



## Результат исследования

ФИО:  
Дата рождения:  
Пол:  
Дата взятия биоматериала:  
Дата регистрации:  
Врач:  
Биоматериал: кровь



Номер образца:  
Отделение / карта: /Страховая  
компания: N/A  
№ полиса:

Исследование **Детоксикация метаболитов эстрогенов**

Фенотип **Детоксикация метаболитов эстрогенов**

### Результат:

Ген	Название гена	Вариант	Генотип	Биологическая функция
UGT1A1	Полипептид 1A семейства УДФ-глюкуронилтрансферазы 1	UGT1A1*28; g.4963_4964TA	*1/*28	↓ 6/7: Пониженная активность фермента
GSTM1	Глутатион-S-трансфераза мю 1	Null genotype	Ins/Ins	Нормальная активность фермента
GSTT1	Глутатион-S-трансфераза тета 1	Null genotype	Ins/Ins	Нормальная активность фермента
CYP1A2	Цитохром P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 2	CYP1A2*1F; c.-163C>A	A/A	↑↑ Повышенная активность фермента
CYP1B1	Цитохром P450, семейство I, подсемейство B, полипептид I	CYP1B1*3; c.1294C>G; p.Leu432Val	G/G	↑↑ Повышенная активность фермента
CYP1A1	Цитохром P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 1	CYP1A1*2A; MspI Polymorphism; c.3798T>C	T/C	↑ Повышенная активность фермента
COMT	Катехол-O-метилтрансфераза	c.472G>A	A/A	↓↓ Сниженная активность фермента



## Заключение

UGT1A1(UGT1A1\*28; g.4963\_4964TA)

Ферменты уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT) представляют собой надсемейство ферментов, ответственных за глюкуронирование субстратов-мишеней. Семейство UGT отвечает за глюкуронирование сотен соединений, включая гормоны, флавоноиды и мутагены окружающей среды. Перенос глюкуроновой кислоты делает ксенобиотики и другие эндогенные соединения водорастворимыми, обеспечивая их выведение с желчью или почками. Большинство членов семейства UGT экспрессируются в печени, а также в других типах тканей, таких как ткани кишечника, желудка или молочной железы. Ферменты UGT1A1 глюкуронируют бензо( $\alpha$ )пирен-транс-7,8-дигидродиол (предшественник мощного канцерогена бензо( $\alpha$ )пирен-7,8-дигидродиол-9,10-эпоксида, который содержится в жареной пище, каменноугольной смоле и сигаретном дыме), 2-амино-1-метил-6-фенилимидазо(4,5-b)пиридин (PhIP) (канцероген, присутствующий в вареном мясе). UGT1A1 участвует во второй фазе детоксикации эстрогенов, осуществляет конъюгацию метокси-эстрогенов с глюкуроновой кислотой, для последующей экскреции желчью. Вариант UGT1A1\*28 гена UGT1A1 представляет семь повторов тимина-аденина (TA) в промоторной области, что соответствует снижению активности фермента до 30% от нормы. У пациентов с синдромом Жильбера уровень билирубина находится часто в пределах нормы, но в стрессовых условиях: при болезни, голодании, физической нагрузке, нарушениях работы печени, могут спровоцировать повышение уровня билирубина и такие симптомы, как желтуха, дискомфорт в животе, а также нарушения процесса глюкуронидации ксенобиотиков. Выявленный генотип \*1/\*28 варианта UGT1A1\*28 гена UGT1A1 соответствует сниженной активности фермента, сниженным процессам глюкуронидации, замедлению второй фазы детоксикации эстрогенов.

GSTM1(Null genotype)

Ген GSTM1 кодирует белок глутатион S-трансферазу M1, который участвует в биотрансформации и метаболизме ксенобиотиков. Он катализирует конъюгацию некоторых лекарств (препараты платины), потенциальных канцерогенов (например, катехолэстрогенов, продуктов активации ПАУ табачного дыма, пестицидов, ингаляционных токсинов) путем конъюгации с растворимым глутатионом, чтобы облегчить их клеточную экскрецию. GSTs присутствуют в печени, но также экспрессируется в желудочно-кишечном тракте, эритроидных клетках, почках и легких. Вариант Null genotype гена GSTM1 (делеция, полное выключение гена) связан с синтезом укороченных белковых продуктов и соответствует полной потере ферментативной активности. Вариант Null genotype GSTM1 связан с уменьшением способности нейтрализовывать активные продукты 1 фазы детоксикации эндогенных и экзогенных, что может приводить к риску клеточного повреждения, онкологических заболеваний, воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как атопия, астма и эмфизема. Выявленный генотип Ins/Ins варианта Null genotype гена GSTM1 соответствует нормальной функции фермента и не связан с нарушением метаболизма эстрогенов.



## GSTT1(Null genotype)

Ген GSTT1 кодирует один из ферментов системы детоксикации ксенобиотиков тета-1 глутатион S-трансферазу. Белки семейства GST катализируют конъюгацию некоторых лекарств (препараты платины), потенциальных канцерогенов (например, катехолэстрогенов, продуктов активации ПАУ табачного дыма, пестицидов, ингаляционных токсинов) путем конъюгации с растворимым глутатионом, чтобы облегчить их клеточную экскрецию и уменьшить окислительный стресс. GSTs присутствуют в печени, но также экспрессируется в желудочно-кишечном тракте, эритроидных клетках, почках и легких. Вариант Null genotype гена GSTT1 (делеция, полное выключение гена) связан с синтезом укороченных белковых продуктов и соответствует полной потере ферментативной активности. Вариант Null genotype GSTT1 связан с уменьшением способности нейтрализовывать активные продукты 1 фазы детоксикации эндогенных и экзогенных, что может приводить к риску клеточного повреждения, онкологических заболеваний, воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как атопия, астма и эмфизема. Выявленный генотип Ins/Ins варианта Null genotype гена GSTT1 соответствует нормальной функции фермента и не связан с нарушением метаболизма эстрогенов.

## CYP1A2(CYP1A2\*1F; с.-163C>A)

Ген CYP1A2 кодирует фермент - член супер семейства цитохрома P450. Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств и синтезом холестерина, стероидов и других липидов. Фермент CYP1A2 участвует в первой фазе метаболизма ксенобиотиков (алкалоидов, биогенных гетероциклических аминов, полициклических ароматических углеводов и ароматических аминов, в том числе содержащихся в жареном мясе, сигаретном дыме, лакокрасочных материалах, выхлопных газах и т.д.). CYP1A2 играет ключевую роль в метаболизме I фазы детоксикации эстрогенов и преимущественно катализирует гидроксилирование до 2-гидроксиэстрогенов(2-ОН-Е1), (2-ОН-Е2), но также участвует в производстве 4-гидроксиэстрогенов (4-ОН-Е1), (4-ОН-Е2), являющихся наиболее активной формой катехолэстрогенов. Вариант с.-163C>A связан с повышенной активностью гена CYP1A2 (увеличивает активность фермента в 2-3 раза), что может приводить к усилению активности I фазы детоксикации, снижению концентрации эстрогенов и повышению концентрации катехолэстрогенов и их метаболитов. Выявленный генотип A/A варианта с.-163C>A гена CYP1A2 связан с повышенной активностью гена CYP1A2 (увеличивает активность фермента в 2-3 раза), с повышенным образованием 2-гидроксиэстрогенов(2-ОН-Е1), (2-ОН-Е2) и 4-гидроксиэстрогенов (4-ОН-Е1), (4-ОН-Е2).



CYP1B1(CYP1B1\*3;  
p.Leu432Val)

c.1294C>G;

Ген CYP1B1 кодирует фермент - член суперсемейства цитохрома P450. Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств и синтезом холестерина, стероидов и других липидов. Фермент CYP1B1 участвует в первой фазе метаболизма ксенобиотиков (алкалоидов, биогенных гетероциклических аминов, полициклических ароматических углеводородов и ароматических аминов, в том числе содержащихся в жареном мясе, сигаретном дыме, лакокрасочных материалах, выхлопных газах и т.д.). CYP1B1 играет ключевую роль в метаболизме I фазы детоксикации эстрогенов и катализирует гидроксилирование до 4-гидроксиэстрогенов (4-ОН-Е1), (4-ОН-Е2), являющихся наиболее активной формой катехолэстрогенов. Вариант c.1294C>G связан с повышением активности гена, что может быть связано с изменением профиля его физиологического эффекта в тканях-мишенях, повышению образования 4-гидроксиэстрогенов, усилению образования биоактивированных канцерогенных метаболитов. Выявленный генотип G/G варианта c.1294C>G гена CYP1B1 связан с повышением активности фермента, повышением образования 4-гидроксиэстрогенов (4-ОН-Е1), (4-ОН-Е2).

CYP1A1(CYP1A1\*2A;  
Polymorphism; c.3798T>C)

MspI

Ген CYP1A1 кодирует фермент - член супер семейства цитохрома P450. Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств и синтезом холестерина, стероидов и других липидов. Фермент CYP1A1 участвует в первой фазе метаболизма ксенобиотиков (алкалоидов, биогенных гетероциклических аминов, полициклических ароматических углеводородов и ароматических аминов, в том числе содержащихся в жареном мясе, сигаретном дыме, лакокрасочных материалах, выхлопных газах и т.д.). CYP1A1 играет ключевую роль в метаболизме I фазы детоксикации эстрогенов и катализирует гидроксилирование до катехолэстрогенов (2-гидроксиэстрогенов(2-ОН-Е1), (2-ОН-Е2)). Вариант c.3798T>C гена CYP1A1 ассоциирован с повышением активности фермента, что может быть связано с уменьшением концентрации циркулирующего эстрадиола и увеличением концентрации активных канцерогенных молекул (катехолэстрогенов и их производных). Выявленный генотип T/C варианта c.3798T>C гена CYP1A1 связан с повышением активности фермента, повышением образования катехолэстрогенов (2-гидроксиэстрогенов(2-ОН-Е1), (2-ОН-Е2)).

COMT(c.472G>A)

Ген COMT кодирует катехол-О-метилтрансферазу, Mg<sup>2+</sup>-зависимую метилтрансферазу, субстратами которой являются катехолы, включая катехоламины (нейротрансмиттеры: дофамин, адреналин, норадреналин). Фермент COMT играет ключевую роль в метаболизме эстрогенов, превращая активные продукты первой фазы (катехолэстрогены (2-ОН-Е, 4-ОН-Е формы)) в неактивные метокси-формы (2-ОМЕ, 4-ОМЕ - вторая фаза детоксикации). Вариант c.472G>A связан с изменением активности фермента, в результате чего снижается скорость метилирования катехол-эстрогенов (замедление второй фазы детоксикации эстрогенов). Выявленный генотип A/A варианта c.472G>A гена COMT связан со снижением ферментативной активности COMT в 3-4- раза. Вариант связан со снижением скорости метилирования катехол-эстрогенов (замедление второй фазы детоксикации эстрогенов), с повышенным риском накопления генотоксичных производных 2- и 4-эстроген-хинонов. Эти активные метаболиты могут ковалентно связываться с ДНК и препятствовать нормальной транскрипции, а также способствовать мутагенезу.



