ДТЛ Молекулярно Генетический Центр
Доступные ДНК тесты

Результат исследования № **000000000** от 15.10.2018

ФИО: **Иванов Иван Иванович**
Дата рождения: 01.01.1991
Пол: М
Дата взятия биоматериала: 09.10.2018
Дата регистрации: 15.10.2018
Врач:
Биоматериал: буккальный эпителий

Исследование **Генетическая предрасположенность к тромбофилиям**

Фенотип **Тромбофилия**

Ген **F13A1** Фактор коагуляции XIII, полипептид A1

Функция гена Ген F13A1 кодирует субъединицу A фактора свертывания крови XIII. Фактор XIII - конечный энзим, ответственный за конечную стадию в каскаде коагуляции крови человека. Белjr F13 - гетеротетрамер, состящий из 2 субъединиц A, имеющих каталитическую активность и из 2 субъединиц B, не имеющих каталитической активности, выступающих в качестве молекул-носителей. Фактор 13 активируется тромбином в присутствии ионов кальция и катализирует сшивание мономеров фибрина через образование связей между аминокислотами в положениях гамма глутамил - гамма лизин. Таким образом поисходит стабилизация фибринового сгустка. Кроме своей основной функции в свертывании крови, фактор 13 играет роль в стабилизации клеточной поверхности мембран.

Вариант Val34Leu **Кат №S-0054/01**
Генотип **Val/Val**
Риск Значительный

Ген **F2** Фактор коагуляции II (тромбин)

Функция гена Тромбин (Фактор коагуляции II) является сериновой протеазой, катализирующей гидролиз пептидных связей, образованных остатками аргинина и лизина. Преобразует фибриноген в фибрин, активирует факторы V, VII, VIII, XIII и белок C (в комплексе с тромбомодулином). Играет центральную роль в формировании тромба, обеспечивая активацию тромбоцитов и осаждение фибрина. Активирует эндотелиальные клетки, нейтрофилы и моноциты с помощью протеаз-активируемых рецепторов (PAR). Играет важную роль в регуляции функцийдендритных клеток крови. Участвует в воспалительнойреакции, активации NF-каппа-B и регуляции экспрессии MMP9 в моноцитах. F2 также играет важную роль в поддержании целостности сосудов во время эмбрионального развития и в постнатальнойжизни.

Вариант G20210A **Кат №S-0055/01**
Генотип **G/G**
Риск Среднепопуляционный

Вариант Thr165Met **Кат №S-0055/02**
Генотип **Thr/Met**
Риск Среднепопуляционный

Ген **F5** Фактор коагуляции V (проакцелерин)

Функция гена Ген F5 кодирует важный кофактор каскада свертывания крови (прокцелерин), обеспечивающий превращение протромбина в тромбин фактором F10. Образуется в печени, не зависит от витамина K. Дефекты в гене F5 приводят либо к аутосомно-рецессивному геморрагическому диатезу, либо к аутосомно-доминантной форме тромбофилии, которая известна как резистентность к активированному протеину C, то есть, активированная форма фактора 5 становится устойчивой к расщепляющему действию активированного протеина C, и возникает состояние относительной гиперкоагуляции.

Вариант rs6025 g.169549811C>T; c.1601G>A; p.Arg534Gln; Factor V Leiden; G1691A; Arg506Gln **Кат №S-0056/01**
Генотип **A/A**
Риск Экстремальный

Ген **F7** Фактор коагуляции VII (акселератор конверсии сывороточного протромбина)

Функция гена Ген F7 кодирует фактор свертывания крови VII (проконвертин, F7) - К-витамин зависимый профермент, продуцирующийся в печени. Основной физиологической ролью F7 является активация фактора свертывания крови X (F10). После повреждения сосуда, F7 связывается с тканевым фактором III (TFA) и переходит в активную форму. Эта реакция является основным событием в процессе свертывания крови. Комплекс TFA и F7 служит для активации фактора IX (F9), X (F10) и фактора VII (F7). Активированный фактор X (Xa) в свою очередь участвует в процессах активации протромбина и переходе его в тромбин. Фактор VII также может активироваться и факторами XIIa, IXa, Xa и IIa.

Вариант G10976A; Arg353Gln **Кат №S-0159/01**

Генотип **G/G**

Риск Значительный

Ген **FGB** Фибриноген, бета-цепь

Функция гена Ген FGB кодирует бета-цепь фибриногена (I фактора свертывания крови). Фибриноген - растворимый белок плазмы крови. Под действием тромбина превращается в фибрин с образованием тромба.

Вариант G-455A; G-467A **Кат №S-0061/02**

Генотип **A/A**

Риск Среднепопуляционный

Ген **ITGA2** Интегрин, альфа 2 (CD49B, альфа 2 субъединица VLA-2 рецептора)

Функция гена Ген ITGA2 кодирует альфа-субъединицу трансмембранного рецептора для коллагенов и родственных белков. Кодируемый геном белок образует гетеродимер с бета-субъединицей и опосредует адгезию тромбоцитов и других типов клеток к внеклеточному матриксу. Потеря этого белка связана с одним из типов тромбоцитарной кровоточивости. Антитела против этого белка обнаруживаются при некоторых иммунных расстройствах, включая неонатальную аллоиммунную тромбоцитопению.

Вариант C807T; 807C>T; Phe253 **Кат №S-0094/01**

Генотип **C/C**

Риск Среднепопуляционный

Ген **ITGB3** Интегрин, бета 3 (тромбоцитарный гликопротеин IIIa, антиген CD61)

Функция гена Ген ITGB3 кодирует бета цепь интегрина бета-3. Интегрины - повсеместно экспрессируемые адгезивные молекулы. Они являются гетеродимеры альфа- и бета-субъединиц - рецепторами клеточной поверхности. Гликопротеин II/IIIb (alphaII/beta3) является рецептором интегрина находящийся на поверхности тромбоцитов. Он участвует в перекрестном связывании тромбоцитов с фибрином, имеет жизненно важную роль в формировании кровяного сгустка.

Вариант PIA1/PIA2; Leu33Pro; T1565C **Кат №S-0095/01**

Генотип **PIA1/PIA2**

Риск Значительный

Ген **SERPINE1** Активатор ингибитора плазминогена, тип 1 (PAI1)

Функция гена Белок, кодируемый геном SERPINE1, входит в группу ингибиторов сериновых протеаз - SERine Proteinase INhibitor (SERPIN), известен также как ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI1, PAI-1, ИАП-1), является основным ингибитором тканевого активатора плазминогена (TPA) и урокиназы, которые, в свою очередь, активируют переход плазминогена в плазмин, расщепляющий фибрин тромбов. Таким образом, функция гена SERPINE1 - ингибитор фибринолиза. Дефекты в гене SERPINE1 являются причиной недостаточности ингибитора активатора плазминогена 1, а высокие концентрации продукта гена связаны с тромбофилией.

Вариант 4G/5G; PAI1: 4G/5G; Ins/Del G **Кат №S-0128/01**

Генотип **5G/4G**

Риск Значительный

Ген	Название гена	Вариант	Генотип	Риск
F13A1	Фактор коагуляции XIII, полипептид A1	Val34Leu	Val/Val	Значительный
F2	Фактор коагуляции II (тромбин)	G20210A	G/G	Среднепопуляционный
F2	Фактор коагуляции II (тромбин)	Thr165Met	Thr/Met	Среднепопуляционный
F5	Фактор коагуляции V (проакцелерин)	rs6025 g.169549811C>T; c.1601G>A; p.Arg534Gln; Factor V Leiden; G1691A; Arg506Gln	A/A	Экстремальный

Ген	Название гена	Вариант	Генотип	Риск
F7	Фактор коагуляции VII (акселератор конверсии сывороточного протромбина)	G10976A; Arg353Gln	G/G	Значительный
FGB	Фибриноген, бета-цепь	G-455A; G-467A	A/A	Среднепопуляционный
ITGA2	Интегрин, альфа 2 (CD49B, альфа 2 субъединица VLA-2 рецептора)	C807T; 807C>T; Phe253	C/C	Среднепопуляционный
ITGB3	Интегрин, бета 3 (тромбоцитарный гликопротеин IIIa, антиген CD61)	PIA1/PIA2; Leu33Pro; T1565C	PlA1/PlA2	Значительный
SERPINE1	Активатор ингибитора плазминогена, тип 1 (PAI1)	4G/5G; PAI1: 4G/5G; Ins/Del G	5G/4G	Значительный

Заключение

F13A1(Val34Leu)	Полиморфизм 9G>T во втором экзоне гена F13A1 приводит к аминокислотной замене Val на Leu в 34 положениии и влияет на сшивающую активность и стабильность сгустка, вызывая аномальное свертывание крови. При этом вариант Val связан как с риском инфаркта миокарда, венозной и легочной тромбоэмболией, так и с привычным выкидышем (PMCID: PMC4429447)
F2(G20210A)	Выявленный генотип по указанному варианту гена не связан с риском развития описываемого фенотипа
F2(Thr165Met)	Обнаружен генотип Thr/Met. Мутация 494C>T в гене протромбина не влияет на его уровень в плазме крови, но приводит к замена триптофана Thr на метионин Met в 165 положении молекулы протромбина, влияет на конформацию белка и на его сродство к гамма-глутамилкарбоксилазе. Эта мутация связана с риском тромбофилии, особенной у лиц азиатской расы (Clinical Applications of Pharmacogenomics of Warfarin Chan SL, 2012), а также показана ее связь с дозой варфарина при уже существующем тромбозе: для носителей генотипа Thr/Thr средняя доза варфарина составляет 4,2 mg, а для носителей аллеля Met – 2,9 mg (PMID:15590403)
F5(rs6025 g.169549811C>T; c.1601G>A; p.Arg534Gln; Factor V Leiden; G1691A; Arg506Gln)	Мутация фактора 5 (F5), называемая Лейденской (G1691A). Данную мутацию находят у 20-40% больных с венозными тромбозами и тромбоэмболиями. В гомозиготном состоянии риск тромбообразования повышен в 80-100 раз. Мутация отмечена у 60% женщин с тромбозами во время беременности и в послеродовом периоде, а также связана с синдромом потери плода.
F7(G10976A; Arg353Gln)	«Дикий» аллель G является фактором риска развития тромботических нарушений и акушерских патологий (остановка развития беременности на ранних сроках, задержка внутриутробного развития плода, фетоплацентраная недостаточность, аномалии развития плода, неудачи ЭКО).
FGB(G-455A; G-467A)	Мутация G-455A является фактором риска периферического и коронарного атеротромбоза, а также ассоциирована со степенью атеросклеротического поражения сосудов. При дисфибриногенемии возрастает риск тромбозов, невынашивания беременности, тромбоэмболических осложнений в родах и последродовом периоде
ITGA2(C807T; 807C>T; Phe253)	Выявленный генотип по указанному варианту гена не связан с риском развития описываемого фенотипа.

ITGB3(PIA1/PIA2; Leu33Pro; T1565C)	Аллель A2 кодируется вариантом 1565C гена ITGB3 и приводит к изменению агрегационных свойств тромбоцитов и является фактором риска развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистых заболеваний и резистентности к аспирину. В сочетании с аллелем 4G гена SERPINE1 (PAI1) риск инфаркта миокарда повышается в 4 раза по сравнению со среднепопуляционным уровнем, а у мужчин до 6 раз (PMID:9700201). При приеме Клопидогреля (дозировка 300-600 мг) пациенты с генотипом PIA1/PIA2 может отмечаться менее выраженный антитромбоцитарный ответ по сравнению с носителями генотипа PIA1/PIA1 (PMID:19530321)
SERPINE1(4G/5G; PAI1: 4G/5G; Ins/Del G)	Полиморфизм 4G/5G является полиморфизмом инсерции/делеции нуклеотида G в промоторной области гена SERPINE1. Отсутствие одного нуклеотида в области полиморфизма получило название 4G варианта, который связан с высокой транскрипционной активностью данного гена и увеличением концентрации его продукта, что, в свою очередь, негативно воздействует на фибринолиз, Q33 повышает риск сосудистых осложнений и тромбозов. Наличие варианта 4G в гетерозиготном состоянии (генотип 4G/5G) связано со значительным риском развития поликистоза яичников, а также со значительным риском возникновения осложений беременности, таких как ранние эмбриональные и преэмбриональные потери, гестозы и неудачи ЭКО. Указанные риски увеличиваются при сочетании с носительством варианта 34Leu гена полипептида A1 фактора коагуляции XIII (F13A1).

Рекомендации

F2(G20210A)	Общий анализ крови; Коагулограмма; Волчаночный антикоагулянт; Липидный профиль; Гомоцистеин; Консультация гематолога
F5(rs6025 g.169549811C>T; c.1601G>A; p.Arg534Gln; Factor V Leiden; G1691A; Arg506Gln)	Общий анализ крови; Коагулограмма; Волчаночный антикоагулянт; Липидный профиль; Гомоцистеин; Консультация гематолога
SERPINE1(4G/5G; PAI1: 4G/5G; Ins/Del G)	Дополнительные исследования для данного полиморфизма: Время кровотечения; Время свертывания; Фибринолитическая активность; Протромбиновое время (ПТВ); Протромбиновыйиндекс (ПТИ); Международное нормализованное отношение (МНО); Протеин C; F13A1: Val34Leu . Дополнительные исследования при планировании беременности: общий анализ крови; биохимический анализ крови; глюкозотолерантный тест; гормональный профиль; комплексное исследование на TORCH-инфекции – поскольку хроническая инфекция (цитомегаловирус, токсоплазмоз , герпетическая инфекция), а также доклиническая стадия краснухи (подтверждается присутствием в крови антител класса IgM к Rubella virus) являются факторами риска развития бесплодия; генетическое исследование «Бесплодие женское»; консультация врача-генетика на предмет наличия врожденных генетических заболеваний у кровных родственников и генетического заболевания или совокупности признаков генной патологии у отца ребенка; тщательный сбор анамнеза с целью выяснения наличия таких факторов риска развития бесплодия, как: частая смена половых партнеров; хронические заболевания органов малого таза; возраст старше 30 лет; кратковременное или длительное присутствие женщины в зоне радиационного облучения; прием гормональных препаратов в период имплантации; прием химиотерапевтических препаратов в период предполагаемой имплантации; патологии свертывающей системы крови; аутоиммунные заболевания; признаки гирсутизма, гиперандрогении, метаболического синдрома, подтвержденное лабораторными тестами; длительный стресс; выраженные гормональные отклонения, регистрируемые лабораторными тестами; хроническая анемия; хронический гепатит; большие дозы инсоляции; прием антибиотиков группы тетрациклинов.

«ОБРАЗЕЦ»

Врач :

Подпись: