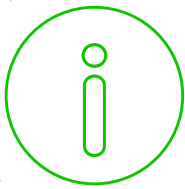


Персональный
ДНК-отчет
MyFemininity



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 MyFeminity 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

Результаты исследования	3	Осложнения при беременности	19
Краткое резюме с результатами всех исследуемых генов, представленных в виде сводной таблицы		Определение риска развития цитотоксических реакций при беременности и предрасположенности к возникновению венозной тромбозмболии	
Как работать с отчетом	5	Овариальная стимуляция	36
Подробный разбор структуры страниц с результатами показателей и их описанием		Выявление индивидуальных особенностей ответа на овариальную стимуляцию для оптимизации проведения вспомогательных репродуктивных технологий	
Метаболизм женских половых гормонов	6	Гиперандрогения	53
Выявление индивидуальных особенностей метаболизма эстрогенов и определение предрасположенности к развитию эстроген-зависимых заболеваний		Выявление индивидуальных особенностей чувствительности к андрогенам и их метаболизма и определение предрасположенности к развитию гиперандрогении	



Результат генетического анализа

Питание при повышенном генетическом риске венозной тромбоемболии

Признак	Ген	Полиморфизм	Генотип	Эффект
Чувствительность к эстрогенам	ESR1	rs9340799	G/G	⊖ ⊖
	ESR2	rs4986938	T/T	⊖ ⊖
Синтез женских половых гормонов	CYP17A1	rs743572	G/G	⊖ ⊖
	CYP19A1	rs2445762	C/C	⊖ ⊖
	CYP19A1	rs727479	G/G	⊖ ⊖
Метилирование эстрогенов	COMT	rs4680	G/A	⊕
Синтез 5-метилфолата	MTHFR	rs1801133	C/T	⊕ ⊖
	MTHFR	rs1801131	C/C	⊖ ⊖
Венозная тромбоемболия	F5	rs6025	A/A	⊖ ⊖
	F2	rs1799963	T/T	⊖ ⊖
Цитотоксические реакции при беременности	TNFA	rs1800629	G/A	⊕ ⊖
Чувствительность к фолликулостимулирующему гормону	FSHR	rs2268361	C/C	⊖ ⊖
	FSHR	rs6166	C/C	⊖ ⊖
Чувствительность к лютеинизирующему гормону	LHCGR	rs2293275	T/T	⊖ ⊖
	LHCGR	rs13405728	A/A	⊖ ⊖
Секреция гонадолиберина	GNRH1	rs6185	G/G	⊖ ⊖
Антимюллеров гормон	AMH	rs10407022	G/G	⊖ ⊖
	AMHR2	rs3741664	G/G	⊖ ⊖
Чувствительность к прогестерону	PGR	rs1042838	G/G	⊕ ⊕

Признак	Ген	Полиморфизм	Генотип	Эффект
Чувствительность к андрогенам	AR	rs2497938	C/C	⊖ ⊖
Метаболизм андрогенов	SRD5A2	rs523349	G/G	⊕ ⊕
	SHBG	rs6259	G/A	⊕ ⊖
	SHBG	rs6258	G/G	⊖ ⊖

ДНК анализ проведен ООО «Национальный центр генетических исследований»





Как работать с отчетом

Витамин D

Результат генетического анализа

Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
VDR	rs1544410	[AA]	[25%]	[Низкая плотность рецепторов к витамину D]	⊖⊖

Витамин D – жирорастворимый витамин, представленный двумя формами – эргокальциферолом (D2) и холекальциферолом (D3). Оба варианта можно получать из пищи. Витамин D3 организм способен вырабатывать из производного холестерина под действием УФ-лучей В-спектра. Разновидности витамина D имеют сходное строение и разную скорость преобразования в активную форму – кальцитриол (у витамина D3 она выше). Затем он связывается с белком плазмы крови VDBP и происходит доставка витамина в печень для преобразования в кальдиол, преобразуемый почками в кальцитриол. Поступив в ткани, витамин D связывается с рецептором VDR. У витамина D существует большое количество функций: он регулирует выработку цитокинов, антимикробных пептидов, созревание иммунокомпетентных клеток, влияет на моноциты и дендритные клетки, дифференцировку клеток эпителия и волосных фолликулов, контролирует работу генов, регулирующих артериальное давление, обмен кальция и фосфора. Фактически он является гормоном, регулирующим экспрессию огромного количества (предположительно порядка 5000) генов. Дефицитные состояния характеризуются развитием миопатии и остеопороза, снижением устойчивости к вирусным заболеваниям, усилением воспалительных процессов, могут способствовать канцерогенезу. Исследования показывают весьма значительный потенциал витамина D в профилактике острых респираторных заболеваний, а сниженная его концентрация в плазме крови была ассоциирована с повышением заболеваемости инфекциями дыхательных путей.

Исследуемые гены

VDR

Кодирует ядерный рецептор VDR, который связывает кальцитриол для осуществления регуляции экспрессии многочисленных VDR-чувствительных генов. Рецептор к витамину D экспрессируется во всех тканях организма с разной интенсивностью.

но наиболее активно происходит в энтероцитах, эпидермисе, клетках коры надпочечников, миелоидных клетках. Рецепторы VDR обнаружены на поверхности большинства иммунных клеток, что способствует их витамин-D-опосредованной модуляции.

ИИ: 29. Необходима консультация специалиста Код пациента W10000

Название признака

Результат генетического анализа – включает информацию об анализируемых генах, встречаемости и их эффекте на признак

Описание признака – физиологическая и эпидемиологическая информация о признаке

Описание генов – интерпретация функций генов и их ролей в метаболических путях

Код пациента – уникальный идентификатор обследуемого

Заключение

[Генетический анализ показал, что у обследуемого выявлена предрасположенность к относительно низкой плотности рецептора витамина D. Это означает относительно низкую восприимчивость к нему и относительно высокий риск развития витаминно-D-дефицитных состояний.]

Обследования

[Учитывая высокий генетический риск развития витаминно-D-дефицитных состояний, обследуемому рекомендована оценка статуса витамина D (определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови). Особое внимание диагностике следует уделить при наличии заболеваний (почечная недостаточность, хроническая болезнь почек, заболевания костей, воспалительные заболевания кишечника с синдромом мальабсорбции, гранулематозные заболевания и др.) и дополнительных факторов, таких как вегетарианское питание, темный цвет кожи, курение, гиподинамия, недостаток веса или ожирение, беременность и лактация у женщин с факторами риска.]

Рекомендации по профилактике

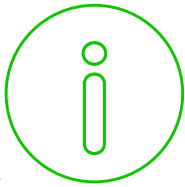
[У обследуемого имеется относительно высокая потребность в витамине D. Ему может быть важна профилактика дефицита данного витамина: рекомендуется регулярно включать в рацион жирные сорта рыбы, яичный желток, сыр, печень трески, говяжью печень, сливочное масло, сметану (если нет противопоказаний по липидному обмену)*. Помимо этого, обследуемому желателен дополнительный прием витамина D в дозировке, согласованной с лечащим врачом, учитывая, что повышение дозы данного витамина выше определенного порога может быть малоэффективно. Прием антибиотиков, антиретровирусных и противозипидических препаратов, глюкокортикоидов или холестирамина рекомендуется сочетать с дополнительным приемом витамина D в дозировках выше стандартной (после согласования со специалистом).]

ИИ: 29. Необходима консультация специалиста Код пациента W10000

Заключение – ключевой вывод по признаку, получаемый на основе результатов анализов исследуемых генов признака

Обследования – список и обоснование рекомендованных обследований для уточнения диагноза

Рекомендации по профилактике – список индивидуальных рекомендованных мер, направленных на профилактику заболеваний или метаболических нарушений



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

Результат генетического анализа

Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
ESR1	rs9340799	G/G	8,9%	Предрасположенность к снижению количеству рецепторов эстрогена альфа	⊖ ⊖
ESR2	rs4986938	T/T	15,9%	Предрасположенность к снижению количеству рецепторов эстрогена бета	⊖ ⊖

Основными белками, опосредующими чувствительность к эстрогенам, являются эстрогеновые рецепторы (ЭР) альфа и бета. Это ядерные рецепторы, являющиеся также транскрипционными факторами. При связывании с лигандами (гормонами) происходит взаимодействие ЭР с эстроген-чувствительными элементами на последовательности ДНК и активация экспрессии генов-мишеней. Также считается, что существуют негеномные эффекты гормонов, реализуемые не через геном и активацию экспрессии генов, а через внутриклеточные сигнальные каскады, не регулирующие напрямую транскрипцию каких-либо генов. Нарботка ЭР активируется их собственными лигандами, но блокируется прогестероном.

В ЦНС через ЭР происходит модуляция настроения, когнитивных функций. Через ЭР может поддерживаться жизнедеятельность нейронов благодаря активации синтеза нейротрофинов, в свою очередь нейротрофины могут стимулировать ЭР даже без участия эстрогенов.

В коже преобладают ЭР-бета, и их стимуляция подавляет апоптоз кератиноцитов и деградацию коллагена, способствует росту волос. Также эстрогены через ЭР способствуют снижению выделения кожного сала и количества сальных желез.

В костной ткани ЭР-бета стимулируют минерализацию, в то время как ЭР-альфа подавляют ее. Некоторые аллели генов ЭР связаны со снижением минерализации костной ткани и повышением риска переломов, особенно в менопаузе.

ЭР-альфа важны для роста и развития молочной железы, роста эндометрия, поскольку способствуют стимуляции клеток к росту и делению. Напротив, ЭР-бета подавляют пролиферацию, ингибируют ЭР-альфа и являются противоопухолевым фактором.

Также показана ассоциация по крайней мере некоторых полиморфизмов гена ЭР-альфа с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

По ряду данных, при снижении чувствительности к эстрогенам, обусловленном, в частности, генетическими полиморфизмами гена ESR1, повышается вероятность бесплодия и риск невынашивания беременности. При осуществлении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) такой пациентке может потребоваться увеличение дозы ФСГ для стимуляции овуляции.

Исследуемые гены

ESR1

Кодирует рецептор к эстрогену 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 рядом онкологических заболеваний, резистентностью к эстрогенам.

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, депрессией, влияют на риск развития атриальной фибрилляции и инсульта.

Заключение

Генетический анализ выявил у обследуемой предрасположенность к умеренным изменениям чувствительности к эстрогенам. Чувствительность к данным гормонам может быть умеренно снижена. Умеренный риск развития РМЖ и новообразований эндометрия. Умеренный риск возникновения бесплодия, невынашивания беременности (в первую очередь при наличии полиморфизма гена ESR1). Предполагается средняя минеральная плотность костей. При планировании беременности эффективность стандартных протоколов ВРТ может быть снижена.

Обследования

Обследуемой желательны:

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

В целях минимизации рисков развития РМЖ и новообразований эндометрия обследуемой также желательны:

1. При необходимости – КТ органов брюшной полости;
2. По показаниям – цитологическое исследование мазков из влагалища, тест по Папаниколау;
3. Помимо обследования гинеколога желательны профилактические обследования маммолога по достижении обследуемой 50 лет;
4. При необходимости – проведение маммографии; по достижении обследуемой 50 лет маммография проводится на регулярной основе; также возможно проведение УЗИ, МРТ/КТ молочных желез и регионарных зон;
5. Анализ уровней эстрадиола, эстрогена, пролактина, при необходимости по показаниям – дополнительно ФСГ;
6. В случае возникновения подозрений – анализ онкомаркеров: СА 15-3, РЭА, СА 19-9, НЕ 4, СА 72-4.

Дополнительно обследуемой может быть актуален мониторинг костной системы, особенно в постменопаузе:

1. Периодическое проведение денситометрии;
2. При необходимости – рентгенологические обследования;
3. Периодический контроль уровней кальция и фосфора в сыворотке крови;
4. Исследование уровня 25(ОН) 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

Обследуемой может быть полезна профилактика РМЖ и новообразований эндометрия:

1. Сбалансированное питание, включающее в себя употребление овощей семейства крестоцветных (с осторожностью в случае йододефицита) и других продуктов, богатых антиоксидантами (шиповника, клюквы, чернослива, зеленого чая, винограда, граната, яблок с кожурой, черники, имбиря и др.);
2. Желательно потребление биовеществ и добавок, способствующих регуляции и усилению синтеза бета-рецепторов эстрогенов лигнаны (лен), изофлавоны (soя, кудзу), ресвератрол, индол-3-карбинол;
3. Желательно избегать травм груди, выбирать удобное, несдавливающее белье;
4. Желательно ограничение или полный отказ от вредных привычек (употребления алкоголя, курения);
5. Профилактика ожирения и диабета (в первую очередь контроль потребляемых калорий, поддержание нормальной массы тела, регулярные занятия спортом, контроль потребления сахара и сладких продуктов), а также артериальной гипертензии (не превышать установленную норму потребления соли, следить за общим количеством потребляемой жидкости, употреблять в пищу продукты, способствующие выведению лишней жидкости из организма, избегать стрессов);
6. При наличии показаний возможно добавление прогестерона к ЗГТ, поскольку он будет способствовать профилактике онкорисков.

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

1. Потреблять достаточное количество кальция, при его недостатке – принимать дополнительно с кофакторами, под контролем анализов на минералы и витамины;
2. Рекомендован дополнительный прием витамина D, особенно при проживании в регионах с дефицитом солнечного светаа также витамина К;
3. 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. Отказ от курения, ограничение потребления алкоголя;
5. Регулярная физическая активность, укрепление костно-мышечного аппарата, рекомендуется избегать гиподинамии.

Для снижения риска 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 гипопифиза, нормализация уровней тиреотропного гормона, пролактина;
3. Желательно избегать стрессов;
4. Для снижения уровня повседневного напряжения благоприятны релаксационные процедуры (расслабляющие упражнения, медитации, приятные любимые занятия и т.п.);

и

5. При подготовке к беременности желательна нормализация веса;
6. При подготовке и во время беременности желателен прием витамина D, фолатов;
7. При отсутствии противопоказаний возможен дополнительный прием препаратов, содержащих цинк;
8. Полезно употреблять продукты, богатые фитоэстрогенами (семена льна, кунжута, соя, сыр тофу, рис, чечевица, гранаты, яблоки, морковь);

В случае применения ВРТ для проведения овариальной стимуляции может быть рекомендована средняя стандартная доза ФСГ, при необходимости доза может быть повышена специалистом.



Синтез женских половых гормонов

Результат генетического анализа

Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
CYP17A1	rs743572	G/G	16,5%	Предрасположенность к снижению количеству фермента 17-альфа-гидроксилазы	⊖ ⊖
CYP19A1	rs2445762	C/C	24,9%	Фактор предрасположенности к повышенному количеству фермента ароматазы	⊖ ⊖
CYP19A1	rs727479	G/G	14,1%	Фактор предрасположенности к снижению уровня 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 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 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 эстрогена может быть фактором риска и причиной развития неоплазм молочной железы и эндометрия, и существенно отягчающим фактором при этом являются избыточный вес и ожирение.

Эстриол можно считать главным гормоном беременности, поскольку в организме небеременных женщин его очень мало. Этот гормон синтезируется плацентой и оказывает наиболее слабое воздействие из эстрогенов. 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.

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. Конкретно 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 связаны с риском развития опухолей молочной железы и эндометрия, влияют на уровни женских половых гормонов и минеральную плотность костей.

Заключение

Генетический анализ выявил у обследуемой факторы, связанные со значительным нарушением биосинтеза эстрогенов. Предрасположенность к существенно сниженному уровню женских половых гормонов. Это снижает риск развития новообразований эндометрия, яичников и гормонозависимого РМЖ. Однако при этом также может повышаться риск невынашивания беременности, а также развития остеопороза при менопаузе.

Обследования

Поскольку при данном генотипе может быть существенно 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 – эстрогена; в период беременности – регулярный контроль уровня эстриола; также рекомендован контроль уровня прогестерона;
4. Дополнительно – контроль уровня пролактина, тиреотропного гормона и других гормонов по назначению специалиста.

В целях мониторинга и профилактики остеопороза, особенно в менопаузе, обследуемой могут быть важны:

1. Регулярное проведение денситометрии;
2. При необходимости – рентгенологические обследования;
3. Регулярный 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 важно:

1. Своевременно лечить инфекционные заболевания и купировать воспалительные процессы, особенно мочеполовой системы, а также не допускать продолжительной гипертермии;
2. При подготовке к беременности важна коррекция функций щитовидной железы и гипофиза, нормализация уровней тиреотропного гормона, пролактина;
3. 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 важна нормализация веса;

И

6. При подготовке и во время беременности важен 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. Целесообразно назначение препаратов прогестерона во вторую фазу менструального цикла и во время беременности.

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

1. Важно обеспечивать потребление достаточного количества кальция, при его недостатке – дополнительный прием с кофакторами, под контролем анализов на минералы и витамины;

2. Важен дополнительный прием витамина D, особенно при проживании в регионах с дефицитом солнечного света;

3. Категорический отказ от курения;

4. Отказ от алкоголя;

5. Важна регулярная физическая активность (умеренные силовые тренировки), избегать гиподинамии;

6. Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется назначать гормональные контрацептивы с осторожностью, не рекомендуется принимать их системно более трех месяцев.

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



Метилирование эстрогенов

Результат генетического анализа

Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
COMT	rs4680	G/A	47,2%	Данный генотип связан со сниженной активностью COMT и повышенным 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.

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 В2, В12 и фолиевой кислоты.

Процесс метилирования имеет большое значение в инактивации женских половых гормонов, превращая эстрогены в их неактивную форму – метоксиэстрогены, 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.

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.

Заключение

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

Обследования

Рекомендации для обследуемой со средним риском повышения уровня метаболитов эстрогенов:

1. Посещение гинеколога со взятием мазка на онкоцитологию и проведением УЗИ малого таза и молочных желез – 1 раз в 6–9 месяцев;
2. Консультация узких специалистов (эндокринолог, гастроэнтеролог) – 1 раз в 2-3 года либо чаще при наличии показаний;
3. Исследование гормонального статуса (определение уровня эстрадиола, эстрона, эстриола, прогестерона, тестостерона, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина в сыворотке крови), исследование метаболитов эстрогенов в моче – при появлении симптомов гиперэстрогении;
4. Определение уровня гомоцистеина, исследование гемостаза – 1 раз в 2-3 года либо чаще при наличии показаний.

Рекомендации по профилактике

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

1. Так как жировая ткань способна продуцировать и накапливать половые гормоны, обследуемой важно поддерживать нормальную массу тела или снизить вес при наличии избыточной массы тела;
2. Следует 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. Рекомендуется 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. Следует 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 может быть 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 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 полезен дополнительный прием магния и препаратов – доноров метильных групп (s-аденозилметионин, метионин, холин, витамины В6, В9, В12) для активации COMT;
9. Рекомендуется избегать или употреблять с осторожностью субстраты, которые способны замедлять активность COMT (цикорий, куркумин, ресвератрол).



Осложнения при беременности

Одним из наиболее хорошо 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 тромбоземболия 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 матери.



Синтез 5-метилфосфата

Результат генетического анализа

Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
MTHFR	rs1801133	C/T	45,9%	Предрасположенность к умеренно сниженной активности метилентетрагидрофолатредуктазы	⊕ ⊖
MTHFR	rs1801131	C/C	10,1%	Предрасположенность к сниженной активности метилентетрагидрофолатредуктазы	⊖ ⊖

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 биосинтеза 5-метилфолата при беременности рекомендуется прием как активной формы, 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 инфекции (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.

И

Исследуемые гены

МТНFR

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. МТНFR восстанавливает 5,10-метилентетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата. Полиморфизм в гене связан со снижением активности

фермента и нарушением процесса восстановления. Ген экспрессируется повсеместно, особенно сильно – в костном мозге, легких, щитовидной железе, яичниках и селезенке. Исследуется для выявления генетической предрасположенности к гипергомоцистеинемии, тромбозам, атеросклерозу, осложнениям беременности. Полиморфизм в этом гене связан со снижением скорости детоксикации гомоцистеина и увеличением потребности в фолиевой кислоте.

Заключение

Генетический анализ выявил у обследуемой высокий риск патологий фолатного обмена. Процесс биосинтеза 5-метилфолата существенно нарушен. Высокий риск развития нарушений беременности, гипергомоцистеинемии, тромбозов.

Обследования

Обследуемой важны:

1. Регулярный анализ уровня гомоцистеина в крови и при необходимости – в моче;
2. Анализы содержания в крови фолиевой кислоты и витамина В12;
3. Анализ крови на пиридоксаль-5-фосфат;
4. Регулярный контроль артериального давления;
5. Дополнительное генотипирование гена цистатион-бета-синтазы (CBS);
6. Дополнительные анализы уровня ТТГ, клиренса эндогенного креатинина, цистатина-С;
7. При необходимости – анализ мочи на ксантуреновую кислоту;
8. В связи с повышенными рисками сердечно-сосудистых заболеваний обследуемой рекомендуется проведение УЗИ сердца, исследование сосудов шеи;
9. Возможны дополнительные обследования для исключения других клинических причин, которые могут сопровождаться повышением уровня гомоцистеина (гипотиреоза, почечной недостаточности, целиакии).

Рекомендации по профилактике

Потребность обследуемой в фолатах существенно повышена. Возможная профилактическая доза – 800 мкг в сутки.

Также в связи с повышенным риском развития нарушений фолатного обмена обследуемой важно:

1. Увеличить потребление витаминов В6, В9 и В12;
2. При выявлении дефицита витамина В12 восполнение дефицита фолатов необходимо только после коррекции дефицита данного витамина, поскольку в противном случае возможно усиление симптомов дефицита В12);
3. Употреблять натуральные источники фолата: зеленые листовые овощи, фасоль, чечевицу, печень, пивные дрожжи;
4. Регулярно дополнительно принимать БАД, содержащие 5-метилтетрагидрофолат, в назначенной специалистом дозировке;
5. Нецелесообразно употреблять витамин В9 в виде только фолиевой кислоты, важно принимать 5-метилфолат с ее добавлением;
6. При выявлении гипергомоцистеинемии рекомендуется максимально ограничить употребление продуктов – источников метионина: мяса, молока, сыра; однако после нормализации показателя рекомендуется возобновить употребление белка в необходимом количестве;
7. При приеме метформина, КОК, а также некоторых лекарственных препаратов также важен прием БАД с 5-метилтетрагидрофолатом (по назначению специалиста!);

и

8. Целесообразно применение БАД с бетаином (TMG), метилкобаламином, а также включение в рацион свеклы как источника бетаина.



Венозная тромбоземболия

Результат генетического анализа

Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
F5	rs6025	A/A	0,2%	Данный генотип связан с изменением структуры белка проакцелерина и значительным повышением риска тромбообразования	⊖ ⊖
F2	rs1799963	T/T	0,1%	Данный генотип связан с высоким количеством протромбина и высоким риском тромбообразования	⊖ ⊖

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

Венозная тромбоземболия 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 тромбоземболия легочной артерии занимает лидирующее положение в структуре материнской смертности в развитых странах.

Повышение свертываемости крови нередко становится причиной бесплодия 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. Однако в случае врожденной склонности к тромбофилии у женщины 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 (Лейденская мутация) и F2 (мутация в гене протромбина).

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.

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 тромбоземболии, 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 тромбоземболии 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 тромбоземболии 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 тромбоземболии, поэтому при их появлении обследуемой необходимо обратиться к специалисту.



Цитотоксические реакции при беременности

Результат генетического анализа

Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
TNFa	rs1800629	G/A	33%	Данный генотип связан с увеличением уровня фактора некроза опухоли и повышенным риском развития цитотоксических реакций при беременности	⊕ ⊖

Известно, что 10–20% клинически диагностированных беременностей заканчиваются выкидышем. Привычное невынашивание беременности определяется как два или более последовательных самопроизвольных абортов 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.

В последнее время накопилось много исследований, доказывающих, что в развитии самопроизвольных абортов 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 Th1-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 выявлен повышенный риск развития цитотоксических реакций при беременности.



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.

Обследования

1. При наличии сопутствующей патологии важна 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 необходимо 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 следует провести 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.

Рекомендации по профилактике

Поскольку на основании генетического анализа у обследуемой выявлена повышенная предрасположенность к развитию цитотоксических реакций при беременности, ей следует придерживаться всех профилактических мер для предотвращения развития данного состояния:

1. Обследуемой важно 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 необходимо перевести их в стадию компенсации;

3. При уже имеющихся случаях невынашивания беременности также необходимо исключить другие причины, такие как нарушение гемостаза, аутоиммунные заболевания, эндокринная патология и т.д.;
4. В период планирования беременности по согласованию со специалистом обследуемой может быть важно употреблять вещества, снижающие воспалительный ответ организма (семена лопуха, босвеллия классическая, ресвератрол, куркумин);
5. 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;
6. Обследуемой важно помнить о необходимости своевременного обращения к врачу при возникновении тянущих, ноющих болей внизу живота и в пояснице, а также 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 E в ряде исследований показал защитную роль, так же как клетчатка и витамин B6.

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.

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.

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:

1. Трансжиры (майонез, маргарин, пальмовое масло);
2. Чипсы, сухарики промышленного изготовления и другие продукты, имеющие в своем составе искусственные пищевые добавки (красители, ароматизаторы, консерванты, стабилизаторы и т.д.);
3. Колбасные изделия и мясные деликатесы (орех мясной, карбонад и т.д.);
4. Жирные сорта мяса (свинина, баранина), птицы (утка, гусь, куриная кожа), рыбы (масляная рыба, палтус, сом, зубатка, осетр); субпродукты (язык, сердце, желудок);
5. Молочные продукты и сыры высокой жирности (более 50%); молочные продукты с добавками;
6. Сладости, содержащие жиры (печенье с начинкой, конфеты, вафли, сдобная выпечка, молочный шоколад, торты, пирожные) либо трансжиры;
7. Сладкие напитки (газированные напитки, фруктовые соки, энергетики, подслащенные чай и кофе);
8. 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;
9. Консервированные в сиропе фрукты, варенье, джемы;
10. Табачные изделия и электронные сигареты, алкогольные напитки, крепкий кофе и чай;
11. Рыбу, которая может накапливать большое количество ртути (большеглазый тунец, королевская скумбрия, акула, марлин, рыба-меч);
12. Острые соусы, маринады;
13. 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	Кол-во порций (примерное)
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.; 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 и др.	80–100 г	3–5

Продукты	Оптимальный выбор	Порция	Кол-во порций (примерное)
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	

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



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 фолликулостимулирующего гормона 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 тканевого морфогенеза тканей в матке и плаценте, влияют на активность митохондрий, стимулируют выработку хорионического гонадотропина (в первую очередь эстрадиола). 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, таким образом также служа основным показателем его наступления. 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

Результат генетического анализа

Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
FSHR	rs2268361	C/C	8,9%	Предрасположенность к снижению количеству рецепторов фолликулостимулирующего гормона	⊖ ⊖
FSHR	rs6166	C/C	21,1%	Значительное нарушение функционирования рецептора фолликулостимулирующего гормона	⊖ ⊖

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

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 фолликул 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.

Исследуемые

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, пищевode. Полиморфизмы гена связаны с овариальным дисгенезом, синдромом овариальной гиперстимуляции, поликистозом яичников и рядом других нарушений.

Заключение

Генетический анализ выявил у обследуемой значительный риск нарушения чувствительности к фолликулостимулирующему гормону; чувствительность к данному гормону существенно снижена. Это означает, что целесообразна корректировка дозы ФСГ или увеличение длительности овариальной стимуляции.

Обследования

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

1. Регулярные консультации гинеколога, в идеале – гинеколога-эндокринолога;
2. Ультразвуковое исследование органов малого таза;
3. Фолликулометрия;
4. Оценка проходимости маточных труб (гистеросальпингография и/или соногистеросальпингография, по показаниям – лапароскопия);
5. Ультразвуковое исследование эндометрия; гистероскопия и/или биопсия эндометрия – по показаниям;
6. Контроль уровней гормонов: ФСГ, ЛГ, пролактина;
7. Контроль уровней половых гормонов: эстрадиола, АМГ, тестостерона, ГСПГ (сдавать на 2–5-й день менструального цикла), прогестерона (18–22-й день менструального цикла);
8. Дополнительно: исследование гормонов щитовидной железы;

При выявлении нарушений функции щитовидной железы – консультация эндокринолога.

Рекомендации по профилактике

При подготовке к беременности и/или проведению ВРТ обследуемой важно:

1. Вести календарь менструального цикла (полезно независимо от подготовки к беременности в репродуктивном возрасте);
2. Избегать травматизации яичников;
3. При проведении ВРТ доза рекомбинантного ФСГ может быть увеличена вплоть до максимально рекомендованной (при наличии дополнительных генетических факторов), однако должна определяться специалистом, исходя из результатов обследований и клинических показателей обследуемой. Также может быть целесообразно увеличение длительности стимуляции.

Также обследуемой важно 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 (подбирается лечащим специалистом);
7. Увеличить количество потребляемой жидкости;
8. Рекомендуется регулярная умеренная физическая активность;

Рекомендуется прием фолиевой кислоты (см. раздел «Синтез 5-метилентетрагидрофолата»), тыквеола.



Чувствительность к лютеинизирующему гормону

Результат генетического анализа

Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
LHCGR	rs2293275	T/T	13,3%	Предрасположенность к нарушенному функционированию рецептора лютеинизирующего гормона и хорионического гонадотропина	⊖ ⊖
LHCGR	rs13405728	A/A	86,3%	Предрасположенность к нормальному количеству рецептора лютеинизирующего гормона и хорионического гонадотропина	⊖ ⊖

Лютеинизирующий гормон (ЛГ), как и фолликулостимулирующий, секретируется гонадотропными клетками аденогипофиза. Его влияние направлено в первую очередь на нервную (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 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.

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, созревания 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 ИМТ и уровень глобулина, связывающего половые стероиды.

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. Оценка проходимости маточных труб (гистеросальпингография и/или соногистеросальпингография, по показаниям – лапароскопия);
8. Ультразвуковое исследование эндометрия; гистероскопия и/или биопсия эндометрия – по показаниям;
9. Дополнительно: исследование гормонов щитовидной железы;

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;

Рекомендуется прием фолиевой кислоты (см. раздел «Синтез 5-метилентетрагидрофолата»), тыквеола.



Секреция гонадолиберина

Результат генетического анализа

Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
GNRH1	rs6185	G/G	7%	Связан с низкой секрецией гонадолиберина и предрасположенностью к значительному 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.

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 наиболее 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. Также показано, что гонадолиберин может проявлять свойства статина, так как при повышении частоты ритма выброса гонадолиберина происходит истощение запасов ЛГ и ФСГ и секреция гонадолиберина сначала ослабляется, а затем полностью блокируется.

Исследуемые гены

GNRH1

Ген кодирует препропротейн, 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.

Заключение

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

Обследования

При подготовке к беременности и/или ВРТ обследуемой, скорее всего, будет 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.

Рекомендации по профилактике

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

1. Обследуемой следует 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. 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

Результат генетического анализа

Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
AMH	rs10407022	G/G	2,4%	Нарушенное функционирование антимюллерова гормона	⊖ ⊖
AMHR2	rs3741664	G/G	70,2%	Предрасположенность к нормальному 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 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 его рецептора AMHR2 с эффективностью ЭКО и вероятностью наступления беременности. Также показана связь снижения экспрессии гена AMH со сниженным овариальным резервом.

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.

Заключение

Генетический анализ выявил у обследуемой существенные нарушения биосинтеза АМГ и чувствительности к нему. Вероятность успеха ЭКО может быть значительно снижена. Целесообразна модификация протокола овариальной стимуляции.

Обследования

Обследуемой важны:

1. Своевременные медицинские обследования, регулярные консультации гинеколога, при необходимости – гинеколога-эндокринолога;
2. Регулярный контроль уровня АМГ;
3. Регулярный контроль ФСГ и ЛГ;
4. Регулярный контроль уровня эстрадиола, при необходимости – остальных эстрогенов; уровень эстрадиола в день назначения триггера ≤ 1500 пг/мл может свидетельствовать о сниженной вероятности оплодотворения;
5. Ультразвуковое исследование органов малого таза с измерением объема яичников и подсчетом количества антральных фолликулов;
6. Определение активности ингибина В;
7. Контроль уровня инсулина.

При необходимости возможны дополнительные специфические обследования.

Рекомендации по профилактике

Поскольку выявленный генотип связан со снижением эффективности ВРТ, обследуемой важно бережное отношение к своему репродуктивному здоровью, особенно тщательное соблюдение рекомендаций по сохранению овариального резерва и подготовке к беременности и ВРТ, в первую очередь:

1. Регулярно вести календарь менструального цикла;
2. Своевременно лечить заболевания органов малого таза (особенно яичников);
3. При необходимости операций на яичниках – бережный хирургический подход (выбирать учреждения, которые специализируются на сохранении и восстановлении репродуктивной функции) с минимальным повреждением здоровой ткани яичников;
4. Избегать интоксикаций, в том числе субклинических;
5. Избегать стрессов, соблюдать режим сна и отдыха, нормировать график работы;
6. Очень важно снизить массу тела на 10–15% в случае, если индекс массы тела обследуемой составляет более 30 кг/м², так как ожирение способствует снижению овариального резерва;
7. Для повышения чувствительности к гормону важна также профилактика инсулинорезистентности: помимо поддержания массы тела, рекомендуется прием инозитола, витамина D, биотина, коэнзима Q10, цинка, селена, таурина;
8. Важно потреблять холестерин, омега-полиненасыщенные жирные кислоты, масла холодного отжима, масло примулы вечерней;

9. Возможен прием трансфер-факторов, пептидов, овариаминна;

10. Важно сбалансированное питание, включающее в себя большое количество белка, овощи, фрукты; при наличии нутрициологических дефицитов важно их восполнение;

11. Рекомендуется следить за состоянием ЖКТ и микробиоты, желчеоттоком.

Репродуктивные планы рекомендуется сдвинуть на более ранний период репродуктивного возраста (до 32–33 лет).

При проведении ВРТ для обследуемой существуют следующие рекомендации:

1. Может быть целесообразно увеличение дозы рекомбинантного ФСГ для овариальной стимуляции (см. также раздел «Чувствительность к фолликулостимулирующему гормону»);

2. Может быть целесообразно использование длинных протоколов стимуляции;

3. Целесообразен забор яйцеклеток в естественном цикле;

Альтернативой может быть использование донорской яйцеклетки.



Чувствительность к прогестерону

Результат генетического анализа

Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
PGR	rs1042838	G/G	67%	Данный генотип связан с нормальной 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.

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 влияет на функцию яичников и матки и требуется для подготовки и поддержания беременности, а РП-В необходим 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.

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 начала менархе, продолжительность менструального цикла, а также с развитием резистентности к прогестерону.

Заключение

По результатам генетического анализа не выявлен риск снижения концентрации рецепторов прогестерона и нарушения протекания беременности.

Обследования

Специфические обследования на выявление нарушения чувствительности к прогестерону обследуемой не показаны, однако при подозрении на развитие данного состояния ей может быть проведено:

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;

Дополнительно: исследование гормонов щитовидной железы, при выявлении нарушений функции щитовидной железы – консультация эндокринолога.

Рекомендации по профилактике

Несмотря на то что у обследуемой не выявлена предрасположенность к резистентности к прогестерону, следует помнить, что нарушение чувствительности к прогестерону может развиваться по другим причинам. Поэтому ей рекомендуется не пренебрегать стандартными мерами профилактики для предотвращения данного состояния.

Для своевременного выявления резистентности к прогестерону специалисту рекомендуется 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.

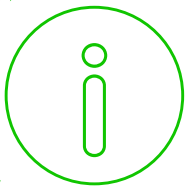
Для профилактики снижения чувствительности к прогестерону обследуемой может быть полезно:

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.

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 может быть полезно:

1. Нормализация питания, а также снижение веса при наличии избыточной массы тела для профилактики инсулинорезистентности;
2. Включение в рацион продуктов, богатых антиоксидантами, дополнительный прием БАД с антиоксидантами, витаминов С и Е; отказ от вредных привычек;
3. При необходимости – коррекция уровня эстрогенов;
4. Отказ от продолжительного использования внутриматочных контрацептивов;
5. Строгий подход к обоснованию необходимости различных диагностических и лечебных процедур (диагностические выскабливания, гистеросальпингография, зондирование матки, операции со вскрытием полости матки, кесарево сечение и т.д.);

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 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

Результат генетического анализа

Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
AR	rs2497938	C/C	1,2%	Предрасположенность к снижению 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.

Основным фактором, определяющим чувствительность к андрогенам, является андрогеновый рецептор (AR). При его нарушениях (в результате мутаций гена AR) развивается синдром резистентности к андрогенам, который может быть полным либо частичным. Поскольку у женщин присутствуют две X-хромосомы (две копии гена AR), при изменении в одной из них проявления обычно минимальны или отсутствуют вовсе.

Однако даже при отсутствии фенотипических и клинических проявлений у самой женщины в этом случае возникает риск рождения ею сыновей с данным нарушением.

Слишком высокая активность андрогенового рецептора можно считать причиной гиперандрогенного состояния гиперандрогении (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, характер, 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 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.

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 содержит два полиморфных нуклеотидных сегмента, кодирующих полиглутаминовый и полиглициновый тракты. Экспансия полиглутаминового тракта приводит к бульбарной мышечной атрофии.

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.

Заключение

Генетический анализ выявил у обследуемой существенные нарушения экспрессии андрогенового рецептора, значительно снижающие чувствительность к андрогенам. Риск развития неоплазм эндометрия и ССЗ, обусловленных данными нарушениями, может быть значительно повышен. Значительно снижен риск алопеции по мужскому типу. Также выявленный генотип может повышать риск преждевременного прерывания беременности.

Обследования

В связи с повышенным риском невынашивания беременности обследуемой рекомендуются:

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

Для профилактики возможных новообразований эндометрия могут быть также желательны:

1. При необходимости – КТ органов брюшной полости;
2. Периодическое цитологическое исследование мазков из влагалища, тест по Папаниколау;
3. Контроль онкомаркера СА 125, при необходимости дополнительно – НЕ 4, СА 19-9, РЭА;
4. Другие обследования – по необходимости по назначению специалиста.

Дополнительно обследуемой рекомендуется 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.

Дополнительно обследуемой может быть полезен мониторинг костной системы, особенно в постменопаузе:

1. Периодическое проведение денситометрии;
2. При необходимости – рентгенологические обследования;
3. Периодический контроль уровней кальция и фосфора в сыворотке крови;
4. Исследование уровня 25(ОН) 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

Обследуемой может быть важна профилактика невынашивания беременности:

1. Своевременно лечить инфекционные заболевания и купировать воспалительные процессы, особенно мочеполовой системы, а также не допускать продолжительной гипертермии;
2. При подготовке к беременности важна коррекция функций щитовидной железы и гипофиза, нормализация уровней тиреотропного гормона, пролактина;
3. Избегать стрессов; для снижения уровня повседневного напряжения рекомендуются релаксационные процедуры (расслабляющие упражнения, медитации, приятные любимые занятия и т.п.);
4. При подготовке к беременности – нормализация веса;
5. При подготовке и во время беременности – прием витамина D, фолатов;
6. При подготовке к ЭКО эффективность андрогенов в случае их использования может быть значительно снижена, поэтому их использование может быть нецелесообразно.

Также ей может быть актуальна профилактика новообразований эндометрия:

1. Сбалансированное питание, включающее в себя употребление продуктов, богатых антиоксидантами (шиповника, клюквы, чернослива, зеленого чая, винограда, граната, яблок с кожурой, черники, имбиря и др.);
2. Может быть рекомендован дополнительный прием БАД, содержащих антиоксиданты;
3. Отказ от вредных привычек: курения и употребления алкогольных напитков;
4. Профилактика ожирения;
5. Профилактика сахарного диабета;
6. Возможно назначение пероральных контрацептивов (только по согласованию со специалистом!) в том случае, если обследуемая не планирует беременность.

Также может быть рекомендована профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

В связи со сниженной чувствительностью к андрогенам обследуемой также может быть полезно укрепление костной системы и профилактика остеопороза, особенно в менопаузе:

1. Потреблять достаточное количество кальция, при его недостатке – принимать дополнительно;
2. Рекомендован дополнительный прием витамина D, особенно при проживании в регионах с дефицитом солнечного света;
3. Отказ от курения;
4. Ограничение потребления алкоголя;

Регулярная физическая активность, укрепление костно-мышечного аппарата, избегать гиподинамии.



Метаболизм андрогенов

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/A	17%	Предрасположенность к повышенному уровню ГСПГ и снижению уровня свободных андрогенов	⊕ ⊖
SHBG	rs6258	G/G	99%	Предрасположенность к нормальному уровню ГСПГ и свободных 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. ГСПГ, связанный с альбумином, также легко диссоциирует в капиллярах, вследствие чего также может считаться биологически доступным.

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. Показано, что ГСПГ имеет связь с ответом яичников на стандартную стимуляцию гонадотропинами у женщин, подвергающихся репродуктивной помощи.

Исследуемые гены

SRD5A2

Ген кодирует фермент стероид-5-альфа-редуктаза-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.

Заключение

По результатам генетического анализа выявлен повышенный риск развития гиперандрогении.

Обследования

Рекомендации для обследуемой с повышенным риском развития гиперандрогении:

1. При сборе анамнеза специалисту важно 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 В12, 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

Поскольку на основании генетического анализа у обследуемой выявлена повышенная предрасположенность к развитию гиперандрогении, ей следует придерживаться всех профилактических мер для предотвращения развития данного состояния.

1. Для профилактики развития метаболического синдрома обследуемой следует 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 рекомендуется исключить 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;
4. В случае планирования беременности при гиперандрогении рекомендуется включить в план подготовки обследуемой прием кортикостероидов и фолиевой кислоты. Возможно применение КОК с антиандрогенным эффектом. При отсутствии наступления беременности в течение 2–3 циклов показаны препараты для стимуляции овуляции. Следует помнить, что данная терапия может быть назначена только по решению специалиста при наличии показаний;
5. При наступлении беременности особенно важно профилактировать самопроизвольный выкидыш, при появлении у обследуемой во время беременности кровянистых выделений и тянущих болезненных ощущений внизу живота ей необходимо незамедлительно обратиться к врачу. Угроза самопроизвольного выкидыша при гиперандрогении особенно опасна до 14-й и после 18–20-й недели беременности;
6. В случае наличия у обследуемой нормальной активности 5-альфа-редуктазы и отсутствия сниженного риска развития гиперандрогении ей следует проводить меры по снижению активности 5-альфа-редуктазы:
 - проводить профилактику инсулинорезистентности (нормализовать рацион питания, включить в режим дня физическую активность, по решению специалиста употреблять инозитол, таурин, растительные субстанции для повышения чувствительности к инсулину, ограничить употребление алкоголя), включить в рацион масло примулы вечерней, омега-3 жирные кислоты);
 - использовать растительные субстанции для снижения активности 5-альфа-редуктазы: лигнаны – корень крапивы, изофлавоны, экстракт карликовой пальмы, Ругеит – кору дикой камерунской сливы или африканской вишни; по решению специалиста в качестве блокатора 5-альфа-редуктазы может применяться прогестерон;
 - поддерживать адекватный метаболизм дигидротестостерона, в частности реакцию глюкуронизации (экстракт артишока, урсодезоксихолиевая кислота).
7. При отсутствии у обследуемой генетической предрасположенности к повышению уровня ГСПГ, ей следует проводить меры для повышения его уровня:
 - употреблять достаточное количество белка;

- следить за уровнем инсулина (по решению специалиста возможно употребление инозитола, таурина, биотина);
- профилактировать снижение уровня эстрогенов;
- нормализовать функцию печени;
- при наличии избыточной массы тела нормализовать вес;
- включить в режим дня физическую нагрузку;
- по решению специалиста употреблять такие вещества, как соевые изофлавоны, корень лопуха, холмовая солянка;
- обратить внимание на повышение физиологической выработки тестостерона (заниматься активной физической нагрузкой, включить в рацион продукты, богатые белками и насыщенными жирами, снизить употребление сахара и злаков, богатых клетчаткой).



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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Цинк

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

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.

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.

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.

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.

Режим питания

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

Соль

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

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.

Способ приготовления

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

Рекомендуем полностью исключить из рациона:

1. Алкогольные напитки;
2. Табачные изделия и электронные сигареты;
3. Рыбу, которая может накапливать высокие уровни ртути (большеглазый тунец, королевская скумбрия, акула, марлин, рыба-меч);
4. Непастеризованное молоко и мягкие сыры (бри, камамбер, голубые сыры и т.д.), изготовленные из непастеризованного молока;
5. Сырые и недостаточно термически обработанные мясные, рыбные изделия, яйца;
6. Энергетические и спортивные напитки.
7. Искусственные сахарозаменители.

Следует ограничить:

1. Некоторые виды рыбы (золотая макрель, сибас, полосатый окунь, испанская скумбрия, морская форель, карп, кафельник, белый и желтоперый тунец) – до 1 порции в неделю;
2. Заваренный чай (до 3–4 чашек) и кофе (до 1–2 чашек);
3. Сладости и десерты с начинкой (печенье, пирожные, вафли и др.), содержащие трансжиры;
4. Сладкие напитки (газированные напитки, фруктовые соки, подслащенные чай и кофе);
5. Свободный сахар и его аналоги (коричневый сахар, мед, патока, нектар агавы, различные сиропы и др.) – допустимо использовать в количестве, не превышающем 5–10% от общей суточной калорийности потребляемых продуктов;
6. Молочные продукты с добавками (шоколадное молоко, фруктовые (ароматизированные) йогурты, творожные сырки и др.);
7. Консервированные в сиропе фрукты, варенье, джемы;
8. 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	Кол-во порций (примерное)
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
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
Яйца	куриные, перепелиные	50 г	1–2
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

Продукты	Оптимальный выбор	Порция	Кол-во порций (примерное)
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.

Комментарии специалиста

Чувствительность к эстрогенам

Синтез женских половых гормонов

Метилирование эстрогенов

Синтез 5-метилфосфата

Венозная тромбоземболия

Цитотоксические реакции при беременности

Чувствительность к фолликулостимулирующему гормону

Чувствительность к лютеинизирующему гормону

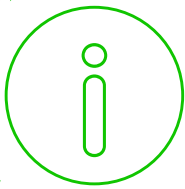
Секреция гонадолиберина

Антимюллеров гормон

Чувствительность к прогестерону

Чувствительность к андрогенам

Метаболизм андрогенов



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!



Авторы отчета

Разработка интерпретаций и базы данных

Врач-генетик

Инна Холяндра

Генетик, научный сотрудник, к.б.н.

Ирина Колесникова

Руководитель отдела разработки

Валерий Полуновский

Разработка рекомендаций

Гинеколог-эндокринолог, врач превентивной
медицины

Надежда Кашурникова

Врач-диетолог

Софья Дружинина

Разработка тест систем

Старший научный сотрудник

Наталья Ермоленко

Заведующий лабораторией

Василий Решетников

Дизайн

Ведущий дизайнер

Сергей Ладилов



8 800 500 11 02
mygenetics.ru