

# БАЗОВЫЕ ПОНЯТИЯ В ГЕНЕТИКЕ

**ГЕН** — структурная и функциональная единица наследственности живых организмов.

Ген представляет собой участок ДНК, кодирующий экспрессируемую единицу, обуславливающую образование специфического продукта – молекулы РНК или полипептида (белка).

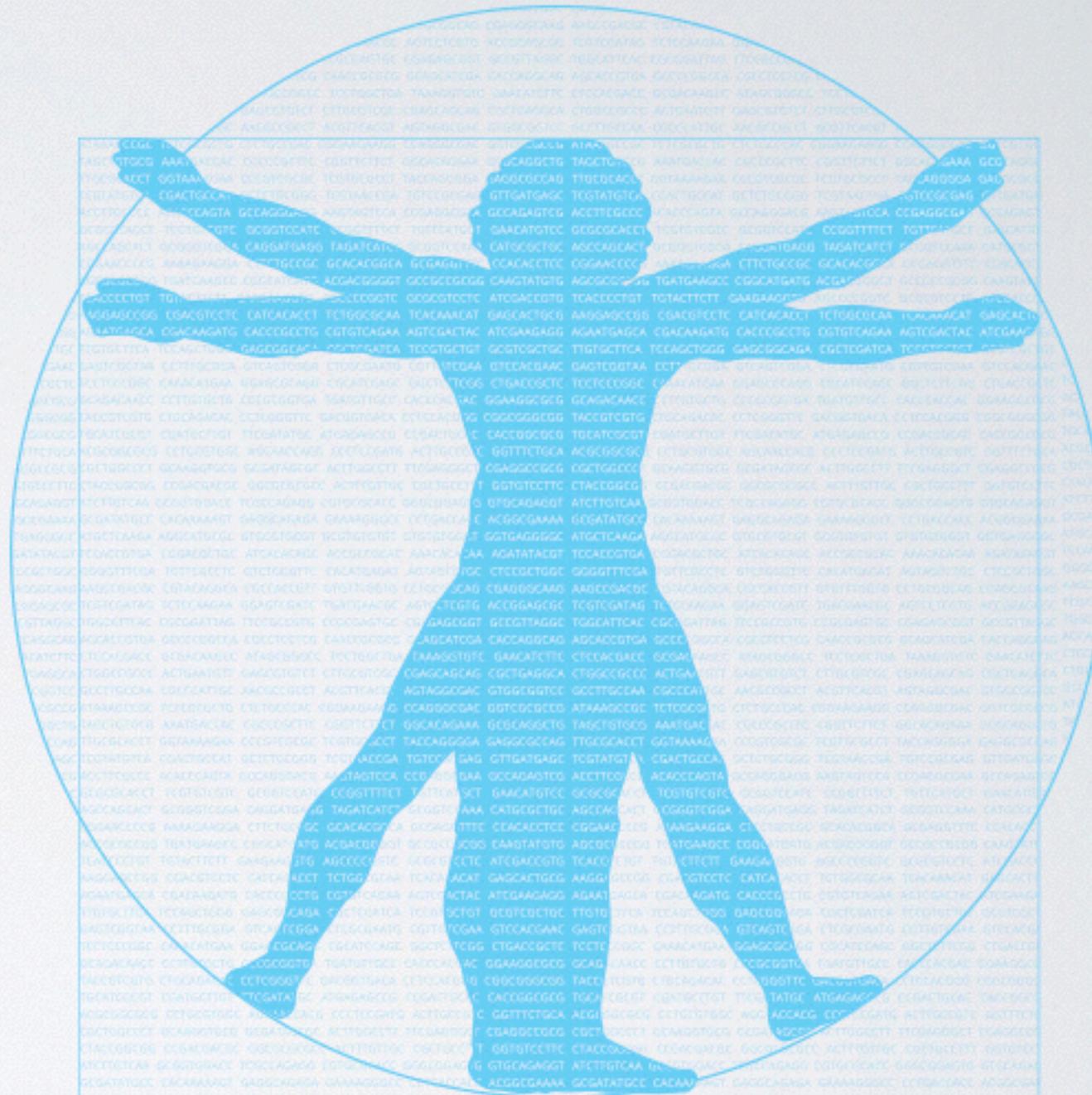
**ГЕНОМ** — совокупность наследственного материала, заключенного в гаплоидном наборе хромосом клеток данного вида организмов.

**ГЕНОТИП** — совокупность всех наследственных факторов организма. Сочетание уникальных геномов (наборов), полученных от каждого из родителей, создает генотип, лежащий в основе генетической индивидуальности.

**ФЕНОТИП** — результат взаимодействия всех генов организма друг с другом и различными факторами среды, совокупность признаков, присущих данному организму.

**АЛЛЕЛЬ** Аллели — формы одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках (локусах) гомологичных хромосом и определяющие альтернативные.

**ПОЛИМОРФИЗМ** (генетический полиморфизм, точечный полиморфизм, SNP) обусловлен вариациями в гене, когда один нуклеотид заменяется на другой, точечные полиморфизмы составляют примерно 90% всех изменений в геноме человека.



# ОСНОВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

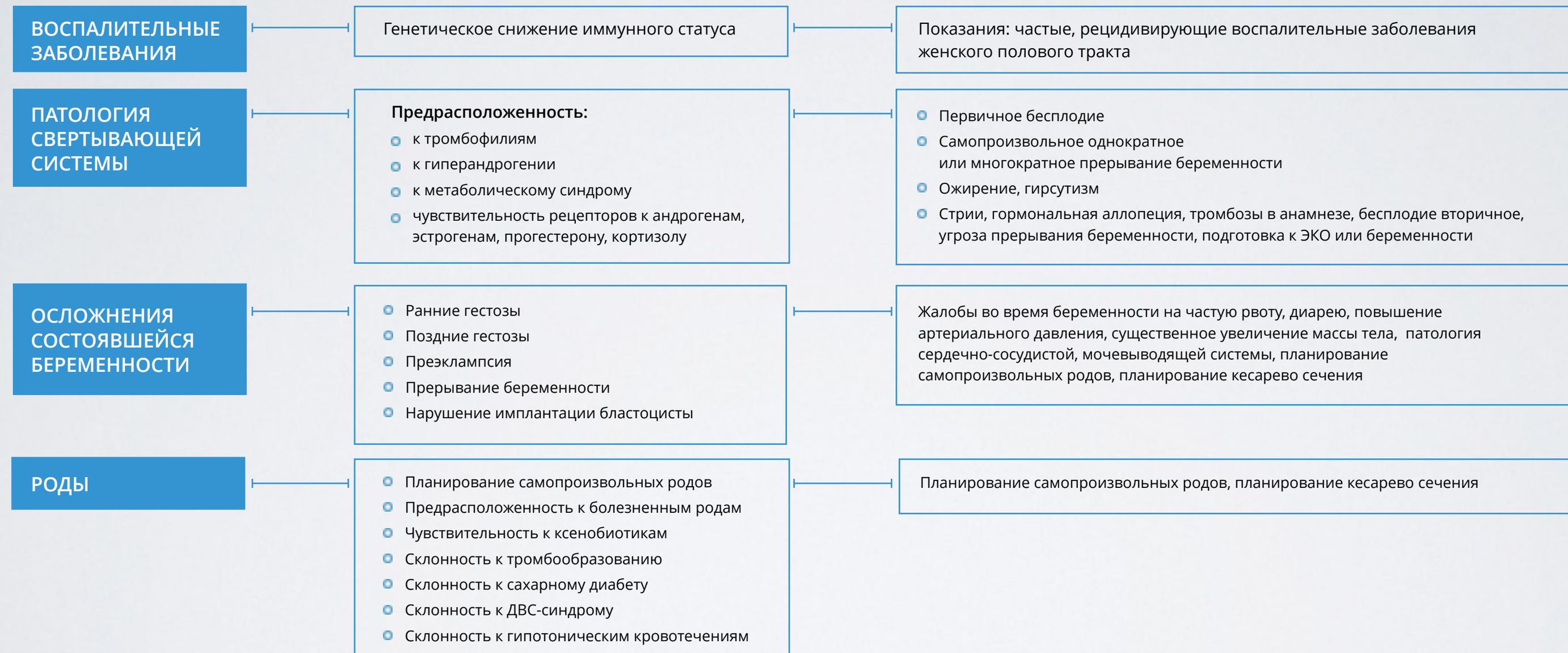
- Определение индивидуального генотипа
- Выявление наследственных заболеваний и вероятности и/или их появления у будущих детей (гетерозиготное носительство мутаций)
- Определение рисков развития мультифакторных заболеваний (онкологических, сердечно-сосудистой системы, эндокринологических, репродуктивной системы и др.)





- Персональный стиль жизни, питания
- Фармакогенетика (определение индивидуальной чувствительности к препаратам, переносимость препаратов, оптимизация дозировок)
- Выявление скрытых возможностей организма (спортивные способности, личностные особенности)

# СТРУКТУРА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СФЕРЫ



# ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ГЕНЕТИЧЕСКУЮ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ТРОМБОФИЛИИ

- варикозное расширение вен нижних конечностей
- венозные тромбозы в анамнезе
- острый венозный тромбоз
- задержка внутриутробного развития плода
- гибель плода
- невынашивание беременности
- ожирение
- отслойка плаценты в анамнезе
- сосудистые осложнения в молодом возрасте
- досимптоматическое выявление женщин групп риска по артериальной гипертензии, тромбоэмболиям, гестозам



# ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ РИСКИ ПРИ ПРИЕМЕ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Показания к назначению выбора способа контрацепции. Осложнения:

## **Инсульт F5 (Factor V Leiden)**

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

## **Рак молочной железы**

Мутации в генах-супрессорах опухолевого роста BRCA.

### **BRCA1**

Женщинам с мутациями в гене BRCA1 не показаны оральные контрацептивы, так как их приём радикально повышает риск возникновения рака груди. Начало использования оральных контрацептивов в возрасте до 25 лет увеличивает риск рака молочной железы с ранним началом среди женщин с мутациями в гене BRCA1 и риск возрастает с продолжительностью использования .

### **BRCA2**

При приеме оральных контрацептивов риск развития рака молочной железы у носительниц мутаций в гене BRCA2 возрастает в 1,2 раза.

### **Мутации в гене AR**

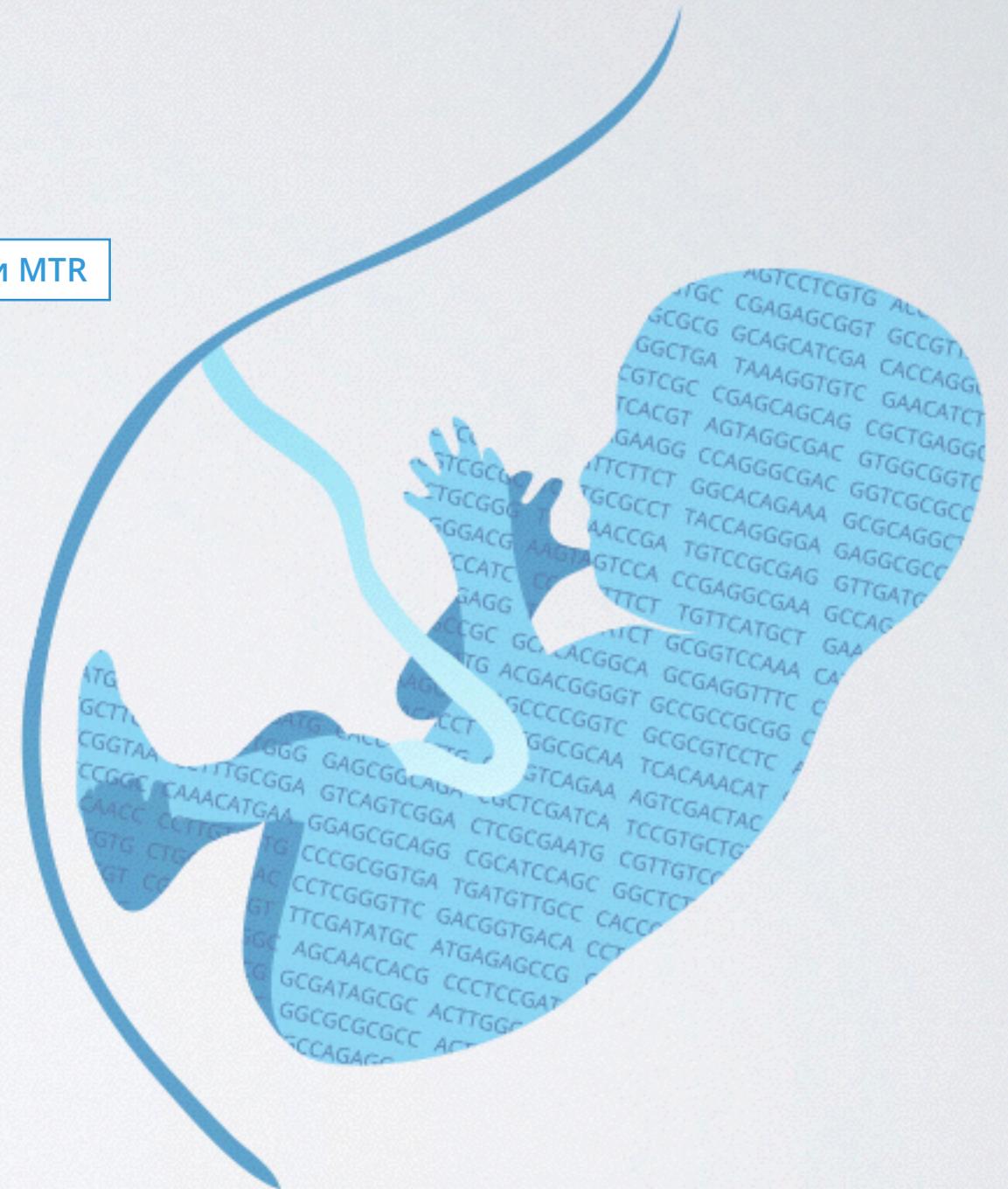
Среди женщин, гомозиготных по коротким (CAG) $n$  повторам ( $n < 22$ ) риск развития рака молочной железы увеличен в 1,9 раз по отношению к среднепопуляционному уровню при условии применения оральных контрацептивов когда-либо на протяжении жизни более 6 месяцев.

## ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ, СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

ген	название	полиморфизм	клиническое назначение
AR	Андрогеновый рецептор	(CAG)N REPEAT; (3BP)N, SHORT/LONG (S/L)	При уменьшенном количестве (CAG)-повторов у женщин возрастает риск развития рака груди, эндометрия, синдрома поликистозных яичников и гиперандрогении.
SRD5A1	СТЕРОИД-5-АЛЬФАРЕДУКТАЗА, АЛЬФА-1-ПОЛИПЕПТИД	RS1691053	Мутации в гене SRD5A1 повышают уровень активности фермента, что приводит к увеличению синтеза дигидротестостерона. Дигидротестостерон обладает более выраженным андрогенным эффектом, чем тестостерон.
CYP17A1	17-АЛЬФА-ГИДРОКСИЛАЗА	A2 ALLELE; T-34C	Фермент преобразует прегненолон и прогестерон в дегидроэпиандростерон (DHEA) и андростендион. Мутации в этом гене связаны с псевдогермафродитизмом и гиперплазией коры надпочечников.

# НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

- Гены второй фазы детоксикации **GSTM1, GSTP1 и GSTT1**
- Гены метаболизма фолиевой кислоты и витамина B12 **MTHFR, MTRR и MTR**
- Гены факторов свёртывания крови **F2, F5 и FGB**
- Гены факторов роста хориона и плаценты **VEGF, TGFB1, IGF, TNF**
- Гены рецепторов половых гормонов **PGR, ER**
- Гены иммунной системы **HLA**
- Гены функции эндотелия **NOS3, SERPINE1, ACE, AGT**



# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

## Показания к назначению

- При нарушении сперматогенеза неясной этиологии
- При нарушении сперматогенеза при сохраненной эндокринной функции яичек
- При диагностике причин бесплодия у мужчин
- При определении терапевтического подхода к получению сперматозоидов для ЭКО и прогнозировании его возможности
- В случаях нарушения репродуктивной функции по мужской линии в семейном анамнезе

## Делеции в области AZF Y-хромосомы

- Делеция AZFa: sY84, sY86 – негативный прогноз в отношении получения сперматозоидов с помощью биопсии яичка.
- Делеция AZFb: sY127, sY134 – негативный прогноз в отношении получения сперматозоидов с помощью биопсии яичка.
- Делеция AZFc: sY254, sY255 – высокая вероятность получения сперматозоидов, пригодных для искусственного оплодотворения.

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

## Делеция гена SRY в Y-хромосоме

Делеция SRY – нарушение дифференцировки гонад по мужскому типу, женский фенотип.

## Мутации в генах AG, NR5A1

AG - наличие большого числа CAG-повторов в гене AR (40-52) вызывает нечувствительность тканей к андрогенам с развитием азооспермии.

NR5A1 (SF1) - при мутациях в этом гене развиваются различные нарушения развития и функции половой и эндокринной систем — от нарушения сперматогенеза до формирования женского фенотипа.