- Ген** **COMT** Катехол-О-метилтрансфераза  
**Функция гена** Ген COMT расположен на длинном плече 22 хромосомы в регионе 22q11.21, включает в себя 8 экзонов. Ген COMT кодирует фермент катехол-О-метилтрансферазу. Существует две формы этого фермента. Более длинная форма, связанная с мембраной катехол-О-метилтрансфераза, в основном производится нервными клетками мозга. Другие ткани, такие как печень, почки и кровь, производят более короткую форму фермента - растворимую катехол-О-метилтрансферазу. Эта форма помогает контролировать уровень некоторых видов гормонов. В мозге катехол-О-метилтрансфераза катализирует первую стадию деградации катехоламинов (нейромедиаторов - дофамина, адреналина, норадреналина) путем переноса метильной группы с S-аденозилметионина на гидроксильную группу катехоламинов. Катехол-О-метилтрансфераза особенно важна в префронтальной коре головного мозга, которая организует и координирует информацию из других частей мозга. Этот участок играет важную роль в планировании, ингибировании некоторых видов поведения, абстрактном мышлении, эмоциях и краткосрочной памяти. Для нормального функционирования префронтальной коры необходимы нейротрансмиттеры. COMT помогает поддерживать их количество на необходимом уровне.
- Ген** **CYP1A1** Цитохром P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 1  
**Функция гена** Ген CYP1A1 кодирует фермент арилуглеводородкарбоксилазу (цитохром P450 1A1), локализован он на длинном плече 15 хромосомы в регионе 15q24.1. Ген состоит из 7 экзонов и кодирует белок из 515 аминокислот. Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств и синтезом холестерина. Также фермент участвует в метаболизме эстрогенов, осуществляя активацию эстрадиола. Экспрессия гена индуцируется некоторыми полициклическими ароматическими углеводородами (ПАУ), некоторые из которых обнаруживаются в сигаретном дыме. Фермент CYP1A1 способен метаболизировать некоторые ПАУ в канцерогенные промежуточные продукты.
- Ген** **CYP1A2** Цитохром P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 2  
**Функция гена** Ген CYP1A2 кодирует белок - член суперсемейства цитохрома P450 (монооксигеназы, катализируют множество реакций; участвуют в метаболизме лекарств и холестерина, стероидов и других липидов). Белок, кодируемый этим геном, локализуется в эндоплазматическом ретикулуме, и его экспрессия индуцируется некоторыми полициклическими ароматическими углеводородами (ПАУ), некоторые из которых обнаружены в сигаретном дыме. Белок способен метаболизировать некоторые ПАУ в канцерогенных интермедиатах. Другие ксенобиотические субстраты для этого фермента включают кофеин, афлатоксин B1 и ацетаминофен. Субстраты: Кофеин; Афлатоксин B1, Теофиллин, Клозапин, Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), содержащиеся в сигаретном дыме.
- Ген** **CYP1B1** Цитохром P450, семейство I, подсемейство B, полипептид I  
**Функция гена** Ген CYP1B1 кодирует член суперсемейства цитохрома P450 ферментов. Белки цитохрома P450 представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств и синтезом холестерина, стероидов и других липидов. Фермент, кодируемый геном CYP1B, локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и метаболизирует проканцерогены, такие как полициклические ароматические углеводороды и 17-бета-эстрадиол. Мутации в этом гене связаны с первичной врожденной глаукомой.
- Ген** **GSTM1** Глутатион-S-трансфераза мю 1  
**Функция гена** Ген GSTM1 на коротком плече 1 хромосомы 1 в регионе 1p13.3. Ген GSTM1 включает в себя 8 экзонов, кодирует белок белок глутатион S-трансферазу мю 1, состоящий из 218 аминокислот. В настоящее время существует восемь форм цитоплазматических глутатион S-трансфераз: альфа, каппа, мю, омега, пи, сигма, тета и дзета. Ферменты класса мю участвуют в детоксикации электрофильных соединений, в том числе канцерогенов, лекарственных препаратов, токсинов окружающей среды и продуктов окислительного стресса, в сопряжении с глутатионом. Генетическая вариабельность генов глутатион S-трансфераз может обуславливать восприимчивость организма к канцерогенам и токсинам, а также влиять на токсичность и эффективность применения некоторых лекарств. Null-мутации (полное выключение гена) генов класса мю связаны с увеличением числа раковых заболеваний, вероятно, из-за повышенной восприимчивости к токсинам и канцерогенам. Также данная мутация может приводить к увеличению риска развития атопических заболеваний.



**Ген** **GSTT1** Глутатион-S-трансфераза тета 1

**Функция гена**

Ген GSTT1 расположен на длинном плече 22 хромосомы в регионе 22q11.23. Ген состоит из 6 экзонов, за счет альтернативного сплайсинга возможно образование несколько изоформ фермента. Ген GSTT1 относится к суперсемейству глутатион-S-трансфераз и кодирует один из ферментов системы детоксикации ксенобиотиков тета-1 глутатион S-трансферазу. Этот фермент содержится в эритроцитах и участвует в процессах утилизации ксенобиотиков (лекарств, токсинов, продуктов оксидативного стресса при воздействии УФ-лучей, тяжелых металлов). Семейство глутатион S-трансферазы (GST) участвует не только в реакциях биотрансформации ксенобиотиков, но и широкого ряда эндогенных субстратов, играющих важную роль в регуляции бронхоспазма и воспалительной реакции (серотонин, дофамин, лейкотриен E4, простагландин E). В случае делеции гена (Null genotype) соответствующий фермент не продуцируется, вследствие чего чувствительность организма к воздействию токсинов и канцерогенов повышена.

**Ген** **UGT1A1** Полипептид 1A семейства УДФ-глюкуронилтрансферазы 1

**Функция гена**

Ген UGT1A1 кодирует уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазу, фермент процесса глюкуронизации, который превращает небольшие липофильные молекулы, такие как стероиды, билирубины, гормоны и лекарственные препараты, в водорастворимую форму, пригодную для экскреции. Данный фермент является основным в метаболизме билирубина. Мутации в гене UGT1A1 обуславливают развитие наследственных неконъюгированных гипербилирубинемий, которые включают в себя: синдром Жильбера, синдром Криглера-Найяра I и II типов.

Дата:

Врач-генетик :

Подпись: