

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: 14.08.2024 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/G	Норма		
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	5G/5G	Норма		
Тромбоцитарное звено гемостаза					
Тромбоцитарный рецептор фибриногена (GPIIb)	T1565C (Le33Pro)	T/T	Норма		
Интегрин альфа-2 (GPIa)	807 C-T	C/C	Норма		
Нарушение тонуса сосудов					
Альфа аддуктин (ADD)	Gly460Trp	Gly/Trp	Белок цитоскелета	Умеренная в условиях риска	Гипертония
Рецептор 1-го типа ангиотензиногена-2 (AGTR1)	1166A-C	A/A	Норма		
Рецептор ангиотензина II 2-го типа (AGTR2)	1675G>A	G/G	Норма		



Заведующая лабораторией:

Пучкова

Пучкова Н.М.

Ангиотензиноген (AGT)	T704C S21C>T	<u>T/C</u> C/T	Предшественник ангиотензина. Субстрат для ренина	Умеренная в условиях риска	Артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, инфаркт миокарда
Ген G-протеина бета3 (гуанин связывающий протеин) (GNB3)	C825T	<u>T/T</u>	Передачу информации от рецептора к внутриклеточным исполнительным системам	Повышенная	Гипертрофия левого желудочка сердца, гипертония
Альдостерон синтетаза (CYP11B2)	C344T	<u>T/T</u>	Повышение базальной продукции альдостерона	Умеренный	Гипертензия
1. синтаза окиси азота (NOS3)	C786T	<u>T/T</u>	Снижение активности NO-синтазы, снижение выработки оксида азота, нарушение трофики и тонуса сосудов	Повышенная, риск повышается у курильщиков, при сахарном диабете II типа	Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда
Метаболизм гомоцистеина					
Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR)	C677T	<u>T/T</u>	Снижение активности фермента	Повышенная, 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, увеличивается риск венозных и артериальных тромбозов
	Glu429Ala	Glu/Glu			
Метионин-синтазы редуктаза (MTRR)	A66G	<u>G/G</u>	Нарушение восстановительного метилирования, снижение активации метионин синтазы	Повышенная в сочетании с неблагоприят. полиморфизмом MTHFR	Атеросклероз, вентные тромбозы
Метионинсинтаза (MTR)	Asp919Gly	Asp/Asp	Норма		

Заведующая лабораторией:

Пугачева



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:

Пучаева



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.

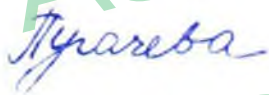
Причины возникновения большинства заболеваний реально зависят от сочетающихся между собой групп факторов: генетической предрасположенности человека к этому заболеванию и влияния окружающей среды.

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 Н.М.

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

выявлены полиморфные варианты

Нарушение тонуса сосудов

1. гетерозиготное носительство аллеля альфа-аддуктина (**ADD Gly460Trp**)
2. гетерозиготное компаунд - носительство аллеля ангиотензиногена (**AGT T704C и 521C>T**)
3. гомозиготное носительство аллеля альдостерон синтетазы (**CYP11B2 C344T**)
4. гомозиготное носительство аллеля синтаза окиси азота (**NOS3 T786C**)
5. гомозиготное носительство в аллеле G протеина бета 3 (**GNB3 C825T**)

Метаболизм гомоцистеина

6. гомозиготное носительство аллеля метилентетрагидрофолатредуктазы (**MTHFR C677T**)
7. гомозиготное носительство аллеля метионин-синтазы редуктазы (**MTRR A66G**)

Интерпретация

1. Альфа-аддуктин (**ADD**) является белком цитоскелета и вовлечен в передачу сигнала внутри клетки и взаимодействует с мембранными и скелетными белками которые отвечают за транспорт ионов через клеточную мембрану. Вариант Gly460Trp ассоциирован с более высокой чувствительностью к изменениям натриевого баланса, что предполагает связь с соле-чувствительной формой гипертензией.

2. Белковый продукт гена ангиотензиногена (**AGT**) является одним из ключевых в ренин-ангиотензиновой системе. Т-аллель данного гена ассоциирована с высоким уровнем ангиотензина I в крови и повышенным кровяным давлением. 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. Нередко у лиц, имеющих Т/Т генотип, развивается гипертрофия левого желудочка сердца.

3. 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 гипертония и раннее возникновение инфаркта миокарда.

Заведующая лабораторией:

Пугачева



4. 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 С 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.

Эндотелиальная синтаза окиси азота (**NOS3**) ответственна за синтез фермента (оксида азота), принимающего участие в вазодилатации (расширении кровеносных сосудов). Эндотелиальные клетки сосудов чувствительны к различным повреждающим факторам, таким как свободные радикалы, воспалительные белки или холестерин, а система синтеза окиси азота является наиболее вероятным звеном, повреждающимся в эндотелии. Окись азота задействована в двух важных для сердечно-сосудистой системы процессах: регуляции тонуса гладких мышц сосудов и агрегации тромбоцитов в процессе свертывания крови. При изменении по генетическим маркерам **NOS3** отмечается снижение содержания окиси азота, что может нарушать нормальную деятельность сосудов, повышать тонус сосудистой стенки, усиливать тромбообразование.

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 С825Т 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 825Т ассоциирована с низкой активностью ренина при артериальной гипертензии и предрасполагает к развитию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). При СД 2-го типа аллель 825Т 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. 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 T/T в 3 раза повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний, высокий уровень гомоцистеина (при содержании гомоцистеина в крови более 10 мкмоль/л) увеличивает вероятность тромбоза.

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

Полиморфизм гена MTRR связан с аминокислотной заменой в молекуле фермента MCR. 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).

Курение усиливает влияние мутаций.

Заключение

- 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 гипергомоцистеинемии, что может усугубить течение тромбофилических состояний и явиться дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Риск повышенный в условиях дефицита фолатов и гипергомоцистеинемии.

Практические рекомендации:

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

1. 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 B (B1, B6, особенно - B12)
2. Богатая фолатами диета. Высокий уровень фолиевой кислоты (B9) 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).

3. 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 относится ячмень, отруби пшеницы, цельнозерновой хлеб, изюм, коричневый рис, морковь, капуста, зеленая фасоль, помидоры, лук, кабачок.

4. При риске ССЗ и гипертонии: прием рыбьего жира, который оказывает тормозящее действие на образование атеросклеротических бляшек и проявляет гипотензивные свойства при умеренном повышении артериального давления.

5. В рамках режима контроля гипертонии рекомендуется регулярное потребление зерна и сухих абрикосов (4-5 порций в неделю). Рыбий жир немного снижает артериальное давление у пациентов, имеющих легкую степень гипертонии.

Факторы риска развития выше указанных состояний:

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

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:



Пугачева Н.М.

