



## 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 оптимальный

**Фенотип** Нарушение метаболизма половых гормонов

### Результат:

Ген	Наименование гена	Вариант	Генотип	Биологическая функция
AR	Андрогеновый рецептор	(CAG)n repeat	L/L	↓↓↓ 25/25: Пониженная чувствительность рецепторов к андрогенам
SHBG	Глобулин, связывающий половые гормоны	(TAAAA)n repeat	S/S	↓↓↓ 8/8: Сниженная биодоступность стероидных гормонов
SRD5A2	Стероид-5-альфаредуктаза, альфа-2-полипептид	g.31580636G>C; c.265C>G	G/C	↓ Пониженная активность фермента
CYP17A1	Цитохром P450, семейство 17, подсемейство A, полипептид 1; 17-альфа-гидроксилаза	A2 allele; c.-34T>C/G/A	A1/A2	↑ Повышенная активность фермента
CYP19A1	Ароматаза; Цитохром P450, семейство 19, подсемейство A, полипептид I;	g.51302775G>A; c.-39+35720C>T	G/A	↓ Пониженная активность фермента
ESR1 (α)	Эстрогеновый рецептор 1 (альфа)	PvuII Polymorphism; c.453-397T>C	T/C	↑ Повышенная экспрессия рецептора
COMT	Катехол-О-метилтрансфераза	c.472G>A	G/G	Нормальная активность фермента
ESR1 (α)	Эстрогеновый рецептор 1 (альфа)	BtgI Polymorphism; c.1782G>A	G/A	↓ Сниженная чувствительность рецептора
ESR2 (β)	Эстрогеновый рецептор 2 (бета)	g.64233098C>T; c.*39G>A	C/T	↓ Пониженная экспрессия рецептора
PGR	Прогестероновый рецептор	PROGINS; g.101062681C>A; c.1486G>T	C/C	Нормальная чувствительность рецепторов к прогестерону
PPARG	Рецептор гамма, активируемый пролифератором пероксисом	c.34C>G	C/G	↓ Сниженная активность рецепторов
INS	Инсулин	VNTR	I/I	Нормальная экспрессия гена



## 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. Поскольку ген AR расположен на X хромосоме, у женщин присутствуют 2 копии гена с разным или одинаковым количеством CAG повторов. В процессе развития организма одна из двух X хромосом дезактивируется, этот процесс носит случайный характер. Выявленное число CAG повторов (25/25;  $L \geq 23$ ) может быть связано со сниженной чувствительностью к андрогенам. Снижение чувствительности рецептора к андрогенам может быть связано с проявлениями недостатка тестостерона и его производных у женщин.

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 (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 (8/8; S/S) связан с повышением активности гена, повышением синтеза белка SHBG и снижением биодоступности 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  $5\alpha$ -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/C варианта c.265C>G гена SRD5A2 связан со сниженной активностью фермента 5-альфаредуктазы.

CYP17A1(A2 allele; c.-34T>C/G/A)

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 производятся прогестины, 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 дисплазий гормонозависимых тканей (простаты, молочной железы, эндометрия). Также нарушение метаболизма стероидов может быть связано с повышенным риском развития синдрома поликистоза яичников у женщин.



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/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 ( $\alpha$ )(PvuII Polymorphism; c.453-397T>C)

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. Эстрон (E1) обладает наибольшим сродством к основному эстрогеновому рецептору ER- $\alpha$ , другие гормоны являются более слабыми агонистами. Эстрадиол в равной степени может взаимодействовать с обоими типами рецепторов ER- $\alpha$  и ER- $\beta$ . Вариант c.453-397T>C гена ESR1 связан с изменением уровня экспрессии рецептора. Выявленный генотип T/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.

COMT(c.472G>A)

Ген COMT кодирует белок катехол-О-метилтрансферазу — цитозольный фермент, катализирующий реакцию дезактивации катехоламинов (дофамина, адреналина, норадреналина) и катехолэстрогенов (2-ОН-E2/E1, 4-ОН-E2/E1) 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-E2/E1, 4-ОН-E2/E1), которые способны связываться с рецептами 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 G/G варианта c.472G>A гена COMT связан с нормальной активностью фермента.



ESR1 (α)(BtgI c.1782G>A)	Polymorphism;	Стероидные гормоны и их рецепторы влияют на клеточную пролиферацию и дифференцировку в тканях-мишенях, особенно в репродуктивной системе и молочных железах. Эстрогены также отвечают за рост и поддержание скелета, нормальное функционирование сердечно-сосудистой и нервной систем. Ген ESR1 кодирует эстрогеновый рецептор типа Альфа - лиганд-активируемый фактор транскрипции. Вариант c.1782G>A связан со снижением уровня экспрессии рецептора, следствием чего может быть снижение репродуктивной функции как у мужчин, так и женщин. Повышен риск нарушений обмена кальция, пролапса органов малого таза, остеоартрита коленей. Генотип ассоциирован с мигренью у женщин и снижением концентрации спермы у мужчин. Выявленный генотип G/A варианта c.1782G>A гена ESR1 связан со снижением чувствительности рецепторов ESR1 (Альфа).
ESR2 (β)(g.64233098C>T; c.*39G>A)		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 осуществляется 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 (Е3) обладает наибольшим сродством к эстрогеновому рецептору ER-β, другие гормоны являются более слабыми агонистами. Вариант NC_000014.9:g.64233098C>T гена ESR2 связан с изменением уровня экспрессии рецептора и изменением чувствительности рецепторов. Выявленный генотип C/T варианта NC_000014.9:g.64233098C>T гена ESR2 связан со сниженным уровнем экспрессии гена ESR2 и сниженной чувствительностью рецепторов эстрогенов типа бета, повышенным риском развития невынашивания и осложнений беременности.
PGR(PROGINS; c.1486G>T)	g.101062681C>A;	Ген PGR кодирует прогестероновый рецептор - лиганд-зависимый фактор транскрипции, имеющий 2 изоформы - RP-A и PR-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 приводит к изменению чувствительности рецептора 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.34C>G)

Ген PPARG (PPAR- $\gamma$ ) кодирует важный ядерный транскрипционный фактор, участвующий в регуляции углеводного и жирового обмена, а также стероидогенеза яичников. Активация гена PPARG увеличивает выработку ЖК из хиломикронов и ЛПОНП в жировой ткани, запускает экспрессию генов транспорта ЖК, генов фактора некроза опухоли  $\alpha$ , 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 фосфоенолпируваткарбоксикиназу. PPAR- $\gamma$  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- $\gamma$  являются нативные и окисленные НЖК, такие как: олеиновая, линоленовая, эйкозопентаеновая, докозагексаеновая и арахидоновая. Простагландины G2 и 15d-PGJ2 являются наиболее мощными природными лигандами PPAR- $\gamma$ . 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.

## INS(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 tandemных 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/I варианта VNTR гена INS не связан с нарушением метаболизма половых гормонов.

## 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- $\kappa$ 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-метилтрансферазы, 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** **CYP17A1** Цитохром P450, семейство 17, подсемейство A, полипептид 1; 17-альфа-гидроксилаза  
**Функция гена** Ген CYP17A1 кодирует фермент, относящийся к суперсемейству цитохромов P450, локализующийся в эндоплазматическом ретикулуме и имеющий как 17-альфа-гидроксилазную, так и 17-20-лиазную активность. Белок является ключевым ферментом в метаболизме стероидов, в результате которого производятся прогестины, минералокортикоиды, глюкокортикоиды, андрогены и эстрогены. Преобразует прегненолон и прогестерон в их 17-альфа-гидроксилированные продукты, дегидроэпиандростерон (DHEA) и андростендион. Мутации в этом гене связаны с изолированным дефицитом стероид-17-альфа-гидроксилазы, 17-альфа-гидроксилазной, 17,20-лиазной недостаточностью, псевдогермафродитизмом и гиперплазией коры надпочечников.
- 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.
- Ген** **ESR1** ( $\alpha$ ) Эстрогеновый рецептор 1 (альфа)  
**Функция гена** Ген ESR1 кодирует эстрогеновый рецептор - лиганд-активируемый фактор транскрипции, состоящий из нескольких доменов, важных для связывания гормонов, связывания ДНК и активации транскрипции. Белок ESR1 локализуется в ядре, где он может образовывать гомодимеры или гетеродимеры с эстрогеновым рецептором 2. Оба рецептора весьма гомологичны, особенно в доменах связывания ДНК и связывания лиганда. Различия выражены на N-концах белков, в доменах трансактивации. Оба рецептора взаимодействуют с одинаковыми участками ДНК и показывают аналогичную картину связывания лигандов. После взаимодействия с лигандом эстрогеновые рецепторы претерпевают конформационные изменения спонтанной димеризации с образованием гомо и/или гетеродимеров. Димеризованный рецептор связывается с элементом ответа в промоторных областях генов-мишеней, которые присутствуют в широком спектре тканей человеческого организма.
- Ген** **ESR2** ( $\beta$ ) Эстрогеновый рецептор 2 (бета)  
**Функция гена** Ген ESR2 кодирует член семейства рецепторов эстрогена и надсемейства факторов транскрипции ядерных рецепторов. Продукт гена содержит N-концевую ДНК-связывающую область и C-концевой лиганд-связывающий домен и локализуется в ядре, цитоплазме и митохондриях. При связывании с 17-бета-эстрадиолом или родственными лигандами кодируемый белок образует гомо- или гетеродимеры, которые взаимодействуют со специфическими последовательностями ДНК для активации транскрипции.
- Ген** **INS** Инсулин  
**Функция гена** Ген инсулина кодирует белок инсулин, регулирующий концентрацию глюкозы в крови. Он повышает восприимчивость (проницаемость) клеток для моносахаридов, аминокислот и жирных кислот. Он ускоряет гликолиз, пентоз-фосфатный цикл и синтез гликогена в печени. Дефекты в этом гене связаны с различными формами инсулинорезистентности.



- Ген** **PGR** Прогестероновый рецептор  
**Функция гена** Ген PGR кодирует ген прогестеронового рецептора - лиганд-зависимого фактора транскрипции, имеющего 2 изоформы - RPA и PRB. RPA и PRB опосредуют разный эффект прогестерона, зависящий от типа ткани: PRB требуется для нормального развития молочных желез, а RPA – для правильного развития матки и поддержания репродуктивной функции. Дефекты в этом гене связаны с резистентностью к прогестерону.
- Ген** **PPARG** Рецептор гамма, активируемый пролифератором пероксисом  
**Функция гена** Ген PPARG кодирует транскрипционный фактор гамма-рецептора, активируемый пролифераторами пероксисом (PPAR-gamma) семейства факторов транскрипции PPARs. PPAR's выступают как универсальный защитный механизм, противодействующий патогенному влиянию на сосуды стрессорных факторов окружающей и внутренней среды. PPAR's активируют транскрипцию множества генов, участвующих в адипогенезе, окислении углеводов, поглощении тканями свободных жирных кислот и других процессах углеводного, липидного обмена и энергетического гомеостаза. PPAR- $\gamma$  наиболее широко распространены в белой и бурой жировой ткани, макрофагах, эндотелии сосудов, толстой кишке селезенке, а также в скелетной и сердечной мышце, печени, мочевом пузыре. Продукт этого гена является основным фактором регуляции дифференцировки адипоцитов, а также способствует экспрессии белка, транспортирующего жирные кислоты, повышает экспрессию и активность ацетил-КоА-синтазы, фосфатидилинозитол-3-киназы, увеличивает экспрессию гена адипонектина, транспортера глюкозы, подавляет экспрессию гена лептина, ингибирует экспрессию в жировой ткани фактора некроза опухоли альфа, что сопровождается снижением риска развития инсулинорезистентности и улучшением секреции инсулина бета-клетками.
- 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: