на ногах и в области половых губ, цианоз кожи, выраженный рисунок подкожных вен, локальное повышение температуры, может быть признаком развития тромбоэмболии, поэтому при их появлении обследуемой необходимо обратиться к специалисту.

Цитотоксические реакции при беременности

Исследуемые гены

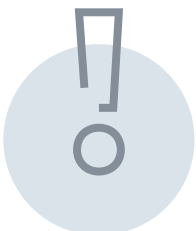


[**TNFa**]

Ген кодирует многофункциональный провоспалительный цитокин TNF-а, который участвует в регуляции широкого спектра биологических процессов, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, липидный обмен и свертывание крови.

Полиморфные варианты этого гена ассоциированы с такими заболеваниями, как привычное невынашивание беременности, внематочная беременность, онкологические и воспалительные заболевания, аллергические реакции и др.

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
TNFa	rs1800629	G/G	74%	Данный генотип связан с нормальным уровнем фактора некроза опухоли и отсутствием риска развития цитотоксических реакций при беременности	+ +

Известно, что 10–20% клинически диагностированных беременностей заканчиваются выкидышем. Привычное невынашивание беременности определяется как два или более последовательных самопроизвольных аборт до 20-й недели беременности. Данная патология является распространенным расстройством и представляет собой серьезную проблему для

репродуктивного здоровья, поражая от 1% до 3% женщин. На невынашивание беременности влияют различные факторы, такие как хромосомные аномалии, анатомические нарушения, эндокринные и инфекционные заболевания, однако точная этиология у большого количества пациенток остается неопределенной.

Цитотоксические реакции при беременности

В последнее время накопилось много исследований, доказывающих, что в развитии самопроизвольных абортс значительную роль играют иммунологические нарушения, характеризующиеся изменением работы цитокинов, которые влияют на развитие эмбриона и рост трофобласта. В частности, было показано, что полиморфизм 308G / A в гене TNF-α связан с предрасположенностью к привычному невынашиванию беременности.

TNF-α представляет собой мощный плейотропный цитокин, который вырабатывается мононуклеарными фагоцитами, натуральными киллерами (НК) и антиген-стимулированными Т-клетками и играет

значительную роль в стимулировании воспалительного ответа, оказывая влияние на развитие многих аутоиммунных, эндокринных и онкологических заболеваний. Показано, что уровень циркулирующего TNF-α выше как у животных, так и у людей с невынашиванием беременности по сравнению с теми, у кого беременность прошла успешно. TNF-α и другие цитокины Th 1-типа (IL-2, IFN-γ) могут стать причиной нарушения развития эмбриона и роста трофобласта. Известно, что TNF-α индуцирует апоптоз цитотрофобласта, что объясняет его негативное влияние на функцию плаценты и может нарушать развитие беременности.

Заключение

По результатам генетического анализа не выявлен риск развития цитотоксических реакций при беременности.

Обследования

1. При наличии сопутствующей патологии может быть полезна консультация узких специалистов (кардиолог, эндокринолог, гастроэнтеролог, онколог и др.) для перевода хронических заболеваний в стадию компенсации – при планировании беременности, а также 1 раз в год в рамках диспансеризации;
2. В случае уже случившегося эпизода невынашивания беременности рекомендуется верифицировать его возможные причины (анализ на инфекции, гормональный профиль, исследование гемостаза, кариотипирование, исследование биологической совместимости партнеров) – после эпизода самопроизвольного аборта либо при планировании беременности в случае привычного невынашивания беременности;
3. При необходимости установления степени риска развития самопроизвольного аборта рекомендуется проведение во время беременности УЗИ с верификацией таких показателей, как: брадикардия, уменьшение или увеличение диаметра желточного мешка на сроке 5–11 недель, задержка роста более двух недель у эмбриона, прогрессирующее уменьшение размеров амниотической и хориальной полостей, наличие субхориальной гематомы в области проекции корня пуповины.

Цитотоксические реакции при беременности

Рекомендации по профилактике

Несмотря на то что на основании генетического анализа у обследуемой не выявлена предрасположенность к развитию цитотоксических реакций при беременности, ей рекомендуется не пренебрегать стандартными профилактическими мерами для предотвращения развития данного состояния:

1. Обследуемой может быть полезно соблюдать общие меры, способствующие снижению воспалительного ответа: поддержание нормальной массы тела, употребление продуктов с низким содержанием быстроусвояемых углеводов, физическая активность, нормализация сна и снижение стресса;
2. Следует помнить, что риск привычного невынашивания увеличивается при наличии сопутствующей патологии. Поэтому при наличии хронических заболеваний обследуемой рекомендуется перевести их в стадию компенсации;
3. При уже имеющихся случаях невынашивания беременности необходимо исключить другие причины, такие как нарушение гемостаза, аутоиммунные заболевания, эндокринная патология и т.д.;
4. В случае установления риска невынашивания беременности обследуемой по решению специалиста может быть показано использование прогестерона. Для профилактики дефектов нервной трубки и других пороков, которые приводят к ранним самопроизвольным абортam, рекомендован прием фолиевой кислоты за 2-3 менструальных цикла до зачатия и в первые 12 недель беременности. Возможно назначение спазмолитической и седативной терапии;
5. Обследуемой важно помнить о необходимости своевременного обращения к врачу при возникновении тянущих, ноющих болей внизу живота и в пояснице, а также при появлении мажущих выделений из половых путей. При угрозе невынашивания беременности тактика ведения определяется специалистом в индивидуальном порядке с учетом факторов риска и состояния обследуемой.

Питание при повышенном генетическом риске развития венозной тромбоэмболии

Введение к питанию

Рацион питания с низким содержанием животных жиров и высоким содержанием клетчатки в сочетании с физической нагрузкой улучшает фибринолиз и, таким образом, может использоваться в качестве вспомогательного метода для снижения риска развития венозной тромбоэмболии. Установлено, что венозная тромбоэмболия реже встречается среди населения, чье питание основано на необработанных продуктах, содержащих большое количество пищевых волокон. Низкое потребление клетчатки, напротив, ассоциировано с более высокой активностью ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), который замедляет фибринолиз (препятствует растворению тромбов), что повышает риск развития сосудистых осложнений. Витамин Е в ряде исследований показал защитную роль, так же как клетчатка и витамин В6.

Риски развития тромбозов повышаются при увеличении массы тела, ожирении, метаболическом синдроме.

Таким образом, нормальная масса тела, достаточный водный режим и рацион питания, включающий пищевые волокна, умеренно ограничивающий насыщенные жиры, – это важный фактор профилактики тромботических осложнений.

Описание диеты

Рацион должен быть составлен с учетом индивидуальных особенностей и сбалансирован в соответствии с нормами белков, жиров и углеводов в зависимости от веса, уровня физической активности, возможных нарушений обмена и усвоения веществ.

Фрукты и овощи

Каждый день следует употреблять не менее 5 порций овощей и фруктов (400–500 г), в которые могут входить свежие, замороженные, приготовленные, сушеные виды. Не следует употреблять жаренные в большом количестве масла, маринованные и консервированные овощи, а также засахаренные и консервированные в сиропах фрукты, пить сладкие фруктовые соки и сокосодержащие напитки. Большинство фруктов и овощей должны быть свежими, а остальные – приготовлены щадящим способом (тушение, варка, приготовление на пару). Растительная пища является источником витаминов, микроэлементов, антиоксидантов, а также клетчатки, необходимой для здоровья кишечника и поддержания состава полезной микрофлоры. Богатая волокнами диета профилактирует развитие запоров, тем самым облегчая дефекацию и снижая риски повышения внутрибрюшного давления. У людей, соблюдающих вегетарианскую диету, отмечен более низкий уровень фибриногена, что также снижает риски развития тромбоэмболии.

Углеводы

Доля углеводов в рационе должна составлять 50–60%, при этом основная их часть представлена сложными – цельнозерновыми крупами, хлебом, пастой, картофелем. Следует внимательно контролировать количество простых сахаров. Оно не должно превышать 5% от общей энергетической ценности рациона, т.е. не более 25 г (5 ч. л.), с учетом скрытого сахара.

Питание при повышенном генетическом риске развития венозной тромбоэмболии

Белки

Потребность в белке составляет 0,8–1,0 г на 1 кг веса, что эквивалентно 10–15% от общей суточной калорийности рациона. Рекомендованными источниками белка являются рыба, постные виды белого и красного мяса, молочные продукты нормальной жирности без добавок. Наряду с животными видами в рацион следует включать и растительные источники – бобовые, орехи, семена, которые богаты витаминами группы В и пищевыми волокнами. Следует ограничить употребление красного и обработанного мяса, поскольку чрезмерное потребление данных продуктов ассоциировано с риском развития онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, которые в свою очередь увеличивают риск развития венозной тромбоэмболии.

Жиры и омега-3

Содержание жиров рассчитывается как 1,1 г на 1 кг веса. При этом важен выбор продуктов и качество получаемых жиров. Насыщенные жиры должны составлять менее 10% от общей суточной калорийности рациона, полиненасыщенные жирные кислоты – 6–10%, мононенасыщенные – 10%.

Следует включать источники омега-3 – эйкозапентаеновую (ЭПК) и докозагексаеновую (ДГК) кислоты. Их необходимое количество можно обеспечить, употребляя 150–300 г рыбы в неделю (2 порции). Альтернативой при вегетарианском питании могут быть растительные источники омега-3, такие как льняное масло или молотое семя, грецкие орехи. Однако альфа-линоленовая кислота только частично преобразуется в ЭПК и ДГК, поэтому женщинам, которые не употребляют рыбу и морепродукты, может быть рекомендован прием препаратов омега-3. Для заправки салатов и готовых блюд рекомендованы масла с достаточным количеством мононенасыщенных кислот (нерафинированное оливковое). С целью разнообразия рациона используйте и иные виды масел холодного отжима, поскольку каждое из них имеет свои уникальные полезные свойства и вкус: рыжиковое, горчичное, тыквенное, фисташковое, масло авокадо, виноградной косточки, амарантовое, конопляное, пророщенной пшеницы, кедрового ореха, грецкого ореха, миндаля, кунжутное. Рекомендовано ограничить употребление насыщенных жиров до 10% от общей суточной калорийности, но не исключать их полностью. Источники холестерина необходимы для синтеза половых гормонов, витамина D, компонентов желчи, поддержания структуры и функции клеточных мембран.

Полностью из питания должны быть исключены источники трансжирных кислот.

Витамин К

Лицам, которые получают антикоагулянты (варфарин), следует потреблять с пищей одинаковое количество витамина К. При этом важно не исключать полностью продукты, содержащие данный витамин, а лишь контролировать их количество. Высокое содержание витамина К – в зеленых листовых овощах (брюссельской и листовой капусте, шпинате и др.).

Магний

Дефицит магния может являться фактором риска повышения скорости тромбообразования. Источники магния в питании: зеленые овощи, отруби, орехи, кунжут, авокадо, магниевые минеральные воды.

Углеводы

Доля углеводов в рационе должна составлять 50–60%, при этом основная их часть представлена сложными – цельнозерновыми крупами, хлебом, пастой, картофелем. Следует внимательно контролировать количество простых сахаров. Оно не должно превышать 5% от общей энергетической ценности рациона, т.е. не более 25 г (5 ч. л.), с учетом скрытого сахара.

Пищевая ценность рациона

55% – углеводы (простые сахара – не более 5–10%), 30% – жиры (насыщенные – менее 10%, трансжиры – менее 1%), 15% – белки, клетчатка – 30–40 г. Применяется индивидуальный расчет калорийности.

Питание при повышенном генетическом риске развития венозной тромбоэмболии

Питьевой режим

Следует пить достаточное количество жидкости, не менее 2–2,5 л в день (~ 40 мл на кг нормального веса). Недостаточное употребление жидкости негативно влияет на вязкость крови и увеличивает риски образования тромбов. Основной источник – чистая питьевая вода, также допустимо употребление некрепкого чая, травяных напитков, морсов без сахара, отвара шиповника. Следует ограничить или полностью исключить крепкий кофе и чай, газированные напитки, алкоголь.

Соль

5–6 г/сутки (1 ч. л.).

Режим питания

Любой комфортный, 3–5 приемов пищи. Первый прием пищи – в течение часа после пробуждения, последний – за 2–3 часа до сна.

Способ приготовления

Основными способами приготовления являются варка, тушение, запекание без образования румяной корочки, паровая обработка пищи.

Следует ограничить или полностью исключить:

- Трансжиры (майонез, маргарин, пальмовое масло);
- Чипсы, сухарики промышленного изготовления и другие продукты, имеющие в своем составе искусственные пищевые добавки (красители, ароматизаторы, консерванты, стабилизаторы и т.д.);
- Колбасные изделия и мясные деликатесы (орех мясной, карбонад и т.д.);
- Жирные сорта мяса (свинина, баранина), птицы (утка, гусь, куриная кожа), рыбы (масляная рыба, палтус, сом, зубатка, осетр); субпродукты (язык, сердце, желудок);
- Молочные продукты и сыры высокой жирности (более 50%); молочные продукты с добавками;
- Сладости, содержащие жиры (печенье с начинкой, конфеты, вафли, сдобная выпечка, молочный шоколад, торты, пирожные) либо трансжиры;
- Сладкие напитки (газированные напитки, фруктовые соки, энергетики, подслащенные чай и кофе);
- Свободный сахар и его аналоги (коричневый сахар, мед, патока, нектар агавы, различные сиропы и др.) – допустимо использовать в количестве, не превышающем 5% от общей суточной калорийности потребляемых продуктов;
- Консервированные в сиропе фрукты, варенье, джемы;
- Табачные изделия и электронные сигареты, алкогольные напитки, крепкий кофе и чай;
- Рыбу, которая может накапливать большое количество ртути (большеглазый тунец, королевская скумбрия, акула, марлин, рыба-меч);
- Острые соусы, маринады;
- Шлифованные крупы и крупы быстрой варки, хлопья, мюсли с сахаром в составе, хлеб и выпечку из рафинированной муки.

Питание при повышенном генетическом риске развития венозной тромбоэмболии

Рекомендуем включать в ежедневный рацион

Продукты	Оптимальный выбор	Порция	Порций (примерно)
Готовое мясо/птица	белые виды мяса (кролик), птицы (грудка курицы и индейки); 1–2 раза в неделю красное мясо (говядина, телятина и др.)	120–130 г	1
Готовое филе рыбы	анчоус, камбала, пикша, кефаль, минтай, корюшка, лосось, масляная рыба, сайда, хек, треска, тилапия, сельдь, сардина, лосось, кижуч, лосось, скумбрия тихоокеанская, пресноводная форель, консервированный тунец, морепродукты (кальмар)	120–140 г	2–3 порции в неделю
Яйца	куриные, перепелиные	50 г	1–2
Молочные продукты	жидкие: кефир, натуральный йогурт, ряженка, пахта, молоко (при переносимости), растительные аналоги, обогащенные кальцием; творог; сыры из пастеризованного молока	200 мл жидких продуктов, 30 г сыра, 100 г творога	2–3
Фрукты и ягоды	яблоки, апельсины, бананы, персики, абрикосы, нектарины, мандарины, киви, груши, клубника, крыжовник, земляника, смородина, малина, брусника, вишня и др.; сухофрукты и др.	80–100 г фруктов и ягод, 30 г сухофруктов	2–3
Овощи и зелень	брокколи и все виды капусты, тыква, редька, кабачки, огурцы, зеленый горошек, морковь, болгарский перец, артишоки, спаржа, цикорий, свекла, сельдерей, тыква, репа, шпинат, чеснок, хрен, рукола, петрушка, латук, лук, укроп, салатные листья, зеленая фасоль и др.	80–100 г	3–5
Бобовые	фасоль, горох, нут, маш, чечевица, блюда из сои	100–120 г	1–2 порции в неделю
Злаки	темные крупы (геркулес, гречневая, амарант, киноа, бурый рис и др.)	100 г	4–6
	цельнозерновые макароны	100 г	
	цельнозерновой хлеб или хлебцы	25–30 г	
	мюсли без сахара и его аналогов	30–40 г	
Масла и жиры	растительные масла первого холодного отжима (льняное, оливковое, тыквенное и др.)	5 г	3–4 разных
	сливочное масло, топленое сливочное масло, масло гхи	10–20 г раз в день в натуральном виде	
	авокадо	½ плода	

Овариальная СТИМУЛЯЦИЯ

Женские половые гормоны и гормоны гипофиза (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий) играют важнейшую роль в регуляции овуляторного цикла и наступлении и протекании беременности.

Фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны вырабатываются передней долей гипофиза и являются ключевыми гормонами овуляторного цикла женщины. ФСГ, часто совместно с ЛГ, является основным триггером, используемым для овариальной стимуляции и получения ооцитов при проведении процедур ЭКО. Недостаточная продукция этих гормонов или снижение чувствительности к ним могут быть причинами дис- или аменореи, бесплодия. Также чувствительность к данным гормонам – важный фактор успешности овариальной стимуляции.

Гонадолиберин стимулирует выработку ЛГ и ФСГ и таким образом также является важным регулятором менструального цикла. Поэтому при риске развития синдрома овариальной гиперстимуляции, обусловленной повышенной чувствительностью к этим гормонам, часто рекомендуют использование протоколов с применением антагонистов гонадолиберина.

Эстрогены влияют на маточно-плацентарный кровоток, необходимы для запуска программы морфогенеза тканей в матке и плаценте, влияют на активность митохондрий, стимулируют выработку хорионического гонадотропина (в первую очередь оказывает эстрадиол). В течение беременности эстрогены увеличивают доступность белка в организме, поддерживают положительный баланс азота, тем самым обеспечивая рост плода. Считается, что эстрогены в период беременности оказывают эффект, противоположный прогестерону. Таким образом, эстрогены играют важнейшую роль в модуляции диалога и сигнализации между плацентой и плодом, поддерживая беременность. Поэтому чувствительность к эстрогенам влияет на вероятность успешности овариальной стимуляции, эффективность ВРТ и риск невынашивания беременности.

Антимюллеров гормон является основным показателем овариального запаса женщины, ее репродуктивного потенциала; уровень данного гормона с наступлением климакса снижается до нуля, что также является основным показателем его начала. Полиморфизмы генов антимюллерова гормона и его рецептора также могут влиять на эффективность ВРТ и выбор оптимальной стратегии и протокола овариальной стимуляции.

Чувствительность к фолликулостимулирующему гормону

Исследуемые гены

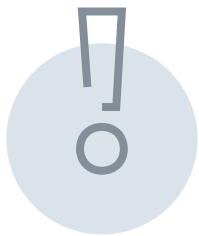


[FSHR]

Кодирует рецептор к фолликулостимулирующему гормону. Белок FSHR относится к семейству рецепторов, связанных с G-белками. Важен для развития гонад, созревания фолликул у женщин, регуляции менструального цикла. Именно от него в первую очередь зависит чувствительность как к собственному, так и к экзогенному ФСГ.

Посредством продукции цАМФ активирует сигнальные пути PI3K-AKT и ERK1/ERK2. Экспрессируется почти специфично в яичниках и яичках, в минимальной степени – в желчном пузыре, сердце, пищеводе. Полиморфизмы гена связаны с овариальным дисгенезом, синдромом овариальной гиперстимуляции, поликистозом яичников и рядом других нарушений.

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
FSHR	rs2268361	T/T	41%	Предрасположенность к относительно высокому количеству рецепторов фолликулостимулирующего гормона	+ +
FSHR	rs6166	C/C	21%	Значительное нарушение функционирования рецептора фолликулостимулирующего гормона	- -

Чувствительность к фолликулостимулирующему гормону

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) вырабатывается передней долей гипофиза. Выработка данного гормона стимулируется гонадолиберинном.

ФСГ играет важнейшую роль в репродукции как у женщин, так и у мужчин.

Он стимулирует синтез ароматазы в клетках фолликулярной гранулезы, что в свою очередь приводит к усиленному превращению продуцируемых клетками теки андрогенов в эстрадиол. Одновременно следует отметить, что эстрогены ингибируют секрецию ФСГ по принципу обратной связи: при созревании фолликула, когда он начинает продуцировать эстрадиол и ингибин, секреция ФСГ подавляется.

ФСГ стимулирует созревание фолликулов в ходе фолликулярной фазы менструального цикла. Пик ФСГ наступает одновременно со всплеском синтеза лютеинизирующего гормона, вызывающим овуляцию. После этого в лютеиновой фазе цикла уровень ФСГ

остается на низком уровне, что препятствует созреванию новых фолликулов.

В репродуктологии ФСГ – ключевой маркер оогенеза, предиктор физиологической овуляции и успешности контролируемой индукции овуляции. Рекомбинантный ФСГ используют для стимуляции овуляции и получения ооцитов для дальнейшего экстракорпорального оплодотворения.

Чувствительность к ФСГ определяется его рецептором. При снижении чувствительности к ФСГ может потребоваться внесение коррективов в программу подготовки к ВРТ. Таким пациенткам для овариальной стимуляции требуется повышенная доза гормона, увеличение длительности стимуляции, также следует учесть, что количество получаемых от них ооцитов может быть снижено. Слишком высокая чувствительность, напротив, может привести к синдрому овариальной гиперстимуляции, а также быть фактором фактором риска развития новообразований яичников.

Заключение

Генетический анализ выявил у обследуемой умеренный риск нарушения чувствительности к фолликулостимулирующему гормону; чувствительность к данному гормону умеренно снижена.

Обследования

В период подготовки к беременности и/или ВРТ и мониторинга ответа на овариальную стимуляцию желательны следующие обследования и консультации специалистов:

1. Периодические консультации гинеколога, в идеале – гинеколога-эндокринолога;
 2. Ультразвуковое исследование малого таза;
 3. Фолликулометрия;
 4. Контроль уровней гормонов: ФСГ, ЛГ, пролактина; половых гормонов: эстрадиола, Антимюллеров гормон (АМГ), тестостерона, глобулин, связывающий половые гормоны (сдавать на 2–5-й день менструального цикла), прогестерона (18–22-й день менструального цикла);
 5. Дополнительно: исследование гормонов щитовидной железы, при выявлении нарушений функции щитовидной железы – консультация эндокринолога;
 6. Общий и биохимический анализы крови (важные параметры: гематокрит, количество лейкоцитов и тромбоцитов, общий белок, альбумин), при необходимости – анализ уровня С-реактивного белка, прокальцитонина;
 7. По показаниям – анализ коагулограммы (особенно при неблагоприятном результате в разделе);
- При необходимости – анализ уровня хорионического гонадотропина.

Рекомендации по профилактике

При проведении ВРТ доза рекомбинантного ФСГ может быть стандартной, однако должна определяться специалистом, исходя из результатов обследований и клинических показателей обследуемой, учитывая также другие генетические факторы.

Обследуемой важно поддерживать нормальную массу тела:

1. Не допускать ее снижения за пределы нормы;
2. Снизить на 10–15% в случае, если индекс массы тела составляет более 30 кг/м².

Поскольку существуют умеренные риски как развития синдрома гиперстимуляции яичников, так и снижения чувствительности к ФСГ, обследуемой желательно придерживаться следующих рекомендаций:

1. Отказ от хорионического гонадотропина не обязателен, но возможен по показаниям;
2. Использование протоколов овариальной стимуляции с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) также не обязательно, но возможно как альтернатива при наличии показаний;
3. Полезно ведение календаря менструального цикла;
4. Сбалансированное питание, включающее в себя большое количество белка, овощи, фрукты;
5. Возможен прием витаминно-минеральных комплексов для беременных (подбирается лечащим специалистом);
6. Желательно увеличить количество потребляемой жидкости;
7. Желательна регулярная умеренная физическая активность;
8. Полезен дополнительный прием фолиевой кислоты (см. раздел «Синтез 5-метилтетрагидрофолата»), тыквеола.

Также обследуемой может быть желательна профилактика ПКЯ.

Чувствительность к лютеинизирующему гормону

Исследуемые гены

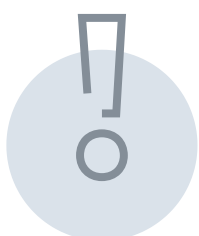


[**LHCGR**]

Кодирует рецептор одновременно для лютеинизирующего гормона и хориогонадотропина. Принадлежит к семейству рецепторов, связанных с G-белками, активирующих аденилат циклазу. Играет важную роль в функционировании теки яичников, созревании фолликулов и овуляции, а также в ответе на введение экзогенного ФСГ.

Экспрессируется в жировой ткани, яичниках, яичках, надпочечниках, в минимальном количестве - в пищеводе, щитовидной железе. Полиморфизмы гена связаны с гипогонадизмом, синдромом поликистоза яичников, а также влияют на уровень глобулина, связывающего половые стероиды.

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
LHCGR	rs2293275	T/C	45%	Предрасположенность к умеренно нарушенному функционированию рецептора лютеинизирующего гормона и хорионического гонадотропина	+ -
LHCGR	rs13405728	A/A	86%	Предрасположенность к нормальному количеству рецептора лютеинизирующего гормона и хорионического гонадотропина	○

Чувствительность к лютеинизирующему гормону

Лютеинизирующий гормон (ЛГ), как и фолликулостимулирующий, секретируется гонадотропными клетками аденогипофиза. Его влияние направлено в первую очередь на нейро-эндокринную (гипофиз, гипоталамус) и на репродуктивную системы человека.

ЛГ участвует в созревании примордиальных первичных половых клеток. Его секреция снижается под действием эстрогенов, тестостерона и прогестерона по принципу обратной связи.

Так же как и ФСГ, ЛГ важен для овуляторного цикла, подготовки матки к имплантации оплодотворенной зиготы и продукции яичниками эстрогенов и прогестерона. Показано, что стимуляция низкими дозами ЛГ способствует активизации стероидогенеза, не подавляя при этом деление клеток, в то время как высокие дозы ЛГ блокируют пролиферацию клеток гранулезы, вызывают атрезию незрелых и преждевременную лютеинизацию преовуляторных фолликулов.

Большинство существующих протоколов ВРТ не предусматривают отдельное применение ЛГ для овариальной стимуляции, но он используется как дополнение к ФСГ, поскольку это существенно повышает успешность процедуры. Однако существует концепция «терапевтического окна» для ЛГ, которое, как полагают, составляет 1-10 МЕ/Л. Наиболее частой используемой суточной дозой ЛГ для овариальной стимуляции является 75 МЕ/Л (при комбинировании к ФСГ).

Чувствительность к ЛГ определяется рецептором LHCGR, который способен связываться как с ЛГ, так и с хорионическим гонадотропином. Рецепторы к ЛГ в большом количестве обнаруживаются в клетках гранулезы во время фолликулярной фазы цикла.

Повышенное количество этого рецептора связана с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников.

Заключение

Генетический анализ выявил у обследуемой значительный риск нарушения чувствительности к лютеинизирующему гормону; чувствительность к данному гормону существенно снижена. При использовании ВРТ целесообразно увеличение дозы ЛГ.

Обследования

В период подготовки к беременности и/или ВРТ обследуемой важны:

1. Регулярные консультации гинеколога, в идеале – гинеколога-эндокринолога;
2. Проведение мочевого теста на овуляцию (пик ЛГ – за 1–2 дня до овуляции);
3. Контроль уровня прогестерона (за 7 дней до менструации);
4. Регулярный контроль уровней ФСГ, пролактина;
5. Регулярный контроль уровней половых гормонов: эстрадиола, АМГ, тестостерона, ГСПГ (сдавать на 2–5-й день менструального цикла);
6. Ультразвуковой мониторинг овуляции, УЗИ органов малого таза, фолликулометрия;
7. Ультразвуковое исследование эндометрия; гистероскопия и/или биопсия эндометрия – по показаниям;
8. Дополнительно: исследование гормонов щитовидной железы;
9. При выявлении нарушений функции щитовидной железы – консультация эндокринолога.

Рекомендации по профилактике

Обследуемой рекомендуется модификация протокола овариальной стимуляции по сравнению со стандартными (в пределах допустимых норм):

1. При применении ВРТ дозу ЛГ для овариальной стимуляции целесообразно увеличить (конкретная дозировка – на усмотрение специалиста) либо применять протокол стимуляции с использованием только ФСГ;
2. Целесообразно увеличение длительности овариальной стимуляции по показаниям и под наблюдением специалиста.

Также обследуемой стоит соблюдать стандартные рекомендации по образу жизни при подготовке к беременности и проведению ВРТ:

1. Снижение массы тела на 10–15% в случае, если индекс массы тела обследуемой составляет более 30 кг/м²;
2. Для повышения чувствительности к гормону важна также профилактика инсулинорезистентности: помимо поддержания массы тела рекомендуется прием инозитола, витамина D, биотина, коэнзима Q10, цинка, селена, таурина;
3. Важно потреблять холестерин, омега-полиненасыщенные жирные кислоты, масла холодного отжима, масло примулы вечерней;
4. Также важен сон в достаточном количестве (8 часов);
5. Сбалансированное питание, включающее в себя большое количество белка, овощи, фрукты;
6. Прием витаминно-минеральных комплексов для беременных (подбираются лечащим специалистом);
7. Увеличить количество потребляемой жидкости;
8. Рекомендуется регулярная умеренная физическая активность;

Секреция гонадолиберина

Исследуемые гены

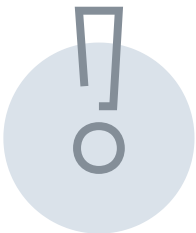


[**GNRH1**]

Ген кодирует препропротеин, из которого образуется гонадотропин-рилизинг-гормон (гонадолиберин), стимулирующий высвобождение лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов передней долей гипофиза.

Экспрессируется практически повсеместно. Полиморфизмы в этом гене связаны с гипогонадотропным гипогонадизмом, снижением уровня тестостерона и эстрогенов, снижением минеральной плотности пяточной кости.

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
GNRH1	rs6185	C/G	34%	Связан со сниженной секрецией гонадолиберина и предрасположенностью к уменьшению уровня половых гормонов	+ -

Гонадолиберин относится к группе пептидных гормонов. Его синтез осуществляется нейронами гипоталамуса, входящими в гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему, которая регулирует функционирование репродуктивной системы. Продукция гонадолиберина происходит по принципу обратной связи, то есть увеличивается при снижении концентрации половых гормонов и уменьшается при ее повышении. Помимо

гонадолиберина в нейронах гипоталамуса также продуцируются релизинг-факторы лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. В гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему включены: аденогипофиз, который продуцирует гонадотропины (ЛГ и ФСГ), и гонады, в которых осуществляется синтез половых гормонов.

Секреция гонадолиберина

Гонадолиберин кодируется геном GNRH1, в регуляцию экспрессии которого вовлечены различные гормоны и вторичные посредники, в частности стероидные половые гормоны, инсулин, инсулиноподобный фактор роста – 1, лептин и мелатонин. Секреция гонадолиберина происходит в пульсирующем режиме, то есть короткими пиками, которые идут друг за другом в строго определенной временной последовательности. При этом глутамат стимулирует секрецию гонадолиберина, а гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) снижает ее.

Гонадолиберин оказывает влияние на продукцию ЛГ и ФСГ, причем частота его пульсации является более значимым фактором, чем концентрация. При этом гонадолиберин контролирует и концентрацию, и соотношение гонадотропинов. Импульсы высвобождения гонадотропина низкой частоты оказывают стимулирующее действие на синтез ФСГ, в то время как импульсы высокой частоты приводят к продукции ЛГ.

Заключение

По результатам генетического анализа выявлен повышенный риск снижения секреции гонадолиберина, что может являться неблагоприятным фактором для наступления и протекания беременности.

Обследования

При подготовке к беременности и/или ВРТ обследуемой может быть особенно важно проведение таких обследований, как УЗИ органов малого таза, фолликулометрия, определение концентрации ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола, АМГ, тестостерона, ГСПГ (сдавать на 2–5-й день менструального цикла), прогестерона (18–22-й день менструального цикла); возможна консультация эндокринолога при наличии показаний.

Секреция гонадолиберина

Рекомендации по профилактике

Поскольку у обследуемой выявлена повышенная предрасположенность к снижению секреции гонадолиберина, что может быть связано с уменьшением уровня половых гормонов, ей важно соблюдать стандартные меры профилактики для предотвращения данного состояния.

1. Обследуемой рекомендуется контролировать свое психоэмоциональное состояние и снизить уровень стресса, а также нормализовать режим сна;
2. Необходимо своевременно лечить инфекционные заболевания и купировать воспалительные процессы, особенно в мочеполовой системе;
3. Следует наладить рацион питания, при необходимости произвести восполнение дефицитов витаминов и минералов. Также обследуемой важно свести к минимуму воздействие на организм токсичных химических веществ (из продуктов питания, бытовой химии, окружающей среды);
4. Обследуемой необходимо помнить, что восполнение дефицитов витаминов и минералов особенно важно при подготовке к беременности (особое внимание при этом следует уделить приему витамина D и фолатов);
5. Может быть важно употреблять продукты, богатые фитоэстрогенами (семена льна, кунжута, соя, сыр тофу, рис, чечевица, гранаты, яблоки, морковь);
6. Для своевременного выявления гипоестрогении специалисту при сборе анамнеза необходимо обратить внимание на такие симптомы, как нарушение менструального цикла, в частности сокращение продолжительности менструации (менее 3 дней) и увеличение интервала между циклами (более 35 дней);
7. При проведении овариальной стимуляции может быть рекомендована умеренно повышенная в допустимых пределах доза ФСГ, а также увеличение времени стимуляции; при назначении эстрогенов также возможно увеличение их дозы (только по решению специалиста исходя из текущих клинических показателей).

Антимюллеров гормон

Исследуемые гены



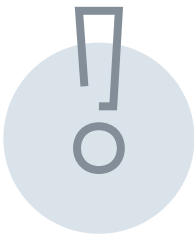
[AMH]

Кодирует антимюллеров гормон. Изначально синтезируется в виде белка-предшественника. Белок-предшественник далее подвергается протеолитическому процессингу с отщеплением N- и C-концевых фрагментов, которые гомодимеризуются и ассоциируются, образуя биологически активный нековалентный комплекс. Этот комплекс связывается с рецептором АМГ 2-го типа и вызывает регрессию мюллеровых протоков в эмбрионе мужского пола, которые иначе дифференцировались бы в матку и фаллопиевы трубы. Также этот белок играет роль в дифференцировке и функционировании клеток Лейдига и развитии фолликулов у взрослых женщин. Также способен ингибировать рост опухолей, происходящих от тканей мюллерова протока. Экспрессируется в яичках, гипофизе, головном мозге, в остальных тканях – в минимальном количестве. Полиморфизмы гена связаны с синдромом персистенции мюллеровых протоков, а также могут влиять на эффективность ВРТ.

[AMHR2]

Кодирует рецептор антимюллерова гормона, который наряду с тестостероном определяет дифференцировку мужского пола. При связывании с лигандом формирует рецепторный комплекс, состоящий из трансмембранных серин-треониновых киназ 1-го и 2-го типов. Связывание АМГ с рецептором запускает каскад реакций, которые приводят к предотвращению развития мюллеровых протоков в матку и фаллопиевы трубы. Экспрессируется в основном в яичниках, надпочечниках, в меньшей степени – в яичках, селезенке, поджелудочной железе. Полиморфизмы гена связаны с синдромом персистенции мюллеровых протоков, преждевременной овариальной недостаточностью, а также могут влиять на эффективность ВРТ и учитываться при выборе дозы гормонов для овариальной стимуляции.

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
AMH	rs10407022	T/T	66%	Нормальное функционирование антимюллерова гормона	+ +
AMHR2	rs3741664	G/A	26%	Предрасположенность к умеренно повышенному количеству рецепторов к антимюллерову гормону	+

Антимюллеров гормон (АМГ) является одним из важнейших показателей репродуктивного потенциала женщины. В эмбриогенезе АМГ совместно с тестостероном отвечает за дифференциацию пола, в частности установление фенотипа мужского пола.

В женском организме синтез АМГ начинается в перинатальном периоде в фолликулярных клетках гранулезы. Этот гормон отвечает за переход покоящихся примордиальных фолликулов и является весьма точным показателем овариального резерва, а также ценным клиническим маркером. С наступлением менопаузы, а также при преждевременном истощении яичников его уровень снижается практически до нуля. Поэтому оценку уровня АМГ применяют для прогнозирования беременности у женщин старшего репродуктивного возраста, при диагностике раннего климакса. Также уровень данного гормона является полезным

предиктивным маркером ответа на ВРТ и влияния гормональных препаратов на овариальный резерв. Слишком высокий уровень АМГ связан с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников. У пациенток с низким уровнем АМГ прогнозируют слабый ответ на овариальную стимуляцию и сниженную вероятность наступления беременности. Также при низком АМГ стандартные протоколы ЭКО могут быть малоэффективны, поэтому в этом случае их чаще всего модифицируют.

Чувствительность к АМГ определяется его рецептором, через который данный гормон и реализует свои функции.

Показана связь полиморфизмов в гене AMH и в гене его рецептора AMHR2 с эффективностью ЭКО и вероятностью наступления беременности. Также показана связь снижения экспрессии гена AMH со сниженным овариальным резервом.

Заключение

Генетический анализ выявил у обследуемой минимальные факторы, связанные с нарушением биосинтеза АМГ и чувствительности к нему. Снижение эффективности ЭКО в результате нарушений данного механизма маловероятно, но возможно. Могут быть применены стандартные протоколы овариальной стимуляции, если нет дополнительных показаний или обратных рекомендаций в других разделах.

Обследования

С точки зрения антимюллерова гормона и его эффективности необходимость в целенаправленном мониторинге обследуемой минимальна. В отсутствие жалоб и других показаний (в частности, в разделах «Чувствительность к фолликулостимулирующему гормону», «Чувствительность к лютеинизирующему гормону») может быть достаточно стандартных обследований при подготовке к ВРТ в обычном режиме. При необходимости возможны следующие назначения:

1. Консультации гинеколога – по необходимости;
2. Анализ уровня АМГ;
3. Анализ уровня эстрадиола, при необходимости – остальных эстрогенов; уровень эстрадиола в день назначения триггера ≤ 1500 пг/мл может свидетельствовать о возможном снижении вероятности оплодотворения (при наличии аллеля G гена AMH);
4. Анализ уровня ФСГ и ЛГ;
5. По показаниям – ультразвуковое исследование органов малого таза.

Снижение уровня АМГ в относительно раннем возрасте может свидетельствовать о наличии также других причин преждевременного истощения овариального резерва, в данном случае важно своевременное обращение к специалисту и назначение дополнительных обследований.

Рекомендации по профилактике

В отсутствие жалоб и других показаний обследуемой может быть достаточно соблюдать стандартные рекомендации по подготовке к беременности / ЭКО, если нет других показаний в остальных разделах («Чувствительность к фолликулостимулирующему гормону», «Чувствительность к лютеинизирующему гормону»).

Необходимость в модификации протоколов ВРТ со стороны АМГ и чувствительности к нему минимальна, и она не является обязательной, однако рекомендуем ознакомиться также с разделами «Чувствительность к фолликулостимулирующему гормону» и «Чувствительность к лютеинизирующему гормону».

1. По показаниям возможно небольшое увеличение дозы рекомбинантного ФСГ при овариальной стимуляции;
2. По показаниям возможно назначение небольшой дозы АМГ на этапе подготовки к овариальной стимуляции.

Для поддержания овариального резерва и повышения шансов на успешное применение ВРТ обследуемой полезно:

1. Вести календарь менструального цикла;
2. Своевременно лечить заболевания органов малого таза (не доводить их до хронической формы), а также избегать травматизации репродуктивных органов, интоксикаций (в том числе субклинических), стрессов;
3. Рекомендуются снизить массу тела, так чтобы индекс массы тела обследуемой составлял не более 30 кг/м^2 , так как ожирение способствует снижению овариального резерва;
4. Сбалансированно питаться, включать в рацион большое количество белка, овощи, фрукты; в случае необходимости возможен прием витаминно-минеральных комплексов по назначению специалиста.

Чувствительность к прогестерону

Исследуемые гены

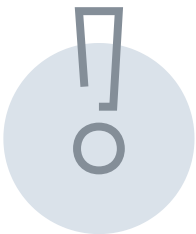


[PGR]

Ген кодирует рецептор прогестерона, который является членом суперсемейства стероидных рецепторов и опосредует физиологические эффекты прогестерона, играющего центральную роль в репродуктивных процессах, связанных с установлением и поддержанием беременности.

Полиморфизмы связаны с такими показателями, как диастолическое артериальное давление, возраст менархе, продолжительность менструального цикла, а также с развитием резистентности к прогестерону.

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
PGR	rs1042838	G/T	30%	Данный генотип связан с пониженной концентрацией рецепторов прогестерона	+ -

Прогестерон – стероидный половой гормон, который участвует в регуляции менструального цикла, беременности, эмбрионального развития. Кроме того, прогестерон оказывает значительное влияние на нервную систему и выполняет еще ряд функций, а также является промежуточным звеном синтеза других эндогенных стероидов. У женщин этот гормон синтезируется желтым телом и корой

надпочечников, а во время беременности – плацентой. Прогестерон считается главным гормоном беременности и участвует в процессах овуляции, имплантации, преобразовании эндометрия в децидуальную ткань, торможении сократимости матки, подавлении иммунной системы матери, развитии плода.

Чувствительность к прогестерону

Действие прогестерона реализуется через ядерные рецепторы прогестерона (РП). Эти рецепторы при взаимодействии с прогестероном транслоцируются в ядро и активируют экспрессию специфических генов. Основными изоформами рецепторов прогестерона являются РП-А и РП-В. Они различаются по транскрипционной активности: РП-В – более сильный транскрипционный активатор, а РП-А, напротив, чаще выступает в роли репрессора транскрипционной активности. Также у человека идентифицирован РП-С, который увеличивает активность РП-А и РП-В и другие изоформы РП. Помимо геномных эффектов прогестерон индуцирует быстрые ответы клеток, к которым

относятся, например, созревание ооцитов, метаболизм стероидов, регуляция репродуктивного поведения.

В норме количество РП во время беременности возрастает в 2 раза. В экспериментах было показано, что РП-А влияют на функцию яичников и матки и требуются для подготовки и сохранения беременности, а РП-В необходимы для развития молочных желез во время беременности. Таким образом, механизм прерывания беременности в ранние сроки связан не только с недостаточностью прогестерона, но и со снижением количества и нарушением синтеза его рецепторов в эндометрии.

Заключение

По результатам генетического анализа выявлен повышенный риск снижения концентрации рецепторов прогестерона, что может приводить к нарушениям протекания беременности.

Обследования

При подозрении на развитие нарушения чувствительности к прогестерону обследуемой важно провести обследования на выявление данного состояния:

1. Ультразвуковое исследование органов малого таза;
2. Исследование уровня прогестерона в крови или слюне (выполняется на 22–23-й день цикла при цикле 28 дней или за 5–7 дней до начала менструации), а также других половых гормонов;
3. Измерение базальной температуры;
4. Исследование фолликулогенеза;
5. Дополнительно: исследование гормонов щитовидной железы, при выявлении нарушений функции щитовидной железы – консультация эндокринолога.

Рекомендации по профилактике

Поскольку у обследуемой выявлена повышенная предрасположенность к резистентности к прогестерону, ей необходимо соблюдать стандартные меры профилактики для предотвращения данного состояния.

Для своевременного выявления резистентности к прогестерону специалисту необходимо обратить внимание на наличие у обследуемой таких симптомов, как обильные и болезненные менструации, увеличение и болезненность молочных желез, выраженный предменструальный синдром, раздражительность, головные боли, нарушение сна, которые являются признаками возможного нарушения чувствительности к прогестерону.

Для профилактики снижения чувствительности к прогестерону обследуемой необходимо:

1. Свести к минимуму воздействие стрессовых факторов, так как это снижает синтез прогестерона;
2. Проводить своевременную диагностику и лечение заболеваний щитовидной железы;
3. Позаботиться о своевременном лечении хронических воспалительных процессов, особенно в органах репродуктивной системы (показано, что ряд провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 β) напрямую снижают уровни обеих изоформ РП);
4. Отказаться от чрезмерных физических нагрузок, ограничить прием кофеинсодержащих напитков (кофе, крепкий чай, энергетические напитки и т.д.), алкоголя;
5. Включить в рацион источники растительных жиров, необходимых для синтеза гестагенов: авокадо, кокосовое масло, оливки, сырые орехи, семена и семечки;
6. Обеспечить дополнительный прием цинка, железа, магния, витамина А, витамина В6, никотиновой кислоты, фолиевой кислоты, а также таких растительных субстанций, как прутняк (циклодион), витекс священный, масло примулы вечерней.

В случае выявленного нарушения чувствительности к прогестерону при подготовке к беременности и осуществлению программ ВРТ обследуемой может потребоваться усиленная поддержка лютеиновой фазы для благоприятного наступления беременности, а также дополнительная профилактика самопроизвольных выкидышей в течение беременности.

Поскольку при резистентности к прогестерону нарушается его соотношение с эстрогенами, в случае развития данного состояния у обследуемой возможны проявления их негативного влияния на организм, в частности развитие гиперпластических процессов, эндометриоза. Поэтому обследуемой необходимо:

1. Нормализовать питание, а также для профилактики инсулинорезистентности снизить вес при его избытке;
2. Включить в рацион продукты, богатые антиоксидантами, дополнительно принимать БАД с антиоксидантами, витамины С и Е; отказаться от вредных привычек;
3. При необходимости – скорректировать уровень эстрогенов;
4. Отказаться от продолжительного использования внутриматочных контрацептивов;
5. Строго подходить к обоснованию необходимости различных диагностических и лечебных процедур (диагностические выскабливания, гистеросальпингография, зондирование матки, операции со вскрытием полости матки, кесарево сечение и т.д.);
6. Для профилактики новообразований молочной железы обследуемой рекомендуется избегать травм груди, выбирать удобное, несдавливающее белье, а также периодически проводить самостоятельный осмотр и пальпацию молочных желез.

Гиперандрогения

Андрогены традиционно считаются мужскими половыми гормонами. Однако в женском организме они также имеют важное значение, являясь предшественниками женских половых гормонов — эстрогенов. У женщин андрогены вырабатываются корой надпочечников и яичниками. Андрогены применяют при подготовке к ЭКО, в частности, при низком овариальном резерве.

Нарушения биосинтеза и метаболизма андрогенов, а также чувствительности к ним, могут оказывать нежелательное влияние на репродуктивные функции женщины. Так, показано, что снижение уровня андрогенов в интраовариальном окружении приводит к подавлению экспрессии рецепторов ФСГ в гранулезных клетках и снижению чувствительности яичников к ФСГ. Нарушение чувствительности к андрогенам в результате генетических изменений может приводить к развитию синдрома андрогенорезистентности. Хотя такие женщины фертильны, у них может наблюдаться задержка полового развития. Кроме того, имеются свидетельства связи нарушения чувствительности к андрогенам у женщин с повышением риска спонтанного прерывания беременности.

Противоположным патологическим состоянием для женщины является гиперандрогения. Среди нарушений эндокринной системы, выявляемых при обращении к акушерам-гинекологам, гиперандрогения по частоте встречаемости стоит на втором месте после заболеваний щитовидной железы. Аномально высокое содержание андрогенов в крови женщины сопровождается нарушением фолликулогенеза и овуляции, репродуктивной дисфункцией, развитием привычного невынашивания, бесплодия. В этом случае возможна предгравидарная подготовка посредством назначения дидрогестерона, контролируемая стимуляция овуляции. Также клинические рекомендации предполагают назначение терапии глюкокортикоидами и возможность использования антиандрогенов или комбинированных оральных контрацептивов. Следует также отметить, что гиперандрогения может быть обусловлена не только непосредственным усилением продукции андрогенов (в результате генетических полиморфизмов, стресса и т.п.), но и сопровождать синдром поликистоза яичников (надпочечниковая гиперандрогения — гиперфункция надпочечников).

Чувствительность к андрогенам

Исследуемые гены

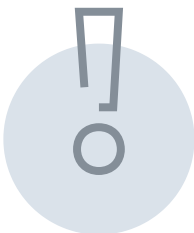


[AR]

Кодирует андрогеновый рецептор, который фактически является транскрипционным фактором, активируемым стероидными гормонами. При связывании с лигандами белок перемещается в ядро, димеризуется и стимулирует транскрипцию андроген-зависимых генов. Ген расположен на X-хромосоме, что обуславливает специфическое наследование связанных с ним нарушений.

Экспрессируется в основном в печени, эндометрии, яичниках, простате, в меньшей степени – в жировой ткани, в остальных – в небольшом или минимальном количестве. Полиморфизмы гена связаны с алопецией, облысением по мужскому типу, нечувствительностью к андрогенам, а также обнаруживаются при некоторых онкологических заболеваниях.

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
AR	rs2497938	T/T	36%	Предрасположенность к относительно высокой чувствительности к андрогенам	+ +

Андрогены – стероидные гормоны, которые отвечают за развитие мужских вторичных половых признаков. Однако они служат предшественниками женских половых гормонов – эстрогенов, поэтому имеют немаловажное значение и для женского организма. У женщин они вырабатываются яичниками и корой

надпочечников. Основные андрогены в организме: тестостерон, дигидротестостерон, андростерон, андростендиол, дегидроэпиандростерон (ДГА), ДГА-сульфат. Главным предшественником андрогенов является холестерин.

Чувствительность к андрогенам

Основным фактором, определяющим чувствительность к андрогенам, является андрогеновый рецептор (AR). Слишком высокая активность андрогенового рецептора может стать причиной гиперандрогенного состояния (рост мышц, риск функциональных кист, акне). Также известна связь активных аллелей гена AR с риском развития алопеции по мужскому типу, однако в данном случае более определяющую роль играет активность другого белка (и, соответственно, гена) - стероид-5-альфа редуктазы (см. раздел «Метаболизм андрогенов»). Тем не менее, ассоциация активных аллелей гена рецептора андрогенов с алопецией показана на уровне полногеномных анализов ассоциаций.

Тестостерон может давать женщинам амбициозность, усиливать половое влечение, придавать уверенность в себе. Физическая активность способствует повышению уровня тестостерона.

Показано, что снижение количества тестостерона или чувствительности к нему может повышать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в одном из исследований выявлена связь полиморфизма гена рецептора андрогена с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), причем выражена эта связь именно у женщин. Кроме того, нарушение чувствительности к андрогенам является фактором риска развития остеопороза.

Андрогены применяют при подготовке к ЭКО. Показано, что снижение уровня андрогенов в интраовариальном окружении приводит к подавлению экспрессии рецепторов ФСГ в гранулезных клетках и чувствительности яичников к ФСГ. Существуют данные о связи полиморфизма андрогенового рецептора с повышением риска спонтанного прерывания беременности. Также имеются отдельные данные о связи полиморфизма гена AR с риском развития новообразований эндометрия.

Заключение

Генетический анализ не выявил у обследуемой нарушений экспрессии андрогенового рецептора, которые могли бы снизить чувствительность к андрогенам. Это значительно повышает риск алопеции по мужскому типу, но способствует существенному снижению риска невынашивания беременности.

Обследования

Необходимость в целенаправленном мониторинге обследуемой в связи с нарушением чувствительности к андрогенам и связанными с ним рисками развития ССЗ и новообразований эндометрия не выявлена. Однако рекомендуется обратить внимание на профилактические обследования по поводу возможной алопеции по мужскому типу:

1. Рекомендованы регулярные консультации трихолога;
2. В случае ассоциации с акне или дополнительно в целях профилактики – консультации косметолога;
3. Дополнительно полезна консультация эндокринолога;
4. Возможны дополнительные обследования по назначению трихолога и эндокринолога;
5. Для исключения дополнительных факторов риска развития алопеции может быть полезна проверка уровней макро-, микроэлементов (K, Na, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, S, P) и витаминов (A, C, E, B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12) в крови, дефицит которых может влиять на состояние волос.

Рекомендации по профилактике

Обследуемой рекомендуется обратить внимание на состояние волос и профилактику алопеции:

1. Важен рацион питания, сбалансированный по белкам, витаминам и минералам;
 2. Использование только качественных натуральных шампуней и кондиционеров для волос;
 3. Рекомендуется избегать окрашивания волос либо применять натуральные красители (хна, басма) без обесцвечивания;
 4. Желательно избегать горячих завивок и укладок;
 5. Рекомендуется избегать ношения тесных головных уборов;
 6. Рекомендуется прием витаминно-минеральных комплексов, содержащих необходимые для волос макро- и микроэлементы (K, Na, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, S, P) и витамины (A, C, E, B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, биотин);
 7. Важен уход за волосами, применение масок, бальзамов и других средств, препятствующих выпадению волос (например, луковые маски, репейное масло, можно с перцем, и другие);
 8. Рекомендуется массаж кожи головы;
 9. Рекомендуется избегать стрессовых ситуаций (поскольку стресс может повышать уровень андрогенов), также рекомендуются релаксационные спа-процедуры, хобби; при необходимости – прием натуральных антистресс-комплексов;
 10. Профилактика инсулинорезистентности также является важным фактором сохранения здоровья волос;
 11. Существуют специальные препараты для лечения и профилактики алопеции (например, миноксидил), которые может назначить специалист, поэтому рекомендуются консультации трихолога.
- Помимо этого, при назначении ЗГТ рекомендуются меньшие дозы андрогенов, ДГЭА или поиск альтернативной терапии.

Метаболизм андрогенов

Исследуемые гены



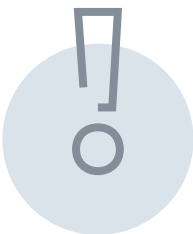
[SRD5A2]

Ген кодирует фермент стероид-5-альфа-редуктазу-2, участвующий в стероидогенезе и преобразующий тестостерон в более активный андроген – дигидротестостерон. Экспрессируется в основном в печени, простате, яичках, мочевом пузыре. Полиморфные варианты этого гена связаны с аменореей, раком молочной железы, синдромом поликистозных яичников, гиперандрогенией, бесплодием.

[SHBG]

Этот ген кодирует глобулин, связывающий половые гормоны, – стероид-связывающий белок, который транспортирует андрогены и эстрогены в крови, связывая каждую молекулу стероида в виде димера, образованного из идентичных или почти идентичных мономеров. Полиморфизм этого гена связан с синдромом поликистозных яичников, ответом яичников на стандартную стимуляцию гонадотропинами и сахарным диабетом 2-го типа.

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
SRD5A2	rs523349	G/G	8%	Данный генотип связан со значительным уменьшением активности 5-альфа-редуктазы и низким риском развития гиперандрогении	+ +
SHBG	rs6259	G/G	81%	Предрасположенность к нормальному уровню ГСПГ и общего тестостерона, фактор среднего уровня биодоступного тестостерона	○
SHBG	rs6258	G/G	99%	Предрасположенность к нормальному уровню ГСПГ и общего тестостерона, фактор среднего уровня биодоступного тестостерона	○

Метаболизм андрогенов

Андрогены – общее название группы стероидных половых гормонов. Андрогены определяют половую дифференциацию и функцию гонад у мужчин и отвечают за различные функции в организме обоих полов: участвуют в созревании костной ткани, регуляции секреции гонадотропинов и синтеза липидов, b-эндорфинов, фактора роста и инсулина, обладают анаболическим эффектом, регулируют либидо и половую потенцию, стимулируют функцию сальных желез и волосяных фолликулов. У женщин андрогены в физиологических концентрациях участвуют в механизме регрессии фолликула в яичниках и определяют рост волос на лобке и в подмышечных впадинах.

В женском организме андрогены синтезируются в яичниках, надпочечниках, плаценте (во время беременности) и в периферических тканях (коже, жировой и мышечной ткани). Они могут являться как конечными продуктами, оказывая свои функции на организм, так и промежуточными звеньями синтеза других половых стероидов – прогестерона и эстрогенов.

Наиболее биологически значимым внеклеточным андрогеном является тестостерон.

Под действием ароматазы тестостерон превращается в эстрадиол. Это происходит преимущественно в молочной железе, жировой и мышечной ткани. Также тестостерон способен

метаболизироваться под воздействием внутриклеточного фермента 5-альфа-редуктазы (которая имеет неравномерную тканевую локализацию с наибольшей активностью во вспомогательных репродуктивных органах, печени и коже) в более активный андроген – дигидротестостерон, который по своей активности в 2,5 раза превосходит тестостерон. Кроме того, возможно превращение тестостерона в менее активные фракции и ослабление его биологической активности.

При повышении продукции андрогенов или изменении их баланса в сторону активных фракций наблюдаются признаки дефеминизации (обратное развитие женских половых признаков) и даже маскулинизации (появление мужских половых признаков). Гиперандрогения оказывает анаболическое действие и сопровождается нарушением фолликулогенеза, играя важную роль в развитии бесплодия, ановуляции и невынашивания беременности. У большинства женщин с клиническими признаками гиперандрогении имеет место повышенная продукция андрогенов яичниками или надпочечниками. В случаях, когда на фоне выраженных клинических проявлений избытка андрогенов лабораторные исследования выявляют нормальные показатели содержания андрогенов, причиной появления клинических симптомов может быть повышение активности 5-альфа-редуктазы.

Транспорт андрогенов

Стероидные гормоны секретируются из гормонпродуцирующих клеток в кровь путем диффузии в соответствии с градиентом концентрации, однако имеются данные и об участии гранул и микрофиламентов в секреции стероидов. 98% содержащегося в крови тестостерона связаны с белками плазмы – глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ или SHBG), и альбумином, при этом ГСПГ связывает тестостерон с гораздо большей чувствительностью по сравнению с альбумином. В итоге в несвязанном состоянии остается около 0,5–3,0% тестостерона, и именно эта фракция обладает биологической активностью.

Синтез ГСПГ происходит в печени и регулируется инсулином, тиреоидными гормонами, пищевыми факторами, а также соотношением андрогенов и эстрогенов. Функция ГСПГ заключается в транспорте половых стероидов. Те состояния, которые влияют на

уровень ГСПГ, напрямую влияют и на уровень биологически активных гормонов, поскольку доля их свободной фракции зависит как от концентрации самого гормона, так и от концентрации и связывающей способности транспортного белка. Поэтому измерение уровня ГСПГ позволяет достаточно точно оценить содержание свободных гормонов и имеет большое клиническое значение.

Снижают концентрацию ГСПГ в плазме крови андрогены, гормоны роста, недостаточность функции щитовидной железы, наличие ожирения и нефротического синдрома. Повышение уровня ГСПГ происходит под действием эстрогенов, гормонов щитовидной железы, при воспалительных заболеваниях, циррозе печени, старении, а также при дефиците тестостерона и соматотропного гормона.

Заключение

По результатам генетического анализа выявлен пониженный риск развития гиперандрогении.

Обследования

Рекомендации для обследуемой с пониженным риском развития гиперандрогении:

1. При сборе анамнеза специалисту желательно обратить внимание на специфические симптомы гиперандрогении, такие как нарушение менструального цикла (чаще встречается гипоменструальный синдром – олиго- и/или опсоменорея, аменорея), и кожные симптомы гиперандрогении – гирсутизм, акне и андрогенная алопеция;
2. В случае подозрения на развитие гиперандрогении рекомендуется провести исследование уровня гормонов в сыворотке крови (тестостерон, ДГЭАС, ГСПГ, 17-ОНП, ФСГ, ЛГ, ДГТ, андростендион, инсулин, ТТГ, пролактин), а также исследовать обмен железа, уровень витамина B12, фолиевой кислоты;
3. При установлении диагноза гиперандрогения следует помнить, что развитие данного состояния возможно по ряду причин. Поэтому в данной ситуации обследуемой необходимо провести УЗИ органов малого таза (при подозрении на патологию яичников – с использованием трансвагинального датчика).

Рекомендации по профилактике

Следует помнить, что гиперандрогения может возникнуть в силу разных причин, поэтому, несмотря на то что на основании генетического анализа у обследуемой выявлена пониженная предрасположенность к развитию гиперандрогении, ей желательно обратить внимание на стандартные профилактические меры для предотвращения развития данного состояния.

1. Для профилактики развития метаболического синдрома обследуемой рекомендуется соблюдать диету с низким содержанием простых углеводов, а также следить за поддержанием нормального веса и включить в режим дня регулярную физическую активность;

2. При наличии избыточного веса нежелательно резкое похудение, кроме того, не следует отдавать предпочтение чрезмерно интенсивным занятиям спортом с употреблением стероидных препаратов, поскольку это может привести к гормональному сбою или усугубить уже имеющийся;

3. При появлении признаков вирилизации (рост волос на лице и теле по мужскому типу, появление на коже акне, выпадение волос на голове, снижение тембра голоса, изменение телосложения, гипертрофия клитора) необходимо обратиться за консультацией к эндокринологу;

Особенно важно провести обследование для выявления гиперандрогении (при подозрении на развитие данного состояния) при подготовке к беременности. При наступлении беременности необходимо помнить о вероятности самопроизвольного выкидыша, которая может появиться при развитии гиперандрогении и будет в этом случае особенно опасна до 14-й и после 18–20-й недели беременности.

Питание при подготовке к ЭКО

Введение к питанию

При планировании беременности как в естественном цикле, так и в программе ЭКО, женщине необходимо придерживаться сбалансированного питания. Здоровый рацион во время подготовки к ЭКО способствует лучшей переносимости стимулирующей гормональной терапии, способствует комфортному эмоциональному состоянию и предотвращает риски возникновения осложнений беременности при ее наступлении. Дефицит витаминов и микроэлементов в рационе, а также избыточный вес будущей матери повышают вероятность развития у ребенка хронических неинфекционных заболеваний, таких как диабет 2-го типа, ожирение, сердечно-сосудистые болезни и др. Как высокий, так и недостаточный вес отрицательно влияют на фертильность и снижают успешность циклов ЭКО. Поэтому необходимо заботиться о том, чтобы женщины вступали в программу ЭКО с нормальной массой тела и достаточным уровнем в организме витаминов и микроэлементов. Этой цели можно достичь с помощью комплекса мер, в которые входит и здоровое питание.

Описание диеты

Рацион должен быть составлен с учетом индивидуальных особенностей и сбалансирован в соответствии с нормами белков, жиров и углеводов в зависимости от веса, уровня физической активности, возможных нарушений обмена и усвоения веществ.

Фрукты и овощи

Каждый день следует употреблять не менее 5 порций овощей и фруктов (минимум 400 г), в которые могут входить свежие, замороженные, приготовленные, сушеные виды. Отдавайте предпочтение местным сезонным продуктам. Не следует употреблять жаренные в большом количестве масла, маринованные и консервированные овощи, а также засахаренные и консервированные в сиропах фрукты, пить сладкие фруктовые соки, морсы и сокосодержащие напитки. Фрукты и овощи можно употреблять свежими (при хорошей переносимости) и приготовленными щадящим способом (тушение, варка, приготовление на пару). Растительная пища является источником витаминов, микроэлементов, антиоксидантов, а также клетчатки, необходимой для здоровья кишечника и поддержания состава полезной микрофлоры.

Углеводы

Доля углеводов в рационе должна составлять 50–60%, при этом основная их часть представлена сложными – цельнозерновыми крупами, хлебом, пастой. Следует внимательно контролировать количество простых сахаров. Оно не должно превышать 5–10%, т.е. не более 25 г (5 ч. л.), с учетом скрытого сахара.

Белки

Потребность в белке для женщин, вступающих в ЭКО, увеличивается и составляет 1,2–1,5 г на 1 кг веса, что эквивалентно 15–20% от общей суточной калорийности. Рекомендованными источниками белка являются рыба, морепродукты, различные виды красного и белого мяса, молочные продукты нормальной жирности без добавок, яйца. Наряду с животными видами в рацион следует включать и растительные источники – бобовые, орехи, семена, которые богаты витаминами группы В и пищевыми волокнами.

Питание при подготовке к ЭКО

Жиры

Для успешного наступления и вынашивания беременности в рацион следует включать источники омега-3 – эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот. Их необходимое количество можно обеспечить, употребляя 150–300 г рыбы в неделю (2 порции). Альтернативой при вегетарианском питании могут быть растительные источники омега-3 (альфа-линоленовой кислоты), такие как льняное масло или молотое семя, грецкие орехи. Однако альфа-линоленовая кислота только частично преобразуется в ЭПК и ДГК, поэтому женщинам, которые не употребляют рыбу и морепродукты, может быть рекомендован прием препаратов омега-3. Для заправки салатов и готовых блюд рекомендованы масла с достаточным количеством мононенасыщенных кислот (нерафинированное оливковое). С целью разнообразия рациона используйте и иные виды масел холодного отжима, поскольку каждое из них имеет свои уникальные полезные свойства и вкус: рыжиковое, горчичное, тыквенное, фисташковое, масло авокадо, виноградной косточки, амарантовое, конопляное, пророщенной пшеницы, кедрового ореха, грецкого ореха, миндаля, кунжутное.

Жиры из животных источников (насыщенные): качественных молочных продуктов, сливочного, топленого масла (или масла гхи), желтка яйца, печени рыб и морепродуктов – могут составлять 10% от общей калорийности рациона. Источники холестерина необходимы для синтеза половых гормонов, витамина D, компонентов желчи, поддержания структуры и функции клеточных мембран, а при наступлении беременности – для полноценного формирования мозга и нервной системы плода. Полностью из питания должны быть исключены источники трансжирных кислот.

Железо

Следует включать в рацион источники гемового железа (постное красное мясо, рыбу), поскольку дефицит железа еще до зачатия может приводить к нарушениям развития плода и увеличивать риски преждевременных родов.

Кальций и витамин D

Источниками кальция в диете являются молочные продукты без добавленного сахара: натуральный йогурт, кефир, сыр, творог, ряженка. Биодоступность кальция зависит от уровня витамина D. Для индивидуального подбора дозировки необходимо определять уровень витамина D либо назначать планирующим беременность в программе ЭКО его профилактический прием.

Витамин E

Витамин E обладает выраженным антиоксидантным действием, защищает мембраны клеток от повреждения свободными радикалами, способствует сохранению молодости кожи. Следует включать в рацион масло из зародышей пшеницы, орехи, семечки, семена.

Продукты, содержащие миоинозитол

Миоинозитол оказывает влияние на репродуктивную функцию с помощью производных в сигнальных каскадах рецепторов гонадолиберина, лютеинизирующего и фолликуло-стимулирующего гормона. Назначение миоинозитола в программах ЭКО способствует снижению гормональной нагрузки, повышает зрелость ооцитов и успешность их имплантации. Наиболее высокое содержание миоинозитола из продуктов питания в апельсинах, дыне, свежем зеленом горохе, рисовых отрубях, бобовых.

Витамин C

Витамин C обладает антиоксидантным, противовоспалительным действием, играет важную роль в синтезе коллагена, способствует усвоению железа в кишечнике. Рекомендованные источники в питании: болгарский перец, шиповник, черная смородина, облепиха, цитрусовые.

Цинк

Цинк содержится в зерновых, семечках и орехах, молочных и мясных продуктах, бобовых. Достаточный уровень цинка необходим для синтеза и секреции гормонов.

Питание при подготовке к ЭКО

Продукты для микробиоты

В рацион важно включать продукты, которые благоприятно влияют на состав кишечной микрофлоры. Поскольку от ее разнообразия и здоровья зависят восприимчивость организма к инфекционным заболеваниям, риски развития ожирения, сахарного диабета, онкологических и воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта не только у матери, но и у будущего ребенка. Установлено, что формирование микробиоты кишечника начинается еще во внутриутробном периоде и далее активно продолжается после рождения.

Рекомендованные источники пробиотиков: ферментированные продукты (квашеная капуста, моченые яблоки, комбуча (чайный гриб), соевые бобы (натто), кисломолочные напитки.

Рекомендованные источники пребиотиков: овощи, фрукты, ягоды, цельнозерновые продукты, бобовые.

Стоит избегать простых сахаров, выпечки, продуктов с высоким содержанием жира, жареной и канцерогенной пищи, поскольку они негативно влияют на микрофлору.

Фолиевая кислота

Еще на этапе подготовки к ЭКО женщина должна получать фолиевую кислоту. Существуют генетические различия в активности фермента, участвующего в обмене фолиевой кислоты, поэтому форма и дозировка фолиевой кислоты для дополнительного приема должны подбираться индивидуально. Но помимо приема добавок, в рацион следует включать источники фолатов: зеленые листовые овощи, брокколи, шпинат, капусту, апельсины, свеклу, печень, бобовые (горох, чечевицу, фасоль). Большую часть овощей следует употреблять сырыми, поскольку при термической обработке часть фолиевой кислоты может разрушаться.

Йод

Профилактику дефицита йода также следует проводить на этапе планирования беременности, поскольку плод крайне чувствителен к дефициту йода на ранних сроках гестации. При приготовлении пищи следует использовать йодированную соль, включать в питание рыбу и морепродукты, молочные продукты. Только рацион питания не может покрыть необходимую потребность в данном элементе, поэтому в большинстве случаев необходим дополнительный прием препаратов йода.

Пищевая ценность рациона

50-55% – углеводы (простые сахара – не более 5-10%), 30% – жиры (насыщенные – менее 10%, трансжиры – менее 1%), 15-20% – белки, клетчатка – 30-40 г. Применяется индивидуальный расчет калорийности.

Питьевой режим

Следует пить достаточное количество жидкости, не менее 1,8-2 л в день (~ 30-35 мл на кг нормального веса). Основной источник – чистая питьевая вода, также допустимо употребление некрепкого чая, кофе (но не более 400 мг кофеина в сутки), несладких напитков.

Соль

5-6 г/сутки (1 ч. л.). Для профилактики дефицита йода следует выбирать йодированную соль.

Безопасность питания

Помимо состава рациона внимание необходимо уделять гигиене и безопасности питания. Не следует употреблять термически необработанные продукты животного происхождения (мясо, яйца, рыбу, непастеризованное молоко), плохо промытые овощи, зелень и фрукты, проростки семян и зерен; а также готовить пищу в посуде с поврежденным покрытием (с некачественным эмалированным или тефлоновым покрытием), использовать в обиходе пластик, содержащий бисфенол-А.

Питание при подготовке к ЭКО

Питьевой режим

Следует пить достаточное количество жидкости, примерно 1,5–2 л в день (~ 30–35 мл на кг нормального веса). Основной источник – чистая питьевая вода, также допустимо употребление некрепкого чая, кофе (на этапе планирования беременности не более 200–400 мг кофеина), несладких напитков.

Режим питания

Любой комфортный, 3–5 приемов пищи. Первый прием пищи – в течение часа после пробуждения, последний – за 2–3 часа до сна.

Способ приготовления

Основными способами приготовления являются варка, тушение, запекание без образования румяной корочки, паровая обработка пищи.

Следует ограничить или полностью исключить:

- Трансжиры (майонез, маргарин, пальмовое масло);
- Чипсы, сухарики промышленного изготовления и другие продукты, имеющие в своем составе искусственные пищевые добавки (красители, ароматизаторы, консерванты, стабилизаторы и т.д.);
- Колбасные изделия и мясные деликатесы (орех мясной, карбонад и т.д.);
- Молочные продукты и сыры высокой жирности (более 50%); молочные продукты с добавками;
- Сладости, содержащие жиры (печенье с начинкой, конфеты, вафли, сдобная выпечка, молочный шоколад, торты, пирожные) либо трансжиры;
- Сладкие напитки (газированные напитки, фруктовые соки, энергетики, подслащенные чай и кофе);
- Свободный сахар и его аналоги (коричневый сахар, мед, патока, нектар агавы, различные сиропы и др.) – допустимо использовать в количестве, не превышающем 5% от общей суточной калорийности потребляемых продуктов;
- Консервированные в сиропе фрукты, варенье, джемы;
- Табачные изделия и электронные сигареты, алкогольные напитки, крепкий кофе и чай;
- Рыбу, которая может накапливать большое количество ртути (большеглазый тунец, королевская скумбрия, акула, марлин, рыба-меч);
- Шлифованные крупы и крупы быстрой варки, хлопья, мюсли с сахаром в составе, хлеб и выпечку из рафинированной муки.

Рекомендуем включать в ежедневный рацион

Продукты	Оптимальный выбор	Порция	Порций (примерно)
Готовое мясо/птица	белые виды мяса (кролик), птицы (грудка курицы и индейки); 1–2 раза в неделю красное мясо (говядина, телятина и др.)	90–100 г	1–2
Яйца	куриные, перепелиные	50 г	1–2

Питание при подготовке к ЭКО

Продукты	Оптимальный выбор	Порция	Порций (примерно)
Готовое филе рыбы	анчоус, камбала, пикша, кефаль, минтай, корюшка, лосось, масляная рыба, сайда, хек, треска, тилапия, сельдь, сардина, лосось, кижуч, лосось, скумбрия тихоокеанская, пресноводная форель, консервированный тунец, морепродукты (кальмар)	120–140 г	2–4 порции в неделю
Молочные продукты	жидкие: кефир, натуральный йогурт, ряженка, пахта, молоко (при переносимости), качественные растительные аналоги, обогащенные кальцием; творог; сыры из пастеризованного молока	200 мл жидких продуктов, 30 г сыра, 100 г творога	1–3
Фрукты и ягоды	яблоки, апельсины, бананы, персики, абрикосы, нектарины, мандарины, киви, груши, клубника, крыжовник, земляника, смородина, малина, брусника, вишня и др.; сухофрукты	80–100 г фруктов и ягод, 30 г сухофруктов	2–3
Овощи и зелень	брокколи и все виды капусты, тыква, редька, кабачки, огурцы, зеленый горошек, морковь, болгарский перец, артишоки, спаржа, цикорий, свекла, сельдерей, тыква, репа, шпинат, чеснок, хрен, рукола, петрушка, латук, лук, укроп, салатные листья, зеленая фасоль, редис, брюква, микрозелень, квашеные овощи и др.	80–100 г	4–5
Бобовые	фасоль, горох, нут, маш, чечевица, блюда из сои	100–120 г	2–3 порции в неделю
Злаки	темные крупы (геркулес, гречневая, амарант, киноа, бурый рис и др.)	100 г	3–5
	цельнозерновые макароны	100 г	
	цельнозерновой хлеб или хлебцы	25–30 г	
	мюсли без сахаров и его аналогов	30–40 г	
Масла и жиры	растительные масла первого холодного отжима (льняное, оливковое, тыквенное и др.)	5 г	3–4 разных
	сливочное масло, топленое сливочное масло, масло гхи	10–20 г раз в день в натуральном виде	
	авокадо	½ плода	

Количество порций является примерным и может меняться в зависимости от индивидуальных особенностей.

Заключение

Обращаем ваше внимание, что этот отчет носит информационный характер. Его данные базируются на научных исследованиях и помогают делать вывод о генетически обусловленных особенностях организма, выявленных по результатам ДНК-теста, а также понимать действие тех или иных индивидуальных эффектов средовых воздействий и составлять персонализированные рекомендации для профилактики заболеваний репродуктивной системы, оптимизации ВРТ и ЗГТ. Эта информация имеет исключительно предиктивный и рекомендательный характер, а данные нашего отчета не должны использоваться специалистом или другими лицами для постановки диагнозов и вынесения каких-либо заключений о текущем состоянии здоровья.

Мы подчеркиваем, что в данном отчете невозможно учесть влияние внешних факторов окружающей среды и уже приобретенные хронические заболевания, поэтому интерпретацию результатов ДНК-анализа рекомендовано проводить с учетом анамнеза и текущего состояния здоровья обследуемого.

Желаем вам здоровья, благополучия и радости материнства!

8 800 500 91 16
mygenetics.ru