

Отчет о молекулярно-генетическом исследовании ДНК методом клинического секвенирования

TEST TEST

Дата рождения:

Пол: женский

Вид биоматериала: Кровь

Вид исследования: Панель «Генетическая предрасположенность к невынашиванию беременности при эндотелиальной дисфункции (АФЛС, преэклампсия)»

Информация об исследовании:

Тест носит индивидуальный характер, все выявленные особенности и предоставленные рекомендации персонифицированы, так как основаны на изучении образца Вашей уникальной ДНК. Исследование проведено методом RT-PCR на оборудовании CFX-96 (Bio-Rad). Подтверждено методом секвенирования по Сэнгеру на анализаторе 3500 Applied Biosystems.

Звено патогенеза	Гены
Фактор свертывания крови II, тромбин	F2
Фактор свертывания крови V	F5
Цепь A фактора свертывания крови XIII	F13A1
Ангиотензин	AGT
Цитохром P450, семейство 17, член 1 подсемейства A	CYP17A1
Метилентетрагидрофолатредуктаза	MTHFR
Член семейства серпинов E 1	SERPINE1

Описание генов:

Ген F2 кодирует белок протромбин или коагуляционный фактор II, который является одним из главных компонентов свертывающей системы крови. В результате его ферментативного расщепления образуется тромбин. Данная реакция является первой стадией образования кровяного сгустка. Полиморфные варианты в этом гене увеличивают риск венозных тромбозов, в том числе, тромбоза сосудов мозга и сердца, особенно в молодом возрасте.

Ген F5 кодирует свертывающий фактор V, основной плазматический белок, регулирующий свертывание крови. Его функция заключается в активизации реакции образования тромбина из протромбина. Мутация в кодирующем гене придает устойчивость активной форме фактора V к расщепляющему

действию регулирующего фермента, что приводит к повышенной свертываемости крови, а следовательно, к повышенной склонности к развитию сосудистых тромбозов, являющихся фактором риска венозных и артериальных тромбозмболий, инфаркта миокарда и инсульта.

Ген F13A1 кодирует часть фактора свертывания крови XIII. Фактор XIII — фермент, ответственный за конечную стадию в каскаде коагуляции крови человека. Он активируется тромбином и участвует в стабилизации фибринового сгустка. Исследуемый вариант гена F13A1 увеличивает скорость активации фактора XIII. Вариант может быть связан со снижением риска развития венозной тромбозмболии.

Ген AGT кодирует пре-ангиотензиноген или предшественник ангиотензиногена, который экспрессируется в печени и расщепляется ферментом ренином в ответ на пониженное кровяное давление. Полученный белок, ангиотензин I, затем расщепляется ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ) с образованием физиологически активного фермента ангиотензина II. Белок участвует в поддержании кровяного давления, гомеостаза жидкости и электролитов в организме, а также в патогенезе артериальной гипертензии и преэклампсии.

Ген CYP17A1 кодирует член суперсемейства ферментов цитохрома P450. Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, участвующие в метаболизме лекарств и синтезе холестерина, стероидов и других липидов. Он обладает активностью как 17альфа-гидроксилазы, так и 17,20-лиазы и является ключевым ферментом в стероидогенном пути, который производит прогестины, минералокортикоиды, глюкокортикоиды, андрогены и эстрогены.

Ген MTHFR кодирует внутриклеточный фермент метилентетрагидрофолатредуктазу, участвующий в превращении гомоцистеина в метионин с помощью кофакторов (пиридоксина и цианокобаламина) и субстрата фолиевой кислоты. Активность данного фермента влияет на уровень фолатов в плазме крови, при его недостаточности происходит накопление гомоцистеина в клетках, развивается гомоцистеинемия.

Ген SERPINE1 кодирует член суперсемейства ингибиторов сериновых протеиназ (серпинов). Белок подавляет процесс растворения тромбов и сгустков крови. Исследуемый вариант гена SERPINE1 является причиной гиперкоагуляции крови.

Полученные генотипы:

Ген	Генотип	Риск
F2	G/G	Среднепопуляционный
F5	G/A	Высокий
F13A1	G/G	Среднепопуляционный
AGT	A/A	Среднепопуляционный
CYP17A1	A/G	Повышенный
MTHFR	C/T	Повышенный
SERPINE1	5G/5G	Среднепопуляционный



Заключение:

Выявленный генотип G/A гена F5 (проакцелерина) связан с 5–6-кратным увеличением риска развития венозной тромбэмболии. Эту мутацию обычно называют «фактором V Лейдена». Мутация Лейдена – самая распространенная причина наследственной склонности к тромбозам, инфарктам, инсультам и акушерским осложнениям у людей европеоидной расы. Гетерозиготная мутация (дефектный 1 из двух аллелей гена проакцелерина) имеет более благоприятный прогноз чем гомозиготная мутация. В этом случае антикоагулянты назначаются при беременности, перед планируемой операцией, при серьезных травмах и приеме заместительной гормональной терапии.

Выявленный генотип A/G гена CYP17A1 ассоциирован с повышением экспрессии гена за счет создания дополнительного сайта связывания с транскрипционным фактором Sp-1, таким образом, стимулируется биосинтез половых стероидов - андрогенов и эстрадиола.

Выявленный генотип C/T гена MTHFR ассоциирован со снижением на 35-40 процентов активности фермента, что может стать причиной нарушений в метаболизме фолатов и привести к повышенному уровню гомоцистеина. Гипергомоцистеинемия приводит к повреждению эндотелия сосудов. Повышение частоты встречаемости аллеля T было отмечено не только при позднем токсикозе (гестозе), но и при других осложнениях беременности (отслойке плаценты, задержке роста плода, дефекте нервной трубки). Сочетание мутации с другими факторами риска приводит к повышению вероятности раннего выкидыша. Для женщин, являющихся носителями вариантов MTHFR, жизненно важно убедиться, что они удовлетворяют потребности своего организма в цикле метилирования. Это может включать добавление фолиевой кислоты в рацион (печень, зеленые листовые овощи, бобовые) или прием добавки метилфолата.

Рекомендации:

Обратитесь к своему лечащему врачу для подбора оптимальных профилактических мероприятий.

Литература:

1. Serrano NC, Díaz LA, Páez MC, Mesa CM, Cifuentes R, Monterrosa A, González A, Smeeth L, Hingorani AD, Casas JP. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and preeclampsia risk: evidence of small-study bias. *PLoS Med.* 2006 Dec;3(12):e520. doi: 10.1371/journal.pmed.0030520. PMID: 17194198; PMCID: PMC1716194.
2. Egashira EM, Trovó-Marqui AB, Tanaka SCSV, Cintra MTR. Investigation of biomarkers in Endometriosis-associated infertility: Systematic Review. *An Acad Bras Cienc.* 2022 Dec 5;94(suppl 3):e20211572. doi: 10.1590/0001-376520220211572. PMID: 36477241.
3. Abstracts from the 50th European Society of Human Genetics Conference: Electronic Posters. *Eur J Hum Genet.* 2019 Jul;26(Suppl 1):820–1023. doi: 10.1038/s41431-018-0248-6. Epub 2018 Oct 1. PMCID: PMC6777521.
4. Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefanos T, Paraskevaidis E, Kalantaridou SN. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2007 May;109(5):1146-55. doi: 10.1097/01.AOG.0000260873.94196.d6. PMID: 17470597.
5. A.J. Buurma, R.J. Turner, J.H.M. Driessen, A.L. Mooyaart, J.W. Schoones, J.A. Bruijn, K.W.M. Bloemenkamp, O.M. Dekkers, H.J. Baelde, Genetic variants in pre-eclampsia: a meta-analysis, *Human Reproduction Update*, Volume 19, Issue 3, May/June 2013, Pages 289–303, <https://doi.org/10.1093/humupd/dms060>