

Ф.И.О.: ПРИМЕР РЕЗУЛЬТАТА  
Дата рождения: 20.11.1980 (42 г.) Пол: М  
Регистрация биоматериала:  
Биоматериал: Кровь с ЭДТА;  
Взятие биоматериала:

Заявка №: тест  
Заказчик: тест  
Исполнитель: ООО "ДНКМ"



**Анализ полиморфизмов в генах, кодирующих ферменты метаболизма половых гормонов - оптимальный**

Название гена	Ген	Вариант	Генотип	Риск
Андрогеновый рецептор	AR	AR: (CAG)n repeat	L	Повышенный
Глобулин, связывающий половые гормоны	SHBG	(TAAAA)n repeat	S/S	Повышенный
Инсулин	INS	VNTR	I/III	Повышенный
Катехол-О-метилтрансфераза	COMT	COMT (c.472G>A;p.Val158Met; rs4680)	A/A	Повышенный
Прогестероновый рецептор	PGR	PGR (c.1486G>T;p.Val660Leu; PROGINS;rs1042838)	C/C	Среднепопуляционный
Рецептор гамма, активируемый пролифератором пероксисом	PPARG	PPARG (c.-2-28078C>G;p.Pro12Ala; rs1801282)	C/G	Протективный
Стероид-5-альфаредуктаза, альфа-2-полипептид	SRD5A2	SRD5A2 (c.265C>G;p.Leu89Val; rs523349)	G/G	Среднепопуляционный
Цитохром P450, семейство 17, подсемейство A, полипептид 1; 17-альфагидроксилаза	CYP17A1	CYP17A1 (A2 allele; c.-34T>C/G/A; rs743572)	A1/A2	Повышенный
Цитохром P450, семейство 19, подсемейство A, полипептид I, ароматаза	CYP19A1	CYP19A1 (c.-39+35720C>T; rs2470152)	G/A	Повышенный
Эстрогеновый рецептор 1	ESR1	ESR1 (PvuII Polymorphism;c.453-397T>C; rs2234693)	C/C	Повышенный
Эстрогеновый рецептор 2	ESR2	ESR2 (c.*39G>A;c.1187G>A; rs4986938)	T/T	Повышенный

**Заключение:**

**AR: (CAG)n repeat:** Ген AR кодирует белок - рецептор андрогенов. Микросателлитный полиморфизм (CAG)n repeat кодирует полиглутаминовый тракт на N-концевом участке белка AR. Удлинение полиглутаминового участка приводит к изменению пространственной структуры рецептора, что влияет на степень связывания с белками ко-активаторами и изменяет чувствительность рецептора к андрогенам. Выявленное число CAG повторов (29; L ? 23) связано с пониженной чувствительностью к андрогенам. Уменьшение чувствительности рецепторов к андрогенам может быть связано с нарушением половой дифференциации у мужчин, проявлениями гипогонадизма, нарушением сперматогенеза (азооспермия, олигоспермия).

**(TAAAA)n repeat:** Ген SHBG кодирует белок - глобулин, производимый печенью, связывающий половые гормоны (SHBG) и регулирующий биодоступность тестостерона и эстрадиола плазмы. Относительное сродство связывания различных половых стероидов с SHBG составляет дигидротестостерон (DHT) > тестостерон > андростендиол > эстрадиол > эстрон. Полиморфизм повторов (TAAAA)n в области, регулирующей экспрессию гена, влияет на активность синтеза белка SHBG и изменение биодоступности стероидных гормонов. Выявленный генотип (6/7; S/S) связан с повышением активности гена, повышением синтеза белка SHBG и снижением биодоступности стероидных гормонов.

**VNTR:** Ген INS кодирует белок инсулин, который снижает концентрацию глюкозы в крови. Для синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) характерно нарушение толерантности к глюкозе по причине аномалий секреции инсулина или его активности. Изменение числа микросателлитных tandem повторов, расположенных выше гена INS (VNTR), меняет экспрессию этого гена. Аллель класса III связан с повышением экспрессии гена инсулина и ассоциирован с повышенным риском развития СПКЯ. СПКЯ связан с нарушением метаболизма половых гормонов и репродуктивной функции. Кроме того, у женщин с СПКЯ гиперинсулинемия может напрямую снижать концентрацию SHBG (белка, связывающего стероидные гормоны) в плазме. Выявленный генотип I/III варианта VNTR гена INS связан с нарушением метаболизма половых гормонов.

