



Заключение по результатам молекулярно-генетического исследования

ФИО:

Дата рождения:

Дата исследования:

Исследование: Предрасположенность к нарушению системы гемостаза и риску тромбообразования.

Полиморфизмы, включенные в исследование и обнаруженные генотипы

Ген	Полиморфизм	Ваш генотип	Значение
F11	rs2289252	C;C	распространенный генотип, норма
F13A1	rs5985	C;C	распространенный генотип, норма
F2	rs5896	C;T	рисковый генотип
F2	rs1799963	G;G	распространенный генотип, норма
F5	rs6025	C;C	распространенный генотип, норма
FGG	rs2066865	G;G	распространенный генотип, норма
HABP2	rs7080536	G;G	распространенный генотип, норма
ITGA2	rs1126643	C;T	рисковый генотип
ITGB3	rs5918	T;T	распространенный генотип, норма
MTHFR	rs1801133	G;A	рисковый генотип
MTR	rs1805087	A;A	распространенный генотип, норма
MTRR	rs1801394	A;G	распространенный генотип, норма
SERPINE1	rs1799762	T;T	рисковый генотип

Врач-генетик, д.м.н.
И.И. Иванов

Результаты исследования. Описание обнаруженных полиморфных вариантов.

Полиморфизмы гена F11 (Ген коагуляционного фактора XI)

Ген F11 расположен на хромосоме 4 в сегменте 4q35.2 и кодирует белок фактором XI. Этот белок играет роль в каскаде коагуляции, который образует сгустки крови в ответ на повреждение. После травмы сгустки уплотняют кровеносные сосуды, чтобы остановить кровотечение и вызвать восстановление кровеносных сосудов.

Фактор XI вырабатывается преимущественно клетками печени. Белок циркулирует в кровотоке и обычно выключается (неактивен) до тех пор, пока каскад коагуляции не будет включен (активирован) травмой, которая повреждает кровеносные сосуды. Когда фактор XI активирован, он взаимодействует с другими факторами свертывания крови, что приводит к превращению важного белка свертывания, называемого протромбин, в его активную форму, тромбин. Затем тромбин превращает белок, называемый фибриноген, в фибрин, который является материалом, образующим сгустки крови.

Заболевания, связанные с геном:

- Дефицит фактора XI. Было обнаружено, что редкие мутации в гене F11 вызывают редкое кровотечение, называемое дефицитом фактора XI.
- Предрасположенность к тромбофилии, некоторые полиморфизмы гена F11 приводят к активации фактора F11, что в свою очередь приводит к гиперкоагуляции.

Полиморфизм rs2289252

Полиморфизм rs2289295, связан с повышением свертываемости крови и некоторые его генотипы предрасполагают к риску венозного тромбоза.

Генотипы полиморфизма:	C;T	T;T	C;C
Частоты в европейской популяции,%:	32.0198	7.9724	60.0078

Обнаружен генотип: C;C

Распространенный генотип, норма. Не связан с повышением риска тромбофилии.

Полиморфизмы гена F13A1:

Ген F13A1 расположен на длинном плече X-хромосомы, в положении 28 и кодирует белок, называемый фактором свертывания крови VIII. Фактор VIII вырабатывается главным образом клетками печени. Этот белок циркулирует в крови в неактивной форме, связанной с другой молекулой, называемой фактором Виллебранда, до тех пор, пока не произойдет повреждение кровеносного сосуда. В ответ на повреждение активируется фактор VIII, который отделяется от фактора Виллебранда. Активный белок (иногда обозначаемый как фактор свертывания крови VIIIa) взаимодействует с другим фактором свертывания крови, который называется фактором IX. Это взаимодействие запускает каскад дополнительных химических реакций, которые образуют сгусток крови.

Заболевания и состояния, связанные с мутациями в гене F8:

- **Гемофилия.** Мутации в гене F8 вызывают гемофилию А, наиболее распространенную форму этого нарушения свертываемости крови. Мутации в гене F8 приводят к выработке аномальной версии фактора свертывания крови VIII или уменьшению количества этого белка. Измененный или отсутствующий белок не может эффективно участвовать в процессе свертывания крови. В результате тромбы не могут сформироваться должным образом в ответ на травму. Эти проблемы со свертыванием крови приводят к чрезмерному кровотечению, которое сложно контролировать. Некоторые мутации, такие как большая инверсия, описанная выше, почти полностью устраняют активность фактора VIII и приводят к тяжелой гемофилии. Другие мутации уменьшают, но не выключают активность белка, что приводит к легкой или умеренной гемофилии.
- **Тромбофилия F8.** Некоторые полиморфизмы гена F13A1 могут приводить к повышению активности фактора VIII и, соответственно, вызывать повышение свертываемости крови.

Полиморфизм rs5985

Несколькими исследованиями показано, что данный полиморфизм имеет протективный эффект от венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Однако данных на сегодняшний день недостаточно, чтобы включить тестирование варианта в клиническую практику. Поскольку ВТЭ представляет собой сложное расстройство, эта информация, наряду с результатами исследований по выявлению дополнительных генетических факторов, лежащих в основе ВТЭ, может иметь решающее значение для разработки тактики ведения пациентов из группы риска.

Генотипы полиморфизма:	C;C	C;A	A;A
Частоты в европейской популяции,%:	73.7408	22.8227	3.4365

Обнаружен генотип: C;C

Генотип C;C не повышает риск тромбообразования и в то же время не несет протективного эффекта против тромбозов, не ассоциирован с развитием многофакторных заболеваний и не несет дополнительных рисков для здоровья.

Полиморфизмы гена F2 (Ген коагуляционного фактора 2)

Ген F2 расположен на коротком плече хромосомы 11 в сегменте 11p11.2 и кодирует белок протромбин (также называемый фактором коагуляции II). Протромбин вырабатывается в основном клетками печени. Белок циркулирует в кровотоке в неактивной форме, пока не происходит повреждение, которое затрагивает кровеносные сосуды. В ответ на травму протромбин превращается в свою активную форму - тромбин. Затем тромбин превращает белок, называемый фибриноген, в фибрин, основной белок, из которого состоят тромбы. Также считается, что тромбин участвует в росте и делении клеток (пролиферация), восстановлении тканей и образовании новых кровеносных сосудов (ангиогенез). Протромбин (коагуляционный фактор II или F2) является одним из главных компонентов системы свертываемости крови. В ходе ферментативного расщепления протромбина образуется тромбин, что является первой стадией образования кровяных сгустков. Полиморфизмы гена F2 могут приводить как к увеличению экспрессии гена протромбина и повышению его уровня в 1,5-2 раза по сравнению с нормой, так и снижению приводящему к риску геморрагических осложнений.

Заболевания или состояния, связанные с дефектами гена F2:

- **Дефицит протромбина.** Некоторые мутации в этом гене резко снижают активность протромбина и могут привести к серьезным кровотечениям. Другие мутации сохраняют умеренную активность протромбина, обычно вызывая легкие кровотечения. Ни одна из выявленных мутаций не блокирует функцию протромбина.
- **Протромбиновая тромбофилия.** Существует группа полиморфизмов, которая вызывает большинство случаев протромбиновой тромбофилии. В частности они заменяют нуклеотид гуанин на нуклеотид аденин в положении 20210 (обозначается как G20210A или 20210G> A). Эта мутация вызывает избыточную активность гена, что приводит к выработке слишком большого количества протромбина. Обилие протромбина приводит к большему количеству тромбина и способствует избыточному образованию тромбов.

Полиморфизм rs5896

Полиморфизм rs5896, расположенный в области гена протромбина связан с наследственной тромбофилией.

Генотипы полиморфизма:	C;C	C;T	T;T
Частоты в европейской популяции,%:	85.5143	13.5156	0.9701

Обнаружен генотип: C;T

Генотип C;T ассоциирован с развитием наследственной тромбофилии, дефицита фактора II. При носительстве данного генотипа изолированно, риск развития кровотечений повышен незначительно, но необходимо провести дополнительные лабораторные тесты, особенно при планировании беременности и в течение нее. Описано влияние табачного дыма на развитие тромбофилии у носителей данного генотипа.

Полиморфизм rs1799963

Полиморфизм rs1799963 значительно (в 2-20 раз) увеличивает риск развития ишемического инсульта (или церебральной ишемии) у людей с открытым овальным окном. Данный полиморфизм описан, как высокорисковый в отношении отслойки плаценты и венозной тромбоэмболии.

Генотипы полиморфизма: G;G G;A A;A
Частоты в европейской популяции,%: 98.7550 1.2450 0.0000

Обнаружен генотип: G;G

Генотип G;G не повышает рисков тромбозов и кровотечений. Не изменяет рисков возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и других заболеваний или рисков осложнений при беременности.

Полиморфизмы гена F5 (Коагуляционный фактор 5)

Ген F5 расположен на длинном плече хромосомы 1, в положении 24.2 и кодирует белок, называемый фактор свертывания крови V. Факторы свертывания крови представляют собой группу родственных белков, которые составляют систему свертывания крови, осуществляющих ряд химических реакций, которые образуют тромбы. Белок фактора V вырабатывается преимущественно клетками печени. Белок циркулирует в кровотоке в неактивной форме, пока система свертывания не активируется повреждением кровеносных сосудов. Когда фактор свертывания крови V активирован, он взаимодействует с фактором свертывания крови X. Активные формы этих двух факторов свертывания (записываются как фактор Va и фактор Xa соответственно) образуют комплекс, который превращает важный белок свертывания, называемый протромбин, в его активную форму, тромбин. Затем тромбин превращает белок, называемый фибриноген, в фибрин, который является матрицей, образующей тромб. Фактор свертывания крови V играет и другую роль в регулировании системы свертывания посредством ее взаимодействия с активированным белком C (APC). APC обычно инактивирует фактор свертывания крови V, разрезая (расщепляя) его в определенных местах. Эта инактивация замедляет процесс свертывания и предотвращает слишком большой рост сгустков.

Заболевания и состояния, связанные с дефектами в гене F5:

- **Дефицит фактора 5.** Обнаружено, что по крайней мере 100 мутаций в гене F5 которые вызывают редкое состояние, называемое дефицитом фактора V. Эти мутации предотвращают выработку функционального фактора свертывания крови V или значительно снижают количество белка в кровотоке. Люди с такими нарушениями обычно имеют в крови менее 10 процентов от нормального количества фактора V; в некоторых случаях уровень может быть менее 1 процента. Пониженное количество функционального фактора V препятствует нормальному свертыванию крови, вызывая эпизоды аномального кровотечения, которые могут принимать жизнеугрожающий характер. Дефицит фактора V является результатом мутаций в обеих копиях гена F5 , хотя у некоторых людей с мутацией в одной копии гена имеются легкие проявления нарушений системы гемостаза.
- **Лейденовская тромбофилия.** Фактор V Лейден - это название конкретной мутации в гене F5 . Эта мутация изменяет один строительный блок белка (аминокислоту) в белке фактора V. В частности, он заменяет аминокислоту аргинин на аминокислоту глутамин в положении белка 506 (записывается как Arg506Gln или R506Q или rs6025). Поскольку положение 506 является одним из мест, где APC обычно расщепляет фактор V, мутация Лейдена замедляет скорость, с которой APC инактивирует этот фактор. В результате активированная форма фактора свертывания крови V и фактора свертывания крови VIIIa дольше сохраняются в кровотоке, что увеличивает риск развития патологического сгустка крови. Эта тенденция к образованию аномальных сгустков, которые могут блокировать кровеносные сосуды, известна как тромбофилия. Присутствие Лейденовской мутации фактора V в одной или обеих копиях гена F5 может вызвать тромбофилию; две копии мутации приводят к более высокому риску развития аномальных сгустков крови, чем одна копия мутации.
- **Псевдогомозиготная Лейденовская тромбофилия.** Некоторые люди имеют мутацию Лейдена фактора V (Arg506Gln) в одной копии гена F5 и мутацию, связанную с дефицитом фактора V, в другой копии гена в каждой клетке. Лейденовская мутация фактора V приводит к образованию аномального белка фактора свертывания V, который устойчив к инактивации APC, а другая мутация предотвращает выработку любого белка фактора свертывания крови V. Эта комбинация мутаций связана с повышенным риском аномальных сгустков крови, аналогичным риску, связанному с наличием двух копий лейденской мутации фактора V. Это редкое состояние известно как псевдогомозиготная резистентность к APC или псевдогомозиготный фактор V Лейден.
- Лейденская мутация фактора V участвует в развитии такого состояния, известного как синдром

Бадда-Киари. Это состояние характеризуется блокированием кровотока из печени, которое может быть вызвано тромбом. Люди с тромбофилией, в том числе вызванной Лейденовской мутацией фактора V, имеют повышенный риск развития синдрома Бадда-Киари. Признаки и симптомы синдрома включают боль в животе, аномально большую печень (гепатомегалия) и скопление жидкости в брюшной полости (асцит).

Полиморфизм rs6025

Полиморфизм rs6025 представляет собой полиморфизм в гене фактора 5, кодирующий изменение белка с аргинина в положении 506 на глутамин. Вариант rs6025 кодирует мутацию, известную как Лейденовская мутация, R506Q. Женщины, которые являются носителями rs6025 (T), подвергаются повышенному риску венозной тромбоэмболии и, возможно, ишемического инсульта, когда они принимают комбинированные оральные контрацептивы («КОК»). Существуют «весомые» доказательства в пользу более высокого риска венозной тромбоэмболии и тромбоза церебральной вены или церебрального синуса при сравнении гетерозигот, принимающих такие контрацептивы, с гетерозиготами, которые не принимают их.

Генотипы полиморфизма:	T;T	C;T	C;C
Частоты в европейской популяции, %:	0.0382	2.3491	97.6127

Обнаружен генотип: C;C

Генотип C;C не изменяет риск развития тромбозов и тромбофилии. Не меняет рисков возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и других заболеваний или рисков осложнений при беременности.

Полиморфизмы гена FGG:

Ген FGG содержит инструкции по созданию цепи гамма (γ) фибриногена, одной части (субъединицы) белка фибриногена. Этот белок важен для формирования тромба (коагуляции), который необходим, чтобы остановить чрезмерное кровотечение после травмы. Для образования фибриногена γ -цепь присоединяется к цепям фибриногена А-альфа ($A\alpha$) и фибриногена В-бета ($B\beta$), каждая из которых производится из продуктов разных генов. Два сборки этого комплекса, три белка объединяются, чтобы сформировать функциональный фибриноген.

Для того чтобы произошла коагуляция, другой белок, называемый тромбин, удаляет часть из субъединиц $A\alpha$ и $B\beta$ функционального белка фибриногена (кусочки называются фибринопептидами А и В). Этот процесс превращает фибриноген в фибрин, основной белок тромбов. Белки фибрина прикрепляются друг к другу, образуя устойчивую сеть, которая составляет готовый тромб.

Полиморфизм rs2066865

В нескольких исследованиях была выявлена связь этого полиморфизма с риском тромбофилии. Фактор риска тромбоза за счет нарушения структуры фибриногена, более активного образования фибрина и устойчивости тромба к фибринолизу.

Генотипы полиморфизма:	G;G	G;A	A;A
Частоты в европейской популяции, %:	75.9839	21.0612	2.9549

Обнаружен генотип: G;G

Наиболее распространенный генотип, норма. Не связан с риском тромбофилии.

Полиморфизмы гена HAVP2:

Ген HAVP2 находится на длинном плече хромосомы 10, в положении 25.3 и кодирует член семейства пептидаз S1 сериновых протеаз. Кодированный препропротеин секретируется гепатоцитами и протеолитически обрабатывается с образованием тяжелых и легких цепей, которые образуют зрелый гетеродимер. Дальнейший аутопротеолиз приводит к уменьшению количества неактивных пептидов. Эта внеклеточная протеаза связывает гиалуроновую кислоту и может играть роль в системах коагуляции и фибринолиза.

- Мутации в этом гене связаны с немедулярным раком щитовидной железы и подверженностью венозной тромбоэмболии.

Полиморфизм rs7080536

Полиморфный вариант rs7080536 первоначально был замечен в группе людей из Марбурга, Германия, аллель rs7080536 (A) и соответствующий вариант белка также известен как вариант Marburg I (MI). Ген HVAR2 в некоторых текстах может также упоминаться как FSAP (протеин или протеаза, активирующая фактор VII).

Генотипы полиморфизма:	G;G	G;A	A;A
Частоты в европейской популяции, %:	96.3790	3.5614	0.0597

Обнаружен генотип: G;G

Генотип G;G является самым распространенным в популяции, не ассоциирован с развитием многофакторных заболеваний и не несет дополнительных рисков для здоровья.

Полиморфизмы гена ITGA2:

Ген ITGA2 расположен на длинном плече хромосомы 5, в положении 11.2 кодирует альфа-субъединицу трансмембранного рецептора для коллагенов и родственных белков. Кодируемый белок образует гетеродимер с бета-субъединицей и обеспечивает адгезию тромбоцитов и других типов клеток к внеклеточному матриксу. Потеря кодируемого белка связана с нарушением свертываемости крови.

Заболевания и состояния, связанные с геном ITGA2:

- **Дефицит тромбоцитарного фактора 9.** Дефицит тромбоцитарного фактора 9 приводит к снижению свертывания крови и длительным кровотечениям.
- **Тромбофилия ITGA2.** Некоторые полиморфизмы гена ITGA2 могут приводить к повышению активности кодируемого этим геном белка и, соответственно, вызывать повышение свертываемости крови.

Полиморфизм rs1126643

Полиморфизм rs1126643 ассоциирован с пониженным количеством тромбоцитов и повышает риск тромботических осложнений, особенно у пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми проблемами.

Генотипы полиморфизма:	C;C	C;T	T;T
Частоты в европейской популяции, %:	59.4885	32.3832	8.1283

Обнаружен генотип: C;T

Генотип C;T обуславливает незначительное повышение риска тромбообразования. Некоторое повышение риска ишемических состояний - инсультов и инфарктов.

Полиморфизмы гена ITGB3:

Ген ITGB3 расположен на длинном плече хромосомы 17, в положении 21.32 и кодирует субъединицу бета3 рецепторного белка, называемого интегрин альфаIIb / бета3 ($\alpha IIb\beta 3$), который находится на поверхности тромбоцитов. Бета3 субъединица соединяется с субъединицей альфа, которая кодируется ITGA2B геном в результате чего формируется интегрин $\alpha IIb\beta 3$. По оценкам, на поверхности каждого тромбоцита присутствует от 80 000 до 100 000 копий интегрин $\alpha IIb\beta 3$. Во время образования тромба интегрин $\alpha IIb\beta 3$ связывается с фибриногеном. Присоединение интегрин $\alpha IIb\beta 3$ от соседних тромбоцитов к одному и тому же белку фибриногена помогает кластерам тромбоцитов (когезия тромбоцитов) образовывать сгусток крови.

Заболевания и состояния, связанные с геном ITGB3:

- **Тромбастения Гланцмана.** Это редкое нарушение свертываемости крови. Мутации, которые

вызывают это расстройство, происходят в обеих копиях гена в каждой клетке и ухудшают продукцию или активность субъединицы бета3, которая нарушает образование функционального интегринa $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$. Дефицит функционального интегринa $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ препятствует достаточному связыванию фибриногена или других белков, нарушая образование тромбов.

- **Тромбоцитарное кровотечение 16 типа.** У людей с этим расстройством наблюдаются признаки и симптомы, подобные тромбастении Гланцмана (описанной выше), включая частые носовые кровотечения, кровотечение из десен или красные или пурпурные пятна на коже, вызванные кровотечением под кожей (петехии), но эпизоды обычно более мягкие.
- **Остеопороз.** Лица, гомозиготные по rs5918, имели в 2 раза больший риск перелома бедра по сравнению с не носителями, причем риск касается, главным образом, женщинам в постменопаузе получающих гормонзаместительную терапию.
- **Тромбофилия ITGB3.** Некоторые полиморфизмы гена ITGB3 могут приводить к повышению активности фактора 7 и, соответственно, вызывать повышение свёртываемости крови.

Полиморфизм rs5918

Известно, что данный полиморфизм вносит вклад в патогенез развития острого коронарного синдрома. Описана четкая корреляция носительства данного полиморфизма и риском развития тромбоза коронарных артерий в возрасте младше 60 лет.

Генотипы полиморфизма:	T;T	T;C	C;C
Частоты в европейской популяции,%:	84.4998	14.3308	1.1693

Обнаружен генотип: T;T

Генотип T;T не изменяет рисков повышенного тромбообразования. Данный генотип не меняет рисков развития патологических состояний, а также осложнений при беременности у женщин.

Полиморфизмы гена MTHFR:

Ген MTHFR расположен на коротком плече хромосомы 1, в положении 1p36.22 и кодирует белок (фермент), называемый метилентетрагидрофолатредуктазой. Этот фермент играет роль в переработке аминокислот, строительных блоков белков. Метилентетрагидрофолатредуктаза важна для химической реакции с участием активной формы фолата (также называемого витамином B9). В частности, этот фермент превращает молекулу 5,10-метилентетрагидрофолата в молекулу 5-метилтетрагидрофолата. Эта реакция необходима для многоэтапного процесса, который превращает аминокислоту гомоцистеин в другую аминокислоту, метионин. Организм использует метионин для производства строительных белков и других важных соединений, участвующих в превращении гомоцистеина в метионин в присутствии кофакторов – пиридоксина (витамина B6), цианокобаламина (витамина B12) – и субстрата – фолиевой кислоты.

Заболевания и состояния, связанные с мутациями в гене MTHFR:

- **Гомоцистеинурия.** Как минимум 40 мутаций в MTHFR гене было идентифицировано у людей с гомоцистинурией, расстройством, при котором организм не может правильно обрабатывать гомоцистеин и метионин. У людей с этим заболеванием часто возникают проблемы со зрением, нарушения свертываемости крови, заболевания опорно-двигательного аппарата и когнитивные расстройства.
- **Дефекты нервной трубки.** Несколько вариаций (полиморфизмов) в гене MTHFR были связаны с повышенным риском дефектов нервной трубки, группы врожденных дефектов, которые возникают во время развития головного и спинного мозга. Анэнцефалия является одним из наиболее распространенных типов дефекта нервной трубки. У плода отсутствуют большие части мозга и отсутствуют или не полностью сформированы кости черепа. Другим дефектом нервной трубки является расщелина позвоночника.
- **Тромбофилия MTHFR.** Полиморфные варианты в гене MTHFR - наиболее изученная причина врожденной тромбофилии. Они ведут к появлению фермента с повышенной термоллабильностью и сниженной активностью, что приводит к снижению уровня фолиевой кислоты и проявляется повышением уровня гомоцистеина в крови, что в свою очередь приводит к нарушению системы гемостаза и рискам кровотечений.
- **Другие расстройства.** Полиморфизмы в гене MTHFR также были изучены как возможные факторы риска для множества комплексных состояний. К ним относятся болезни сердца, инсульт, высокое кровяное давление (гипертония), высокое кровяное давление во время беременности

(преэклампсия), офтальмологические заболевания, например глаукома, психические расстройства и некоторые виды рака.

Полиморфизм rs1801133

Полиморфизм rs1801133 обуславливает генетически детерминированный дефицит фолиевой кислоты. Полиморфизм является относительно распространенным и изучается в течение длительного времени. Распространенность данного полиморфизма значительно варьирует между этническими группами. Похоже, что он значительно чаще встречается (до 20%) у итальянцев, латиноамериканцев и азиатов, чем у европейцев и африканцев.

Генотипы полиморфизма:	G;G	G;A	A;A
Частоты в европейской популяции,%:	67.4023	27.4349	5.1628

Обнаружен генотип: G;A

Генотип G;A полиморфизма rs1801133(1 копия мутантного аллеля гена MTHFR) снижает эффективность метаболизма фолиевой кислоты до 65%. Потребности в добавках фолиевой кислоты могут варьировать в зависимости от текущего потребления фолиевой кислоты из пищи. Обычные дозы добавок колеблются от 0,8-1 мг (800-1000 мкг) в день, в то время как дозы до 2,4 мг могут быть назначены при лекарственно-индуцированном истощении питательных веществ. Поскольку предоставление фолиевой кислоты может маскировать дефицит витамина B12, рекомендуется добавление активного B12 вместе с фолатом.

Полиморфизмы гена MTR

Ген MTR расположен на длинном плече хромосомы 1 в сегменте 1q43 и кодирует фермент, называемый метионинсинтазой. Этот фермент играет роль в переработке аминокислот. В частности, метионинсинтаза катализирует химическую реакцию, которая превращает аминокислоту гомоцистеин в другую аминокислоту, называемую метионин. Организм использует метионин для производства белков и других важных соединений. Для правильной работы метионинсинтазы требуется метилкобаламин (форма витамина B12) и другой фермент, называемый метионинсинтазаредуктаза, который вырабатывается благодаря гену MTRR .

Заболевания и состояния, связанные с геном MTR:

- **Гомоцистеинурия.** У людей с гомоцистеинурией было выявлено более 20 мутаций в гене MTR. Многие из этих мутаций приводят к образованию аномально небольшой нефункциональной версии метионинсинтазы. Другие мутации изменяют отдельные аминокислоты в ферменте. Без функциональной метионинсинтазы гомоцистеин не может быть превращен в метионин. В результате гомоцистеин накапливается в кровотоке, а количество метионина уменьшается. Часть избытка гомоцистеина выводится с мочой.
- **Другие состояния.** Конкретная версия (вариант) гена MTR была связана с различными проблемами со здоровьем до рождения. Вариант заменяет один строительный блок ДНК (нуклеотид), называемый аденин, нуклеотидом гуанином в положении 2756 в гене MTR (обозначается как A2756G)(rs1805087). Этот вариант был связан с повышенным риском врожденных дефектов, которые возникают во время развития головного и спинного мозга (дефекты нервной трубки).

Полиморфизм rs1805087

Данный вариант относится к снижающим эффективность метаболизма фолиевой кислоты. У людей с этим вариантом больше холина, поступающего с пищей распределяется в направлении биосинтеза фосфатидилхолина через путь цитидиндифосфат-холина за счет синтеза бетаина, даже при увеличенном употреблении бетаина, в качестве донора метила.

Генотипы полиморфизма:	A;A	A;G	G;G
Частоты в европейской популяции,%:	80.4181	17.7574	1.8244

Обнаружен генотип: A;A

Генотип A;A полиморфизма rs1805087 - наиболее часто встречающийся полиморфный вариант, который не влияет на активность гена MTR и не изменяет активность фермента метионинсинтазы. Не меняет рисков возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и других заболеваний или рисков осложнений при беременности.

Полиморфизмы гена MTRR:

Ген MTRR расположен на коротком плече хромосомы 5 в сегменте 5p15.31 и ген кодирует фермент, называемый метионинсинтазоредуктазой. Этот фермент необходим для правильной работы другого фермента, называемого метионинсинтазой. Метионинсинтаза помогает обрабатывать аминокислоты, которые являются строительными блоками белков. В частности, он превращает аминокислоту гомоцистеин в другую аминокислоту под названием метионин. После периода включения (активного) метионинсинтаза отключается (становится неактивной). Метионинсинтазоредуктаза реактивирует метионинсинтазу, для того, чтобы фермент смог продолжать производить метионин.

Заболевания и состояния, связанные с геном MTRR:

- **MTRR гомоцистеинурия.** У людей с гомоцистеинурией выявлено не менее 20 мутаций в гене MTRR. Некоторые из этих мутаций изменяют отдельные аминокислоты в метионинсинтазоредуктазе. Другие мутации приводят к аномально маленькой, нефункциональной версии фермента. Все эти мутации препятствуют нормальному функционированию фермента. Без метионинсинтазоредуктазы метионинсинтаза не может превращать гомоцистеин в метионин. В результате гомоцистеин накапливается в кровотоке, а количество метионина уменьшается.
- **Другие расстройства.** Конкретная версия (вариант) гена MTRR может быть связана с повышенным риском различных проблем со здоровьем до рождения.

Полиморфизм rs1801394

Полиморфизм rs1801394 также известный как A66G или Ile22Met, является однонуклеотидной заменой в гене метионинсинтазы MTRR. Вариант rs1801394 приводит к тому, что синтезируемый белок имеет более низкое сродство к MTR и непосредственно связан с уровнем гомоцистеина, является фактором риска для дефектов нервной трубки в условиях более высокого гомоцистеина.

Генотипы полиморфизма:	A;A	A;G	G;G
Частоты в европейской популяции,%:	43.4887	40.4440	16.0673

Обнаружен генотип: A;G

Генотип A;G полиморфизма rs1801394 - часто встречающийся полиморфный вариант, который не влияет на активность гена, в отличие от гомозиготной формы этого полиморфизма (A;A). Он не меняет рисков возникновения сердечно-сосудистых и других заболеваний или рисков осложнений при беременности.

Полиморфизмы гена SERPINE1:

Ген SERPINE1 расположен на длинном плече хромосомы 7, в положении 22.1 и кодирует белок, называемый ингибитором активатора плазминогена 1 (PAI-1). PAI-1 участвует в нормальном свертывании крови (гемостаз). Белок PAI-1 блокирует (ингибирует) действие других белков, называемых активаторами

плазминогена. Эти белки, в том числе активатор плазминогена урокиназы (u-PA) и активатор плазминогена тканевого типа (t-PA), превращают неактивный фермент, называемый плазминоген, в его активную форму плазмин. Плазмин участвует в фибринолизе, который представляет собой процесс растворения тромбов. Ингибируя превращение плазминогена в плазмин и тем самым предотвращая фибринолиз, белок PAI-1 обеспечивает растворение сгустков только тогда, когда они больше не нужны для остановки кровотечения. В дополнение к своей роли в гемостазе, PAI-1 также считается вовлеченным в движение клеток (миграцию) и разрушение и замену (ремоделирование) тканей организма.

Заболевания и состояния, связанные с мутациями в гене.

- **Полный дефицит активатора плазминогена 1.** По крайней мере три мутации гена SERPINE1 были выявлены у людей с полным дефицитом ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), расстройством, которое вызывает аномальное кровотечение. У людей с этим расстройством кровотечение после травмы может быть чрезмерным и длиться дольше, чем обычно. У женщин с такими мутациями может развиваться обильное кровотечение, связанное с менструацией (меноррагия), и ненормальное кровотечение во время беременности и родов. Некоторые мутации в гене SERPINE1 вызывают полный дефицит белка PAI-1, или приводят к функционально неполноценному белку, который нестабилен и быстро разрушается. Отсутствие функционального белка PAI-1 позволяет активаторам плазминогена преждевременно растворять тромбы, что приводит к аномальному кровотечению.

Полиморфизм rs1799762

Полиморфизм rs1799762 представляет собой полиморфизм инсерции / делеции в промоторной области гена SERPINE1, который также известен как ингибитор активатора плазминогена типа 1 (или PAI1, или PAI-1). Данный полиморфизм связывают с повышенным риском венозного тромбоза, немного повышенным риском артериального тромбоза, а также атеросклероза и инфаркта миокарда.

Генотипы полиморфизма:	T;T	T;TG	TG;TG
Частоты в европейской популяции,%:	53.9563	35.3917	10.6520

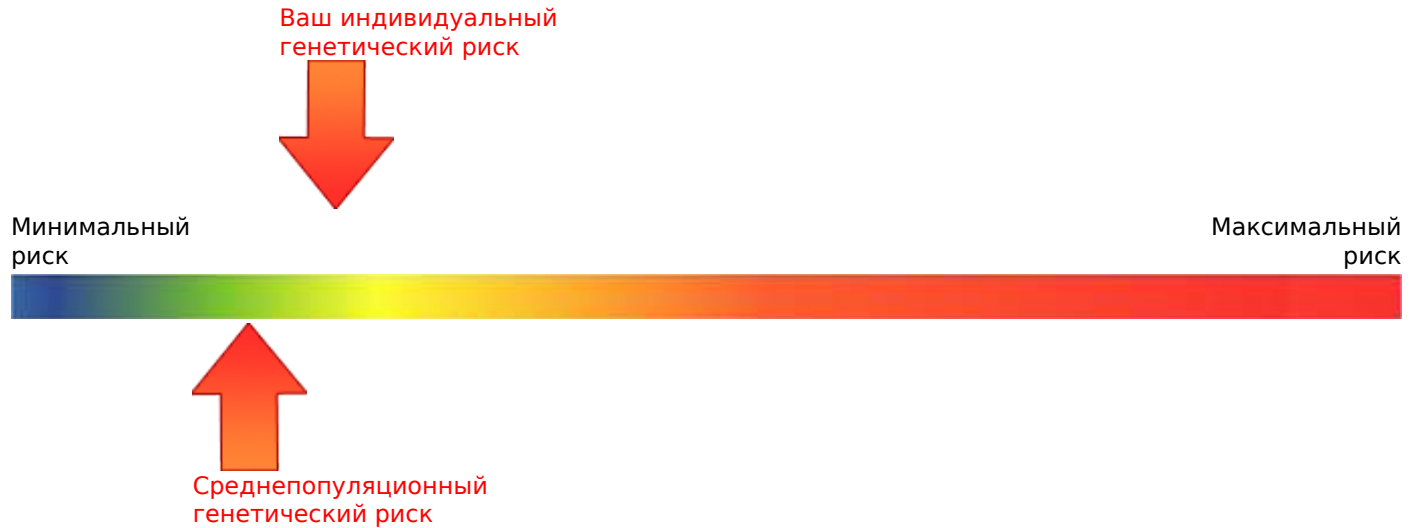
Обнаружен генотип: T;T

Полиморфизм T;T (также называемый 4G/4G) является распространенным в популяции. В то же время риск тромбозов при наличии такого генотипа выше чем при минорных генотипах T;TG и TG;TG.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По совокупности влияния исследованных генетических вариантов на систему гемостаза и риски тромбообразования, такой риск как у Вас является несколько выше общепопуляционного. Это еще не значит, что у Вас обязательно будет какое-либо заболевание, связанное с повышенной свертываемостью крови.

Процесс тромбообразования зависит от многих других генетических и не генетических факторов. Однако, Вам следует обратить на это внимание и, возможно, пройти дополнительное обследование и получить консультацию врача.



ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ

Представленный отчет состоит из нескольких частей.

Первая часть отчета представляет данные лабораторных исследований выполненных в лицензированной клинической лаборатории на одобренных для клинических тестов оборудовании и реактивов. Эти данные могут использоваться врачом независимо от остальной части отчета для оценки генетических рисков в отношении здоровья пациента.

Вторая часть отчета представляет собой обзор данных научных и клинических исследований, публикаций в научной литературе, данных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), международных баз данных, собственной базы данных лаборатории и других данных в отношении обнаруженных у Вас генетических вариантов. Эта информация постоянно отслеживается, обновляется и пополняется нашей командой врачей, научных сотрудников и биоинформатиков. Вся новейшая информация сразу попадает в нашу базу знаний и отображается в отчете.

Эти данные структурированы следующим образом:

1. Описание исследуемого полиморфизма, его локализации в геноме и его функции.
2. Генотипы полиморфизма. Это включенные в исследование генетические варианты полиморфизма, их частота в европейской популяции и связь с риском возникновения многофакторных заболеваний.
3. Описание конкретного генетического варианта для каждого полиморфизма, который был обнаружен. В описании приводятся данные о связи обнаруженного варианта с риском развития заболеваний, влияния на метаболизм и индивидуальные особенности организма, на основании имеющихся научных данных. В некоторых случаях могут содержаться рекомендации или другая информация если она признана достоверной медицинским сообществом.

Третья часть отчета содержит информацию об интегративном (теоретически вычисленном на основании данных по всем генетическим вариантам) риске для здоровья человека. Индекс риска - это условная величина, которая сравнивается с таковой в европейской популяции и показывает насколько ваши генетические риски выше или ниже среднепопуляционного риска. Для расчета среднепопуляционного риска используются частоты генотипов из базы данных GnomAD v2.1.1

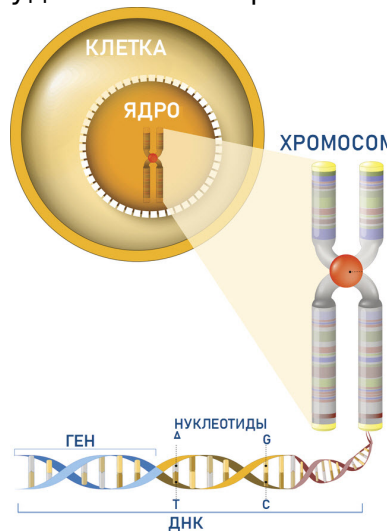
Полученные результаты помогут Вам лучше понять природу собственного организма и его потребностей. Конечно «просто знать» свои генетические особенности недостаточно, для получения пользы от этой информации. Вероятно, Вам придётся пересмотреть свои привычки и образ жизни, что-то добавить и что-то исключить.

ВНИМАНИЕ

Данное исследование ориентировано на здоровых людей и содержит информацию о возможных рисках и вероятной пользе. Непосредственные рекомендации должны быть сделаны Вашим врачом с учетом и другой информации.

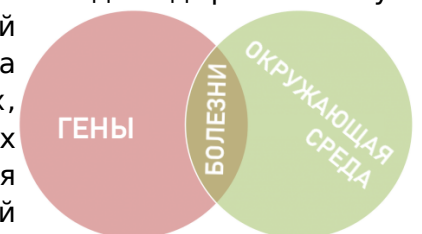
Генетический код и его влияние на здоровье человека

В спиральной структуре ДНК нашего организма содержится всего четыре вида нуклеотидов А, Т, G, С. Они располагаются в определенной последовательности и составляют цепочку размером 3,1 миллиарда нуклеотидов. Это и есть генетический код, в котором заложена вся программа функционирования организма человека. Вся цепочка ДНК поделена на функциональные фрагменты – гены, которые кодируют белки организма, регулируют активность ферментов и выполняют множество других функций. Но, гены не одинаковы у разных людей. Один и тот же ген может иметь незначительные отличия в структуре – полиморфизмы, когда один нуклеотид меняется на другой, исчезает или удваивается. При этом меняется и функция гена или его активность.



Полиморфизмы генов определяют внешние признаки - такие, как цвет волос или глаз, особенности усвоения пищи, склонность к набору веса, психические особенности, склонность к заболеваниям и многое другое. Полиморфизмы гена, отвечающий за быстрый набор массы тела и медленное похудение, был значимым для выживания человека в далекие первобытные времена, но теперь от такого влияния больше вреда. Тогда как, например гены, которые отвечают за развитие интеллекта, речи, языковых способностей сейчас намного более существенны для полноценной качественной жизни. Скажем, полиморфизмы гена, отвечающего за структуру или цвет волос, нейтрален и не особо важен, тогда как полиморфизмы гена, отвечающего за склонность к возникновению диабета крайне желательно проанализировать.

Прекрасная новость, что в наше время есть возможность разобраться, какие факторы риска находятся в вашем индивидуальном генетическом коде. Это даст важнейшую информацию для предотвращения влияния вредный наследственных или внешних факторов. Знание генетических особенностей своего организма может помочь в разработке индивидуальной программы профилактики и диагностики, а также полезно в целом для мотивации человека к здоровому образу жизни и контролю своего здоровья. И если человек будет соблюдать все предписания врача, вести определённый образ жизни, то можно снизить риск возникновения заболеваний. Кроме того, многие заболевания вызываются определёнными факторами, которые можно исключить, либо ограничить в повседневной жизни. Так, например человек, который не пьёт молоко, никогда не почувствует симптомов непереносимости лактозы, даже когда его генетический код содержит такую особенность. В то же время следует знать, что генетический фактор не является определяющим для большинства заболеваний. И хотя для некоторых заболеваний, таких, например, как рак молочной железы наличие определенных генетических вариантов связано с вероятностью развития заболевания в 80% случаев для большинства заболеваний значение генетического фактора не превышает 10 - 15%. Для таких заболеваний большее значение имеет образ жизни, питание, факторы окружающей среды. Во многих случаях значимые риски связаны с хроническими инфекциями. Таким образом данные генетического обследования не являются самостоятельными факторами и их значение для каждого конкретного человека определяется врачом на основании совокупности всех клинических данных.



Узнайте больше о своем здоровье, проконсультируйтесь с врачом, примите меры. Это поможет сохранить здоровье и хорошее самочувствие на долгие годы.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза организма — это целый комплекс веществ, который обеспечивает своевременное свертывание крови при повреждении тканей и сосудов. Система гемостаза является одной из основных жизнеобеспечивающих систем, которая предназначена для сохранения жидкого состояния циркулирующей крови и противодействия ее потери посредством механизма свертывания. Это двуединство функций предопределяет сложность и многоступенчатость не только процесса свертывания крови, но и механизмов, его ограничивающих. Основными компонентами системы гемостаза являются свертывающая, противосвертывающая и фибринолитическая системы.

Традиционно для простоты восприятия в процессе свертывания крови выделяют сосудисто-тромбоцитарное и плазменно-коагуляционное звенья, которые неразрывно связаны между собой. Повреждение сосудистой стенки приводит к адгезии и агрегации тромбоцитов с образованием первичного сгустка (первичный, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз), на основе которого формируется тромбоцитарно-фибриновая пробка, способная противостоять кровяному давлению, реализуя, таким образом, окончательный (вторичный) гемостаз.

При нарушении свертывания кровь долго не останавливается или проникает крови через неповрежденные сосуды. Основные проявления нарушения свертывания — повышенная кровопотеря при травмах и операциях, длительное время остановки кровотечения, геморрагические инсульты (кровоизлияние в органы и ткани). Важным компонентом этой системы является так же способность противостоять чрезмерному свертыванию крови, которое может приводить к закупориванию сосудов и нарушению кровоснабжения органов.

Основные проявления нарушения противосвертывающей функции — образование кровяных сгустков в ненужных местах или в избыточном количестве и слишком медленное последующее растворение этих сгустков. Результат этого — инфаркты и ишемические (связанные с недостатком кровоснабжения) инсульты различных органов, а также проблемы во время беременности в виде кровотечений, невынашивания беременности и осложнений в раннем послеродовом периоде.

Наследственные причины образования тромбов связаны с генетической предрасположенностью к образованию сгустков. Люди с наследственными нарушениями склонны к развитию тромбов до 45 лет. Для этих людей, сгустки крови могут возникать без весомой причины, у них, вероятно, может возникать более одного клинически значимого тромба в течении жизни. Генетический анализ может предсказать риск возникновения осложнений, связанных с нарушением свертывающей и противосвертывающей системы.

Результаты генетического тестирования могут помочь в выборе дальнейшего обследования - назначения лабораторных и функциональных тестов и тактики ведения пациента для предотвращения возможных негативных реакций организма на различные виды вмешательств. Это может быть полезно перед крупными операциями, при планировании беременности, а так же тем пациентам, в чьей истории или у ближайших родственников были инсульты, инфаркты, тромбозы сосудов или проблемы с остановкой кровотечения.

Патологическое тромбообразование, чаще вызывается сочетанием генетических и средовых факторов. При наличии генетических маркеров тромбофилии и суммарном генетическом риске выше среднепопуляционного уровня, наличие средовых факторов риска имеет большее значение. Генетические факторы риска называют не модифицируемыми (т.е. повлиять на них мы не можем на данном этапе развития науки). Поэтому для снижения риска тромбозов необходимо уделить особое внимание и свести к минимуму наличие средовых факторов. К основным модифицируемым факторам относятся:

- Курение (увеличивает риск тромбообразования в 7 раз);
- Метаболический синдром - ожирение, артериальная гипертония, сахарный диабет 2 типа;
- Травмы, операции;
- Наличие варикозно-измененных вен;
- Прием препаратов, способствующих усилению свертываемости крови (комбинированные оральные контрацептивы, эстроген-заместительная гормональная терапия и др.);
- Наличие хронической анемии (снижения уровня гемоглобина);
- Другие индивидуальные факторы риска тромбоза, на которые укажет Ваш лечащий врач.