



Результат исследования

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



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

Исследование **Анализ полиморфизмов в генах, кодирующих ферменты метаболизма стероидных гормонов MALE**

Фенотип **Нарушение метаболизма половых гормонов**

Результат:

Ген	Название гена	Вариант	Генотип	Риск
AR	Андрогеновый рецептор	(CAG)n repeat	N	Среднепопуляционный
COMT	Катехол-О-метилтрансфераза	c.472G>A	A/A	Повышенный
CYP19A1	Ароматаза; Цитохром P450, семейство 19, подсемейство A, полипептид I;	g.51302775G>A; c.- 39+35720C>T	G/G	Среднепопуляционный
SHBG	Глобулин, связывающий половые гормоны	(TAAAA)n repeat	L/L	Повышенный
SRD5A2	Стероид-5-альфаредуктаза, альфа-2-полипептид	g.31580636G>C; c.265C>G	G/G	Среднепопуляционный

Расшифровка рисков:

риск «Протективный» — OR 0–1; риск «Среднепопуляционный» — OR 1; риск «Повышенный» — OR 1–3; риск «Высокий» — OR 3–5.



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 (22; N = 19-22) связано с нормальной чувствительностью рецепторов к андрогенам.

COMT(c.472G>A)

Ген COMT кодирует белок катехол-О-метилтрансферазу — цитозольный фермент, катализирующий реакцию дезактивации катехоламинов (дофамина, адреналина, норадреналина) и катехолэстрогенов (2-ОН-Е2/Е1, 4-ОН-Е2/Е1) путем передачи метильной группы от коэнзима 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-ОН-Е2/Е1, 4-ОН-Е2/Е1), которые способны связываться с рецепторами эстрогенов и активировать их. Кроме того, гидрокси-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-ОН-Е2/Е1, 4-ОН-Е2/Е1). Повышен риск развития эстроген-зависимых нарушений, связанных с избытком эстрогенов.

CYP19A1(g.51302775G>A;
39+35720C>T)

с.- 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/G варианта NC_000015.10:g.51302775G>A гена CYP19A1 связан с нормальной активностью фермента ароматазы.

SHBG((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 (ДГТ) > 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 (9/10; L/L) связан со сниженной активностью гена и повышенной биодоступностью стероидных гормонов.



SRD5A2(g.31580636G>C; c.265C>G)

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 α -дигидропрогестерон (DHP), участвует в образовании нейростероидов аллопрегнанолона (метаболит прогестерона) и тетрагидродеоксикортикостерона, проявляющих активность через ГАМК-А рецептор в мозге. Фермент SRD5 α производится во многих тканях мужчин и женщин, особенно в репродуктивном тракте, в коже (в том числе в волосяных 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.

Ген **AR** Андрогеновый рецептор
Функция гена Андрогеновый рецептор (также известный как рецептор дигидротестостерона) является ядерным гормональным рецептором класса NR3C, который включает в себя также рецепторы к минералокортикоидам, прогестерону и глюкокортикоидам. Андрогеновый рецептор экспрессируется в костном мозге, молочных железах, предстательной железе, семенниках и мышечной ткани, где он существует в виде димеров, связанных с белками Hsp90 и HMGb, которые влияют на взаимодействие рецептора с лигандами. Активированный рецептор связывается с геномными элементами ответа, а именно с инвертированной палиндромной последовательностью, регулируя, таким образом, транскрипцию ряда генов. Другой путь влияния на экспрессию - взаимодействие андрогенового рецептора с факторами транскрипции, в том числе AP-1, NF- κ B и STAT. Андрогеновый рецептор регулирует работу инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и генов, ответственных за развитие первичных и вторичных мужских половых признаков, поддержание половой функции и агрессивное поведение.

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 **CYP19A1** Ароматаза; Цитохром P450, семейство 19, подсемейство A, полипептид I;
Функция гена Ген CYP19A1 кодирует фермент, относящийся к суперсемейству цитохромов P450, которые представляют собой монооксигеназы, катализирующие многие реакции, в том числе, связанные с метаболизмом лекарственных средств и синтезом холестерина, стероидных гормонов и других липидов. Белок CYP19A1 локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и катализирует последние стадии биосинтеза эстрогенов. Мутации в этом гене могут приводить к увеличению или уменьшению активности ароматазы, что влияет на функции эстрогенов и как половых гормонов, и как регуляторов роста и дифференцировки клеток. С функционированием данного гена связаны такие сигнальные пути, как комплексный сигнальный путь рака молочной железы и стероидогенеза в яичниках.



CHROMOLAB

Научно-лабораторный комплекс

Ген **SHBG** Глобулин, связывающий половые гормоны
Функция гена Ген SHBG кодирует гликопротеин, который специфически связывает половые гормоны (тестостерон, эстрадиол, прогестерон и др.), снижая их биологическую активность. Глобулин состоит из двух идентичных субъединиц и содержит один участок связывания стероидных гормонов. Его выработка осуществляется преимущественно клетками печени и выделение зависит от многих факторов. Стероидсвязывающий белок участвует в транспортировке половых гормонов в плазме крови и его концентрация является фактором активности половых гормонов. Также глобулин защищает тестостерон и эстрадиол от метаболической инактивации, выполняя депонирующую функцию, специфичен для 5-альфа-дигидротестостерона, тестостерона и 17-бета-эстрадиола.

Ген **SRD5A2** Стероид-5-альфаредуктаза, альфа-2-полипептид
Функция гена Ген SRD5A2, расположенный в локусе 2p23, кодирует белок стероид-5-альфаредуктазу II типа - ключевой фермент метаболизма тестостерона. Этот фермент относится к никотинамидадениндинуклеотидгидрогенфосфат (НАДФН)-зависимым ферментам и преобразует тестостерон в дигидротестостерон ((DHT; ДГТ), который в 10 раз активнее своего предшественника. SRD5A2 представлен в тканях предстательной железы, семенных пузырьках, коже. Данный фермент необходим для поддержания активности, функционирования и роста предстательной железы, нормального сперматогенеза.

Дата:

Врач-генетик :

Подпись: