

На основании Договора № 38/19 от 04.04.2019 г., по заявке ООО «ЮНИЛАБ-ВЛАДИВОСТОК», специалистами ГАУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи», оказаны медицинские услуги.

**2347 «Исследование генов заболеваний сердечно-сосудистой системы»
(исследование генов, приводящих к развитию инфарктов, инсультов, тромбозов и другой патологии)**

ФИО клиента:

Дата рождения:

№ Бланка заказа:

Дата взятия биоматериала: 25.05.2024 г.

Результат ДНК-анализа

Ген	Полиморфизм	Генотип	Эффект	Вероятность экспрессии гена	Риск
Плазменное звено гемостаза					
Свертывающая система крови					
протромбин (F 2)	G20210A	G/G	Норма		
V фактор (фактор Лейдена)	G1691A	G/G	Норма		
Коагуляционный фактор XIII (F13)	G163T	G/T	усиление образования фибрина с нарушенной структурой	умеренная в условиях риска	спонтанные кровотечения, нарушение процессов репарации
Коагуляционный фактор VII (F7)	G10976A	G/G	Норма		
бета фибриноген (FGB)	G-455A	G/G	Норма		
Система фибринолиза					
Ингибитор активатора плазминогена (PAI 1)	- 4G(-675)5G	4G/4G	Сниженный фибринолиз	умеренная в условиях избыточного веса и ситуациях риска	тромбозы, инсульт, ИМ
Тромбоцитарное звено гемостаза					
Тромбоцитарный рецептор фибриногена	T1565C (Le33Pro)	T/T	Норма		

Заведующая лабораторией:

Пугачева

Пугачева Н.М.



(GPIIIa)					
Интегрин альфа-2 (GPIa)	807 C-T	C/C	Норма		
Нарушение тонуса сосудов					
Альфа аддуктин (ADD)	Gly460Trp	Gly/Gly	Норма		
Рецептор 1-го типа ангиотензиногена-2 (AGTR1)	1166A-C	A/A	Норма		
Рецептор ангиотензина II 2-го типа (AGTR2)	1675G>A	<u>A/A</u>	Связывает ангиотензин II, участвует в продукции NO, регулирует синтез альдостерона	Умеренная в условиях риска	Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония
Ангиотензиноген (AGT)	T704C	<u>C/C</u>	Предшественник ангиотензина. Субстрат для ренина	умеренная в условиях риска	Артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, инфаркт миокарда
	521C>T	C/C			
Ген G-протеина бета3 (гуанин связывающий белок) (GNB3)	C825T	<u>T/T</u>	передачу информации от рецептора к внутриклеточным исполнительным системам	умеренная	Гипертрофия левого желудочка сердца, гипертония
Альдостерон синтетаза (CYP11B2)	C344T	T/T	Повышение базальной продукции альдостерона	умеренный	Гипертензия и связанные с этим гестозы, осложнения беременности
синтаза окиси азота (NOS3)	G894T	G/T	снижение активности NO-синтазы, снижение выработки оксида азота, нарушение трофики и тонуса сосудов	умеренная, риск повышается у курильщиков, при сахарном диабете II типа	атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда
	C786T	C/T			
Метаболизм гомоцистеина					
Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR)	C677T	C/T	Снижение активности фермента	умеренная, проявления полиморфизма усугубляют ситуации риска (гипергомоцистемия, гормон. нарушения, заболевания ЖКТ, вегетарианское питание, курение, чрезмерное употребление кофе, алкоголя, творога)	При уровне гомоцистеина более 10 ммоль/л увеличивается риск тромбоза, ИБС, колоректальной аденомы (при чрезмерном употреблении алкоголя), увеличивается риск венозных и артериальных тромбозов
	Glu429Ala	Glu/Glu			



Заведующая лабораторией:



Пугачева Н.Н.



Метионин-синтазы редуктаза (MTRR)	A66G	<u>G/G</u>	Нарушение восстановительного метилования, снижение активации метионин синтазы	умеренная в сочетании с неблагопр. полиморфизмо м MTHFR	тромбоз
Метионинсинтаза (MTR)	Asp919Gly	Asp/Asp	Норма		



Заведующая лабораторией:

Пугачева Н.М.

**“Знать, чтобы предвидеть; предвидеть, чтобы действовать;
действовать, чтобы предупредить.”**

Огюст Конт.

Лучший способ лечения болезни – ее предотвращение. Такая концепция полностью принята в современной медицине.

Каждая наша клетка содержит всю необходимую для развития и существования организма информацию. Хранится эта информация в полном наборе генов организма – геноме. Человек при зачатии наделяется двумя собственными цепочками ДНК – по одной от отца и матери и приобретает свой специфический геном.

Уникальность генома каждого человека

Более 99% генов людей практически одинаковы.

Несмотря на это, относительно небольшие различия в генах каждого из нас имеют очень большое значение и определяют индивидуальность человека. Феномен существования разных вариаций генов называется полиморфизмом (poly- много, morpho – форма). Например, невозможно найти двух пар совершенно одинаковых глаз. Каждый человек имеет характерные только для него особенности организма: обмен веществ, усвоение пищи и медикаментов, реакцию на факторы окружающей среды, стрессы, физические нагрузки и т.д. Полиморфизмы генов определяют не только нашу внешность, но и здоровье в целом. Некоторые из этих полиморфизмов встречаются довольно часто, некоторые – очень редко. Наличие полиморфизма в генах может нарушать структуру и изменять функции тех белков, которые они вырабатывают.

Выявление этих изменений и является одной из основных задач генетического тестирования.

Полиморфизмы обусловлены наследственными факторами, развившимися в ходе эволюции. Они приводят к тому, что организм становится более предрасположенным к развитию одних заболеваний и резистентным к возникновению других. Они не позволяют определить время появления того или иного заболевания, но по ним можно выявить индивидуальный риск подверженности заболеваниям и воздействию негативных факторов окружающей среды, особенности обмена веществ, метаболизма лекарств, поведения и т.д. Зная генетические особенности организма, можно применять оптимальную стратегию сохранения здоровья и индивидуальной профилактики развития заболеваний.

Заведующая лабораторией:

Путачева



Путачева Н.М.

Однако знание генетической предрасположенности к развитию тех или иных функциональных нарушений и заболеваний ни в коей мере не означает, что данные патологические состояния у Вас обязательно разовьются.

Причины возникновения большинства заболеваний реально зависят от сочетающихся между собой групп факторов: генетической предрасположенности человека к этому заболеванию и влияния окружающей среды.

Наше здоровье – результат взаимодействия наших генов с внешней средой

Способность генов ускорять развитие тех или иных заболеваний зависит от того, «включают» или «выключают» их факторы окружающей среды.

Анализ ДНК позволяет врачам-генетикам оценить риск возникновения заболевания до его развития, "пациент" в свою очередь может скорректировать свой образ жизни и силу воздействия внешних факторов среды на свой организм.

Заведующая лабораторией:

Пугачева



При молекулярно-генетическом тестировании
генов, ассоциированные с патологическими эффектами:

выявлены полиморфные варианты

1. гетерозиготное носительство аллеля коагуляционного фактора XIII (**F13 G163T**)
2. гомозиготное носительство аллеля ингибитора активатора плазминогена I типа (**PAI-1 -4G(-675)5G**)

Нарушение тонуса сосудов

3. гомозиготное носительство аллеля ангиотензиногена (**AGT T704C**)
4. гомозиготное носительство аллеля рецептора 2-го типа ангиотензиногена-2 (**AGTR2 1675G>A**)

5. гомозиготное носительство в аллеле G протеина бета 3 (**GNB3 C825T**)

6. гомозиготное носительство аллеля альдостерон синтазы (**CYP11B2 C344T**)

7. гетерозиготное носительство аллеля синтаза окиси азота (**NOS3 T786C**)

8. гетерозиготное носительство аллеля синтаза окиси азота (**NOS3 G894T**)

Метаболизм гомоцистеина

9. гетерозиготное носительство аллеля метилентетрагидрофолатредуктазы (**MTHFR C677T**)

10. гомозиготное носительство гена метионин-синтазы редуктазы (**MTRR A66G**)

Интерпретация

1. Полиморфизм гена **F13 163 G>T** характеризуется усилением активации фактора XIII под действием тромбина и усилением образования фибрина с нарушенной структурой, резистентного к фибринолизу. О важной роли фактора XIII свидетельствуют спонтанные кровотечения и нарушения процессов репарации. Кроме того, снижение уровня фактора XIII ассоциируется с повышением риска ТЭЛА. При этом аллельный вариант с.103T может выступать в роли протективного фактора в отношении инфаркта миокарда и венозных тромбозов. Однако данный эффект наблюдается лишь при наличии повышенного уровня фибриногена. Протективный эффект может снижаться при одновременном наличии полиморфизма PAI-1 5G/4G.

2. Ингибитор активатора плазминогена 1 (**PAI-1**) является одним из основных компонентов антисвертывающей системы крови. Основная функция ингибитора активатора плазминогена 1 – ограничить фибринолитическую активность местом расположения гемостатической пробки за счет ингибирования тканевого активатора плазминогена.

Заведующая лабораторией:

Пугачева



Пугачева Н.М.

Это выполняется за счет большего содержания его в сосудистой стенке по сравнению с тканевым активатором плазминогена. Таким образом, на месте повреждения активированные тромбоциты выделяют избыточное количество ингибитора активатора плазминогена 1, предотвращая преждевременный лизис фибрина.

Концентрация PAI-1 зависит как от внешних (уровень триглицеридов, глюкозы в крови, курение), так и внутренних (генетических) факторов. PAI является белком острой фазы. Его активность возрастает после больших операций, тяжелых травм, инфаркта миокарда. После введения в организм кортикостероидов, эндотоксина (бактериальный LPS) активность PAI нарастает. Статины вызывают снижение экспрессии гена PAI-1.

Выявлено повышенное содержание PAI-1 в тучных клетках, что подтверждает участие этого белка в патогенезе бронхиальной астмы и других IgE-опосредованных аллергических заболеваниях.

Полиморфизм в гене PAI приводит к его избыточной продукции, в результате чего возникает гиперплазминогемия, которая приводит к нарушению реологических свойств крови. Данный полиморфизм является базовым полиморфизмом для всех других мутаций. Он составляет основу метаболического синдрома, нарушений трофики соединительной ткани.

Полиморфизм -675 4G>4G.

Гомозиготное носительство аллеля 4G также сопровождается повышением риска коронарных нарушений в 1,3 раза, а риск тромбообразования возрастает примерно в 1,7 раза.

Для носителей 4G аллеля характерно снижение объема форсированного выдоха и повышение чувствительности бронхов к гистамину у пациентов с аллергией на домашнюю пыль.

У мужчин 4G/4G наблюдается повышенный риск (примерно в 5 раз) коронарного тромбоза. Данный генотип ассоциирован с развитием острого коронарного синдрома и внезапной смерти среди пациентов с патологией коронарных сосудов.

3. Ген ангиотензиногена (AGT) регулирует экспрессию ангиотензиногена, полипептида, в основном производимого печенью. Расщепление молекулы ангиотензиногена ренином приводит к образованию ангиотензиногена I, который затем превращается в ангиотензин II. Этот продукт связывается с рецептором и влияет тем самым на гомеостаз натрия и на сосудистое сопротивление, повышая артериальное давление. Считается, что данный полиморфизм преимущественно влияет на диастолическое, но не на систолическое давление. Носительство полиморфных вариантов предопределяет большую склонность к ряду заболеваний, прежде всего к артериальной гипертензии и инфаркту миокарда.

4. Ген **AGTR2** участвует в продукции NO. Активация рецептора приводит к дилатации сосудов, стимулирует миграцию клеток и апоптоз. Показан высокий уровень экспрессии рецептора в миометрии. Ангиотензин II является основным регулятором синтеза альдостерона. Полиморфизм в данном гене связывают с повышением риска ишемической болезни сердца.

5. Продукт гена **GNB3** - G-белок, который экспрессируется во всех клетках человека и вовлекается в передачу информации от рецептора к внутриклеточным исполнительным системам. Частый полиморфизм C825T связан с повышением активности сигнальных путей многих гормонов (таких как инсулин и нейротрансмиттеры). В сердечно-сосудистой системе этот полиморфизм первично влияет на реактивность сосудов и клеточный рост кардиомиоцитов. Исследования показали, что аллель 825T ассоциирована с низкой активностью ренина при артериальной гипертензии и предрасполагает к развитию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). При СД 2-го типа аллель 825T предрасполагает к конечной стадии заболеваний почек.

Наличие аллеля 825T также связывают с повышенной массой тела. В исследованиях у носителей генотипа TT вероятность повышения веса увеличилась в 2.5 раза, а вероятность развития ожирения в 5 раз. Тогда как наличие гетерозиготы C/T увеличивало риск избыточного веса и ожирения в 1.5 и в 2.2 раза, соответственно.

Полиморфизм в гене G протеин бета 3 (аллель T) нуждается в ежедневной блокировке физическими нагрузками. В противном случае развивается тенденция к дневной гипотонии и ночным подъемам систолического артериального давления. Полиморфный аллель в этом гене ассоциирован с ГЛЖ и с нарушением тонуса сосудов. Ежедневная 2-х часовая физическая нагрузка уменьшает риск развития коронарного тромбоза и улучшает самочувствие

6. Эндотелиальная NO-синтаза (eNOS). Этот фермент участвует в синтезе оксида азота эндотелием и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления, т.к. оксид азота является мощным сосудорасширяющим агентом. Возможно участие **NOS3** и в патогенезе ИБС, поскольку оксид азота угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток, а также обладает протекторным эффектом в отношении агрегации тромбоцитов и ингибирует адгезию лейкоцитов к эндотелию. Наличие аллеля C в положении 786 промотора гена NOS3 приводит к снижению его активности на 52%, а формирующийся в результате этого недостаток NOS является причиной снижения синтеза и высвобождения оксида азота и дисфункции эндотелия.

У людей с патологическим генотипом промотора гена NOS3 (CC и TC) отмечают увеличение тонуса венечных артерий, повышенную склонность к коронарному спазму и извращенной реакции венечных артерий на введение ацетилхолина, что может служить основой для развития ИБС и острого коронарного синдрома.

Одним из патогенетических механизмов, которые могут привести к артериальной гипертензии, является нарушение сосудистой регуляции артериального давления, ассоциированное со сниженным содержанием оксида азота в крови.

Оксид азота известен как сильный эндогенный агент, вызывающий расслабление гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов, повышающий проницаемость эндотелия и подавляющий прилипание (адгезию) тромбоцитов к стенке сосуда. Снижение активности оксида азота вызывает сужение просвета артерий (вазоконстрикцию), в результате которой повышается артериальное давление и увеличивается вероятность тромбозов. Оксид азота также участвует в стимуляции нейронов, в передаче нейронами импульсов, в регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта и органов дыхательной и мочеполовой систем, в формировании обонятельной памяти, синаптических связях (передаче нервного импульса) и в ангиогенезе (образовании новых кровеносных сосудов).

Эндотелиальная NOS представляет собой фермент клеток эндотелиоцитов и кардиомиоцитов, синтезирующий оксид азота. Фермент кодируется геном NOS3, который экспрессируется постоянно, но его уровень повышается при физической нагрузке, стрессе, хронической гипоксии.

7. Цитохром 11b2 (Альдостерон-синтетаза) - ключевой фермента биосинтеза альдостерона, который принимает участие в регуляции обмена натрия и сосудистого объема, и, кроме того, является стимулятором клеточной гипертрофии и фиброза в сердечно-сосудистой системе. Исследования показали, что полиморфизм CYP-344C/T в промоторной области гена сопровождается повышением базальной продукции альдостерона. Клиническими проявлениями данного полиморфизма являются: сользависимая гипертензия и раннее возникновение инфаркта миокарда. Также полиморфизм -344C/T ассоциирован с повышенным риском гипертензивных осложнений беременности, а следовательно - с риском фетоплацентарной недостаточности.

8. Ген **MTHFR** кодирует аминокислотную последовательность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), играющего ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты. MTHFR катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, который является активной формой фолиевой кислоты, необходимой для образования из гомоцистеина метионина и далее - S-аденозилметионина, за счёт которого осуществляется метилирование ДНК.

Дефицит MTHFR приводит к снижению метилирования ДНК, что приводит к активизации многих клеточных генов, в том числе - онкогенов. Кроме того, происходит избыточное накопление гомоцистеина - промежуточного продукта синтеза метионина. Так как гомоцистеин обладает способностью оказывать прямое цитотоксическое действие на эндотелий сосудов, повышает агрегацию тромбоцитов, блокирует эндотелиальную NO-синтазу, участвует в образовании атеросклеротической бляшки - он является важным фактором в развитии атеротромбозов. Накапливаясь в организме, гомоцистеин повреждает внутреннюю стенку артерий, что приводит к разрывам эндотелия. На поврежденную поверхность осаждаются холестерин и кальций, образуя атеросклеротическую бляшку, вследствие чего просвет сосуда сужается, а иногда закупоривается. У носителей генотипа Т/Т в 3 раза повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний, высокий уровень гомоцистеина (при содержании гомоцистеина в крови более 10 мкмоль/л) увеличивает вероятность тромбоза.

9. Ген **MTRR** кодирует аминокислотную последовательность фермента метионин синтазы редуктазы (MCP), играющего важную роль в синтезе белка и участвующего в большом количестве биохимических реакций, связанных с переносом метильной группы. Одной из функций MCP является обратное превращение гомоцистеина в метионин.

Полиморфизм гена MTRR связан с аминокислотной заменой в молекуле фермента MCP. В результате этой замены функциональная активность фермента снижается, что может быть причиной повышения уровня гомоцистеина в крови. Гомоцистеин - это биологически-активное вещество, продукт распада определенной аминокислоты в организме человека. Повышенный уровень этого вещества (гипергомоцистеинемия) приводит к ряду физиологических патологий, среди которых и потеря эластичности артерий (атеросклероз), что может стать причиной сердечного приступа и инсульта, тромбоза артерий (атеротромбоз) и вен (венозный тромбоз).

Заключение

• При длительной терапии антиагрегантами и антикоагулянтами имеется риск отсроченных кровотечений. Отрицательными проявлениями полиморфизма **F13** являются: носовые кровотечения и нарушение регенерации тканей после оперативных вмешательств.

• Имеется неблагоприятное сочетание генов: **PAI-1 -5G/4G** и **MTHFR C677T** это увеличивает риск тромбофилических состояний. При наличии мутаций в гене PAI-1 среднестатистический риск развития инфаркта миокарда повышается в 4,5 раза.

• Полиморфизмы в аллелях **NOS3**, **GNB** и **AGT1** увеличивают риск проявления нарушения трофики и тонуса сосудов.

• Выявленные полиморфизмы генов фолатного цикла связаны с резко повышенной потребностью в фолиевой кислоте, витаминах B6 и B12. Имеется склонность к гипергомоцистемии, что может усугубить течение тромбофилических состояний и явиться дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также дополнительным фактором риска онкологических заболеваний. **Курение усиливает влияние мутаций.**

Риск умеренный в условиях гипергомоцистемии.

Необходимо систематически контролировать:

1. уровень гомоцистеина и фолатов в крови

Заведующая лабораторией:

Пугачева



Практические рекомендации:

Терапия назначается лечащим врачом с учетом нарушений в гемостазиограмме и сопутствующей патологии.

1. Антиоксиданты курсами 1-2 раза в год.
2. Антикоагулянты, антиагреганты по результатам гемостазиограммы. При длительном приеме есть риск отсроченных кровотечений.
3. В случае повышения уровня гомоцистеина в дополнение к поступлению фолиевой кислоты с пищей, периодически курсами принимать по 400 мкг фолиевой кислоты ежедневно в комплексе с вит группы В (В1, В6, особенно - В12).
4. Богатая фолатами диета. Высокий уровень фолиевой кислоты (В9) стабилизирует измененный фермент и способствует активации альтернативных путей реметилирования. Фолиевая кислота содержится в продуктах из цельной пшеницы, свежих овощах, **особенно в свекле**, горохе, фасоли. Лучший источник фолиевой кислоты - это свежая зелень. Фолиевая кислота в достаточном количестве содержится в зеленом чае, арахисе, печени и почках, желтых и оранжевых овощах, свежих соках из овощей (например: тыквенный).
5. Экспрессию гена AGT могут регулировать нерастворимые пищевые волокна. У носителей гомозиготного полиморфизма С/С диета с повышенным содержанием таких пищевых волокон приводит к понижению артериального давления. К нерастворимым пищевым волокнам относятся ячмень, отруби пшеницы, цельнозерновой хлеб, изюм, коричневый рис, морковь, капуста, зеленая фасоль, помидоры, лук, кабачок.

Факторы риска развития выше указанных состояний:

- Ожирение
- Наличие антифосфолипидного синдрома
- венозные тромбоэмболические осложнения в анамнезе
- Курение
- Хроническая почечная недостаточность



Заведующая лабораторией:

Пукачева

Пукачева Н.М.

Примечание:

1. Данные рекомендации желательно уточнить и скорректировать после дообследования и консультаций узких специалистов!

2. Генетическое тестирование по заданному перечню мутаций/полиморфизмов проводится всего один раз. Результат исследования не меняется на протяжении всей жизни, их можно провести однократно.

Внимание! Если обнаружены «плохие» варианты полиморфизмов – это не является неизбежностью развития заболевания. Как правило, речь идет только об увеличении риска тех или иных болезней относительно среднего популяционного уровня. Если будут предприняты, соответствующие меры, направленные на снижение воздействия внешних неблагоприятных факторов, то величина этого риска будет минимальной. Важным является то, что человек должен знать не только о рисках для своего здоровья, но и о способах снижения этого риска.

Заведующая лабораторией:



Путачева Н.М.