**COMT (c.472G>A;p.Val158Met; rs4680):** Ген COMT кодирует белок катехол-О-метилтрансферазу — цитозольный фермент, катализирующий реакцию дезактивации катехоламинов (дофамина, адреналина, норадреналина) и катехолэстрогенов (2-OH-E2/E1, 4-OH-E2/E1) путем передачи метильной группы от кофактора S-аденозил-L-метионина к одной из гидроксильных групп катехинов в присутствии магния. Активность COMT достаточно высока в молочной железе, эндометрии, печени, почках, эритроцитах, а также в некоторых других органах. В процессе метаболизма 1 фазы детоксикации эстрогенов происходит образование гидроксильных форм эстрогенов (2-OH-E2/E1, 4-OH-E2/E1), которые способны связываться с рецепторами эстрогенов и активировать их. Кроме того, гидроксид-эстрогены могут преобразовываться в семихиноны и их производные, которые индуцируют образование свободных радикалов, включая супероксидный анион и перекиси липидов, что приводит к окислительному стрессу и повреждению ДНК. Выявленный генотип A/A варианта c.472G>A гена COMT связан со сниженной активностью фермента в 3-4 раза, что ассоциировано с более высокими концентрациями эстрогенов и их производных, низкой скоростью дезактивации продуктов первой фазы детоксикации эстрогенов (катехол-эстрогенов 2-OH-E2/E1, 4-OH-E2/E1). Повышен риск развития эстроген-зависимых нарушений, связанных с избытком эстрогенов.

**PGR (c.1486G>T;p.Val660Leu; PROGINS;rs1042838):** Ген PGR кодирует прогестероновый рецептор - лиганд-зависимый фактор транскрипции, имеющий 2 изоформы - RP-A и RP-B, кодируемые одним геном - PGR. Рецепторы прогестерона представлены во многих тканях, особенно важно их значение в репродуктивном тракте, молочной железе и центральной нервной системе. Вариант NC\_000011.10:g.101062681C>A гена PGR меняет его чувствительность к прогестерону вследствие нарушения процессов связывания лиганда обеими изоформами рецептора. Выявленный генотип C/C варианта NC\_000011.10:g.101062681C>A гена PGR связан с нормальной чувствительностью рецептора к прогестерону.

**PPARG (c.-2-28078C>G;p.Pro12Ala; rs1801282):** Ген PPARG (PPAR-γ) кодирует важный ядерный транскрипционный фактор, участвующий в регуляции углеводного и жирового обмена, а также стероидогенеза яичников. Активация гена PPARG увеличивает выработку ЖКК из липопротеинов и ЛПОНП в жировой ткани, запускает экспрессию генов транспорта ЖКК, генов фактора некроза опухоли ? , лептина, резистина, адипонектина и ингибитора активатора плазминогена-1, играющих ключевую роль в развитии инсулинорезистентности (ИР) и хронического воспаления в тканях. В печени PPARG увеличивает экспрессию генов транспорта и поглощения липидов, ингибирует гены глюконеогенеза: пируватдегидрогеназу и фосфоэнолпируваткарбоксикиназу. PPARG участвует в снижении уровня триглицеридов, оказывает антипролиферативное действие и улучшает функцию эндотелия. Низкий уровень адипонектина рассматривается как важнейший фактор риска развития инсулинорезистентности, ожирения, МС, сердечно-сосудистого риска. Натуральными лигандами PPAR-γ являются нативные и окисленные НЖК, такие как: олеиновая, линоленовая, эйкозопентаеновая, докозагексаеновая и арахидоновая. Простагландины G2 и 15d—PGJ2 являются наиболее мощными природными лигандами PPAR-γ. Активность PPARG также зависит от соотношения насыщенных и ненасыщенных жиров в рационе и уровня физической активности организма. Вариант c.34C>G ассоциирован с изменением активности рецепторов PPARG. Выявленный генотип C/G варианта c.34C>G гена PPARG связан со снижением активности рецепторов PPARG. Генотип ассоциирован со снижением риска развития метаболического синдрома, диабета 2 типа, повышением чувствительности к инсулину в жировой и мышечной тканях, а также снижением риска развития синдрома поликистозных яичников.

**SRD5A2 (c.265C>G;p.Leu89Val; rs523349):** Ген SRD5A2 кодирует белок стероид-5-альфаредуктазу - ключевой фермент метаболизма тестостерона. Этот фермент преобразует тестостерон в дигидротестостерон, который в 10 раз активнее тестостерона. Метаболизирует прогестерон, превращая его в 5?-дигидропрогестерон (DHP), участвует в образовании нейростероидов аллопрегнанолон (метаболит прогестерона) и тетрагидродезоксикортикостерона, проявляющих активность через ГАМК-A рецептор в мозге. Фермент SRD5a производится во многих тканях мужчин и женщин, особенно в репродуктивном тракте, в коже (в том числе в волосных фолликулах), в семенных пузырьках, в простате, а также в нервной системе. Вариант c.265C>G гена SRD5A2 связан с изменением активности фермента и изменением концентрации дегидротестостерона. Нормальная активность этого фермента необходима для функционирования предстательной железы и нормального сперматогенеза у мужчин. Выявленный генотип G/G варианта c.265C>G гена SRD5A2 связан с нормальной активностью фермента 5-альфаредуктазы.

**CYP17A1 (A2 allele; c.-34T>C/G/A; rs743572):** Ген CYP17A1 кодирует ключевой фермент стероидогенеза -17-альфа-гидроксилаза, имеющую 17-альфа-гидроксилазную, так и 17-20-лиазную активность. 17-альфа-гидроксилаза катализирует превращение прегнолона в ДГА, прогестерона в андростендион, в результате которого производится прогестин, минералокортикоиды, глюкокортикоиды, андрогены и эстрогены. Вариант c.-34T>C гена CYP17A1 ассоциирован с изменением активности гена. Выявленный генотип A1/A2 варианта c.-34T>C гена CYP17A1 связан с повышением активности фермента 17-альфа-гидроксилазы и повышением производства предшественников андрогенов и эстрогенов. Увеличение синтеза предшественников андрогенов и эстрогена может быть связано с риском развития дисплазии гормонозависимых тканей (простаты, молочной железы, эндометрия). Также нарушение метаболизма стероидов может быть связано с повышенным риском развития синдрома поликистоза яичников у женщин.

**CYP19A1 (c.-39+35720C>T; rs2470152):** Ген CYP19A1 кодирует ключевой фермент (ароматазу), необходимый для биосинтеза эстрогенов. Ароматаза катализирует превращение тестостерона в эстрадиол и андростендиона в эстрон в периферических тканях. Таким образом, ароматаза представляет собой фермент, отвечающий за периферическую конверсию андрогенов в эстрогены. Вариант NC\_000015.10:g.51302775G>A гена CYP19A1 ассоциирован с изменением активности фермента. Выявленный генотип G/A варианта NC\_000015.10:g.51302775G>A гена CYP19A1 связан со сниженной активностью фермента ароматазы. Генотип ассоциирован со снижением уровня эстрадиола и соотношения эстрадиол/тестостерон в плазме. Повышен риск связанных с недостатком эстрогенов состояний: гиперандрогении у женщин, риск развития остеопороза, изменений липидного профиля, нарушения метаболизма глюкозы (повышенный уровень глюкозы натощак, нарушение клиренса глюкозы, повышенный уровень гликозилированного гемоглобина).

**ESR1 (PvuII Polymorphism;c.453-397T>C; rs2234693):** Ген ESR1 кодирует эстрогеновый рецептор типа альфа - лиганд-активируемый фактор транскрипции. В ответ на действие эстрогенов альфа рецепторы запускают активность генов, обеспечивающих специфический ответ тканей-мишеней на эстрогены. Через рецепторы типа альфа эстрогены запускают клеточную пролиферацию, регулируют минеральную плотность костей и обмен глюкозы. Эстрадиол (E2) обладает наибольшим сродством к основному эстрогеновому рецептору ER-?, другие гормоны являются более слабыми агонистами. Вариант c.453-397T>C гена ESR1 связан с изменением уровня экспрессии рецептора. Выявленный генотип C/C варианта c.453-397T>C гена ESR1 связан с повышенной экспрессией рецептора и повышенной чувствительностью рецепторов эстрогенов типа альфа. Генотип ассоциирован с повышенной минеральной плотностью костей, повышенной чувствительностью к инсулину, повышенной толерантностью к глюкозе, без накопления жира, увеличенным пролиферативным ответом гормонозависимых тканей на эстрогены.

**ESR2 (c.\*39G>A;c.1187G>A; rs4986938):** Ген ESR2 кодирует эстрогеновый рецептор типа бета - лиганд-активируемый фактор транскрипции. В ответ на действие эстрогенов бета рецепторы запускают активность генов, обеспечивающих специфический ответ тканей-мишеней. Через рецепторы типа бета осуществляются контроль клеточной пролиферации, регулируется обмен глюкозы, осуществляется модуляция уровня нейромедиаторов (количество дофамина, серотонина) в мозге. Через бета рецепторы эстрогены проявляют эффект снижения тревожности, повышения нейропластичности в ЦНС. Ключевую роль бета рецепторы играют в развитии и созревании фолликулов в яичниках. Эстриол (E3) обладает наибольшим сродством к эстрогеновому рецептору ER-?, другие гормоны являются более слабыми агонистами. Вариант NC\_000014.9:g.64233098C>T гена ESR2 связан с изменением чувствительности рецепторов эстрогенов типа бета. Генотип ассоциирован со сниженной чувствительностью к инсулину, сниженной толерантностью к глюкозе, что способствует накоплению жира, повышает экспрессию лептина. Вследствие сниженного действия эстрогенов в ЦНС возможно повышение тревожности, снижение нейропластичности. Снижен сдерживающий пролиферативные процессы эффект бета рецепторов эстрогенов.

Дата выполнения исследования:

Исследование выполнил: