



## Результат исследования

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



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

Исследование **Исследование полиморфизмов генов 2й фазы детоксикации ксенобиотиков**

Фенотип **Эффективность детоксикации ксенобиотиков**

### Результат:

Ген	Наименование гена	Вариант	Генотип	Биологическая функция
COMT	Катехол-О-метилтрансфераза	c.472G>A	A/A	↓↓↓ 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
GSTP1	Глутатион-S-трансфераза пи 1	c.313A>G; p.Ile105Val	Ile/Val	↓ Пониженная активность фермента
SULT1A1	Сульфотрансфераза A1	SULT1A1*2; c.638G>A; p.Arg213His	*1/*1	 Нормальная активность фермента
NAT2	N-ацетилтрансфераза 2 (ариламин ацетилтрансфераза) N-	NAT2*5D; c.341T>C; p.Ile114Thr	*4/*5D	↓ Пониженная активность фермента
NAT2	N-ацетилтрансфераза 2 (ариламин ацетилтрансфераза) N-	NAT2*6B; c.590G>A; p.Arg197Gln	*4/*6B	↓ Пониженная активность фермента
NAT2	N-ацетилтрансфераза 2 (ариламин ацетилтрансфераза) N-	NAT2*7A; c.857G>A; p.Gly286Glu	*4/*4	 Нормальная активность фермента
NAT2	N-ацетилтрансфераза 2 (ариламин ацетилтрансфераза) N-	NAT2*14A; c.191G>A; p.Arg64Gln	*4/*4	 Нормальная активность фермента
UGT1A1	Полипептид семейства УДФ-глюкуронилтрансферазы 1	UGT1A1*28; g.4963_4964TA	*1/*28	↓ 6/7: Пониженная активность фермента



## Заключение

### COMT(c.472G>A)

Ген COMT кодирует фермент катехол-О-метилтрансферазу. Этот фермент - ключевой модулятор дофаминэргической и норадренергической трансмиссии, обеспечивающий альтернативный путь метаболизма дофамина с образованием метилированных форм нейромедиатора. Участвует в распаде катехоламинов, в том числе катехолэстрогенов, дофамина, адреналина, норадреналина. Присутствует диффузно во всех тканях. Путем метилирования конъюгации подвергаются фенолы, амины, серосодержащие соединения, тиоловые яды (ртуть, свинец, мышьяк, олово и др.). Вариант c.472G>A гена COMT ассоциирован с изменением структуры фермента, со снижением его активности и с повышением уровня дофамина в межсинаптическом пространстве префронтальных отделов. Это приводит к замедленному обезвреживанию промежуточных продуктов детоксикации после фазы 1, их накоплению. Это может стать причиной токсических и канцерогенных эффектов, аллергических реакций. Выявленный генотип A/A варианта c.472G>A гена COMT связан со снижением скорости детоксикации.

### GSTM1(Null genotype)

Глутатион S-трансферазы (GSTT, GSTM, GSTP) суперсемейство белков, которые катализируют конъюгацию восстановленного глутатиона с различными электрофильными и гидрофобными соединениями – продуктами фазы 1. Ген GSTM1 кодирует белок глутатион S-трансферазу M1, который участвует в биотрансформации и метаболизме ксенобиотиков. Ген GSTM1 участвует в детоксикации токсичных метаболитов, образуемых ферментом CYP1A1 из химических веществ, в частности, при курении сигарет. Вариант Null genotype гена GSTM1 (делеция, полное выключение гена) связан с синтезом укороченных белковых продуктов без выраженной ферментативной активности. Данный процесс приводит к уменьшению способности детоксикации ксенобиотиков из внешней среды, повышению восприимчивости к токсинам и канцерогенам, и как следствие, риску повреждения клеток. Снижение активности ферментов суперсемейства глутатион-S-трансфераз само по себе является фактором риска развития различных онкологических заболеваний. При сочетании мутаций, ведущих к снижению или полному отсутствию их активности с мутациями, снижающими активность COMT и заместительной эстроген-прогестинотерапией риски еще больше возрастают. Выявленный генотип Ins/Ins варианта Null genotype гена GSTM1 не связан с уменьшением скорости утилизации ксенобиотиков.

### GSTT1(Null genotype)

Глутатион S-трансферазы (GSTT, GSTM, GSTP) суперсемейство белков, которые катализируют конъюгацию восстановленного глутатиона с различными электрофильными и гидрофобными соединениями – продуктами фазы 1. Ген суперсемейства глутатион-S-трансфераз GSTT1 кодирует один из ферментов системы детоксикации ксенобиотиков тета-1 глутатион S-трансферазу. Этот фермент содержится в эритроцитах и участвует в очищении организма от ксенобиотиков (лекарств, токсинов, продуктов оксидативного стресса при воздействии УФ-лучей, тяжелых металлов). Отвечают за детоксикацию ряда лекарственных препаратов (препараты платины) и потенциальных канцерогенов (например катехолэстрогенов, продуктов активации ПАУ табачного дыма, пестицидов, ингаляционных токсинов). Ферменты GST также важны для нейтрализации активных форм кислорода, которые вызывают окислительный стресс в клетках. Индукторы: овощи семейства крестоцветных, виноградный сок. В случае делеции гена (Null genotype) соответствующий фермент не продуцируется, вследствие чего повышается риск клеточного повреждения и, как следствие, онкологических заболеваний, воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как астма и эмфизема. Выявленный генотип Ins/Ins гена GSTT1 не связан с пониженной скоростью детоксикации.



GSTP1(c.313A>G; p.Ile105Val)

Глутатион S-трансферазы (GSTT, GSTM, GSTP) суперсемейство белков, которые катализируют конъюгацию восстановленного глутатиона с различными электрофильными и гидрофобными соединениями – продуктами фазы I. Ген GSTP1 кодирует белок из семейства глутатион-S-трансфераз (GSTs). Глутатион-S-трансферазы являются ферментами детоксикации фазы II, которые детоксифицируют широкий спектр эндогенных токсинов и токсинов окружающей среды, играют важную роль в метаболизме канцерогенов, липидов, продуктов свободнорадикального окисления, в обмене катехолэстрогенов, в детоксикации афлатоксин В. Присоединяя глутатион, GSTP1 делает эти вещества менее активными и легко выводимыми из организма. Участвует в инактивации пестицидов и гербицидов, широко используемых в сельском хозяйстве. Участвует в биосинтезе биологически активных молекул, включая лейкотриены и простагландины, а также в связывании билирубина, стероидных гормонов, обеспечивая их транспорт, в обеспечении устойчивости к продуктам перекисного окисления липидов, алкилированию белков, нуклеиновых кислот. GSTP1 активно экспрессируется в легочной ткани, где он помогает защитить клетки от ингаляционных токсинов. В клетках молочной железы GSTP1 способствует детоксикации реактивных форм эстрогена. Индукторы: овощи семейства крестоцветных, виноградный сок. Вариант с.313A>G гена GSTP1 ассоциирован со снижением активности фермента и может быть связан с повышенным риском развития астмы и онкологических заболеваний молочной железы. При курении риск возникновения опухолевых заболеваний легких и гортани значительно увеличивается. Выявленный генотип Ile/Val варианта с.313A>G гена GSTP1 связан со снижением скорости детоксикации.

SULT1A1(SULT1A1\*2;  
p.Arg213His)

с.638G>A;

Члены подсемейства цитозольной сульфотрансферазы 1A1 катализируют сульфатную конъюгацию фенольных соединений, включая стероидные гормоны, катехоламины и фенольные препараты, а также участвуют в биоактивации проканцерогенов. Сульфотрансфераза 1A1 (SULT1A1) метаболизирует несколько фенольных субстратов, включая простые фенольные соединения (4-нитрофенол), препараты (ацетаминофен, миноксидил), эстрогены (эстрон, эстрадиол, 2-гидроксиэстрон, 2-гидроксиэстрадиол, 4-гидроксиэстрон, 4-гидроксиэстрадиол) и синтетические эстрогенные соединения (транс-4-гидроксиэтамоксифен, диэтилстилбестрол, 2-метоксиэстрадиол). SULT1A1 катализирует сульфатирование эстрогенов с образованием водорастворимых и биологически неактивных сульфатов эстрогена, снижая уровень воздействия эстрогена в тканях-мишенях, а также проводит инактивацию окисленных продуктов эстрогенов (II-я фаза метаболизма). Вариант с.638G>A ассоциирован с более низкой активностью и низкой температурной стабильностью фермента, что может приводить к снижению эффективной сульфатации субстратов и их накоплению. Выявленный генотип \*1/\*1 варианта с.638G>A гена SULT1A1 не связан с нарушением метаболизма эстрогенов.



# CHROMOLAB

## Научно-лабораторный комплекс

NAT2(NAT2*5D; c.341T>C; p.Ile114Thr)		Ген NAT2 кодирует фермент N-ацетилтрансферазу 2. Фермент осуществляет как дезактивацию (N-ацетилирование ароматических аминов), так и активацию (O-ацетилирование гетероциклических аминов) ксенобиотиков, к которым относятся многие канцерогены и некоторые лекарственные препараты. Субстратами являются антиинфекционные агенты, сердечно-сосудистые и гематологические агенты, болеутоляющие, противовоспалительные и иммуномодулирующие средства, кофеин. Вариант с.341T>C гена NAT2 ассоциирован со снижением активности ферментов фазы 2, что является причиной замедленного обезвреживания промежуточных продуктов детоксикации после фазы 1, их накоплению, что может приводит к токсическим и канцерогенным эффектам, аллергическим реакциям. У «медленных» ацетиляторов значительным оказывается N-ацетилирование «NAT2-субстратов» при помощи NAT1. Выявленный генотип *4/*5D варианта с.341T>C гена NAT2 связан с пониженной скоростью детоксикации, фенотипом промежуточного ацетилятора (intermediate acetylator).
NAT2(NAT2*6B; p.Arg197Gln)	c.590G>A;	Ген NAT2 кодирует фермент N-ацетилтрансферазу 2. Фермент осуществляет как дезактивацию (N-ацетилирование ароматических аминов), так и активацию (O-ацетилирование гетероциклических аминов) ксенобиотиков, к которым относятся многие канцерогены и некоторые лекарственные препараты. Субстратами являются антиинфекционные агенты, сердечно-сосудистые и гематологические агенты, болеутоляющие, противовоспалительные и иммуномодулирующие средства, кофеин. Вариант с.590G>A гена NAT2 ассоциирован со снижением активности ферментов фазы 2, что является причиной замедленного обезвреживания промежуточных продуктов детоксикации после фазы 1, их накоплению, что может приводит к токсическим и канцерогенным эффектам, аллергическим реакциям. У «медленных» ацетиляторов значительным оказывается N-ацетилирование «NAT2-субстратов» при помощи NAT1. Выявленный генотип *4/*6B варианта с.590G>A гена NAT2 связан с пониженной скоростью детоксикации, фенотипом промежуточного ацетилятора (intermediate acetylator).
NAT2(NAT2*7A; p.Gly286Glu)	c.857G>A;	Ген NAT2 кодирует фермент N-ацетилтрансферазу 2. Фермент осуществляет как дезактивацию (N-ацетилирование ароматических аминов), так и активацию (O-ацетилирование гетероциклических аминов) ксенобиотиков, к которым относятся многие канцерогены и некоторые лекарственные препараты. Субстратами являются антиинфекционные агенты, сердечно-сосудистые и гематологические агенты, болеутоляющие, противовоспалительные и иммуномодулирующие средства, кофеин. Вариант с.857G>A гена NAT2 ассоциирован со снижением активности ферментов фазы 2, что является причиной замедленного обезвреживания промежуточных продуктов детоксикации после фазы 1, их накоплению, что может приводит к токсическим и канцерогенным эффектам, аллергическим реакциям. У «медленных» ацетиляторов значительным оказывается N-ацетилирование «NAT2-субстратов» при помощи NAT1. Выявленный генотип *4/*4 варианта с.857G>A гена NAT2 не связан с пониженной скоростью детоксикации.



# CHROMOLAB

## Научно-лабораторный комплекс

NAT2(NAT2\*14A;  
p.Arg64Gln)

c.191G>A; Ген NAT2 кодирует фермент N-ацетилтрансферазу 2. Фермент осуществляет как дезактивацию (N-ацетилирование ароматических аминов), так и активацию (O-ацетилирование гетероциклических аминов) ксенобиотиков, к которым относятся многие канцерогены и некоторые лекарственные препараты. Субстратами являются антиинфекционные агенты, сердечно-сосудистые и гематологические агенты, болеутоляющие, противовоспалительные и иммуномодулирующие средства, кофеин. Вариант c.191G>A гена NAT2 ассоциирован со снижением активности ферментов фазы 2, что является причиной замедленного обезвреживания промежуточных продуктов детоксикации после фазы 1, их накоплению, что может приводит к токсическим и канцерогенным эффектам, аллергическим реакциям. У «медленных» ацетиляторов значительным оказывается N-ацетилирование «NAT2-субстратов» при помощи NAT1. Выявленный генотип \*4/\*4 варианта c.191G>A гена NAT2 не связан с пониженной скоростью детоксикации.

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(α)пирен-транс-7,8-дигидродиол (предшественник мощного канцерогена бензо(α)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.





- 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** **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** **GSTP1** Глутатион-S-трансфераза пи 1
- Функция гена** Ген GSTP1 кодирует фермент глутатион-S-трансферазу P1, который относится к семейству ферментов, играющих важнейшую роль в процессах детоксикации. GSTP1 содержится в эритроцитах и участвует в метаболизме ксенобиотиков посредством присоединения глутатиона к субстратам.
- 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 окислительного 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** **NAT2** -ацетилтрансфераза 2 (ариламин N-ацетилтрансфераза)
- Функция гена** Ген NAT2 кодирует фермент N-ацетилтрансферазу 2 - компонент системы II фазы детоксикации. Фермент осуществляет как дезактивацию (N-ацетилирование ароматических аминов), так и активацию (O-ацетилирование гетероциклических аминов) ксенобиотиков, к которым относятся многие канцерогены и некоторые лекарственные препараты. Полиморфизмы в этом гене связаны с повышением риска развития онкологических заболеваний и лекарственной токсичности.
- Ген** **SULT1A1** Сульфотрансфераза A1
- Функция гена** SULT1A1 - ген, кодирующий соответствующий белок сульфотрансферазу A1. Ферменты семейства сульфотрансфераз катализируют сульфатную конъюгацию многих гормонов, нейротрансмиттеров, лекарств и ксенобиотических соединений. Эти цитозольные ферменты различаются между собой по распределению в тканях и специфичности субстрата. Структура генов (количество и длина экзонов) у членов семейства сходна. Ген SULT1A1 кодирует термостабильную фенолсульфотрансферазу. Заболевания, связанные с мутациями в гене SULT1A1, включают в себя нижнечелюстно-лицевой дизостоз, алопецию и колоректальный рак. Распространенность в европейской популяции аллеля SULT1A1\*2 составляет 31%.



# CHROMOLAB

Научно-лабораторный комплекс

**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: