



ANNA vi CLINICS
медицинский центр

Персональный
отчет
MyFeminity



г. Астана ул. Бараева, 25/ВП7

+7 7023 099 900

+7 701 768 7691

viclinics.kz

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).

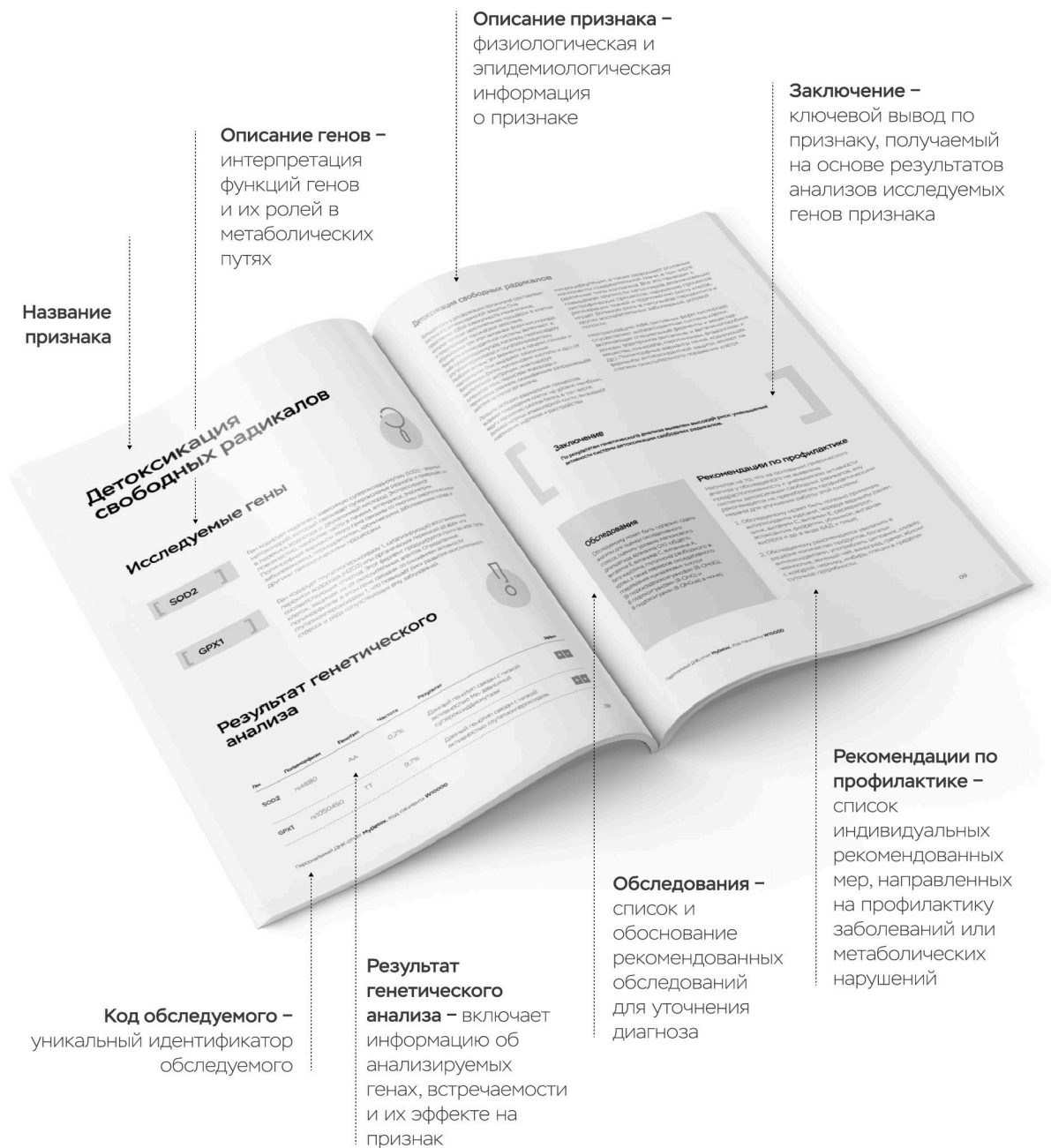
Сегодня появляется все больше данных о влиянии генетики на женское здоровье. Это касается не только женской онкологии, но и таких заболеваний как эндометриоз, синдром поликистоза яичников и других. Знание риска и возможного механизма заболевания может стать ключевым фактором его профилактики или подбора 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

Как работать с отчетом	3
Результаты генетического анализа	4
Метаболизм женских половых гормонов	6
Чувствительность к эстрогенам: рецепторы эстрогенов альфа	7
Чувствительность к эстрогенам: рецепторы эстрогенов бета	10
Синтез женских половых гормонов	13
Метилирование эстрогенов	16
Осложнения при беременности	19
Синтез 5-метилфолата	20
Венозная тромбоэмболия	23
Цитотоксические реакции при беременности	26
Овариальная стимуляция	34
Чувствительность к фолликулостимулирующему гормону	35
Чувствительность к лютеинизирующему гормону	38
Секреция гонадолиберина	41
Антимюллеров гормон	44
Чувствительность к прогестерону	47
Гиперандрогения	50
Чувствительность к андрогенам	51
Метаболизм андрогенов	55
Заключение	64

Как работать с отчетом



Результат генетического анализа

Имя Фамилия

Код пациента: MyFeminity_test

Признак	Ген	Полиморфизм	Генотип	Вариант	Эффект
Чувствительность к эстрогенам	ESR1	rs9340799	A/G	Norm/Polym	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	ESR2	rs4986938	C/C	Norm/Norm	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Синтез женских половых гормонов	CYP17A1	rs743572	G/A	Norm/Polym	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	CYP19A1	rs2445762	T/C	Norm/Polym	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
	CYP19A1	rs727479	T/T	Norm/Norm	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Метилирование эстрогенов	COMT	rs4680	G/A	Norm/Polym	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Синтез 5-метилфолата	MTHFR	rs1801133	C/C	Norm/Norm	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
	MTHFR	rs1801131	A/A	Norm/Norm	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Венозная тромбоземболия	F5	rs6025	G/G	Norm/Norm	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
	F2	rs1799963	C/C	Norm/Norm	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Цитотоксические реакции при беременности	TNFA	rs1800629	G/A	Norm/Polym	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Чувствительность к фолликулостимулирующему гормону	FSHR	rs2268361	C/T	Norm/Polym	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	FSHR	rs6166	C/T	Norm/Polym	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Чувствительность к лютеинизирующему гормону	LHCGR	rs2293275	T/C	Norm/Polym	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	LHCGR	rs13405728	A/A	Norm/Norm	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Секреция гонадолиберина	GNRH1	rs6185	C/G	Norm/Polym	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Антимюллеров гормон	AMH	rs10407022	T/T	Norm/Norm	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
	AMHR2	rs3741664	G/G	Norm/Norm	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Результат генетического анализа

Признак	Ген	Полиморфизм	Генотип	Вариант	Эффект
Чувствительность к прогестерону	PGR	rs1042838	G/G	Norm/Norm	 
Чувствительность к андрогенам	AR	rs2497938	T/T	Norm/Norm	 
Метаболизм андрогенов	SRD5A2	rs523349	C/G	Norm/Polym	 
	SHBG	rs6259	G/G	Norm/Norm	 
	SHBG	rs6258	G/G	Norm/Norm	 

ДНК анализ проведен
ООО "Национальный
центр генетических
исследований"

Врач КДЛ Дегтярева А. О.

Метаболизм ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

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

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

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

Чувствительность к эстрогенам: рецепторы эстрогенов альфа

Исследуемые гены



[ESR1]

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

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
ESR1	rs9340799	A/G	44%	Предрасположенность к умеренно сниженному количеству рецепторов эстрогена альфа	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -

Чувствительность к эстрогенам: рецепторы эстрогенов альфа

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

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

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

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

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

Заключение

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

Обследования

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

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

Дополнительно обследуемой желателен профилактический мониторинг сердечно-сосудистой системы:

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

Рекомендации по профилактике

Для профилактики невынашивания беременности и подготовки к ВРТ обследуемой рекомендуется:

1. Своевременно лечить инфекционные заболевания и купировать воспалительные процессы, особенно мочеполовой системы, а также не допускать продолжительной гипертермии;
 2. При подготовке к беременности рекомендована коррекция функций щитовидной железы и гипофиза, нормализация уровней тиреотропного гормона, пролактина;
 3. Рекомендуется избегать стрессов;
 4. Для снижения уровня повседневного напряжения рекомендуются релаксационные процедуры (расслабляющие упражнения, медитации, приятные любимые занятия и т.п.);
 5. При подготовке к беременности рекомендована нормализация веса;
 6. При подготовке и во время беременности рекомендован прием витамина D, фолатов;
 7. Рекомендуется употреблять продукты, богатые фитоэстрогенами (семена льна, кунжута, соя, сыр тофу, рис, чечевица, гранаты, яблоки, морковь);
 8. Желателен дополнительный прием препаратов, содержащих цинк;
 9. В случае применения ВРТ для проведения овариальной стимуляции может быть рекомендована нормальная или повышенная в допустимых пределах доза ФСГ, возможно также увеличение времени стимуляции;
 10. Назначать прогестерон в качестве ЗГТ желательно по непосредственным показаниям, если его предполагаемый терапевтический эффект будет преобладать над ингибирующим действием на эстрогеновые рецепторы, при этом совмещая с эстрогенами.
- Также обследуемой желательна профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:
1. Прием БАД для поддержания сердечной деятельности (коэнзим Q10, аспартат калия/магния и др.);
 2. Особенно важен контроль массы тела, поскольку данный генотип ассоциирован со склонностью к накоплению жировой массы;
 3. Регулярная умеренная физическая активность;
 4. Снижение уровня стресса, при необходимости – релаксационные процедуры, успокоительные травяные сборы, стресс-менеджмент, работа с психотерапевтом или другими специалистами при стрессах.

Чувствительность к эстрогенам: рецепторы эстрогенов бета



Исследуемые гены

[ESR2]

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

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
ESR2	rs4986938	C/C	41%	Предрасположенность к относительно высокому количеству рецепторов эстрогена бета	+ +

Чувствительность к эстрогенам: рецепторы эстрогенов бета

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

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

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

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

Заключение

Генетический анализ не выявил у обследуемой факторов, связанных со снижением чувствительности к эстрогенам за счет ЭР-бета. Чувствительность к данным гормонам за счет бета-рецепторов высокая. Может быть снижена минеральная плотность костей по сравнению со среднепопуляционной, повышена вероятность переломов, особенно в менопаузе. Благоприятный генотип с точки зрения протекания беременности, эффективности ВРТ, однако повышена вероятность возникновения синдрома овариальной гиперстимуляции.

Обследования

Для профилактики РМЖ и новообразований эндометрия обследуемой рекомендуются:

1. Регулярные консультации гинеколога, особенно по достижении менопаузы – 1 раз в год или чаще при появлении жалоб;
 2. Периодическое ультразвуковое исследование органов малого таза; при необходимости – КТ;
 3. Регулярное ежегодное цитологическое исследование мазков из влагалища, тест по Папаниколау;
 4. Регулярные обследования маммолога, особенно по достижении обследуемой 40 лет;
 5. При необходимости – проведение маммографии; по достижении обследуемой 40 лет – раз в 2 года, с 50 лет – раз в год (дополнительно – по показаниям) под наблюдением маммолога-онколога; также возможно проведение УЗИ (при преобладании железистого компонента), МРТ/КТ молочных желез и регионарных зон (при наличии заболевания у близких родственников, маммопластике в анамнезе); следует учесть, что при наличии у обследуемой маммопластики предпочтение рекомендуется отдать МРТ;
 6. Анализ уровней эстрадиола, эстрогена, пролактина, при необходимости по показаниям – дополнительно ФСГ;
 7. При необходимости – анализ онкомаркеров: СА 15-3, РЭА, СА 19-9, НЕ 4, СА 72-4.
- Также рекомендуется мониторинг костной системы, особенно в постменопаузе:
1. Регулярное проведение денситометрии;
 2. При необходимости – рентгенологические обследования;
 3. Регулярный контроль уровней кальция и фосфора в сыворотке крови;
 4. Исследование уровней микроэлементов и витаминов, необходимых для включения кальция в костный матрикс, – минералов, витаминов D (25(OH) D3), К для коррекции дефицитов;
 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;
- Исследование уровня N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) в крови.

Рекомендации по профилактике

1. Несмотря на благоприятный генотип с точки зрения чувствительности к эстрогенам, опосредованной рецепторами эстрогенов бета, обследуемой рекомендуется не пренебрегать стандартными рекомендациями по поддержанию женского здоровья и профилактике возможных заболеваний;
 2. При проведении овариальной стимуляции рекомендуется назначать дозировку триггера (рекомбинантного ФСГ) не выше средней. При наличии факторов повышенного риска синдрома гиперстимуляции яичников (см. гены FSHR, LHCGR) возможно снижение дозы триггера до минимальной;
 3. Не стоит забывать о сбалансированном питании, богатом необходимыми минералами;
 4. Не стоит забывать включать в рацион обследуемой продукты, богатые фитоэстрогенами (семена льна, кунжута, соя, сыр тофу, рис, чечевица, гранаты, яблоки, морковь), а также продукты и добавки, содержащие лигнаны (лен), изофлавоны (соя, кудзу), ресвератрол, индол-3-карбинол;
- Рекомендуется помнить о пользе регулярной умеренной физической активности.

Синтез женских половых гормонов

Исследуемые гены



[CYP17A1]

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

[CYP19A1]





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

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
CYP17A1	rs743572	G/A	46%	Предрасположенность к умеренно сниженному количеству фермента 17-альфа-гидроксилазы	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -

Синтез женских половых гормонов

Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
CYP19A1	rs2445762	T/C	47%	Фактор предрасположенности к повышенному уровню фермента ароматазы	 
CYP19A1	rs727479	T/T	40%	Предрасположенность к относительно высокому количеству фермента ароматазы	 

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

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

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

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

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

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

Заключение

Генетический анализ выявил у обследуемой факторы, связанные с нарушением биосинтеза эстрогенов. Предрасположенность к умеренно сниженному уровню женских половых гормонов. Фактор умеренного риска развития новообразований эндометрия.

Обследования

Для минимизации имеющихся рисков развития опухолей молочной железы и новообразований эндометрия обследуемой желательны:

1. Консультации гинеколога;
2. По показаниям – УЗИ, КТ органов малого таза;
3. По показаниям – цитологическое исследование мазков из влагалища, тест по Папаниколу;
4. Профилактические обследования маммолога по достижении обследуемой 40 лет;
5. При необходимости – проведение маммографии; после 40 лет – раз в 2 года, с 50 лет – раз в год под наблюдением маммолога-онколога; также возможно проведение УЗИ (при преобладании железистого компонента), МРТ/КТ молочных желез и регионарных зон (при наличии заболевания у близких родственников); при наличии у обследуемой маммопластики предпочтение рекомендуется отдать МРТ;
6. Анализ уровней эстрадиола, эстрона, пролактина, при необходимости по показаниям – дополнительно ФСГ;
7. В случае возникновения подозрений – анализ онкомаркеров: СА 15-3, РЭА, СА 19-9, НЕ 4, СА 72-4.

Для минимизации имеющегося риска невынашивания беременности обследуемой могут быть также назначены:

1. Консультации репродуктолога;
2. По назначению специалиста – контроль эстрадиола, при необходимости – эстрона; в период беременности – регулярный контроль уровня эстриола; также желателен контроль уровня прогестерона;
3. Дополнительно при необходимости – контроль уровня пролактина, ТТГ.

Рекомендации по профилактике

Обследуемой может быть полезна профилактика РМЖ и новообразований эндометрия, особенно в пре-, пери- и постменопаузе:

1. Употребление продуктов, богатых антиоксидантами (шиповника, клюквы, чернослива, зеленого чая, винограда, граната, яблок с кожурой, черники, имбиря и др.);
2. Желательно избегать травм груди, выбирать удобное, несдавливающее белье;
3. Желательно ограничение или полный отказ от вредных привычек (употребления алкоголя, курения);
4. Также желательно избегать других факторов, стимулирующих ароматазу: инсулинорезистентности, повышения уровня кортизола, употребления кофе, гипотиреоза, избытка тестостерона, дефицита прогестерона, дисбаланса жирных кислот;
5. Назначение тестостерона в терапевтических целях рекомендуется производить с осторожностью и под контролем;
6. Желательно употреблять с пищей или в виде БАД растительные ингибиторы ароматазы и 17-альфа-гидроксилазы (фитоэстрогены, соевые изофлавоны), кверцетин, экстракт виноградных косточек, лигнаны и пробиотики, катехины зеленого чая, лесные грибы, витамины С и D, цинк;
7. Специалист может рассмотреть вопрос о назначении гормональной терапии;
8. Профилактика ожирения и сахарного диабета (контроль потребляемых калорий, поддержание нормальной массы тела, регулярные занятия спортом, контроль потребления сахара и сладких продуктов), 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);

Метилирование эстрогенов

Исследуемые гены

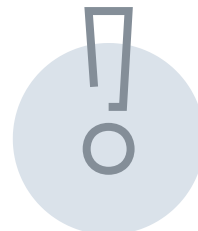


[COMT]

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

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

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
COMT	rs4680	G/A	47%	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.

Метилирование эстрогенов

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

Процесс метилирования имеет большое значение в 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.

Заключение

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

Обследования

Рекомендации для обследуемой с повышенным риском повышения уровня метаболитов эстрогенов:

1. Посещение гинеколога со взятием мазка на онкоцитологию и проведением УЗИ малого таза и молочных желез – 1 раз в 3–6 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.

Метилирование эстрогенов

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 B6, B9, B12) 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 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 организма матери.

Синтез 5-метилфолата

Исследуемые гены



[MTHFR]

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

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
MTHFR	rs1801133	C/C	41%	Предрасположенность к нормальной активности метилентетрагидрофолатредуктазы	+ +
MTHFR	rs1801131	A/A	48%	Предрасположенность к нормальной активности метилентетрагидрофолатредуктазы	+ +

Синтез 5-метилфолата

Фолиевая кислота и ее производные, также известные как витамин В9, необходимы для развития и функционирования кровеносной и иммунной систем, а также нормальной работы генетического аппарата.

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

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

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

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

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

Заключение

Генетический анализ не выявил у обследуемой нарушений фолатного обмена. Процесс биосинтеза 5-метилфолата в норме. Фактор снижения риска развития патологий беременности, гипергомоцистеинемии, тромбозов.

Обследования

У обследуемой не выявлено необходимости в регулярном целенаправленном мониторинге на предмет нарушений фолатного обмена и гипергомоцистеинемии.

1. В случае наличия показаний, при подготовке к беременности или беременности рекомендуется профилактическая проверка уровня гомоцистеина в крови; полезно проводить такую проверку также в рамках диспансеризации;
2. Рекомендован контроль уровня фолатов в крови, особенно при наличии таких симптомов, как тревожность, агрессия, бессонница;
3. Также при необходимости возможна проверка уровня метионина в плазме крови;
4. Может быть полезно сдать анализ мочи на ксантуреновую, формиминоглутаминовую или урোকаниновую кислоты (по показаниям, по назначению специалиста);
5. При необходимости возможно дополнительное обследование для исключения других факторов риска гипергомоцистеинемии: целиакии, почечной недостаточности, гипотиреоза.

Рекомендации по профилактике

Необходимости в диетической коррекции рациона или дополнительном приеме 5-метилтетрагидрофолата в отсутствие дополнительных показаний (беременность или подготовка к ней) у обследуемой не выявлено. Возможная профилактическая доза фолиевой кислоты – 400 мкг в сутки, при беременности или по другим показаниям доза может быть увеличена.

Также обследуемой стоит придерживаться следующих рекомендаций:

1. При любом генотипе питание должно быть сбалансированным и включать в себя достаточное количество продуктов – источников фолатов в любых формах, например зеленые листовые овощи, фасоль, чечевицу, печень, пивные дрожжи;
2. При данном генотипе для предотвращения дефицита фолатов достаточно стандартной суточной потребности;
3. При дефиците фолатов в рационе или других дополнительных показаниях возможен их дополнительный прием по назначению специалиста;
4. В некоторых случаях дополнительно возможно назначение пиридоксина;

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

Венозная тромбоэмболия

Исследуемые гены



[F5]

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

[F2]

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

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
F5	rs6025	G/G	98%	Данный генотип связан с нормальной структурой белка проакцелерина и отсутствием риска тромбообразования	
F2	rs1799963	C/C	98%	Данный генотип связан с нормальным количеством протромбина и отсутствием риска тромбообразования	

Венозная тромбоземболия

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 стать 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 невынашивания у женщин, так

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

Заключение

По результатам генетического анализа не выявлен риск тромбообразования по исследуемым участкам генов.

Обследования

Поскольку у обследуемой не выявлены полиморфизмы в генах F2 и F5, то, при отсутствии признаков нарушения свертывания крови, не требуется проводить специальные исследования на выявление нарушений гемостаза. Однако развитие тромбофилии возможно под влиянием внешних факторов, поэтому при подозрении на нарушение свертываемости крови обследуемой может быть полезно 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);
- Ультразвуковое компрессионное дуплексное ангиосканирование.

Венозная тромбоземболия

Рекомендации по профилактике

Несмотря на то что на основании генетического анализа у обследуемой не выявлена предрасположенность к венозной тромбоземболии, ей рекомендуется не пренебрегать стандартными профилактическими мерами для предотвращения развития данного состояния:

1. Так как развитие венозной тромбоземболии возможно вследствие влияния факторов риска внешнего характера, специалисту рекомендуется тщательно собрать у обследуемой анамнез. Следует помнить, что 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. Также необходимо учитывать, что наличие венозной тромбоземболии в прошлом повышает риск рецидива во время беременности в 3–4 раза;
2. Обследуемой может быть полезно 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), а также соблюдать питьевой режим;
3. Может быть полезно 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);
4. Рекомендуется поддерживать нормальный вес либо снизить его при наличии избыточной массы тела; во время беременности рекомендуется следить за адекватным приростом веса в зависимости от срока гестации;
5. Во время беременности обследуемой может быть полезно делать массаж и гимнастику для ног для улучшения кровообращения, носить компрессионные чулки, отказаться от посещения сауны и пляжей, от перелетов (особенно длительных), снизить употребление кофе;
6. 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

Исследуемые гены



[TNFa]

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

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

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
TNFa	rs1800629	G/A	33%	Данный генотип связан с увеличением уровня фактора некроза опухоли и повышенным риском развития цитотоксических реакций при беременности	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -

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.

Цитотоксические реакции при беременности

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 T-

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

Заключение

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

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.

Цитотоксические реакции при беременности

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 риске развития эндометриоза

Введение к питанию

Эндометриоз – это гормонозависимое хроническое воспалительное гинекологическое заболевание, вызывающее симптомы тазовой боли, влияющие на физическое, психическое и социальное благополучие женщин репродуктивного возраста. На сегодняшний день не установлено четкой связи между рационом питания и риском развития эндометриоза, а также пищевыми факторами, способными достоверно повлиять на течение данного заболевания. Однако сбалансированный рацион может снизить воспалительную нагрузку, повысить обеспеченность организма витаминами и антиоксидантами, снизить риски развития железодефицита на фоне обильных менструаций, а также уменьшить интенсивность тазовых болей, улучшить общее самочувствие.

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. Женское здоровье возможно поддержать, включая в рацион все группы продуктов, источники антиоксидантов (витаминов А, Е, С), микро- и макроэлементов (железа, цинка, селена, магния и др.), витамина D, омега-3, а также незаменимых аминокислот.

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. Растительная пища является источником витаминов, микроэлементов, антиоксидантов, а также клетчатки, необходимой для поддержания состава полезной микрофлоры. Зеленые листовые овощи богаты фолатами, метионином и витамином В6. Ярко окрашенные фрукты и овощи содержат фитонутриенты: ликопин, кверцетин, лютеин и каротиноиды, – которые обладают выраженным антиоксидантным и противовоспалительным эффектом. Следует употреблять хорошо промытые овощи, фрукты и ягоды (не допускать загрязнений), а также выбирать сезонные продукты.

Углеводы

Доля углеводов в рационе должна составлять 50–60%, при этом основная их часть представлена сложными – цельнозерновыми крупами, хлебом, пастой. Цельнозерновые – важный источник витаминов группы В, пищевых волокон, микроэлементов, таких как селен и цинк.

Следует внимательно контролировать и стараться максимально минимизировать количество простых сахаров в рационе. Оно не должно превышать 5–10%, т.е. не более 25 г (5 ч. л.), с учетом скрытого сахара.

Белки

Потребность в белке для женщин составляет примерно 1 г на 1 кг веса, что эквивалентно 10–15% от общей суточной калорийности рациона. Рекомендованными источниками белка являются рыба, морепродукты, постные виды белого и красного мяса, молочные продукты нормальной жирности без добавок, яйца. Наряду с животными видами в рацион следует включать и растительные источники белка – бобовые, орехи, семена, которые богаты витаминами группы В и пищевыми волокнами. Красное мясо должно быть ограничено 1–2 порциями в неделю. В некоторых исследованиях показано, что диета с высоким потреблением красного мяса умеренно связана с концентрациями эстрадиола и эстрогена сульфата, а его употребление может непосредственно влиять на концентрацию в организме циркулирующих стероидных гормонов и на поддержание заболевания.

Питание при повышенном риске развития эндометриоза

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 10% от общей суточной калорийности рациона, полиненасыщенные жирные кислоты – 6–10%, мононенасыщенные – 10%. Источники холестерина необходимы для синтеза половых гормонов, витамина D, компонентов желчи, поддержания структуры и функции клеточных мембран. Омега-3 жирные кислоты способствуют ингибированию продукции цитокинов и лейкотриена В4, защищают клеточные мембраны от воспаления, способствуют регенерации. 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 (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. Полностью из питания должны быть исключены источники трансжирных кислот.

Продукты для микробиоты

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

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

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

Железо

Женщины, страдающие эндометриозом, находятся в группе риска по развитию дефицита железа и анемии. Следует включать в рацион источники гемового железа (постное красное мясо, рыбу, печень).

Витамин D

Витамин D стимулирует регуляторные Т-клетки и секрецию интерлейкина-10, снижает концентрацию провоспалительного цитокина интерлейкина-17 и ослабляет иммунную функцию Т-хелперов 1-го типа. Таким образом, дефицит витамина D может быть выявлен как биологически вероятный путь к увеличению риска развития воспалительных заболеваний. Для индивидуального подбора дозировки необходимо определять уровень витамина D либо принимать его в профилактических дозах.

Витамин E

Витамин E обладает выраженным антиоксидантным действием, защищает мембраны клеток от повреждения свободными радикалами. Следует включать в рацион масло из зародышей пшеницы, орехи, семечки, семена, однако не превышая суточной потребности.

Витамин C

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

Витамин B1 и магний

Витамин B1 и магний могут уменьшать симптомы дисменореи. Источниками магния в питании являются зеленые овощи, отруби, орехи, кунжут, магниевые минеральные воды; витамин B1 можно получить, употребляя изделия из муки грубого помола, шпинат, бобовые, субпродукты.

Питание при повышенном риске развития эндометриоза

Фолиевая кислота

Витамин В9 необходим для правильного развития, роста и деления клеток, участвует в синтезе ДНК и некоторых нейромедиаторов. Следует включать в рацион 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.

Пищевая ценность рациона

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

Питьевой режим

Следует пить достаточное количество жидкости, не менее 2 л в день (~ 30–35 мл на кг нормального веса). Основной источник – чистая питьевая вода, также допустимо употребление некрепкого зеленого и травяного чая, несладких напитков. Минимизируются или полностью исключаются крепкий чай, кофе, газированные и энергетические напитки, алкоголь.

Соль

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

Режим питания

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

Способ приготовления

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

Следует ограничить или полностью исключить:

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

Питание при повышенном риске развития эндометриоза

- Термически необработанные продукты животного происхождения (мясо, яйца, рыбу, непастеризованное молоко), плохо промытые овощи, зелень и фрукты, проростки семян и зерен;
- Пищу, приготовленную в посуде с поврежденным покрытием (с некачественным эмалированным или тефлоновым покрытием), в пластиковой, содержащей бисфенол-А;
- Шлифованные крупы и крупы быстрой варки, хлопья, мюсли с сахаром в составе, хлеб и выпечку из рафинированной муки.

Рекомендуем включать в ежедневный рацион

Продукты	Оптимальный выбор	Порция	Порций (примерно)
Готовое мясо/птица	белые виды мяса (кролик), птицы (грудка курицы и индейки); 1–2 раза в неделю красное мясо (говядина, телятина и др.)	90–100 г	1-2
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	2–3
Фрукты и ягоды	яблоки, апельсины, бананы, персики, абрикосы, нектарины, мандарины, киви, груши, клубника, крыжовник, земляника, смородина, малина, брусника, вишня и др.; сухофрукты и др.;	80–100 г фруктов и ягод, 30 г сухофруктов	2-3
Овощи и зелень	брокколи и все виды капусты, тыква, редька, кабачки, огурцы, зеленый горошек, морковь, болгарский перец, артишоки, спаржа, цикорий, свекла, сельдерей, тыква, репа, шпинат, чеснок, хрен, рукола, петрушка, латук, лук, укроп, салатные листья, зеленая фасоль, редис, брюква, микрозелень, проростки, квашеные овощи и др.	80–100 г	4–5
Бобовые	фасоль, горох, нут, маш, чечевица, блюда из сои	100–120 г	2–3 порции в неделю

Питание при повышенном риске развития эндометриоза

Продукты	Оптимальный выбор	Порция	Порций (примерно)
Злаки	темные крупы (геркулес, гречневая, амарант, киноа, бурый рис и др.)	100 г	5-6
	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 ФСГ и таким образом также является важным регулятором менструального цикла. Поэтому при риске развития синдрома овариальной гиперстимуляции, обусловленной повышенной чувствительностью к этим гормонам, часто рекомендуют использование протоколов с применением антагонистов гонадолиберина.

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

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

Чувствительность к фолликулостимулирующему гормону

Исследуемые гены



[FSHR]

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

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

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
FSHR	rs2268361	C/T	46%	Предрасположенность к умеренно сниженному количеству рецепторов фолликулостимулирующего гормона	+ -
FSHR	rs6166	C/T	48%	Нарушение функционирования рецептора фолликулостимулирующего гормона	+ -

Чувствительность к фолликулостимулирующему гормону

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

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

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

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

уровень ФСГ остается на низком уровне, что препятствует созреванию новых фолликулов.

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

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

Заключение

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

Обследования

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

1. Периодические консультации гинеколога, в идеале – гинеколога-эндокринолога;
 2. Ультразвуковое исследование органов малого таза;
 3. Фолликулометрия;
 4. Ультразвуковое исследование эндометрия; гистероскопия и/или биопсия эндометрия – по показаниям;
 5. Контроль уровней гормонов: ФСГ, ЛГ, пролактина;
 6. Контроль уровней половых гормонов: эстрадиола, Антимюллеров гормон (АМГ), тестостерона, глобулин, связывающий половые гормоны (сдавать на 2–5-й день менструального цикла), прогестерона (18–22-й день менструального цикла);
 7. 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 рекомендуется:

1. Ведение календаря 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, однако должна определяться специалистом, исходя из результатов обследований и клинических показателей обследуемой, учитывая также другие генетические факторы. Также возможно увеличение длительности стимуляции. Также обследуемой рекомендуется:
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 рекомендуется также профилактика инсулинорезистентности: помимо поддержания массы тела – прием инозитола, витамина D, биотина, коэнзима Q10, цинка, селена, таурина;
 3. Рекомендуется потреблять холестерин, омега-полиненасыщенные жирные кислоты, масла холодного отжима, масло примулы вечерней;
 4. Также рекомендуется 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. Регулярная умеренная физическая активность;

Чувствительность к лютеинизирующему гормону

Исследуемые гены



[LHCGR]

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

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

Результат генетического анализа



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

Чувствительность к лютеинизирующему гормону

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

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

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

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

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

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

Заключение

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

Обследования

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

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

Рекомендации по профилактике

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

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

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

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

Секреция гонадолиберина

Исследуемые гены



[GNRH1]

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

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

Результат генетического анализа



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

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

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

Секреция гонадолиберина

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

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

Заключение

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

Обследования

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

Секреция гонадолиберина

Рекомендации по профилактике

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

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

Антимюллеров гормон

Исследуемые гены



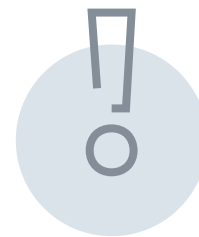
[AMH]

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

[AMHR2]

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

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
AMH	rs10407022	T/T	66%	Нормальное функционирование антимюллерова гормона	+ +
AMHR2	rs3741664	G/G	70%	Предрасположенность к нормальному количеству рецепторов к антимюллерову гормону	o o

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

В женском организме синтез AMГ 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 AMГ 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 AMГ связан с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников. У пациенток с низким уровнем AMГ прогнозируют слабый ответ на овариальную стимуляцию и сниженную вероятность наступления беременности. Также при низком AMГ стандартные протоколы ЭКО могут быть малоэффективны, поэтому в этом случае их чаще всего модифицируют.

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

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

Заключение

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

Обследования

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

1. Консультации гинеколога – по необходимости;
 2. Анализ уровня АМГ;
 3. Анализ уровня эстрадиола, при необходимости – остальных эстрогенов; уровень эстрадиола в день назначения триггера ≤ 1500 пг/мл может свидетельствовать о возможном снижении вероятности оплодотворения (при наличии аллеля G гена AMH);
 4. Анализ уровня ФСГ и ЛГ;
 5. По показаниям – ультразвуковое исследование органов малого таза.
- Снижение уровня АМГ в относительно раннем возрасте может свидетельствовать о наличии также других причин преждевременного истощения овариального резерва, в данном случае важно своевременное обращение к специалисту и назначение дополнительных обследований.

Рекомендации по профилактике

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

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

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

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

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

Чувствительность к прогестерону

Исследуемые гены



[PGR]

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

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

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
PGR	rs1042838	G/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.

Чувствительность к прогестерону

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

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

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

Заключение

По результатам генетического анализа 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;
5. Дополнительно: исследование гормонов щитовидной железы, при выявлении нарушений функции щитовидной железы – консультация эндокринолога.

Чувствительность к прогестерону

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 РГ);
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.);
6. Для профилактики новообразований молочной железы обследуемой рекомендуется избегать травм груди, выбирать удобное, несдавливающее белье, а также периодически проводить самостоятельный осмотр и пальпацию молочных желез.

Гиперандрогения

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

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

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

Чувствительность к андрогенам



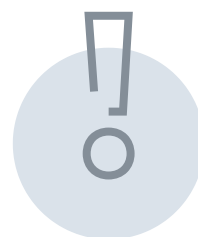
Исследуемые гены

[AR]

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

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

Результат генетического анализа



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

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

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

Чувствительность к андрогенам

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

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

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

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

Заключение

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

Обследования

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

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

Чувствительность к андрогенам

Рекомендации по профилактике

Обследуемой рекомендуется обратить внимание на состояние волос и профилактику алопеции:

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

Метаболизм андрогенов



Исследуемые гены

[SRD5A2]

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

[SHBG]

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

Результат генетического анализа



Ген	Полиморфизм	Генотип	Частота	Результат	Эффект
SRD5A2	rs523349	C/G	40%	Данный генотип связан с уменьшением активности 5-альфа-редуктазы и сниженным риском развития гиперандрогении	○ +
SHBG	rs6259	G/G	81%	Предрасположенность к нормальному уровню ГСПГ и общего тестостерона	○ ○
SHBG	rs6258	G/G	99%	Предрасположенность к нормальному уровню ГСПГ и общего тестостерона	○ ○

Метаболизм андрогенов

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

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

Наиболее биологически значимым внеклеточным андрогеном является тестостерон.

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

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

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

Транспорт андрогенов

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

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

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

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

Заключение

По результатам генетического анализа выявлен средний риск развития гиперандрогении.

Обследования

Рекомендации для обследуемой со средним риском развития гиперандрогении:

1. При сборе анамнеза специалисту рекомендуется 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 средняя предрасположенность к развитию гиперандрогении, ей рекомендуется придерживаться профилактических мер для предотвращения развития данного состояния.

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

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

3. При появлении признаков вирилизации (рост волос на лице и теле по мужскому типу, появление на коже акне, выпадение волос на голове, снижение тембра голоса, изменение телосложения, гипертрофия клитора) необходимо обратиться за консультацией к эндокринологу. Особенно важно провести обследование для выявления гиперандрогении (при подозрении на развитие данного состояния) при подготовке к беременности;

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 рекомендуется 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, Rugeum – 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 рекомендуется 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.

Углеводы

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

Белки

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

Питание при подготовке к ЭКО

Жиры

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

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

Железо

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

Кальций и витамин D

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

Витамин E

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

Продукты, содержащие миоинозитол

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

Витамин C

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

Цинк

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

Питание при подготовке к ЭКО

Продукты для микробиоты

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

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

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

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

Фолиевая кислота

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

Йод

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

Пищевая ценность рациона

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

Питьевой режим

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

Соль

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

Безопасность питания

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

Питание при подготовке к ЭКО

Питьевой режим

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

Режим питания

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

Способ приготовления

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

Следует ограничить или полностью исключить:

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

Рекомендуем включать в ежедневный рацион

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

Питание при подготовке к ЭКО

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

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

Заключение

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

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

Желаем вам здоровья, благополучия и радости материнства!