



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, влияющих на эффективность детоксикации ксенобиотиков 1 и 2 фаз**

Результат:

Ген	Наименование гена	Вариант	Генотип	Биологическая функция	
CYP1A1	Цитохром P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 1	c.1384A>G; p.Ile462Val	A/A		Нормальная активность фермента
CYP1A2	Цитохром P450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 2	CYP1A2*1F; c.-163C>A	C/A	↑	Повышенная активность фермента
CYP2C9	Цитохром P450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 9	CYP2C9*3; c.1075A>C	*1/*3	↓	Пониженная активность фермента
COMT	Катехол-О-метилтрансфераза	c.472G>A	G/G		Нормальная активность фермента
CYP2C19	Цитохром P450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 19	CYP2C19*2; c.681G>A; p.Pro227=	*1/*1		Нормальная активность фермента
CYP2D6	CYP2D6 - Цитохром P450, семейство 2, подсемейство D, полипептид 6	CYP2D6*4; IVSDS3; c.506-1G>A; c.1846G>A	*1/*1		Нормальная активность фермента
CYP3A4	Цитохром P450, семейство 3, подсемейство A, полипептид 4	CYP3A4*1B; c.-392A>G	*1/*1B	↑	Повышенная активность фермента
EPHX1	Эпоксидгидролаза 1, микросомальная	c.337T>C; p.Tyr113His	Tyr/Tyr		Нормальная активность фермента
CAT	Каталаза	c.-330C>T	C/T	↓	Пониженная активность фермента
SOD2	Митохондриальная супероксиддисмутаза 2	c.47T>C; p.Val16Ala	Val/Val	↓↓	Пониженная активность фермента
GPX1	Глутатионпероксидаза 1	c.599C>T; p.Pro200Leu	Pro/Leu	↓	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/Ile		Нормальная активность фермента
SULT1A1	Сульфотрансфераза A1	SULT1A1*2; c.638G>A; p.Arg213His	*1/*1		Нормальная активность фермента



Ген	Наименование гена	Вариант	Генотип	Биологическая функция	
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/*4		Нормальная активность фермента
UGT1A1	Полипептид семейства УДФ-глюкуронилтрансферазы 1 1A	UGT1A1*28; g.4963_4964TA	*1/*1		6/6: Нормальная активность фермента



Заключение

CYP1A1 (с.1384A>G; p.Ile462Val)

Ген CYP1A1 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. CYP1A1 участвует в первой фазе метаболизма ксенобиотиков, алкалоидов, биогенных гетероциклических аминов, эстрогена и тестостерона. Экзогенными субстратами этих монооксигеназ являются ПАУ, ароматические амины (эти вещества содержатся в сигаретном дыме, древесном дыме, жареных продуктах, выхлопных газах, асфальте, кофе). Эндогенные субстраты – стероидные гормоны (эстроген, эстрадиол), мелатонин, полиненасыщенные жирные кислоты (ЕРА, DHA). CYP1A1 ингибируется несколькими природными полифенолами, включая зверобой, индол-3-карбинол (I3C) и ресвератрол. Продукты, содержащие I3C - брокколи и другие овощи семейства крестоцветных. Индукторы: ПАУ, диоксины. Вариант с.1384A>G гена CYP1A1 ассоциирован с увеличением экспрессии гена. Вариант может быть связан с уменьшением концентрации циркулирующего эстрадиола и увеличением концентрации активных канцерогенных молекул (производных ПАУ, катехол-эстрогенов), а также повышением риска развития онкологических и других заболеваний. Выявленный генотип А/А варианта с.1384A>G гена CYP1A1 не связан с повышенной скоростью детоксикации.

CYP1A2 (CYP1A2*1F; с.-163C>A)

Ген CYP1A2 кодирует белок - 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. Экзогенные субстраты этих монооксигеназ являются ПАУ, ароматические амины (эти вещества содержатся в сигаретном дыме, древесном дыме, жареных продуктах, выхлопных газах, асфальте, кофе), лекарственные средства (например, клозапин, теофиллин и такрин), кофеин, афлатоксин В1. Эндогенные субстраты – стероидные гормоны (эстроген, эстрадиол), мелатонин, полиненасыщенные жирные кислоты (ЕРА, DHA). CYP1A1 ингибируется несколькими природными полифенолами, включая зверобой, индол-3-карбинол (I3C) и ресвератрол. Продукты, содержащие I3C - брокколи и другие овощи семейства крестоцветных. Индукторы: ПАУ, диоксины. Вариант с.-163C>A гена CYP1A2 ассоциирован с увеличением активности фермента в присутствии таких индукторов, как сигаретный дым и потребление большого количества кофе. Вариант может быть связан с уменьшением концентрации циркулирующего эстрадиола и увеличением концентрации активных канцерогенных молекул (производных ПАУ, катехол-эстрогенов), а также повышением риска развития онкологических и других заболеваний. Выявленный генотип С/А варианта с.-163C>A гена CYP1A2 связан с повышенной скоростью детоксикации в присутствии индукторов.



CYP2C9 (CYP2C9*3; c.1075A>C)

Ген CYP2C9 кодирует белок - 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. Экзогенные субстраты: непрямые антикоагулянты, НПВП, пероральные сахароснижающие ЛС (производные сульфонилмочевины), ингибиторы ангиотензиновых рецепторов, диетические флавоноиды, ингибиторы протонной помпы, статины. Эндогенные субстраты: серотонин, различные полиненасыщенные жирные кислоты. Ингибиторы: флуконазол, фруктовые соки (клюквенный, гранатовый, ананасовый), эхинацея. Индукторы: рифампицин, соевый экстракт, гиперфорин, являющийся компонентом экстракта зверобоя. Печеночный CYP2C9 отвечает за окисление до 15-20% всех лекарств, подвергающихся метаболизму фазы I. Внепеченочные формы метаболизируют эндогенные соединения. Вариант c.1075A>C гена CYP2C9 ассоциирован со снижением активности фермента. Вариант может быть связан с повышенным риском нежелательных реакций и побочных эффектов при применении препаратов, являющихся субстратами CYP2C9. Выявленный генотип *1/*3 варианта c.1075A>C гена CYP2C9 связан с пониженной скоростью детоксикации.

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 I, их накоплению. Это может стать причиной токсических и канцерогенных эффектов, аллергических реакций. Выявленный генотип G/G варианта c.472G>A гена COMT не связан со снижением скорости детоксикации.



CYP2C19 (CYP2C19*2; c.681G>A; p.Pro227=)

CYP2C19 это один из основных ферментов, ответственных за эпоксидирование различных длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот с образованием эпоксидных продуктов, которые действуют как сигнальные агенты. CYP2C19 участвует в метаболизме большого количества клинически значимых лекарств и классов лекарств, таких как антидепрессанты, бензодиазепины, мефенитоин, ингибиторы протонной помпы (ИПП) и антиагрегантный препарат клопидогрель. А также метаболизирует канцерогены табачных продуктов. Он метаболизирует: арахидоновую кислоту до различных эпоксиэйкозатриеновых кислот (также называемых EET); линолевую кислоту в 9,10-эпокси octadecaenoic кислоты (также называемой vernolic кислоты, линолевая кислота 9: 10-оксид, или лейкотоксин) и 12,13-эпокси-octadecaenoic (также называемой soronapic кислоты, линолевая кислота 12,13-оксид, или изолейкотоксин); докозагексаеновой кислоты до различных эпоксидокозапентаеновых кислот (также называемых EDP); и эйкозапентаеновой кислоты на различные эпоксиэйкозатетраеновые кислоты (также называемые EEQ). Ингибиторы: стероидные оральные контрацептивы, флуконазол, тиклопидин, хлорамфеникол; кварцетин, берберин, кофейная кислота. Индукторы: аспирин в низких дозах. Вариант c.681G>A ассоциирован со снижением активности CYP2C19 и, следовательно, с появлением нежелательных реакций и побочных эффектов при применении препаратов, являющихся субстратами CYP2C19. Некоторые препараты (например, клопидогрель) переходят в свое активное состояние через CYP2C19. Если активность фермента снижена, то и препарат будет недостаточно активирован. Также вариант c.681G>A ассоциирован с повышением риска развития онкологических заболеваний. Выявленный генотип *1/*1 варианта c.681G>A гена CYP2C19 не связан со снижением скорости детоксикации ксенобиотиков.

CYP2D6 (CYP2D6*4; IVSDS3; c.506-1G>A; c.1846G>A)

CYP2D6 отвечает за метаболизм и выведение примерно 25% клинически используемых лекарств посредством добавления или удаления определенных функциональных групп, например, гидроксилирования, деметилирования и деалкилирования. Группы лекарственных препаратов: антиаритмические средства, опиоидные анальгетики, антигипертензивные средства, антидепрессанты, антипсихотические средства. Эндогенные субстраты: гидрокситриптамины (серотонин), нейростероиды, а также м-тирамин и п-тирамин, которые CYP2D6 метаболизирует в дофамин в головном мозге и печени. Ингибиторы: пароксетин, дифенгидрамин, гидроксихлорохин и др. Индукторы: глутетимид, рифампицин, фенитоин и др. Вариант c.1846G>A гена CYP2D6 ассоциирован со снижением активности фермента и, следовательно, с появлением нежелательных реакций и побочных эффектов при применении препаратов, являющихся субстратами CYP2D6. Выявленный генотип *1/*1 варианта c.1846G>A гена CYP2D6 не связан с пониженной скоростью детоксикации.



CYP3A4 (CYP3A4*1B; с.-392A>G)

Ген CYP3A4 кодирует одноименный фермент, который является подсемейством CYP P450 и участвуют в метаболизме примерно половины препаратов, представленных сегодня на рынке, а также других ксенобиотиков и стероидов. Субстраты: иммунодепрессанты, препараты для химиотерапии, противогрибковые средства, макролиды, трициклические антидепрессанты, СИОЗС, нейролептики, опиаты, бензодиазепины, статины, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы цГМФ-специфической ФДЭ5 и др. CYP3A4 от природы более активен у женщин, чем у мужчин. Наиболее изученной и, как полагают, наиболее значимой для клинической практики в качестве прогностического маркера скорости метаболизма лекарственных средств является вариант CYP3A4*1B гена CYP3A4, вследствие которого происходит повышение экспрессии кодируемого геном изо-фермента CYP3A4. Вариант с.-392A>G связан с повышением экспрессии (активности) гена, что связано с более быстрым метаболизмом эстрогена до катехолэстрогена 16-ОН-Е1, который является предшественником эстриола. Данная замена является фактором риска развития хронического миелолейкоза, вызванного приемом химиопрепаратов. Также у носителей аллеля *1B повышен риск развития онкологических заболеваний простаты у мужчин и молочной железы у женщин. Выявленный генотип *1/*1B варианта с.-392A>G гена CYP3A4 связан с повышением детоксикации ксенобиотиков.

EPHX1 (с.337T>C; p.Tyr113His)

Микросомальная эпоксидгидролаза EPHX1 - один из ферментов, метаболизирующих промежуточные реактивные соединения (продукты первой фазы детоксикации) в водорастворимую форму, способную конъюгировать, с последующим выведением из организма. EPHX1 обладает широкой субстратной специфичностью. Субстраты: афлатоксин В1, производные эпоксида, фенитоин. Эпоксидгидролазы присутствуют в печени, но также в других тканях: надпочечниках, легких, почках, эпителиальных клетках бронхов и верхних отделах желудочно-кишечного тракта, кишечнике. Микросомальная эпоксидгидролаза может быть индуцирована фенobarбиталом и 3-метилхолантеном. Вариант с.337T>C гена EPHX1 ассоциирован со снижением активности фермента, что приводит к накоплению промежуточных продуктов окисления ксенобиотиков и повреждению структур клетки. Вариант может быть связан с повышенным риском развития хронического бронхита, эмфиземы легких, ХОБЛ, онкологических заболеваний. Выявленный генотип Туг/Туг варианта с.337T>C гена EPHX1 не связан с пониженной скоростью детоксикации.

CAT (с.-330C>T)

Ген CAT кодирует каталазу, ключевой антиоксидантный фермент, защищающий организм от окислительного стресса. Каталаза - это гемовый фермент, который присутствует в пероксисоме почти всех аэробных клеток. Каталаза превращает перекись водорода активных форм кислорода в воду и кислород и, таким образом, смягчает токсическое действие перекиси водорода. CAT также эффективно взаимодействует с донорами водорода, такими как метанол, этанол, муравьиная кислота или фенолы с пероксидазной активностью. Окислительный стресс, как предполагается, играет роль в развитии многих хронических заболеваний или заболеваний с поздним началом, таких как диабет, астма, болезнь Альцгеймера, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и онкологические заболевания. Вариант с.-330C>T связан со снижением активности каталазы и с повышенным риском развития ИБС, сахарного диабета 2 типа, онкологических заболеваний молочной железы на фоне заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе. Также вариант с.-330C>T ассоциирован с повышенным риском алкоголизма при воздействии этанола. Выявленный генотип С/Т варианта с.-330C>T гена CAT связан со снижением скорости детоксикации.



SOD2 (c.47T>C; p.Val16Ala)

Супероксиддисмутаза (SOD) является ключевым антиоксидантным ферментом в метаболизме супероксид-анионов. Этот белок связывается с побочными продуктами супероксида и превращает их в перекись водорода и двухатомный кислород, таким образом предотвращает повреждения, вызванные свободными радикалами. Основные формы у человека - цитозольный Cu-ZnSOD1 и митохондриальный MnSOD2. Вариант c.47T>C гена SOD2 ассоциирован со снижением активности фермента. Вариант может быть связан с пониженной защитой клетки от окислительного повреждения. Выявленный генотип Val/Val варианта c.47T>C гена SOD2 связан с повышенным риском окислительного повреждения клеток.

GPX1 (c.599C>T; p.Pro200Leu)

Глутатион-пероксидаза (GPX) - фермент, который превращает перекись водорода в воду в присутствии глутатиона, а также катализирует восстановление других органических гидропероксидов, таких как перекиси липидов, тем самым, защищая клетки от окислительного повреждения. GPX1 известна как основная изоформа, локализуется в цитоплазме и в митохондриях. Его активность зависит от кофактора селен. Вариант c.599C>T гена GPX1 ассоциирован со снижением активности фермента. Вариант может быть связан со снижением скорости детоксикации эндогенных и экзогенных ксенобиотиков, таких как свинец. Выявленный генотип Pro/Leu варианта c.599C>T гена GPX1 связан с пониженной скоростью 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 I. 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 выводятся 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 c.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/Ile варианта c.313A>G гена GSTP1 не связан со снижением скорости детоксикации.



SULT1A1 (SULT1A1*2; c.638G>A; p.Arg213His)

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-гидрокситамоксифен, диэтилstilбестрол, 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 c.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 c.638G>A гена SULT1A1 не связан с нарушением метаболизма эстрогенов.

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 c.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 c.341T>C гена NAT2 связан с пониженной скоростью детоксикации, фенотипом промежуточного ацетилятора (intermediate acetylator).

NAT2 (NAT2*6B; c.590G>A; p.Arg197Gln)

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.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/*4 варианта c.590G>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/*1 варианта UGT1A1*28 гена UGT1A1 соответствует нормальной активности фермента и не связан с нарушением метаболизма эстрогенов.

Ген CAT Каталаза

Функция гена

Этот ген кодирует каталазу, ключевой антиоксидантный фермент, защищающий организм от окислительного стресса. Каталаза - это гемовый фермент, который присутствует в пероксисоме почти всех аэробных клеток. Каталаза превращает перекись водорода активных форм кислорода в воду и кислород и, таким образом, смягчает токсическое действие перекиси водорода. Окислительный стресс, как предполагается, играет роль в развитии многих хронических заболеваний или заболеваний с поздним началом, таких как диабет, астма, болезнь Альцгеймера, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и онкологические заболевания.

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 15 хромосоме (15q22-q24). 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.



CHROMOLAB

Научно-лабораторный комплекс

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 В1 и ацетаминофен. Субстраты: Кофеин; Афлатоксин В1, Теофиллин, Клозапин, Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), содержащиеся в сигаретном дыме.
Ген	CYP2C19 Цитохром P450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 19
Функция гена	CYP2C19 кодирует белок - член семейства цитохрома P450, являющийся клинически важным ферментом. CYP2C19 является ферментом 1 фазы детоксикации ксенобиотиков; метаболизирует широкий спектр препаратов, таких, как противосудорожное средство Мефенитоин; противовоспалительное средство Омепразол; ряд антидепрессантов; противомаларийный препарат Прогунил. Субстрат: Антидепрессанты (Циталопрам, Кломипрамин, Мокломебид), некоторые нейролептики, Бензодиазепины (Диазепам) и ингибиторы протонной помпы (Лансопризол, Омепразол), Клопидогрел, Мефенитоин.
Ген	CYP2C9 Цитохром P450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 9
Функция гена	Ген CYP2C9 кодирует белок - член суперсемейства цитохрома P450 (монооксигеназы, катализируют множество реакций; участвуют в метаболизме лекарств и холестерина, стероидов и других липидов). Белок находится в эндоплазматическом ретикулуме и участвует в процессинге и транспорте белков, метаболизме стероидных гормонов и жирных кислот. CYP2C9 отвечает за метаболизм Варфарина, Фентоина, Диклофенака, Ибупрофена, Толбутамида, Тербинафина; Тамоксифена и других лекарственных средств.
Ген	CYP2D6 2D6 - Цитохром P450, семейство 2, подсемейство D, полипептид 6
Функция гена	CYP2D6 кодирует белок - член семейства цитохрома P450. CYP2D6 является ферментом 1 фазы детоксикации ксенобиотиков, метаболизирует около 25% часто используемых лекарств, таких, как бета-адреноблокаторы, антиаритмические препараты, антидепрессанты, нейролептики и анальгетики. Субстрат: Опиаты (особенно Кодеин), Трициклические антидепрессанты, Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, Нейролептики, Бета-блокаторы, антиаритмический препарат Пропафенон.
Ген	CYP3A4 Цитохром P450, семейство 3, подсемейство A, полипептид 4
Функция гена	Ген CYP3A4 (цитохром P450 3A4) кодирует член суперсемейства ферментов цитохрома P450. CYP3A4 отвечает за метаболизм приблизительно 50-60% используемых сегодня клинических препаратов. Субстратами для этого фермента являются: Иммунодепрессанты (Такролимус, Циклоспорин, Сиролимус); Препараты для химиотерапии (Циклофосфамид, Эрлотиниб, Гефитиниб, Доксорубин, Этопозид, Виндезин, Иринотекан, Тамоксифен); Противогрибковые средства (Клотримазол, Кетоконазол, Итраконазол); Макролиды (Кларитромицин, Эритромицин); Трициклические антидепрессанты (Амитриптилин, Кломипрамин, Имипрамин); СИОЗС (Циталопрам, Эсциталопрам, Флуоксетин, Норфлуоксетин, Сертралин); Нейролептики (Арипипразол, Галоперидол, Рисперидон, Зипразидон); Опиаты (Алфентанил, Кодеин, Фентанил, Метадон); Бензодиазепины (Алпразолам, Клоназепам, Флунитразепам, Мидазолам, Триазолам, Пимозид); Статины (Аторвастатин, Ловастатин, Симвастатин); Блокаторы кальциевых каналов (Амлодипин, Дилтиазем, Фелодипин, Нифедипин, Верапамил); Ингибиторы цГМФ-специфической ФДЭ5 (Силденафил, Тадалафил); другие препараты (Буспирон, Венлафаксин, Амиодарон, Ивабрадина). Также является важным звеном метаболизма стероидных гормонов. Индуцируется лекарствами, такими как Карбамазепин, Фенитоин, Эfavиренц, Рифампицин, Гиперикум. У взрослых активность CYP3A4 уменьшается с возрастом. В то время как активность у женщин выше, чем у мужчин. CYP3A4 ингибируют грейпфрутовый сок и такие лекарства, как Кетоконазол, Итраконазол, Кларитромицин, Вальпроевая кислота, Ритонавир и Саквинавир.
Ген	EPHX1 Эпоксидгидролаза 1, митохондриальная
Функция гена	Эпоксидгидролаза является одним из важнейших ферментов биотрансформации, преобразующим эпоксиды из деградированных ароматических соединений в транс-дигидродиолы, способные конъюгировать и выводиться из организма. Эпоксидгидролаза принимает участие и в активации, и в детоксикации эпоксидов. Мутации в гене EPHX1 являются причиной как недостаточности, так и повышенной активности фермента.



Ген	GPX1 Глутатионпероксидаза 1
Функция гена	Белок, кодируемый геном GPX1 относится к семейству глутатионпероксидаз, члены которого катализируют восстановление глутатиона органическими гидропероксидами и перекисью водорода и тем самым защищают клетки от окислительного повреждения. Показано также, что H ₂ O ₂ необходима также для передачи сигналов, опосредуемых фактором роста, митохондриальной функции и поддержания тиолового окислительно-восстановительного баланса. Поэтому, ограничивая накопление H ₂ O ₂ , глутатионпероксидазы участвуют и в модуляции этих процессов. Энзимы семейства GPX представлены в организме повсеместно, цитозольный GPX1 в наибольшем количестве находится в эритроцитах, почках и печени.
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 класс ти 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 ти связаны с увеличением числа раковых заболеваний, вероятно, из-за повышенной восприимчивости к токсинам и канцерогенам. Также данная мутация может приводить к увеличению риска развития atopических 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 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	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	SOD2 Митохондриальная супероксиддисмутаза 2
Функция гена	Ген SOD2 (супероксиддисмутаза 2, митохондриальная) кодирует фермент - член семейства железо/марганец зависимых супероксиддисмутаз. SOD2 - гомотетрамер, способный связывать один ион марганца на одну субъединицу. Этот белок связывается с побочными продуктами окислительного фосфорилирования и превращает их в перекись водорода и двухатомный кислород. Мутации в этом гене связаны с идиопатической кардиомиопатией (IDC), преждевременным старением, спорадическими заболеваниями двигательных нейронов и риском возникновения онкологических заболеваний.



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%.

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.

Врач-генетик :

Подпись: