

Генодиагностика

Предрасположенность к ранней привычной потере беременности

Комплексное генетическое исследование, которое представляет собой анализ трех генетических маркеров, связанных с риском хромосомных аномалий и изолированных пороков развития у плода (болезни Дауна, других трисомий, незаращения нервной трубки и др.), а также с предрасположенностью к повышенной свертываемости крови у матери. Потеря беременности на ранних сроках часто связана с генетическими нарушениями у плода и дефектами развития плаценты вследствие ее тромботического повреждения.

Одной из ведущих причин невынашивания беременности на ранних сроках является генетический фактор. Особое место занимает генетическая предрасположенность к тромбофилии и гипергомоцистеинемии. Данное генетическое исследование включает в себя две группы генетических маркеров: гены факторов свертывания крови и гены метаболизма фолиевой кислоты и витамина В12.

Микротромбозы при беременности часто приводят к акушерской патологии (гестозу, плацентарной недостаточности, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, привычной потере плода и др.).

При неосложненном течении беременности развивается физиологическая адаптация в системе гемостаза (усиление общекоагуляционного потенциала крови за счет повышения активности и количества большинства факторов свертывания крови в 1,5-2 раза и снижение антикоагулянтного потенциала). Поэтому при беременности повышается риск развития тромбофилии – предрасположенности к тромбозу. Главным образом это опасно для плода: вследствие образования сгустков крови нарушается кровообращение, и он не получает достаточного количества питательных веществ. Это грозит прерыванием беременности на раннем сроке, а также другими осложнениями, связанными с повышенным свертыванием крови.

Среди причин синдрома потери плода мутациям гена фактора свертываемости V отводят до 15 %. Наличие у женщин мутации гена F5 в 8 раз повышает риск развития тромбозов в течение всей беременности и в 10 раз – преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Другой коагуляционный фактор – протромбин – один из главных компонентов свертывающей системы крови: в ходе его расщепления образуется тромбин. Данная реакция является первой стадией образования кровяных сгустков. Мутация фактора II свертывания крови (протромбина)

G20210A ассоциирована с риском тромбоэмболических осложнений во время беременности (он возрастает при сопутствующей мутации фактора V).

Важно, что указанные риски сохраняются и в послеродовой период. Поэтому при принятии врачом решения о медикаментозной профилактике тромбоэмболических осложнений, при наличии показаний ее следует применять не только на протяжении всей беременности, но в послеродовом периоде.

Другой генетический маркер (MTHFR C677T), включенный в комплексное исследование, связаны с риском развития гипергомоцистеинемии и фолатдефицитных состояний и могут явиться причиной таких осложнений беременности, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, прерывание беременности, хроническая внутриутробная гипоксия плода и преэклампсия. При мутации в гене MTHFR возникает дефицит фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, который играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты. Это состояние является наиболее частой генетической причиной повышенного уровня гомоцистеина.

Риск развития осложнений беременности увеличивается в сочетании с другими формами тромбофилии (мутацией протромбина, фактора V Лейден и др.). Поэтому их рекомендуется рассматривать в одном комплексе.

Учитывая важную роль фолиевой кислоты в метаболизме нуклеиновых кислот, а следовательно, и в процессах пролиферации и дифференциации, нарушение работы фолатного цикла опасно для быстро делящихся клеток эмбриона.

Дефицит фолатов в пролиферирующих клетках ведет к разъединению нуклеотидов ДНК, способствует повышению частоты хромосомных перестроек, нарушению конформации ДНК и расхождения хромосом – отсюда и более высокий риск рождения детей с числовыми хромосомными аномалиями (синдромом Дауна).

Гомоцистеин свободно переходит через плаценту и может оказывать тератогенное и фетотоксическое действие. Было определено, что гипергомоцистеинемия является одной из причин дефектов нервной системы у плода, в частности анэнцефалии и незаращения костномозгового канала (*spina bifida*).

Нарушение в гене MTHFR (генетический маркер C677T) не только вызывает дефекты нервной трубки, но и повышает вероятность таких патологий развития плода, как расщелины губы и неба, пороки сердца.

Однако даже выявленная предрасположенность не является свидетельством генетических аномалий у плода, она лишь указывает на вероятность их развития, что позволяет не допустить последствий неблагоприятных генетических особенностей матери и обеспечить нормальное протекание беременности.

Витаминопрофилактика фолатами и витаминами группы B, а также коррекция питания значительно снижает частоту пороков нервной трубки у

плода, а также нейтрализует избыточное количество гомоцистеина и, соответственно, его повреждающее действие.

Наследственная предрасположенность к любой акушерской патологии не означает обязательную передачу ее потомству – передаются соответствующие аллели генов, которые определяют вероятность развития этого заболевания.

Наличие в анамнезе случаев ранней потери беременности или установленные заболевания сердечно-сосудистой системы у будущей матери или ее родственников является главным показанием к проведению генетического анализа, который позволяет быстро и точно установить причины нарушений при беременности.

Биологический риск приема гормональных контрацептивов

Наиболее эффективным контрацептивным средством, применяемым женщинами, являются оральные контрацептивы гормональной природы. Кроме того, в некоторых случаях врачи назначают подобные препараты для улучшения гормонального фона женщины при планировании беременности.

Самое серьезное осложнение при приеме оральных контрацептивов – их влияние на систему гемостаза. Доказано, что эстрогенный компонент комбинированных оральных контрацептивов активирует свертывающую систему крови, из-за чего повышается вероятность тромбозов, прежде всего коронарных и церебральных, а также тромбоэмболии.

У женщин, применяющих комбинированные оральные контрацептивы, уровень риска венозных тромбозов невелик, но выше, чем у неприменяющих. Его повышают возраст, избыточная масса тела, недавно перенесенное хирургическое вмешательство и тромбофилия.

Генетическими факторами риска развития тромбозов являются мутации в генах факторов свертывания крови II и V. В данное генетическое исследование включены известные генетические маркеры F2 G20210A и F5 G1691A, связанные с нарушением свертываемости крови.

Вероятность развития тромбозов, связанная с генетической предрасположенностью, значительно возрастает как при сочетании с другими генетическими дефектами, так и при патологиях, сопровождающихся гиперкоагуляцией (наследственный дефицит антитромбина III, протеина S, протеина C, повышенный уровень гомоцистеина в крови, антифосфолипидный синдром, атеросклероз, травмы и др.).

Мутация фактора V и прием гормональных контрацептивов взаимно потенцируют свое действие на свертывающую систему крови, что обуславливает значительное повышение риска тромбоза при их сочетании.

Риск венозного тромбоза на фоне приема оральных гормональных контрацептивов у женщин – носителей мутации Лейден в 6-9 раз выше, чем у женщин с нормальным фактором V, и более чем в 30 раз выше по сравнению с теми, кто не принимает оральные контрацептивы.

При мутации в гене протромбина (F2) его уровень возрастает и может быть в полтора-два раза выше, чем в норме, что ведет за собой усиление свертывания крови. Патологически измененный генотип является показателем риска развития тромбозов и инфаркта миокарда.

При сочетании мутаций в гене F2 и F5 риск развития тромбоэмболических осложнений на фоне приема гормональных контрацептивов существенно возрастает. В связи с этим некоторые специалисты считают обследование на наличие лейденской мутации и мутации гена протромбина необходимым для всех женщин, принимающих гормональные контрацептивы (или собирающихся их принимать).

Решение о назначении оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии принимается только врачом-специалистом. Информацию, полученную в результате генетического исследования, следует с ним обсудить.

Генетический риск развития гипертонии

Комплексное генетическое исследование, которое позволяет спрогнозировать риск гипертонии и связанных с ней заболеваний, выявить патологию на ранних сроках. Также оно помогает разобраться в причинах уже имеющейся патологии, выбрать направления оптимальной профилактики и персональной медикаментозной терапии. В анализ включены основные генетические маркеры, участвующие в регуляции артериального давления.

Гипертония (повышенное давление) – часто встречающееся заболевание, на которое многие до пожилого возраста не обращают внимания. Однако уже в среднем возрасте оно может привести к значительным нарушениям здоровья из-за повышенной нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Неконтролируемое высокое кровяное давление увеличивает риск серьезных проблем со здоровьем, в том числе инфарктов и инсультов. Многочисленными исследованиями доказано, что уровень артериального давления зависит как от генетики, так и от факторов внешней среды. Именно на фоне генетической предрасположенности к гипертонии внешние факторы оказывают наиболее значимое влияние на развитие заболевания.

Среди множества патогенетических механизмов, которые могут привести к артериальной гипертонии, ведущими являются те, которые опосредуют свое влияние через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Она может воздействовать на сердечно-сосудистую систему не только путем вазоконстрикции и задержки воды и натрия, но и вследствие трофических эффектов и влияния на функцию эндотелия.

Ренин действует на ангиотензиноген (кодируется геном AGT) и превращает его в ангиотензин-1. Далее ангиотензин-1 подвергается воздействию ангиотензинпревращающего фермента и образуется биологически активный ангиотензин-2, который оказывает эффекты, направленные на повышение или поддержание артериального давления. Этот белок действует через ангиотензиновые рецепторы клеток. Существует два вида рецепторов: ангиотензиновый рецептор 1 (кодируется геном AGTR1) и ангиотензиновый рецептор-2 (кодируется геном AGTR2). Связываясь с ними, ангиотензин-2 реализует свои многочисленные функции. Таким образом, ангиотензин-2 играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии, воздействуя на гладкую мускулатуру сосудов, вызывая их спазм, увеличивая периферическое сопротивление, кроме того, он вызывает гипертрофию левого желудочка при гипертонии.

На сегодняшний день установлены прогностически неблагоприятные аллели генов ренин-ангиотензиновой системы. Изменения гена ангиотензиногена (AGT C521T и AGT T704C) повышают содержание ангиотензиногена в крови, что, в свою очередь, может приводить к повышению уровня ангиотензина.

С изменением гена AGT связано развитие гипертонической болезни с ранним началом, а для беременных женщин она опасна гипертонией и преэклампсией. На фоне гормональной заместительной терапии нарушение в гене повышает риск гипертонии и инфаркта миокарда.

При изменениях в генах ангиотензиновых рецепторов (AGTR1 (A1166C) и AGTR2 (G1675A)) отмечается их повышенная чувствительность к ангиотензину-2, что проявляется его основными кардиоваскулярными эффектами и реализуется в патогенезе артериальной гипертонии и ее осложнений. При чрезмерной активности ренин-ангиотензиновой системы очевидна польза от ее блокирования на разных уровнях. На этом основано использования препаратов, способных ингибировать активность данной системы.

G-белок, кодируемый геном GNB3, опосредует передачу внутрь клеток сигналов, контролирующих тонус сосудов и пролиферацию многих типов клеток. Изменение активности G-белка ассоциировано с сужением сосудов и гипертонией, гипертрофией левого желудочка. Многими работами подтверждена связь генетического маркера GNB3 C825T с развитием инсулинорезистентности и ожирения.

Таким образом, генетический анализ, оценивающий риск развития гипертонии, включает в себя исследование 9 генетических маркеров, которые позволяют выявить нарушение регуляции кровяного давления, активности работы сердечной мышцы и ее кровоснабжения, синтеза альдостерона, баланса электролитов, дифференцировки лимфоцитов и фибробластов, тонуса стенок сосудов.

Генетическая предрасположенность к гипертонии может не проявляться, поэтому лечебные мероприятия иногда требуются позднее, но

наблюдение у врача и частый контроль за артериальным давлением при изменениях по исследуемым маркерам необходимы.

Наличие артериальной гипертензии у близких родственников является достоверным фактором риска развития артериальной гипертензии. Особенно высокий риск имеется у родственников первой степени родства (например, отца и сына).

По мере уменьшения степени родства снижается и степень генетического риска. Чем меньше возраст пациента, в котором у него возникла артериальная гипертензия, тем выше риск заболевания у членов его семьи. Наследственная предрасположенность особенно ярко проявляется в пубертатном, молодом и зрелом возрасте. У лиц старше 70 лет генетический риск развития заболевания значительно уменьшается и практически приближается к общепопуляционному.

Наследственная предрасположенность к развитию заболевания реализуется под воздействием средовых факторов, но признание роли внешних факторов в повышении заболеваемости артериальной гипертензией не уменьшает важной роли генетических факторов риска.

Генетическая диагностика предрасположенности к спорту высших достижений

1. Выявление индивидуальной генетической предрасположенности к различным видам спортивной деятельности:

- генетические маркеры, ассоциированные с выносливостью;
- генетические маркеры, ассоциированные с приростом показателей выносливости в ответ на тренировки аэробной направленности;
- генетические маркеры, ассоциированные с быстротой и силой;
- генетические маркеры, ассоциированные с приростом показателей скорости и силы в ответ на тренировки анаэробной направленности;
- генетические маркеры, характеризующие особенности строения поперечнополосатой мускулатуры, ответственные за энергетический метаболизм скелетных мышц во время мышечной деятельности и обеспечивающие быстрое сокращение мышечных волокон;
- генетические маркеры, ассоциированные с адаптацией к гипоксии;
- генетические маркеры, характеризующие состояние опорно-двигательного аппарата.

2. Нервно-психическая и стрессорная устойчивость к занятиям спортом.

3. Профилактика развития заболеваний, связанных с профессиональной деятельностью спортсменов.

4. Оптимизация и коррекция тренировочного процесса на основе генетической предрасположенности (рацион питания, энергетические

пищевые добавки, БАДы, лекарственные препараты), определение метаболизма кофеина.

Фармакогенетика

Фармакогенетика – чувствительность к противоопухолевым, противотуберкулезным, антиаритмическим препаратам.

Спектр генетических исследований

| № | Gene | Official Full Name | id | Polymorphism | Amino acid substitution |
|----|----------|--|------------|--------------|-------------------------|
| 1 | ACE | angiotensin I converting enzyme | rs4646994 | I/D | |
| 2 | 5HTT | solute carrier family 6 member 4 | rs1042173 | L/S | |
| 3 | 5-HT2A | 5-hydroxytryptamine receptor 2A | rs6313 | T102A | |
| 4 | ADRB3 | adrenoceptor beta 3 | rs4994 | C190T | |
| 5 | EPHX1 | epoxide hydrolase 1 | rs2234922 | A139G | Arg139His |
| 6 | NAT2 | N-acetyltransferase 2 | rs1799929 | C481T | |
| 7 | NAT2 | N-acetyltransferase 2 | rs1799930 | G590A | |
| 8 | MTHFR | methylenetetrahydrofolate reductase | rs1801133 | C677T | |
| 9 | LPL | lipoprotein lipase | rs328 | C1595G | Ser447Stop |
| 10 | BDKRB2 | bradykinin receptor B2 | rs5810761 | +9/-9 | |
| 11 | CNTF | ciliary neurotrophic factor | rs1800169 | G1357A | |
| 12 | VDR | vitamin D receptor | rs731236 | T1056C | |
| 13 | F5 | coagulation factor V | rs6025 | G1691A | Arg506Gln |
| 14 | COMT | catechol-O-methyltransferase | rs4680 | G472A | Val158Met |
| 15 | GSTT1 | glutathione S-transferase theta 1 | rs17856199 | I/D | |
| 16 | GSTM1 | glutathione S-transferase mu 1 | rs366631 | I/D | |
| 17 | PPARG2 | peroxisome proliferator activated receptor gamma | rs1801282 | C34G | Pro12Ala |
| 18 | PPARGC1B | PPARG coactivator 1 beta | rs11959820 | C874A | Ser292Arg |
| 19 | GNB3 | G protein subunit beta 3 | rs5443 | C825T | Ser275Ser |
| 20 | ACTN3 | actinin alpha 3 | rs1815739 | C1747T | |
| 21 | EPAS1 | endothelial PAS domain protein 1 | rs1867785 | A9262G | |
| 22 | CYP1A2 | cytochrome P450 family 1 subfamily A member 2 | rs762551 | C(-163)A | |
| 23 | KDR | kinase insert domain receptor | rs1870377 | T1719A | Gln472His |
| 24 | TFAM | transcription factor A, mitochondrial | rs1937 | G35C | Ser12Thr |
| 25 | NFATC4 | nuclear factor of activated T cells 4 | rs2229309 | G/C | Gly160Ala |
| 26 | PPARGC1A | PPARG coactivator 1 alpha | rs8192678 | A1444G | Gly482Ser |
| 27 | PPARD1 | peroxisome proliferator activated receptor delta | rs2016520 | T294C | |
| 28 | PPARA | peroxisome proliferator activated receptor alpha | rs4253778 | G2528C | |
| 29 | GPX1 | glutathione peroxidase 1 | rs1050450 | C198T | Pro198Leu |

| | | | | | |
|----|--------|---|-------------|----------|-----------|
| 30 | AT2R1 | angiotensin II receptor type 1 | rs5186 | A166C | |
| 31 | AGT | angiotensinogen | rs4762 | C1015T | Thr174Met |
| 32 | F2 | coagulation factor II, thrombin | rs1799963 | G20210A | |
| 33 | AMPD1 | adenosine monophosphate deaminase 1 | rs17602729 | C34T | |
| 34 | EPOR | erythropoietin receptor | | 185bp | |
| 35 | DBH | dopamine beta-hydroxylase | rs141116007 | I/D | |
| 36 | TPH2 | tryptophan hydroxylase 2 | rs4570625 | T703G | |
| 37 | DAT1 | solute carrier family 6 member 3 | rs27072 | G2319A | |
| 38 | ADRB2 | adrenoceptor beta 2 | rs1042714 | C79G | Gln27Glu |
| 42 | HIF1A | hypoxia inducible factor 1 alpha subunit | rs11549465 | C1744T | Pro582Ser |
| 44 | NOS3 | nitric oxide synthase 3 | rs1799983 | G894T | Glu298Arg |
| 45 | NOS3 | nitric oxide synthase 3 | rs1549758 | C774T | |
| 46 | HFE | homeostatic iron regulator | rs1799945 | C187G | His63Asp |
| 47 | UCP2 | uncoupling protein 2 | rs660339 | C164T | Ala55Val |
| 51 | MCT1 | solute carrier family 16 member 1 | rs1049434 | A1470T | |
| 52 | IRS1 | insulin receptor substrate 1 | rs1801278 | G2911A | Gly972Arg |
| 53 | MB | myoglobin | rs7293 | A79G | |
| 54 | VEGFA | vascular endothelial growth factor A | rs2010963 | - 634G/C | |
| 55 | COL1A1 | collagen type I alpha 1 chain | rs1800012 | G1245T | |
| 56 | FTO | alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase | rs9939609 | T23525A | |