

## Молекулярно-генетическое тестирование по профилю «Тромбофилия»

Ф.И.О. пациента:

Лабораторный номер:

Дата рождения пациента:

Дата выдачи:

Пол:

Направляющее учреждение:

Причина направления:

### Результаты генетического тестирования

Ген	RS	Полиморфизм	Генотип эффекта	Ваш генотип
Система свертывания крови и фибринолиза				
F2 (FII)	rs1799963	20210 G>A в 3'-концевой некодирующей части гена	G/A, A/A	G/G
F5 (FV)	rs6025	1691 G>A (Arg506Gln), мутация Лейден	G/A, A/A	G/G
FGB (FI, FRB)	rs1800790	-455 G>A	G/A, A/A	G/G
GPIIIa (ITGB3)	rs5918	1565 T>C (Leu33Pro), PLA1/PLA2	T/C, C/C	T/C
PAI-1	rs1799768	5G>4G в -675 положении промоторной области гена	5G/4G, 4G/4G	4G/4G
GPIa (ITGA2)	rs1126643	807 C>T	C/T, T/T	C/T
GPIIb	rs6065	Thr145Met, 3550 C>T	C/T, T/T	C/T
PLAT	rs4646972	311bp I>D	I/D, D/D	D/D
F7 (FVII)	rs6046	10976 G>A (Arg353Gln)	G/A, A/A	G/G
Метаболизм гомоцистеина				
MTHFR	rs1801133	677 C>T	C/T, T/T	C/T
MTRR	rs1801394	66 A>G	A/G, G/G	A/G
MTR	rs1805087	2756 A>G (D[Asp] > G[Gly])	A/G, G/G	A/A

## Общая информация

Система гемостаза организма — это целый комплекс веществ, который обеспечивает своевременное свертывание крови при повреждении тканей и сосудов. При нарушении свертывания кровь или долго не останавливается и проникает через неповрежденные ткани, или свёртывается, образуя тромбы, что может приводить к закупориванию сосудов и нарушению кровоснабжения тканей и органов.

Основные проявления нарушения свертывания – повышенная кровопотеря при травмах и операциях, длительное время остановки кровотечения, геморрагические инсульты (кровоизлияние в органы и ткани).

Основные проявления нарушения противосвертывающей функции — нарушение синтеза веществ, которые препятствуют свертыванию крови. Это приводит к образованию кровяных сгустков внутри сосудов в избыточном количестве или слишком медленное последующее их растворение. Результат этого — инфаркты и ишемические (связанные с недостаточным кровоснабжением) инсульты различных органов.

Генетический анализ может помочь проанализировать риски возникновения осложнений, связанные с нарушением свертывающей и противосвертывающей системы.

Анализ рекомендуется перед крупными операциями, а также тем пациентам, в чьей истории или у ближайших родственников были инсульты, инфаркты, тромбозы сосудов, проблемы с остановкой кровотечения, осложнения беременности, перед приемами КОК и ГЗТ.

## Интерпретация результатов молекулярно-генетического тестирования предрасположенности к нарушению системы свертывания крови и фибринолиза

Уровень риска	среднепопуляционный	незначительно превышает	умеренно превышает	значительно превышает
Предрасположенность к наследственной тромбофилии	+			
Предрасположенность к венозным тромбозам			+	
Риск гипергомоцистеинемии		+		

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. Для снижения риска тромбозов необходимо уделить особое внимание и свести к минимуму наличие средовых факторов. К основным модифицируемым факторам относятся:

- курение;
- метаболический синдром – ожирение, артериальная гипертония, сахарный диабет II;
- травмы, операции (необходима профилактика низкомолекулярными гепаринами);
- наличие варикозно-измененных вен;
- прием препаратов, способствующих усилению свертываемости крови;
- наличие хронической анемии (снижения уровня гемоглобина);
- другие индивидуальные факторы риска тромбоза, на которые укажет ваш лечащий врач.

## Генетическая предрасположенность к нарушению системы гемостаза

Ген	Ваш генотип	Функция гена	Интерпретация (ассоциировано с)
<i>FII</i>	G/G	Ген отвечает за синтез белка протромбина. Протромбин (коагуляционный фактор II или F2) является одним из главных компонентов системы свертываемости крови. В ходе расщепления протромбина образуется тромбин, участвующий в образовании кровяных сгустков, препятствующих кровотечению.	Популяционный вариант
<i>FV</i>	G/G	Ген отвечает за производство фактора свертывания крови V — белка, способствующего образованию тромбина из протромбина и являющегося одним из главных компонентов системы свертывания.	Популяционный вариант
<i>FGB</i>	G/G	Ген кодирует бета-фибриноген — один из фрагментов фибриногена (фактор свертывания крови I). Фибриноген — растворимый белок, предшественник фибрина, присутствующий в плазме крови. Под влиянием фермента тромбина из фибриногена на заключительном этапе свертывания крови образуется нерастворимый белок фибрин, который образует основу фибринового тромба. В нормальных условиях этот механизм устраняет повреждения сосудов и препятствует кровотечению.	Популяционный вариант
<i>GpIIa</i>	T/C	Ген ITGB3 кодирует аминокислотную последовательность белковой молекулы рецептора фибриногена (белок свертывания крови) на тромбоцитах (клетки, отвечающие за свертываемость крови). Когда фибриноген соединяется с этим рецептором, тромбоциты начинают склеиваться друг с другом, обеспечивая остановку кровотечения.	Вариант C приводит к увеличению склонности тромбоцитов к агрегации, ассоциирован с умеренным риском развития ВТЭО.
<i>PAI-1</i>	4G/4G	Ген кодирует выработку белка SERPINE1 (или PAI-1), который является одним из основных компонентов системы растворения тромбов в организме. Его главная задача при возникновении кровяного сгустка на месте повреждения сосуда — предотвратить преждевременное растворение этого сгустка и не допустить возобновления кровотечения. Так же белок SERPINE1 (PAI-1) является участником острой фазы любого воспаления.	Вариант 4G ассоциируется с повышением концентрации ИАП1 в крови, подавлением процессов фибринолиза, что может быть фактором риска развития ВТЭО.

<i>GPIa</i>	<i>C/T</i>	Ген кодирует белок интегрин альфа-2, находящийся на мембране нескольких видов клеток, включая тромбоциты (клетки, отвечающие за свертываемость крови) и входит в состав рецептора к коллагену. Соединяясь с коллагеном этот рецептор активирует тромбоциты для запуска процесса свертывания крови. В норме этот механизм служит для остановки кровотечений.	Вариант <i>T</i> ассоциируется с увеличением скорости адгезии тромбоцитов, что может быть фактором риска развития ВТЭО.
<i>GPIIb</i>	<i>C/T</i>	Ген гликопротеина Ib – <i>GPIIb</i> . Кодирует мембранный гликопротеин на поверхности тромбоцитов, участвуя в процессах агрегации и формирования тромба. Проводилось исследование полиморфного маркера 3550C>T. Вариант <i>T</i> ассоциируется с усилением склонности тромбоцитов к агрегации, что может быть фактором риска ВТЭО.	Вариант <i>T</i> ассоциируется с усилением склонности тромбоцитов к агрегации, что может быть фактором риска ВТЭО.
<i>PLAT</i>	<i>D/D</i>	Ген тканевого активатора плазминогена – <i>PLAT</i> . Кодирует белок, участвующий в процессах фибринолиза (образование плазмина из плазминогена).	Вариант <i>D</i> ассоциируется с подавлением процессов распада кровяного сгустка, что может быть фактором риска развития ВТЭО.
<i>FVII</i>	<i>G/G</i>	Кодирует белок, участвующий в процессах коагуляции, активируя факторы свертывания крови X и IX в присутствии витамина K.	Популяционный вариант

## Генетическая предрасположенность к нарушению фолатного цикла

Ген	Ваш генотип	Функция гена	Интерпретация (ассоциировано с)	Вещество
<i>MTHFR</i>	<i>C/T</i>	Ген кодирует фермент, который в организме превращает гомоцистеин в метионин.	Вариант <i>T</i> ассоциируется с понижением активности фермента (на 30-40% в гетерозиготном состоянии, на 60-70% - в гомозиготном), что может приводить к накоплению гомоцистеина.	Фолиевая кислота, B2(рибофлавин)
<i>MTRR</i>	<i>A/G</i>	Ген кодирует фермент, участвующий в процессах производства белка в организме. Одна из функций фермента — превращение гомоцистеина в метионин	Вариант <i>G</i> ассоциируется с изменением каталитических свойств фермента, что может приводить к накоплению гомоцистеина.	Фолиевая кислота, B12
<i>MTR</i>	<i>A/A</i>	Ген кодирует фермент, который в организме превращает гомоцистеин в метионин.	Популяционный вариант.	Фолиевая кислота, B12

## КРАТКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ:

- Мутаций, ответственных за развитие наследственной тромбофилии, не выявлено.
- Генетический риск венозных тромбозов умеренный. Расчет абсолютного риска требует тщательного анализа других рисков ВТЭО (анамнези родословная).

## Рекомендовано:

- консультация врача-генетика по результатам проведенного исследования.

## **Основные рекомендации будут выдаваться вашим лечащим врачом!**

*Результаты данного тестирования позволяют судить только о предрасположенности индивида к мультифакториальным заболеваниям с относительной вероятностью и являются важными для профилактики и диагностики, где решающее значение имеют клинические данные.*

## Блок для клинических специалистов (информация о генах)

### Ген F2 Ген коагуляционного фактора 2; ген протромбина (Coagulation factor II MIM:176930)

Ген расположен на хромосоме 11 в локусе 11p11.

Полиморфизм в этом гене ассоциирован с риском развития инфаркта миокарда и венозных тромбозов.

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.

Тромбоэмболические заболевания (ТЭ) вызываются нарушениями в системе свертываемости крови. Эти нарушения приводят и к сердечно-сосудистым заболеваниям, таким как инфаркт миокарда (риск повышается в 4 раза). Повышенный уровень протромбина крови, преклонный возраст, курение и большие полостные операции являются отягощающими факторами.

У женщин, имеющих нарушения в этом гене, во время беременности могут развиваться такие осложнения как: невынашивание беременности, фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная гибель плода, токсикоз, задержка развития плода, отслойка плаценты.

Полиморфизм с.\*97G>A. Полиморфизм гена протромбина G20210A характеризуется заменой нуклеотида гуанина (G) нуклеотидом аденин (A) в позиции 20210. Наличие аллеля риска A как в гомо- так и в гетерозиготном состоянии приводит к увеличению экспрессии гена протромбина и повышению его уровня в 1,5-2 раза по сравнению с нормой. Это означает, что тромбофилия возникает даже у гетерозиготного носителя измененного гена (G/A).

Генотип G/A ассоциирован с повышением риска развития тромбозов и инфаркта миокарда, особенно в сочетании с мутацией Лейден. При курении и наличии аллеля риска в гене протромбина риск инфаркта миокарда повышается в 40 раз по сравнению с не носителями.

Этот аллель приводит также к трехкратному увеличению риска венозного тромбоза. Риск тромбоза увеличивается для всех возрастов и для обоих полов.

### Ген F5 Коагуляционный фактор 5 (Лейденская мутация) (Coagulation factor V –leiden MIM:227400)

Ген расположен на хромосоме 1 в локусе 1q23.

Коагуляционный фактор V или фактор V свертывания крови является белковым кофактором при образовании тромбина из протромбина. Полиморфизм в этом гене ассоциирован с риском развития инфаркта миокарда, венозных и артериальных тромбозов, в том числе развитием тромбоэмболических заболеваний в молодом возрасте. Характерен рецидивирующий характер образования тромбов. Для семейного анамнеза характерно накопление сердечно-сосудистых заболеваний (в первую очередь тромбоэмболий, ишемической болезни сердца, ишемических инсультов). Вероятность возникновения тромбозов возрастает у женщин при применении менопаузальной гормонотерапии, приеме гормональных контрацептивов.

Риск развития тромбозов повышается в 8 раз при сочетании мутации Лейден фактора V с аллелем T полиморфизма C677T гена метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR).

Полиморфизм G1691A Leiden (аминокислотная замена Arg (R) -> Gln (Q) в позиции 506, известная также как «мутация Лейден») является показателем риска развития венозных тромбозов. Распространенность аллеля риска A в популяциях европейского типа составляет 2-6%.

Самопроизвольное прерывание беременности у женщин-носительниц лейденской мутации чаще происходит на поздних сроках: во втором триместре или в III триместре.

Риск привычного невынашивания беременности повышен даже при носительстве мутации в гетерозиготном состоянии.

### **Ген ITGB3(GpIIb) тромбоцитарный гликопротеин IIIa (INTEGRIN, BETA-3 MIM 173470)**

Ген расположен на хромосоме 17 в локусе 17q21.32.

Ген ITGB3 кодирует аминокислотную последовательность белковой молекулы тромбоцитарного рецептора фибриногена. Данный рецептор обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном плазмы крови, в результате чего происходит агрегация тромбоцитов и образование тромба. Полиморфизм с.176T>C данного гена связан с изменением свойств тромбоцитарного рецептора фибриногена. Аллелем риска полиморфизма является аллель С. У носителей аллеля риска тромбоциты приобретают повышенную склонность к агрегации, что приводит к повышенному риску тромбообразования с такими последствиями, как инфаркт миокарда, развитие острого коронарного синдрома. В то же время у пациентов с этим вариантом полиморфизма отмечается сниженная эффективность применения в качестве антиагрегантов таких препаратов, как аспирин (ацетилсалициловая кислота) и плавикс.

Генотипы CC и TC предрасполагают к развитию инфаркта миокарда (аспиринрезистентного).

### **Ген F7 Коагуляционный фактор 7 (COAGULATION FACTOR VII MIM 613878)**

Ген расположен на хромосоме 13 в локусе 13q34.

В активном состоянии фактор VII свертывающей системы крови взаимодействует с фактором III, что приводит к активации факторов IX и X системы свертывания крови, то есть коагуляционный фактор VII участвует в образовании кровяного сгустка.

Полиморфизм в гене ассоциирован со снижением риска инфаркта миокарда и фатального исхода при инфаркте миокарда, снижением уровня коагуляционного фактора VII в крови и вероятности тромбоэмболий.

Полиморфизм R353Q связан с уменьшением концентрации плазменного фактора VII. У больных атеросклерозом с генотипом AA уровень активированного фактора VII снижен на 72% по сравнению с носителями генотипа дикого типа GG.

У пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов аллель А в гетерозиготном генотипе является протективным в отношении развития инфаркта миокарда. Выявлен пониженный риск ИБС у носителей аллеля А, по сравнению с аллелем G.

Частота встречаемости протективного аллеля гена: 10-20 %.

Носительство полиморфизма в гене F7 при беременности обладает протективным эффектом в отношении тромбофилии, однако повышает риск послеродовых кровотечений.

### **Ген FGB Фибриноген бета (Beta-fibrinogen MIM:134830)**

Ген расположен на хромосоме 4 в локусе 4q28.

Фибриноген (фактор свертывания I) - растворимый белок, предшественник фибрина, присутствующий в плазме крови. Под влиянием фермента тромбина из фибриногена образуется нерастворимый белок фибрин на заключительном этапе свертывания крови. Тромбин последовательно отщепляет фибринопептиды А и В от α- и β- цепей фибриногена, превращая его в фибрин-мономер, который затем полимеризуется и образует основу фибринового тромба.

Уровень фибриногена в крови определяется рядом факторов, среди которых прием лекарственных препаратов, курение, прием алкоголя и вес тела. Однако и генотипам G и A соответствует заметная разница в уровнях фибриногена крови (10-30% по различным исследованиям).

Уровень фибриногена возрастает с возрастом (на 5-7% каждые 10 лет), поэтому при наличии полиморфизма, чем старше пациент, тем больше вероятность гиперфибриногенемии.

Риск инсульта (ишемического или геморрагического) повышается в 2-3 раза при увеличении содержания фибриногена крови. Риск дополнительно увеличивается при повышенном систолическом давлении (>160мм рт. ст.)



Полиморфизмы в гене ассоциированы с повышением уровня фибриногена плазмы крови, повышением артериального давления, тромбозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, инсультом.

Полиморфизм -455G/A. Аллель риска А вызывает повышение активности гена, что приводит к повышению уровня фибриногена в плазме и частоты инфаркта лакун, обусловленных повышенным артериальным давлением.

Ген SERPINE1(PAI-1) Ингибитор активатора плазминогена (serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1 MIM: 173360)

Ген расположен на хромосоме 7 в локусе 7q21.3-q22.

Полиморфизм в этом гене ассоциирован с развитием тромбоза portalной вены, тромбоза сосудов внутренних органов, инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца, повышенном уровне плазминогена крови, ожирением.

Белок SERPINE1 (или PAI-1) один из основных компонентов тромболитической плазминоген-плазминовой системы. PAI-1 блокирует работу тканевого и урокиназного активаторов плазминогена. Соответственно, PAI-1 играет важную роль в предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI1) образуется в эндотелиальных клетках, гепатоцитах, депонируется в тромбоцитах в неактивной форме. Время полужизни активной молекулы в кровотоке – около 2 часов. Основная функция ингибитора активатора плазминогена 1 – ограничить фибринолитическую активность местом расположения гемостатической пробки за счет ингибирования тканевого активатора плазминогена. 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, курение), так и внутренних (генетических) факторов.

PAI является белком острой фазы воспаления. 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. Уровень тканевого активатора плазминогена в плазме пострадавших с травматическим шоком уменьшается в 2—3 раза, а его ингибитора в 1,8—2 раза.

У больных инфарктом миокарда отмечено повышение активности PAI и снижение содержания и активности тканевого активатора. Часто активность PAI повышается у больных венозными тромбозами. Повышение PAI у таких больных в предоперационном периоде угрожает послеоперационным тромбозом.

Полиморфизм 4G(-675)5G. Аллель 4G приводит к увеличению экспрессии гена PAI-1, что вызывает повышение уровня ингибитора активатора плазминогена в крови. Из-за этого замедляется работа тромболитической системы и увеличивается риск тромбообразования.

У носителей аллеля 4G наблюдается увеличение риска развития инфаркта миокарда, особенно в сочетании с полиморфизмом L33P в гене ITGB3 (в 4,5 раза у женщин и в 6 раз у мужчин при наличии аллелей риска по обоим полиморфизмам), вероятность тромбоза портальной вены и сосудов внутренних органов у них повышена в 1,7 раза.

Полиморфизм 4G/5G также ассоциирован со средними уровнями PAI-1 в крови при ожирении, причем наличие аллеля 4G коррелирует с ожирением центрального генеза. Так как пациенты с центральным типом ожирения в особенности подвержены риску сердечно-сосудистых заболеваний, носительство аллеля 4G может приводить к дополнительному увеличению риска.

У гомозигот 4G/4G семейный риск ишемической болезни сердца повышен в 1,6 раза. Также у гомозиготных по аллелю риска женщин выше риск самопроизвольного прерывания беременности.



Распространенность генотипа 4G/4G в европеоидных популяциях составляет 5-8%.

Полиморфизм 4G/4G в гомозиготном состоянии достоверно повышает риск привычного невынашивания беременности. Также существует взаимосвязь между наличием полиморфизмов в гене PAI1 и преэклампсией.

### **Ген GP1BA тромбоцитарный гликопротеин 1b (GLYCOPROTEIN 1b, PLATELET, ALPHA POLYPEPTIDE MIM 606672)**

Ген расположен на хромосоме 17, в локусе 17pter-p12.

Полиморфизм в данном гене влияет на риск развития кардиоваскулярных заболеваний, нестабильного коронарного синдрома, инфаркта миокарда, рецидивов инфаркта миокарда.

Ген кодирует аминокислотную последовательность 1β-субъединицы специализированных рецепторов тромбоцитов. Посредством этих рецепторов осуществляется взаимодействие тромбоцитов со стенкой поврежденного сосуда или поврежденной поверхностью атеросклеротической бляшки. За счет этого на поврежденной поверхности создается агрегат из тромбоцитов, обеспечивающий закупорку места повреждения сосуда и последующие этапы свертывания крови. Считается, что агрегация тромбоцитов в месте атеросклеротической бляшки является центральным процессом в обтурации сосудов, приводящим к инсульту. Полиморфизмы в гене GP1b, влияющие на способность тромбоцитов к агрегации, могут повышать или понижать риск инфаркта или ишемического инсульта.

Полиморфизм -5T>C ассоциирован с повышенным уровнем экспрессии тромбоцитами GP1ba, а также с увеличенным риском острого коронарного синдрома. Аллелем риска является аллель С. Установлена ассоциация этого аллеля с риском последующего после ОКС развития инфаркта миокарда.

Риск инфаркта миокарда повышается с числом вариантов -5С в генотипе пациента. Наличие гомозиготного варианта соответствовало почти двукратному увеличению риска рецидивов инфаркта миокарда у пациентов.

### **Ген ITGA2 Интегрин альфа-2 (гликопротеин Ia/IIa тромбоцитов) (Platelet glycoprotein Ia MIM:192974)**

Ген расположен на хромосоме 5, в локусе 5q11.2.

Ген ITGA2 кодирует белок интегрин альфа-2 – мембранный гликопротеин, известный как GPIa, экспрессирующийся на мембранах различных клеток, включая мегакариоциты, фибробласты и тромбоциты. На мембране тромбоцитов GPIa образует комплекс с GPIIa, представляющий собой один из рецепторов коллагена.

Комплекс GPIa и GPIIa (ITGB1) является одним из рецепторов коллагена, расположенных на клеточной мембране тромбоцитов, а также ряда клеток, включая фибробласты и мегакариоциты.

Повышенная экспрессия рецепторов GPIa/IIa на поверхности клетки обнаружена на поверхности тромбоцитов у гомозигот по аллелю Т (генотип Т/Т), в то время как у гомозигот по аллелю С (генотип С/С) наблюдалось снижение экспрессии. Наличие Т-аллеля ассоциируется с увеличением скорости адгезии тромбоцитов, что может являться фактором риска тромбофилии. В работах различных исследователей показана ассоциация наличия аллеля Т и риска развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта и тромбозов, особенно в более молодом возрасте. Исследование полиморфизма также рекомендовано для оценки риска развития тромбозов после ангиопластики, стентирования коронарных артерий. Полиморфизм С807Т Участок последовательности ДНК гена ITGA2, в котором происходит замена нуклеотида цитозина (С) на тимин (Т) в позиции 807, обозначается как генетический маркер С807Т.

Аллель риска ассоциирован с изменением свойств коллаген-связывающих рецепторов тромбоцитов. Исследуется для выявления генетической предрасположенности к раннему инфаркту миокарда ишемическому инсульту, тромбозам, для оценки риска развития тромбозов после ангиопластики, стентирования коронарных артерий.

Частота встречаемости аллеля Т в европейской популяции составляет около 40 %.

Выявив генотип по данному маркеру, можно оценить генетическую предрасположенность к инфаркту миокарда, инсульту, тромбоэмболии и провести соответствующие профилактические мероприятия.

С/С – нормальная скорость адгезии тромбоцитов;

С/Т – скорость адгезии тромбоцитов повышена, по сравнению с генотипом С/С;

Т/Т – скорость адгезии тромбоцитов повышена, по сравнению с генотипами С/С и С/Т.

#### **Ген PLAT Ген тканевого активатора плазминогена (Plasminogen Activator, Tissue Type, T-PA; MIM: 612348)**

Ген расположен на хромосоме 8, в локусе 8p11.21.

Ген кодирует активатор тканевого плазминогена, который представляет собой сериновую протеазу. Одной из основных функций tPA является расщепление и активация проферментного плазминогена до плазмина, путем гидролиза одной связи Arg-Val в плазминогене. Плазмин отвечает за фибринолитическую активность.

Вариант D ассоциируется с подавлением процессов распада кровяного сгустка, что может быть фактором риска развития ВТЭО.

#### **Ген MTHFR метилтетрагидрофолат редуктазы (5,10-ETHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE; MIM 607093)**

Ген расположен на хромосоме 1, в локусе 1p36.22.

Аллели риска в данном гене повышают вероятность развития гоомоцистинурии, обусловленной недостаточностью MTHFR; обуславливают предрасположенность к тромбоэмболии и заболеваниям сосудов.

Ген MTHFR отвечает за выработку фермента 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктазы, которая является ключевым ферментом фолатного цикла. Этот фермент участвует в синтезе метионина из гоомоцистеина. Полиморфизмы в гене MTHFR ассоциированы с повышенным риском гипергоомоцистеинемии.

Гоомоцистеин в свою очередь приводит к повреждению эндотелия сосудов и активации внешнего пути свертывания. Это способствует образованию атеросклеротических бляшек, так как с его участием образуются радикалы, приводящие к окислительному разрушению липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Это вещество также обладает гипертензивными свойствами вследствие снижения вазодилатации (расширения сосудов) Гоомоцистеин также блокирует действие антикоагулянтов. Он также активирует такие прокоагулянты как фактор V и фактор свертывания крови в тканях.

Ему свойственны некоторые другие действия, включая разрастание гладкой мускулатуры сосудов и повышение разрушения тромбоцитов.

Гоомоцистеин взаимодействует с хелатными соединениями меди и способствует ингибированию лизилоксидазы, ослабляющей связь между коллагеном и эластином и приводящей к возникновению аномалий в соединительных тканях. Помимо этого, в ранние сроки беременности гоомоцистеин обладает прямым токсическим действием на плод.

Ряд исследований показали, что достаточное содержание фолатов в диете уменьшает риск развития определенных опухолей.

Полиморфизм с.677С>Т гена MTHFR связан с заменой в соответствующей позиции нуклеотида цитозина (С) на тимин (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на валин в позиции 222. Аллелем риска является аллель Т.

У носителей этого генотипа высок риск развития побочных эффектов при приёме некоторых лекарственных препаратов, используемых в раковой химиотерапии, например, метотрексата.

У лиц с гетерозиготным гетерозиготным генотипом (С/Т) не отмечено существенного снижения активности фермента МТГФР, однако он может усиливать проявления других полиморфных вариантов других генов фолатного цикла.

Неблагоприятное воздействие аллеля Т сильно зависит от внешних факторов - низкого содержания в пище фолатов, курения, приёма алкоголя и злоупотребления кофе (более 5 чашек в день).

Назначение фолиевой кислоты в активной форме (в виде метафолина) может значительно снизить риск последствий данного полиморфизма.

#### **Ген MTRR Метионин-синтазы редуктазы (METHIONINE SYNTHASE REDUCTASE MIM 602568)**

Ген расположен на хромосоме 5 в локусе 5p15.31.

Ген MTRR кодирует фермент метионин-синтазу редуктазу (МСР), участвующий в большом количестве биохимических реакций, связанных с переносом метильной группы. Одной из функций МСР является обратное превращение гомоцистеина в метионин. В качестве кофактора в этой реакции принимает участие витамин В12 (кобаламин).

Полиморфизм А66G (Ile22Met) характеризуется заменой нуклеотида А в 66 положении на нуклеотид G. Аллелем риска является аллель G.

При наличии полиморфизма возможно развитие гипергомоцистеинемии и связанной с ней группы сердечно-сосудистых заболеваний.

Влияние аллеля риска усугубляется в случае дефицита витамина В12.

#### **Ген MTR метионин-синтазы (5-METHYLTETRAHYDROFOLATE-HOMOCYSTEINE S-METHYLTRANSFERASE MIM 156570)**

Ген расположен на хромосоме 1 в локусе 1q43.

Полиморфизм в этом гене предрасполагает к дефициту метилкобаламина и фолат-зависимым дефектам нервной трубки у плода во время беременности (если носительницей является женщина).

Ген MTR кодирует аминокислотную последовательность фермента метионин синтазы (МС) - одного из ключевых ферментов обмена метионина, катализирующего образование метионина из гомоцистеина путем его реметилиации. В качестве кофактора в этой реакции принимает участие витамин В12 (кобаламин).

Аллель G полиморфизма А2756G вызывает снижение активности фермента. Показано его влияние на риск развития сердечно-сосудистых патологий. Аллель G повышает риск развития ИБС и инфаркта миокарда.

Генотип G/G ассоциирован со значительным защитным эффектом в отношении риска развития рака и острой лимфобластной лейкемии.

Сочетание аллеля G с аллелями риска в других полиморфизмах генов фолатного цикла увеличивает риск развития гипергомоцистеинемии, однако самостоятельного значения отношении данной патологии этот аллель не имеет.

Анализ проводили:

Биолог

Рук. лаб. службы

