



*Бібліотека
студента-медика*

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА



ОДЕСЬКИЙ
МЕДУНІВЕРСИТЕТ

**ОДЕССКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**



***Библиотека
студента-медика***

*Серия основана в 1999 г. в честь 100-летия
Одесского государственного медицинского университета
(1900–2000 гг.)*



МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

*Рекомендовано
Министерством здравоохранения Украины
как учебник для студентов высших
медицинских учебных заведений
IV уровня аккредитации*



Одесса
Одесский медуниверситет
2012

УДК 616-055.5/7(075.8)+612.6.05(0758.8)
ББК 52.522.15я73+2874я73
М 42

Серия «Библиотека студента-медика»
Основана в 1999 году

Авторы: В. Н. Запорожан, Ю. И. Бажора,
А. В. Шевеленкова, М. М. Чеснокова

Рецензенты: Директор Института наследственной патологии
АМН Украины, лауреат Государственной премии, заслуженный
деятели науки и техники Украины, зав. кафедрой пропедевтики
детских болезней с курсом медицинской генетики Львовского
национального медицинского университета им. Данила
Галицкого, д-р мед. наук, проф. О. З. Гнатейко

Зав. кафедрой медицинской генетики, клинической
иммунологии и аллергологии НМАПО им. П. Л. Шупика,
заслуженный деятель науки и техники Украины,
чл.-кор. АМН Украины, д-р мед. наук, проф. Н. Г. Горovenko

Перевод с украинского по изданию:
Медицина генетика : підручник для вузів / В. М. Запорожан, Ю. І Бажора,
А. В. Шевеленкова, М. М. Чеснокова. — Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2005. — 260 с. —
(Серія «Бібліотека студента-медика»).

*Рекомендовано Министерством здравоохранения Украины
как учебник для студентов высших медицинских
учебных заведений IV уровня аккредитации.
Письмо МЗ Украины № 08.01-22/324 от 16.02.05 г.*

У підручнику подано сучасні дані про організацію спадкової інформації у
людини і механізми її реалізації, етіологію, патогенез і класифікацію спадко-
вих захворювань, характеристику їх основних груп. Розглянуто методи ме-
дичної генетики, зокрема сучасні молекулярно-генетичні методи дослідження,
їх практичне застосування. Викладено принципи діагностики, лікування, пре-
натальної діагностики і профілактики спадкових захворювань.

**Медицинская генетика : учебник / В. Н. Запорожан, Ю. И.
М 42 Бажора, А. В. Шевеленкова, М. М. Чеснокова. — Одесса :
ОНМедУ, 2012. — 278 с. — (Серия «Библиотека студента-
медика»).**

ISBN 978-966-443-004-0

В учебнике представлены современные данные об организации
наследственной информации у человека и механизмах ее реализа-
ции, этиологии, патогенезе и классификации наследственных забо-
леваний, характеристика их основных групп. Рассмотрены методы
медицинской генетики, в частности современные молекулярно-ге-
нетические методы исследования, и их практическое применение.
Изложены принципы диагностики, лечения, пренатальной диагнос-
тики и профилактики наследственных заболеваний.

Для студентов медицинских вузов и врачей всех специальностей.
УДК 616-055.5/7(075.8)+612.6.05(0758.8)
ББК 52.522.15я73+2874я73

ISBN 978-966-7733-47-6 (сер.)
ISBN 978-966-7733-66-7 (укр.)
ISBN 978-966-443-004-0 (рус.)

© В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, А. В. Шевеленкова,
М. М. Чеснокова, 2005
© Одеський державний медичний університет, 2005
© В. Н. Запорожан, Ю. И. Бажора, А. В. Шевеленкова,
М. М. Чеснокова, 2012
© Одесский национальный медицинский университет, 2012

В молекулярной биологии и генетике за последние 10–15 лет были сделаны революционные открытия, позволяющие изучить этиологию и патогенез наиболее распространенных заболеваний человека на молекулярно-генетическом уровне, разработать высокочувствительные методы диагностики, определить подходы к лечению и профилактике патологии человека.

Сегодня существенно расширились наши представления о структуре и функционировании генома млекопитающих, законы классической генетики дополнены данными о геномном импринтинге, унипарентной дисомии, изодисомии, тонких механизмах регуляции активности генов в онтогенезе человека, проведено секвенирование генома человека и некоторых млекопитающих. Эти и прочие открытия создали реальную базу для разработки методов патогенетического и этиотропного лечения наследственной патологии человека, дальнейшего прогресса таких направлений, как онкогенетика, фармакогенетика, экогенетика. Все большее распространение приобретают технологии, объединяющие достижения информатики и молекулярной генетики, — так называемые технологии микрочипов. Значительно расширились представления о роли генетической компоненты в этиологии мультифакториальных заболеваний, которые вносят наибольший вклад в общую заболеваемость человека. Изучение генов предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям открывает принципиально новые возможности в диагностике, профилактике и этиотропном лечении этой группы заболеваний.

Учебник «Медицинская генетика» написан коллективом авторов для студентов старших курсов медицинских вузов специальностей «лечебное дело» 7.110101, «педиатрия» 7.110104 и «медико-профилактическое дело» 7.110105 направления подготовки 1101 «Медицина» в соответствии с требованиями образовательно-квалификационной характеристики (ОКХ) и образовательно-профессиональной программы (ОПП) подготовки специалистов, утвержденными Приказом Министерства образования и науки Украины от 16.04.03 г. № 239, и требованиями кредитно-модульной системы организации учебного процесса.

Главная цель учебника — в максимально доступной форме изложить современные представления об этиологии, патогенезе наследственных заболеваний и заболеваний с наследственной предрасположенностью, выделить основные принципы диагностики, профилактики и лечения этой патологии. Следует подчеркнуть, что все разделы учебника четко структурированы в соответствии с программой по медицинской генетике, что позволяет студенту хорошо ориентироваться в материале учебника при изучении тех или иных тем. Книга хорошо иллюстрирована рисунками, схемами, таблицами и фотографиями. Это значительно облегчает усвоение учебного материала. Каждый раздел завершается вопросами для самоконтроля, достаточным количеством тестов, разработанных в соответствии с требованиями «Крок-2». В конце учебника приведен краткий толковый словарь генетических терминов. Все это не только облегчит подготовку студентов к аудиторным занятиям, но и поможет эффективному изучению тем при самостоятельной работе.

Книга состоит из 11 разделов. В разделе 1 сформулированы предмет и задачи медицинской генетики, указаны основные этапы ее истории, кратко изложены молекулярные и цитологические основы наследственности.

Раздел 2 посвящен этиологии наследственных заболеваний и заболеваний с наследственной предрасположенностью. Обращено внимание на возможные отклонения от классических законов наследственности — так называемое менделеевское наследование у человека.

Разделы 3 и 4 посвящены принципам обследования больного с точки зрения клинической генетики. Особое внимание уделяется описанию фенотипа больного с использованием специфической терминологии, приведены микроаномалии и пороки развития, часто встречающиеся при наследственной патологии. Рассмотрено значение клинко-генеалогического метода при медико-генетическом консультировании, приведены примеры родословных с разными типами наследования.

В разделах 5 и 6 дана общая характеристика хромосомных и моногенных болезней человека,

подходы к диагностике, лечению, пренатальной диагностике, принципы медико-генетического консультирования.

В разделе 7 «Мультифакториальные заболевания», кроме общей характеристики этой группы болезней и принципов расчета генетического риска, освещены современные представления о генетике наиболее распространенных заболеваний с наследственной предрасположенностью. Даны понятия об экогенетике и фармакогенетике, приведены примеры наиболее распространенных экогенетических и фармакогенетических синдромов.

Раздел 8 «Основы онкогенетики» раскрывает современные представления об основных группах генов человека, принимающих участие в канцерогенезе, рассмотрена роль канцерогенных факторов окружающей среды, перспективы использования молекулярно-генетических методов для диагностики и лечения онкологических заболеваний.

Авторы считали необходимым выделить раздел 9 — «Врожденные пороки развития», в котором наряду с отечественной классификацией при-

ведена классификация пороков развития согласно зарубежным литературным источникам. Указаны главные группы генов, ответственных за формирование пороков развития.

Заключительные разделы учебника (10 и 11) содержат сведения о принципах диагностики и профилактики наследственных заболеваний. При написании этих разделов был использован Приказ «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні» № 641/84 от 31.12.2003 г.

Мы надеемся, что материал учебника поможет усвоению основных достижений современной медицинской генетики — важного направления медицины. Без сомнения, книга будет полезной не только студентам медицинских вузов, но и врачам разных специальностей.

Авторы искренне признательны коллегам по работе за содействие при подготовке рукописи в печать. Мы осознаем, что, учитывая требования программы и объем издания, не все изложено детально, не все удалось, и книга не лишена недостатков. В связи с этим любую доброжелательную критику авторы примут с благодарностью.

*От коллектива авторов,
академик АМН Украины,
профессор В. Н. Запорожан*

1.1. ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ. ИСТОРИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

1.1.1. ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Генетика — наука об основных закономерностях наследственности и изменчивости — сегодня одна из основных теоретических биологических дисциплин. Конец XX и начало XXI ст. ознаменовались выдающимися открытиями в области молекулярной биологии и генетики, которые революционным образом изменили наше представление о механизмах кодирования и реализации наследственной информации у эукариот, создали возможности для изучения генов и геномов. К числу важнейших открытий относится расшифровка геномов многих организмов, в том числе лабораторных животных (дрозофила, мышь), и, наконец, практически полная расшифровка генома человека, широкое внедрение методов геной инженерии. Это создало теоретическую базу для быстрого развития одного из разделов генетики и медицины — медицинской генетики.

Медицинская генетика изучает роль наследственности в патологии человека, закономерности наследования, этиологию, патогенез наследственных болезней, разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии, включая болезни с наследственной предрасположенностью.

Медицинская генетика решает все проблемы медицинской практики, касающиеся генетических вопросов. Отрасли медицинской генетики: клиническая генетика, молекулярная генетика, биохимическая генетика, цитогенетика, иммуногенетика, онкогенетика, фармакогенетика, генетика развития, популяционная генетика. Важнейшим практическим аспектом является медико-генетическое консультирование, направленное на предотвращение рождения детей с наследственными заболеваниями.

Одна из основных задач медицинской генетики сегодня — изучение патогенеза наследствен-

ных заболеваний человека на молекулярном уровне, картирование генов заболеваний и на основе этого — разработка современных технологий диагностики, лечения и профилактики. Вторая задача — расшифровка генных сетей мультифакториальных заболеваний, что может стать основой современной предиктивной медицины. Использование всех возможностей современной медицинской генетики позволит не только обеспечить рождение здоровых детей, сохранить здоровье, но и заложить основы для полноценной жизни каждого человека.

1.1.2. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ИСТОРИИ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

На протяжении всей истории человечества шло накопление и анализ фактов существования наследственности и изменчивости разных организмов, в том числе и человека. Донаучные представления о наследующихся различиях между людьми существовали в античные времена — в работах Гиппократов, Аристотеля, Демокрита и других древнегреческих философов. Уже в работах Гиппократов отмечалась роль наследственности в развитии заболеваний. В XVIII–XIX ст. появились работы о значении наследственности при полидактилии (Мопертюи, 1752), гемофилии (Нассе, 1820). Были описаны как нозологические формы многие наследственные заболевания — синдром Дауна, нейрофиброматоз, врожденная дисплазия соединительной ткани. Однако только с рождением генетики как науки стало возможным понимание этиологии, а потом и патогенеза наследственной патологии.

Основные классические законы наследственности были открыты Г. Менделем, который в 1865 г. изложил результаты своих исследований в работе «Опыты над растительными гибридами». Тогда же были заложены основы генетики человека. Ее основателем считают английского ученого Френсиса Гальтона, который в 1865 г. опубликовал две короткие статьи «Наследование таланта и характера». Ф. Гальтон впервые использовал методы биометрии для изучения количественных признаков человека, разработал принципы генеалогического, близнецового и дерматоглифического методов, заложил теоретические

основы евгеники. Евгеника — научное направление об улучшении наследственной природы человека путем преимущественного воспроизведения людей, которым присущи желательные качества (позитивная евгеника) и препятствия воспроизведению больных (негативная евгеника).

Работа Г. Менделя оставалась неизвестной большинству биологов на протяжении 35 лет, поскольку он в своих исследованиях значительно опередил общий уровень развития науки, значение этих исследований не смогли оценить его современники. Официальным годом рождения генетики принято считать 1900 г., когда законы наследственности были переоткрыты тремя учеными — Г. Де Фризом (Голландия), Э. Чермаком (Австрия) и К. Корренсом (Германия).

История развития генетики с 1900 г. может быть разделена на 4 этапа, между которыми нет четких границ.

Первый этап — это эпоха классической генетики с 1900 по 1930 гг. За это время окончательно утвердился менделизм, было открыто явление сцепленного наследования, сформулированы теория гена и хромосомная теория наследственности. Важное значение имела также разработка учения о фенотипе и генотипе, о взаимодействии генов.

Второй этап — с 1930 по 1953 гг. — известен под названием неоклассицизма. В эти годы были открыты индуцированный мутагенез, возможность искусственного мутагенеза; обоснованы принципы генетики популяций и эволюционной генетики; окончательно доказано, что ген — это дискретная единица наследственности; сформулирована центральная догма генетики относительно роли генов в процессах обмена веществ («один ген — один фермент»), получены доказательства роли ДНК как носителя генетической информации.

Третий этап — с 1953 г. до начала 70-х гг. — развитие молекулярной генетики, отправной точкой которого считают опубликование Дж. Уотсоном и Ф. Криком в 1953 г. статьи о структуре ДНК. В этот период открыты основные молекулярные механизмы реализации наследственной информации: генетический код, основные этапы синтеза белка, редупликация ДНК, оперонная регуляция генов у прокариот.

Четвертый этап — возникновение «мобильной» генетики, характеризующийся развитием генной инженерии, разработкой методов ДНК-анализа. Началом его можно считать открытие в 1970 г. фермента рестриктазы (В. Арбер, Г. Смит и Д. Натан), фермента обратной транскриптазы (Г. Темин и Д. Балтимор) и получение в 1972 г. первой рекомбинантной ДНК (С. Коэн, Г. Бойер). Это дало возможность изучить тонкую молекулярную природу гена, механизмы регуляции генной активности, манипулировать отдельными генами, переносить гены одних организмов в клетки других, создавая таким образом биологические системы, которых никогда не было в природе. Важнейшим достижением генетики в конце XX — начале XXI ст. стала расшифровка геномов многих организмов, включая человека. Молекулярные и генно-инженерные подходы обеспечили новый уровень исследований в развитии теории

гена и мутагенеза, биохимической и эволюционной генетики, иммуногенетики, генетики человека, медицинской генетики и других разделов науки о наследственности и изменчивости.

Развитие медицинской генетики тесно связано с достижениями классической генетики. Основные этапы истории генетики, имеющие значение для развития генетики человека и медицинской генетики, представлены в приложении 1.

Одной из первых работ в области медицинской генетики, в которой были использованы законы Менделя для объяснения природы заболеваний, стала работа английского врача А. Гэррода «Распространенность алькаптонурии: изучение химических особенностей» (1902). Автор пришел к выводу, что алькаптонурия может служить моделью врожденных ошибок метаболизма и наследуется по законам Менделя как рецессивный признак. А. Гэррода считают основоположником биохимической генетики человека. В 1908 г. он объединил четыре наследственных болезни (алькаптонурию, альбинизм, пентозурию и цистинурию) в общую группу — «врожденные нарушения метаболизма». В 1934 г. А. Феллинг выделил фенилкетонурию как самостоятельную нозологическую форму.

В 1940 г. К. Ландштейнер и А. Винер открыли резус-фактор, и вскоре было доказано, что гемолитическая желтуха новорожденных возникает вследствие иммунологической несовместимости матери и плода. В 60-е гг. появилась возможность предупреждения гемолитической болезни новорожденных путем введения анти-Rh-антител матерям из группы риска развития этого заболевания.

Тогда же изучаются моногенные болезни и молекулярные основы наследственности человека. В 1948 г. Гибсон впервые доказал, что метгемоглобинемия (аутосомно-рецессивное заболевание) обусловлена нарушением активности фермента NADH-зависимой метгемоглобинредуктазы, а в 1952 г. супруги Кори обнаружили недостаточность фермента глюкозо-6-фосфатазы при болезни Гирке (одна из форм гликогенозов). В 1949 г. Л. Полинг с коллегами установили, что причиной развития серповидно-клеточной анемии является аномалия в структуре гемоглобина. Это открытие послужило толчком к развитию подобных исследований, и в 1956 г. В. Инграм определил, что серповидно-клеточная анемия — следствие замены глютаминовой кислоты на валин в шестой позиции в цепи β -глобина. Наличие аномальных гемоглобинов дало возможность детального изучения следствий мутаций. Было обнаружено, что мутации могут приводить к замене аминокислот, сдвигу рамки считывания или вызывать обрыв полипептидной цепи. Установлено, что причина многих врожденных нарушений метаболизма — мутации, изменяющие структуру белков-ферментов. В 1953 г. Джерви продемонстрировал отсутствие фенилаланингидроксилазы при фенилкетонурии, а Г. Биккель сообщил об эффективности диеты с низким содержанием фенилаланина при этой болезни. С этого момента появилась возможность патогенетического лечения метаболических заболеваний. В 1961 г. Р. Гатри разработал методику массового

скрининга новорожденных на фенилкетонурию. К началу 60-х гг. были описаны дефект глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в случае индуцированной гемолитической анемии, ферментативная недостаточность при галактоземии. Совершенствовались методы биохимических исследований. Появилась возможность пренатальной диагностики ферментопатий.

Переломным моментом в истории медицинской цитогенетики стал 1956 г., когда двое шведских ученых Дж. Хин Тио и А. Леван установили, что в диплоидном наборе человека 46 хромосом. Медицинская генетика, которая до 1956 г. не считалась клинической дисциплиной, получила свой предмет для изучения — ядро клетки. В 1959 г. французский цитогенетик Д. Лежен установил, что синдром Дауна обусловлен наличием дополнительной хромосомы 21 в кариотипе. В начале 60-х гг. были выявлены аномалии количества хромосом при синдромах Шерешевского — Тернера, Клайнфельтера, описаны синдромы Патау, Эдвардса и синдром «крика кошки», разнообразные транслокации, делеции, дупликации, полиплоидии и другие хромосомные и геномные мутации. Это дало возможность диагностировать хромосомные болезни, чему способствовало также совершенствование методов цитогенетических исследований. С 1966 г. проводится пренатальная диагностика хромосомных болезней путем амниоцентеза.

Таким образом, в начале 60-х гг. медицинская генетика становится клинической дисциплиной. Были открыты основные группы наследственных заболеваний, появилась возможность их диагностики, пренатальной диагностики, разработаны методы профилактического лечения некоторых ферментопатий.

Дальнейшее развитие медицинской генетики как науки связано с разработкой методов молекулярно-генетических исследований, изучением строения генов, совершенствованием пренатальной диагностики. Важные результаты относительно генома человека и других организмов были получены в ходе выполнения международного проекта «Геном человека». Официально проект стартовал с 1 октября 1990 г., его первым руководителем стал Дж. Уотсон, а с 1993 г. — Френсис Коллинс. Цели проекта: определение нуклеотидной последовательности генома человека; составление точной генетической карты; секвенирование и картирование геномов других организмов, имеющих значение для биологических исследований (кишечная палочка, дрожжи, дрозофила, белая мышь и др.); развитие технологий изучения ДНК; решение этических, социальных и юридических аспектов изучения генома человека. Проект, рассчитанный на 15 лет, был успешно выполнен досрочно — предварительная версия генома человека была опубликована в феврале 2001 г., окончательная версия — в апреле 2003 г. Для определения генов предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям большое значение имела дочерняя программа проекта по изучению генетического полиморфизма человека.

На основании достижений молекулярной биологии, генетики и геномной инженерии возник но-

вый раздел медицинской науки — молекулярная медицина. Ее научная основа — идентификация тысяч структурных и регуляторных генов, выяснение генной природы и молекулярных механизмов развития многих моногенных и мультифакториальных заболеваний, роли генетических факторов в этиологии и патогенезе различных патологических состояний, доказательства генетической уникальности каждого индивидуума. Главные особенности молекулярной медицины — индивидуальность подхода и профилактическая направленность.

Наиболее важные достижения молекулярной медицины сегодня (В. С. Баранов, 2004):

- разработаны точные, эффективные и универсальные методы диагностики наследственных болезней на любой стадии онтогенеза, в том числе и до рождения (пренатальная диагностика);

- разработаны подходы к точной идентификации личности (геномная дактилоскопия), генотипированию органов и тканей, предназначенных для трансплантации;

- заложены экспериментальные и клинические основы генной терапии наследственных и не наследственных болезней;

- на основе данных про индивидуальные биохимические и геномные особенности начаты работы в области фармакогенетики, фармакогеномики и генетической эпидемиологии;

- активно разрабатываются молекулярные основы профилактической медицины.

Развитие медицинской генетики в СССР и Украине

В СССР медицинская генетика успешно развивалась в 20–30-е гг. XX ст. Основоположником клинической генетики в СССР считают выдающегося невропатолога С. Н. Давиденкова (1880–1961). Он организовал первую в мире медико-генетическую консультацию (1929), опубликовал несколько книг по генетике наследственных болезней нервной системы.

С 1930 по 1937 гг. над развитием медицинской генетики работали в Медико-биологическом институте, переименованном в 1935 г. в Медико-генетический институт, директором которого был С. Г. Левит. В институте проводились работы по цитогенетическим, близнецовым исследованиям, клинической и формальной генетике. В 1937 г. институт был закрыт, а С. Г. Левит репрессирован. Длительное время, с начала 40-х и до начала 60-х гг., исследования в области генетики в СССР были запрещены, а многие выдающиеся генетики были репрессированы.

Развитие медицинской генетики в СССР возобновилось в начале 60-х гг. Активное участие в возрождении советской генетики приняли В. Д. Тимаков, С. Н. Давиденков, В. П. Эфроимсон, А. А. Прокофьева-Бельговская, Е. Ф. Давиденкова, С. А. Нейфах, Е. Е. Погосянц. Достижения в области медицинской генетики послужили толчком к развитию медико-генетической службы в СССР в 70–80-е гг. Существенный вклад в развитие генетики в Украине внес С. М. Гершензон (1906–1998). Он открыл мутагенность нуклеиновых кислот и вирусов, показал возможность

обратной транскрипции. В Украине медицинская генетика начала внедряться в работу отдельных научно-исследовательских институтов Киева (Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, НИИ педиатрии, акушерства и гинекологии МЗ Украины), во Львове был организован первый специализированный научно-исследовательский институт, в Кривом Роге создан первый Республиканский медико-генетический центр. В 1988 г. специальность врача-генетика внесена в номенклатуру врачебных специальностей. По приказу МЗ Украины создана сеть медико-генетических учреждений. В 1989 г. появилась первая кафедра медицинской генетики при Киевской медицинской академии последипломного образования (ее основатель — профессор Т. И. Бужиевская), одновременно — кафедра медицинской генетики в Харьковском государственном медицинском университете.

Сегодня в Украине медико-генетическая помощь населению оказывается сетью медико-генетических консультаций, кабинетов и центров, высокоспециализированная помощь — в профильных институтах МЗ и АМН Украины. В 2003 г. МЗ Украины совместно с Академией медицинских наук Украины издан Приказ «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні» с целью реформирования структуры медико-генетической службы, активного внедрения современных диагностических, лечебных и профилактических технологий, а также научных достижений медицинской генетики и молекулярной биологии, направленных на улучшение здоровья населения. Основные направления работы медицинских генетиков Украины — создание системы Государственного генетического мониторинга, усовершенствование методов пренатального скрининга, внедрение современных методов предупреждения и лечения наследственных болезней и врожденных пороков развития, исследования в области мультифакториальной патологии, фармакогенетики, онкогенетики, популяционной генетики.

Студенты медицинских факультетов университетов изучают медицинскую генетику как самостоятельную дисциплину.

1.2. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Молекулярную основу наследственности составляют нуклеиновые кислоты — ДНК и РНК (у некоторых вирусов).

1.2.1. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ДНК

ДНК — это полимер, мономером которого является нуклеотид. Каждый нуклеотид состоит из остатка фосфорной кислоты, моносахарида (пентозы) дезоксирибозы и одного из четырех азотистых оснований — аденина (А), тимина (Т), цитозина (Ц) или гуанина (Г). Аденин и гуанин — производные пурина, тимин и цитозин — про-

изводные пиримидина. Последовательность азотистых оснований в цепи ДНК определяет наследственную информацию, записанную в ее молекуле. Нуклеотиды соединяются друг с другом в цепь ковалентной (фосфодиэфирной) связью между фосфатом одного и дезоксирибозой следующего нуклеотида. Атомы углерода в дезоксирибозе нумеруются, в образовании связи между нуклеотидами задействован 5' С одного и 3' С другого нуклеотида. Это определяет полярность цепи ДНК (рис. 1.1): на одном конце цепи расположена свободная 5' фосфатная группа, на другом — 3' гидроксильная группа.

Молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, образующих двойную спираль. Азотистые основания нуклеотидов обращены внутрь спирали и соединяются друг с другом водородными связями по принципу комплементарности, т. е. строгого соответствия нуклеотидов (А–Т; Г–Ц). Между А и Т образуются 2 водородные связи, а между Г и Ц — 3. Цепи в молекуле ДНК антипараллельны: одна цепь идет в направлении 5'–3' вдоль оси молекулы, а другая — в направлении 3'–5'.

Поскольку фермент ДНК-полимераза может наращивать полинуклеотидную цепь, присоединяя нуклеотиды только к 3'-концу, принято записывать нуклеотидную последовательность ДНК так, чтобы 5'-конец находился у верхней цепи слева и обозначал начало молекулы. Цепь, которая начинается с 5'-конца, называется кодирующей, а с 3'-конца — матричной, поскольку при транскрипции иРНК синтезируется по принципу комплементарности вдоль матричной цепи и, таким образом, воспроизводит нуклеотидную последовательность кодирующей цепи.

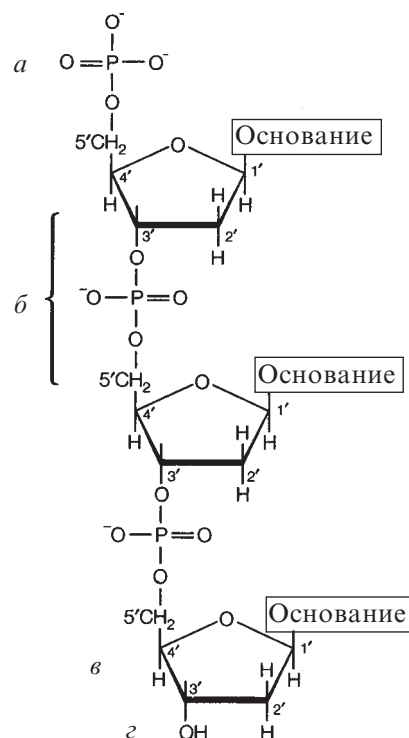


Рис. 1.1. Строение полинуклеотидной цепи ДНК: а — свободная фосфатная группа на 5'-конце; б — фосфодиэфирная связь; в — дезоксирибоза; г — свободная гидроксильная группа на 3'-конце

(5') АТГГТАЦАГГГЦ (3')

(3') ТАЦААТГТЦЦЦГ (5')

Спираль ДНК в большинстве случаев правозакрученная, диаметр ее 2 нм. В каждом витке спирали 10 пар нуклеотидов, длина полного витка — 3,4 нм. Между витками вдоль оси молекулы можно выделить большую и малую бороздки. В этих бороздках регуляторные белки могут взаимодействовать с определенными нуклеотидными последовательностями ДНК (рис. 1.2).

Двухцепочечная комплементарная структура обеспечивает следующие важные свойства молекулы ДНК.

1. Способность молекулы к самоудвоению (репликации). Две цепи разделяются, и вдоль каждой синтезируется комплементарная цепь. Возможность образования двух абсолютно идентичных молекул обеспечивает передачу наследственной информации от материнской клетки к дочерним при делении (рис. 1.3).

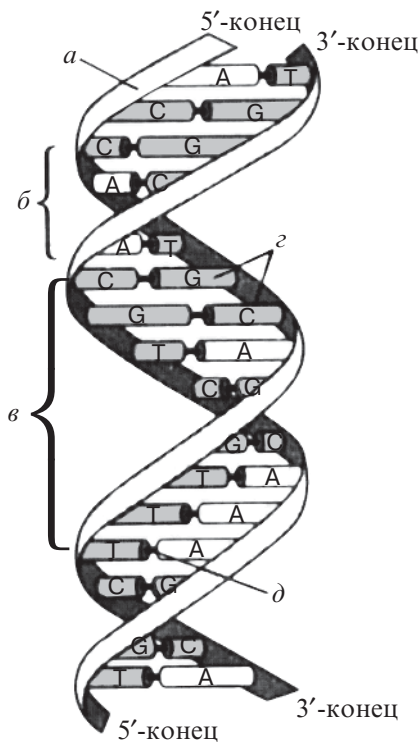


Рис. 1.2. Двойная спираль ДНК: *a* — сахарофосфатный остов; *б* — малая бороздка; *в* — большая бороздка; *г* — азотистые основания; *д* — водородные связи между основаниями

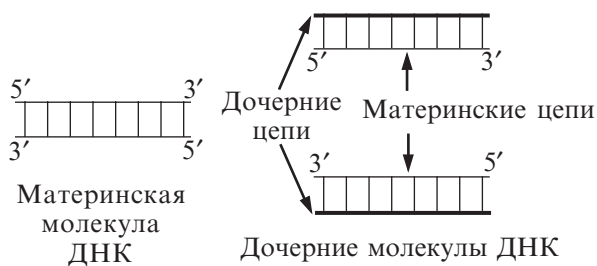


Рис. 1.3. Полуконсервативное удвоение ДНК

2. Способность к денатурации и ренатурации. При изменении температуры и химического состава среды молекула способна разделиться на две цепи (денатурация, или плавление), а при возврате к физиологическим условиям двухцепочечная структура спонтанно восстанавливается (ренатурация, или отжиг). При этом соответствующие одноцепочечные участки находят друг друга благодаря принципу комплементарности. Способность ДНК к денатурации и ренатурации широко используется в современных молекулярно-генетических исследованиях.

3. Способность к репарации — восстановлению повреждений, образующихся в структуре молекулы.

ДНК локализуется в ядре клетки в составе хромосом, а также в митохондриях (у человека — менее 1 %). Главная функция ДНК — хранение наследственной (генетической) информации, т. е. информации о структуре всех белков и РНК организма и порядке реализации этой информации в онтогенезе.

Молекула ДНК обеспечивает передачу генетической информации дочерним клеткам благодаря способности к репликации. Она участвует в реализации наследственной информации, так как служит матрицей для синтеза РНК и регулирует ее образование.

1.2.2. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ РНК

Как и ДНК, РНК — это полимер, образованный из нуклеотидов (рис. 1.4). В отличие от ДНК, РНК состоит из одной полинуклеотидной цепи; в состав нуклеотида входит рибоза; вместо тимина содержит азотистое основание — урацил (У). Все виды РНК синтезируются в ядре на матрице ДНК.

На уровне синтеза белка РНК принимает участие в реализации закодированной в ДНК наследственной информации. В зависимости от функции и особенностей строения, различают несколько видов РНК, главные из которых: информационная (или матричная), транспортная,

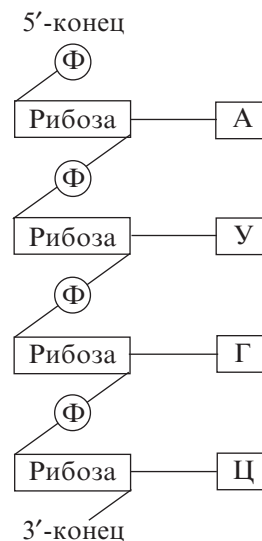


Рис. 1.4. Структура фрагмента молекулы РНК

Таблица 1.1. **Функции нуклеиновых кислот**

Нуклеиновые кислоты	Функция
ДНК	Хранит и передает наследственную (генетическую) информацию
иРНК (или мРНК)	Переносит генетическую информацию от ДНК к рибосомам, служит матрицей для синтеза белка
тРНК	Транспортирует аминокислоты к рибосомам, отвечает за трансляцию последовательности нуклеотидных триплетов иРНК в последовательность аминокислот в полипептиде
рРНК	Входит в состав рибосомы, обеспечивает взаимодействие иРНК и тРНК
Малые ядерные РНК	Участвуют в созревании иРНК
Малые ядрышковые РНК	Участвуют в созревании рРНК
Микроцитоплазматические РНК	Участвуют в регуляции экспрессии генов

рибосомная, малые ядерные и ядрышковые РНК, микроцитоплазматическая РНК (табл. 1.1).

Информационная, или матричная РНК (иРНК, или мРНК) синтезируется на матрице ДНК по принципу комплементарности. Она переносит информацию о строении белка из ядра в цитоплазму и служит матрицей для синтеза белка рибосомами.

Транспортная РНК (тРНК) соединяется с соответствующей ей аминокислотой, транспортирует аминокислоту в рибосому и обеспечивает ее включение в белковую молекулу в строгом соответствии с генетическим кодом. В рибосоме тРНК

присоединяется антикодоном (кодовым триплетом) через систему водородных связей к одному из триплетов (кодонов) иРНК. Комплементарность антикодона тРНК кодону иРНК и является тем специфическим механизмом, который обеспечивает реализацию последовательности кодонов иРНК и, соответственно, гена в последовательность аминокислот в полипептиде. Таким образом, молекула тРНК занимает центральное место в биосинтезе белка, исполняя функцию адаптерной молекулы (отвечает за трансляцию последовательности нуклеотидных триплетов иРНК в последовательность аминокислот в полипептиде).

Рибосомная РНК (рРНК) вместе с рибосомными белками входит в состав рибосом. Она выполняет структурную функцию, а также обеспечивает соединение иРНК с рибосомой и тРНК.

Малые ядерные РНК участвуют в сплайсинге иРНК, а малые ядрышковые РНК — в процессинге и модификации азотистых оснований рРНК.

Микроцитоплазматические РНК — это молекулы (20–25 нуклеотидов), регулирующие генную активность в процессе развития и дифференцировки клеток. Они способны выключать экспрессию жизненно важных генов, взаимодействуя с их мРНК.

1.2.3. ГЕН

В узком смысле слова термином «ген» определяют участок молекулы ДНК, несущий информацию о структуре одного полипептида, молекулы тРНК или рРНК. Ген в широком смысле этого слова — это структурно-функциональная единица наследственности, содержащая определенный объем наследственной информации.

По выполняемой функции гены делятся на несколько групп (табл. 1.2).

1. Структурные гены несут информацию о строении полипептида, рРНК, тРНК и других видов РНК. Так называемые гены домашнего хозяйства экспрессируются во всех клетках, по-

Таблица 1.2. **Классификация генов**

Группы генов по функциям	Примеры генов	Функции генов
Структурные гены — кодируют белки и РНК	Гены «домашнего хозяйства»	Обеспечивают жизненно важные функции, активны во всех клетках
	Гены терминальной дифференцировки (гены «роскоши»)	Функционируют только в определенных типах клеток или на определенном этапе онтогенеза
Регуляторные гены	Промотор	Участок ДНК, с которым связывается РНК-полимераза для начала транскрипции
	Терминатор	Участок, определяющий конец транскрипции
	Энхансер	Последовательность ДНК, которая, связываясь с факторами транскрипции, усиливает транскрипцию
	Сайленсер	Последовательность ДНК, которая, связываясь с факторами транскрипции, ослабляет или останавливает транскрипцию

сколько их продукты необходимы для обеспечения жизнедеятельности любого типа клеток. Примером являются гены рРНК и тРНК, белков гистонов. Гены терминальной дифференцировки («гены роскоши») — тканеспецифические гены, функционирующие только в определенных типах клеток или на определенных стадиях онтогенеза (например гены иммуноглобулинов).

2. Регуляторные гены — последовательности нуклеотидов ДНК (функциональные участки), регулирующие считывание наследственной информации со структурных генов (т. е. экспрессию структурных генов). Промотор — последовательность нуклеотидов ДНК на 5'-конце гена, с которой связывается фермент РНК-полимераза для начала транскрипции структурного гена; терминатор — участок окончания транскрипции. Эnhансеры — участки ДНК, усиливающие транскрипцию путем соединения со специфическими факторами транскрипции, облегчающими присоединение РНК-полимеразы к промотору. Сайленсеры — последовательности ДНК, которые ослабляют транскрипцию, также связываясь с факторами транскрипции.

1.2.4. СТРОЕНИЕ ГЕНА ЭУКАРИОТ

Во время транскрипции цепи ДНК в области гена принципиально различаются по своей функ-

циональной роли. Одна из цепей является кодирующей, или смысловой, вторая — матричной. Информационная РНК синтезируется по принципу комплементарности вдоль матричной цепи и, таким образом, воспроизводит нуклеотидную последовательность кодирующей цепи (рис. 1.5).

В состав структурного гена входят транскрибируемые последовательности и регуляторные участки (рис. 1.6).

1. *Транскрибируемая последовательность.* Первый нуклеотид, который транскрибируется (стартовая точка транскрипции), обозначается +1, все последующие нуклеотиды считаются расположенными «ниже по течению» и записываются со знаком «+». Нуклеотиды до точки начала транскрипции считаются расположенными «выше по течению» и обозначаются со знаком «-».

Транскрибируемая последовательность состоит из лидерного участка, участка, кодирующего полипептид, и хвостового трейлерного участка. Лидер и трейлер необходимы для взаимодействия иРНК с рибосомой, но сами не транслируются. Последовательность, кодирующая полипептид, всегда начинается со стартового кодона АТГ — универсального сигнала инициации трансляции (синтеза полипептида) — и заканчивается кодоном-терминатором в области 3'-конца гена — ТАА, ТАГ или ТГА. Последовательность гена, которая начинается со стартового кодона, кодирует один полипептид и не име-



Рис. 1.5. Матричная и кодирующая цепи ДНК

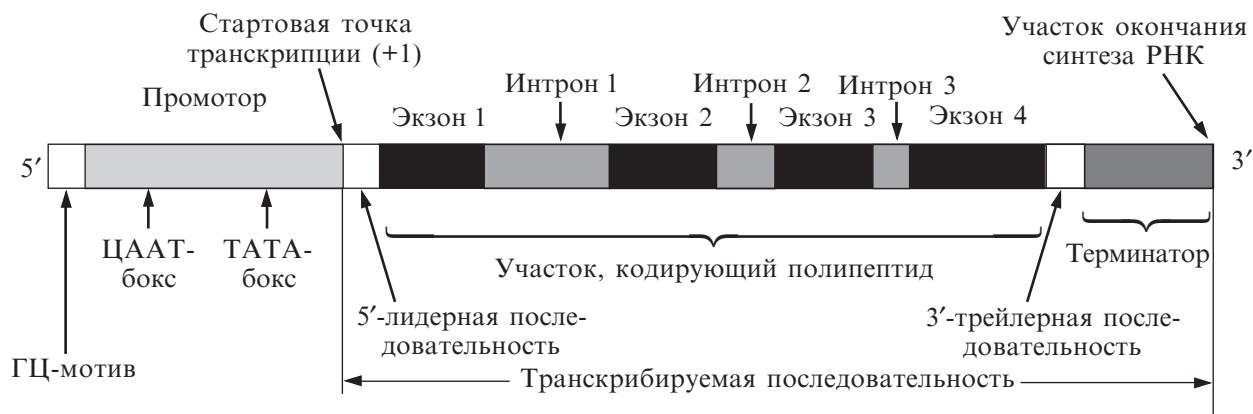


Рис. 1.6. Схема организации белок-кодирующего эукариотического гена (кодирующая цепь)

ет внутри кодонов-терминаторов, называют открытой рамкой считывания.

Последовательность, кодирующая полипептид, у большинства эукариотических структурных генов (см. рис. 1.6) состоит из кодирующих участков — экзонов (*expressed*) и некодирующих — интронов (*intervening*). Экзоны несут информацию о последовательности аминокислот, а интроны вырезаются в процессе формирования зрелой иРНК (сплайсинг). Количество и размеры интронов варьируют в разных генах. Суммарная длина интронов может превышать длину экзона в несколько раз. Интроны расположены в строго определенных участках гена, обычно рядом с участками, кодирующими важные функциональные домены белка. Возможно, такая организация генов связана с эволюционным объединением нескольких прокариотических генов, не имеющих интронов, в одну функциональную единицу. Все интроны начинаются с последовательности ГТ и заканчиваются последовательностью АГ. Мутации этих участков приводят к нарушению сплайсинга и могут быть причиной наследственных болезней.

Типичный ген человека состоит в среднем из 28 000 оснований и имеет 8 экзона. Он кодирует полипептид, состоящий в среднем из 447 аминокислот. Самый длинный ген, найденный в геноме человека, — это ген мышечного белка дистрофина, содержащий $2,4 \cdot 10^6$ п. н.

2. *Регуляторные участки гена.* Со стороны 5'-конца кодирующей цепи за несколько десятков пар нуклеотидов перед транскрибируемой последовательностью находится промотор — это последовательность нуклеотидов ДНК, с которой связывается фермент РНК-полимераза для начала транскрипции структурного гена. В большинстве генов в области промотора находятся консервативные последовательности нуклеотидов: ТАТА-бокс (-20), ЦААТ-бокс (-70...-80). Перед промотором часто находится ГЦ-мотив (-100). Консервативные участки, содержащие соответствующие пары нуклеотидов, необходимы для правильной транскрипции и участвуют в ее регуляции. Со стороны 3'-конца гена находится терминатор (участок, в котором завершается транскрипция). У эукариот он может входить в транскрибируемую последовательность.

1.2.5. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД И ЕГО СВОЙСТВА

Определенная последовательность нуклеотидов нуклеиновой кислоты, в которой закодирована последовательность аминокислот в соответствующей полипептидной цепи, называется генетическим кодом. Генетический код имеет следующие основные свойства:

1. Код триплетный, т. е. каждую аминокислоту кодируют три нуклеотида (триплет, или кодон).

2. Код вырожденный, поскольку в состав белка входят 20 аминокислот, а из 4 видов нуклеотидов можно получить комбинацию из 64 триплетов. Все аминокислоты, кроме метионина и

триптофана, кодируются двумя или большим числом триплетов.

3. Специфичность кода заключается в том, что кодон кодирует только одну определенную аминокислоту.

4. Код не перекрывается (триплеты не накладываются друг на друга).

5. Между триплетами нет разделительных знаков.

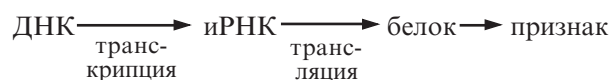
6. Код коллинеарный — линейное расположение нуклеотидов в ДНК соответствует линейному порядку аминокислот в белке.

7. Код в основном универсальный (одинаковые триплеты у разных видов организмов кодируют одни и те же аминокислоты).

8. Три триплета (УАА, УАГ и УГА) не кодируют аминокислоты, они находятся в конце гена и означают окончание синтеза (кодона-терминаторы, или нонсенс-кодона).

1.2.6. ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА

Под экспрессией гена понимают реализацию записанной в нем наследственной информации (рис. 1.7). Согласно центральной догме молекулярной биологии, реализация наследственной информации идет в следующем направлении:



Первая стадия реализации генетической информации — транскрипция. Это процесс, в результате которого последовательность нуклеотидов ДНК переписывается в последовательность нуклеотидов РНК. Транскрипция происходит в ядре клетки вдоль матричной цепи ДНК по принципу комплементарности. Образовавшаяся молекула РНК имеет экзонно-интронную организацию и является незрелой (про-иРНК). При ее созревании (процессинге) интроны вырезаются, а экзоны соединяются (сплайсинг), к 5'-концу присоединяется метилгуанин (кэпирование), а к 3'-концу присоединяется поли-А-хвост (полиаденилирование). Посттранскрипционные изменения необходимы для транспорта иРНК в цитоплазму, они повышают стабильность молекулы и обеспечивают присоединение рибосом к иРНК.

Затем иРНК выходит в цитоплазму и участвует в процессе трансляции (синтеза белка) — вторая стадия реализации генетической информации. К иРНК присоединяются рибосомы, которые, перемещаясь по цепи иРНК, синтезируют полипептид в соответствии с последовательностью нуклеотидов. В трансляции принимают участие тРНК.

Синтезированный полипептид подвергается посттрансляционной модификации: образование соответствующей пространственной структуры, модификация аминокислот и др.

Современные представления о реализации наследственной информации несколько шире. Прежде всего, белок может состоять из нескольких полипептидов и, следовательно, кодироваться несколькими генами (например гемоглобин). С другой стороны, один ген может кодировать не-

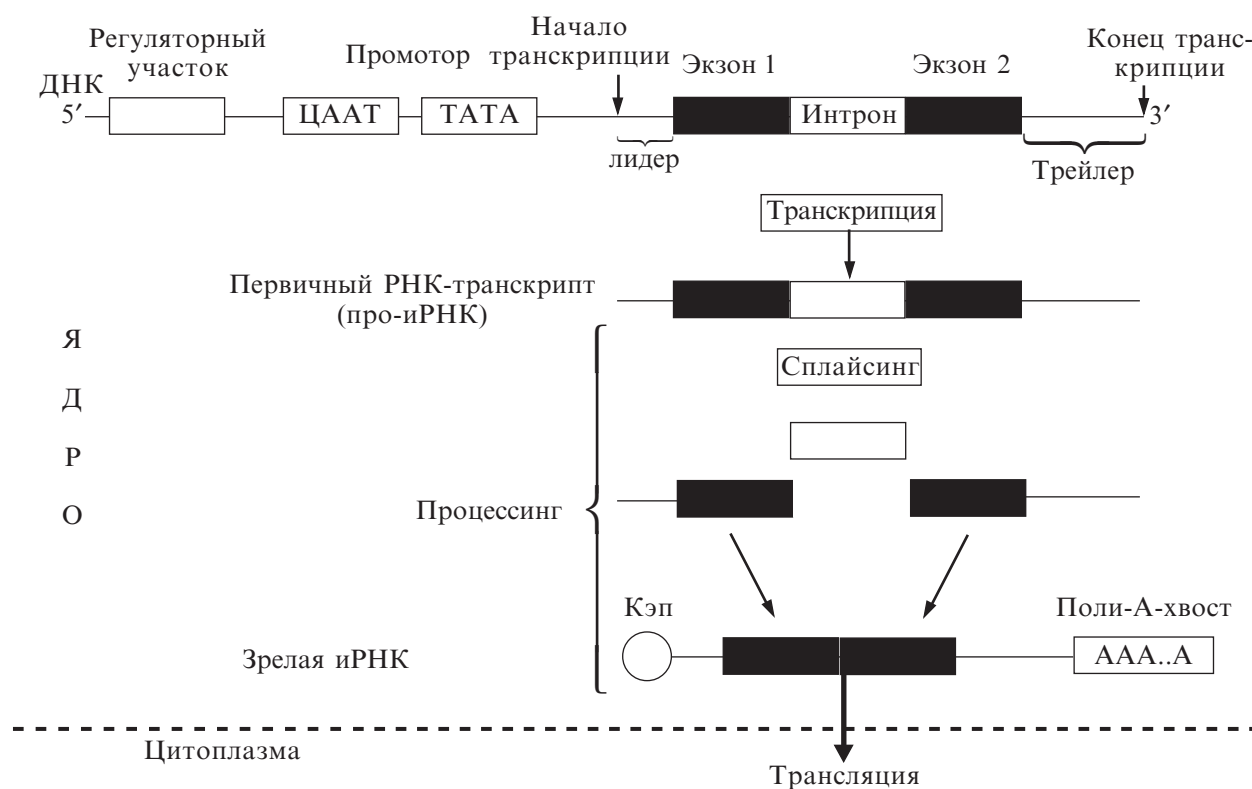


Рис. 1.7. Схема реализации наследственной информации в эукариотической клетке

сколько полипептидов. Это возможно благодаря следующим механизмам:

- каждая из цепей двухцепочечного фрагмента ДНК может кодировать свой белок;
- интронные участки внутри гена могут кодировать самостоятельные небольшие белки;
- внутри одного гена возможны альтернативные промоторы или разные рамки считывания наследственной информации (разные участки начала транскрипции и, следовательно, разные иРНК и разные белки);
- существуют альтернативный сплайсинг и альтернативное полиаденилирование при созревании РНК и, следовательно, образование разных зрелых иРНК из одной про-иРНК;
- в последнее время открыт процесс редактирования зрелой иРНК в цитоплазме (замена отдельных нуклеотидов), что может приводить к образованию дополнительных стоп-кодонов и синтезу укороченной версии белка.

Эти и, вероятно, другие, неоткрытые пока механизмы объясняют тот факт, что при наличии до 30 тыс. белок-кодирующих генов у человека в процессе онтогенеза синтезируется около 250 тыс. белков.

Сейчас известно, что процесс считывания наследственной информации не однонаправленный (ДНК→РНК). Информационная РНК может служить матрицей для синтеза ДНК (РНК→ДНК). Этот процесс называется обратной транскрипцией. Синтезированная ДНК не имеет интронов и называется кДНК (комплементарная ДНК). Синтез нуклеиновых кислот на матрице белка не обнаружен, однако установлено, что некоторые белки (прионы) при попадании извне способны ме-

нять пространственную организацию и свойства аналогичных собственных белков организма.

1.2.7. РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ

Регуляция экспрессии генов у эукариот идет как по относительно простому принципу, когда продукт гена изменяет активность этого гена, так и с помощью сложных механизмов на уровне транскрипции и трансляции, а также эпигенетических механизмов. В каждой клетке организма эукариот транскрибируется всего 7–10 % генов. Среди них выделяют группу конститутивных нерегулируемых генов «домашнего хозяйства», функционирующих в течение всей жизни организма и обеспечивающих жизнь клетки. Другая группа — гены, активность которых регулируется. Это гены терминального дифференцирования (гены «роскоши»), функционирующие только в определенных типах клеток или на определенном этапе онтогенеза. Активность этих генов зависит от влияния факторов как генетической, так и негенетической природы. У эукариот преобладает так называемый позитивный генетический контроль, при котором основная часть генома репрессирована, и регуляция происходит путем активации необходимых генов. На уровне транскрипции регуляция может осуществляться так:

- амплификация (увеличение числа копий) гена;
- связывание регуляторных последовательностей (промоторов, энхансеров и сайленсеров)

с белками — факторами транскрипции, облегчающими или затрудняющими транскрипцию;

— влияние гормонов, которые часто служат индукторами транскрипции;

— метилирование нуклеотидов ДНК, в основном, в области ГЦ-участков — это делает невозможным присоединение факторов транскрипции и выключает ген;

— ацетилирование белков гистонов, что уменьшает степень связывания с ними ДНК и облегчает транскрипцию.

Контроль на уровне трансляции идет путем регуляции образования комплекса иРНК — стартовая тРНК — рибосома, изменения времени жизни иРНК за счет различных цитоплазматических факторов и др. Например, при отсутствии в цитоплазме гема прекращается синтез глобиновых цепей. Второй пример — время жизни иРНК белка молока казеина увеличивается в присутствии пролактина.

Регуляция образования белков возможна и путем изменения скорости и активности пост-трансляционной модификации полипептидной цепи.

Таким образом, формирование любого признака нельзя рассматривать как результат действия одной пары аллельных генов в генотипе. Регуляция экспрессии ответственного за этот признак гена осуществляется при участии других генов.

Для описания механизмов, контролирующих экспрессию генов, не будучи сами под их непосредственным контролем, предложено название «эпигенез». Пример эпигенетической регуляции — инактивация одной X-хромосомы у женщин и явление геномного импринтинга. Причиной наследственных болезней может стать не только изменение структурных генов, но и нарушение регуляторных механизмов (эпигенетические мутации).

1.2.8. МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДНК

Эукариотическая клетка имеет до нескольких сотен митохондрий, в каждой из которых содержится в среднем от 2 до 10 кольцевых митохондриальных ДНК (мтДНК). Иногда у человека мтДНК называют 25-й хромосомой (22 аутосомы, X-, Y-хромосомы и мтДНК).

Митохондриальная ДНК человека — двухцепочечная кольцевая молекула (рис. 1.8). Она состоит из 16 569 п. н. и содержит 37 генов, продукты которых участвуют в процессе выработки энергии в дыхательной цепи митохондрий (13 генов ферментов окислительно-восстановительных цепей, 22 гена тРНК и 2 гена рРНК, принимающих участие в синтезе белка непосредственно в митохондриях).

В отличие от ядерной, для митохондриальной ДНК характерны следующие признаки:

— относительно небольшие размеры и малый набор генов; практически отсутствуют некодирующие участки;

— гены в митохондриях лишены интронов, некоторые гены перекрываются;

— отличия в структуре генетического кода: стоп-кодонами являются триплеты АГА и АГГ, кодирующие в ядерной ДНК аргинин; кодон ТГА определяет триптофан, не являясь стоп-кодоном;

— отсутствие рекомбинаций;

— высокая частота мутаций — в среднем в 10–17 раз выше, чем у ядерных генов, что объясняется несовершенством репарационных механизмов, отсутствием гистонов и наличием свободных радикалов кислорода (мутагенов) — побочных продуктов аэробного дыхания; мутации мДНК приводят к возникновению митохондриальных болезней;

— цитоплазматический тип наследования; вся митохондриальная ДНК наследуется по материнской линии из цитоплазмы яйцеклетки — даже если в яйцеклетку при оплодотворении проникает несколько копий отцовской мДНК, их вклад в следующее поколение блокируется на молекулярном уровне.

Высокая частота мутаций, отсутствие рекомбинаций и цитоплазматический тип наследования позволяют использовать анализ мДНК в судебной медицине и популяционной генетике.

1.2.9. ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА

Геном — полная генетическая система клетки, определяющая характер онтогенетического развития организма и наследственную передачу всех его структурных и функциональных признаков.

Современное понятие генома подразумевает совокупность всей ядерной и митохондриальной ДНК организма (или клетки). Количество ДНК в геноме измеряют в парах нуклеотидов (п. н.) или тысячах пар нуклеотидов (т. п. н., кбазы). Геном человека состоит из $3,2 \cdot 10^9$ п. н. и, по современным воззрениям, содержит до 30 тыс. генов, что значительно меньше предполагаемого раньше количества (около 100 тыс.).

Считают, что последовательности ДНК, кодирующие белок, занимают лишь около 2 % генома, области, кодирующие РНК — около 20 % генома, а большая часть генома представляет собой некодирующую (или молчащую) ДНК (табл. 1.3).

Большинство белок-кодирующих генов эукариот относится к уникальным последовательностям, которые встречаются в геноме только один раз. Мутации этих генов приводят к развитию моногенных наследственных болезней. Некоторые белок-кодирующие гены повторяются в геноме от нескольких раз до нескольких сотен раз. Определенные повторяющиеся гены образуют мультигенные семейства и суперсемейства. Под мультигенными семействами и суперсемействами понимают группы генов, возникшие из общего гена-предшественника, имеющие сходную экзонно-интронную организацию и кодирующие

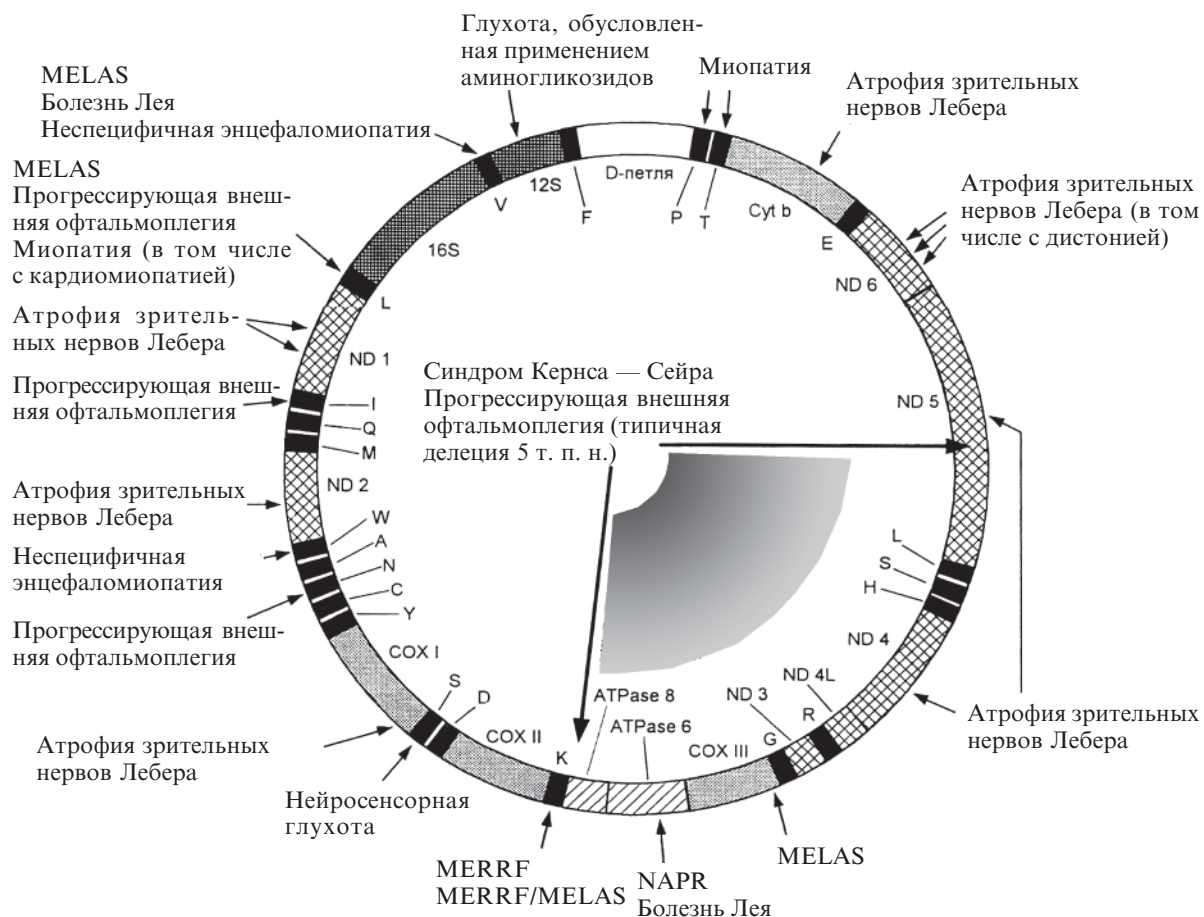


Рис. 1.8. Схема митохондриального генома (стрелками указаны гены, ответственные за развитие митохондриальных заболеваний):

Nd1–Nd6, Nd4L — гены субъединиц комплекса I дыхательной цепи; CYT b — ген субъединицы комплекса II дыхательной цепи; COX I–COX III — гены субъединиц комплекса IV дыхательной цепи; ATPase 6–8 — гены субъединиц комплекса V дыхательной цепи; 16S и 12S — гены рРНК; однобуквенные символы — гены тРНК соответствующих аминокислот; D-петля — участок начала репликации; MELAS — митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды; MERRF — миоклонус-эпилепсия, рваные красные волокна; NAPR — невропатия, атаксия, пигментный ретинит

функционально родственные белки. Примеры генных семейств — гены глобинов, иммуноглобулинов, интерферона, коллагена, гистоновых белков. Суперсемейства генов образуют гены главного комплекса гистосовместимости (МНС), ферментов цитохромов.

Некодирующие последовательности ДНК могут быть ассоциированы со структурными генами (интроны, регуляторные участки) или представляют собой самостоятельные последовательности:

1. Спейсеры — участки между генами, выполняющие структурную роль.

2. Псевдогены — неактивные копии клеточных генов, которые не способны транскрибироваться или продуцируют функционально неактивные белки. Они образуются в результате мутаций (псевдогены) или при обратной транскрипции зрелой матричной РНК (т. е. синтезе ДНК на матрице РНК) и встраивании образовавшейся ДНК в геном (процессированные псев-

догены). Последние не имеют промоторного участка и поэтому не транскрибируются.

3. Повторы, возникшие из подвижных (мобильных) элементов генома. Это транспозоны, или «прыгающие гены» (около 3 % генома человека), кодирующие информацию для собственного перемещения в другой участок с помощью фермента транспозазы по механизму вырезания и вставки; аналоги ретровирусов или ретротранспозоны (8 % генома); короткие и длинные рассеянные элементы (SINEs и LINEs), образовавшиеся за счет обратной транскрипции. SINEs (short interspersed elements) представлены фрагментами длиной 100–300 п. н., их около 1,5 млн копий (13 % генома человека). LINEs (long interspersed elements) — это фрагменты длиной 5–8 т. п. н., встречаются примерно в количестве 850 тыс. копий на геном (21 % генома человека). SINEs и LINEs относятся к рассеянным (или диспергированным) повторам.

Таблица 1.3. Структурно-функциональные элементы ДНК

Кодирующая последовательность ДНК	Некодирующие последовательности ДНК
1. Белок-кодирующие гены: — уникальные последовательности; — семейства генов; — суперсемейства генов	1. Последовательности, ассоциированные со структурными генами: — интроны; — регуляторные последовательности: промоторы, терминаторы, энхансеры, сайленсеры
2. Гены, кодирующие РНК	2. Самостоятельные последовательности: — спейсеры; — псевдогены и процессированные псевдогены; — рассеянные повторы, возникшие благодаря наличию подвижных элементов генома: транспозоны, ретротранспозоны, короткие рассеянные элементы, длинные рассеянные элементы; — тандемные повторы: микросателлитная ДНК, минисателлитная ДНК, сателлитная ДНК

Подвижные элементы могут встраиваться в любом участке ДНК. При этом они могут инактивировать ген либо изменять кодирующую последовательность, что является одним из механизмов развития наследственных болезней. Подвижные элементы — также важные эволюционные факторы, поскольку дают возможность быстрого образования новых генов или новых регуляторных элементов. Например, в геноме человека обнаружено 47 генов — производных обычных транспозонов.

4. Простые повторы последовательностей, расположенных одна за другой — тандемно. Их называют сателлитной ДНК. В зависимости от размера повторяющейся последовательности различают сателлитную (α -сателлитная ДНК, β -сателлитная ДНК), минисателлитную и микросателлитную ДНК.

Сателлитная ДНК образует блоки длиной несколько миллионов пар нуклеотидов или больше и находится преимущественно в центромерных районах хромосом. Минисателлитная ДНК образует блоки длиной от 100 до 20 000 п. н. Размеры повторяющейся последовательности — от 14 до 500 п. н. Микросателлитная ДНК представлена последовательностями длиной до нескольких сотен пар нуклеотидов, размер повторяющейся последовательности — 1–13 п. н. (чаще 2–4 п. н.). Количество повторов в мини- и микросателлитах отличается высокой индивидуальностью, что позволяет использовать их анализ в судебно-медицинской практике для идентификации личности и экспертизы отцовства. Сателлитная ДНК составляет около 3 % генома человека.

Присутствие в геноме большого количества ДНК, не кодирующего аминокислотные последовательности или РНК, объясняет так называемый С-парадокс — несоответствие между количеством ДНК, приходящимся на клетку, и сложностью организма. Функция молчащей ДНК пока окончательно не ясна. Считают, что она участвует в регуляции экспрессии генов, повышает точность гомологичного спаривания и ре-

комбинации при мейозе, способствует репликации ДНК либо является носителем принципиально другого, нерасшифрованного пока кода.

По количеству копий в геноме все последовательности ДНК человека можно разделить на 3 группы.

1. Уникальные последовательности, представленные единичными копиями на геном. Они составляют 45 % всей ДНК и могут быть как структурными генами, так и молчащими последовательностями.

2. Среднеповторяющиеся последовательности с частотой повторов от 2 до 10^4 копий на геном. К ним относятся гены, кодирующие некоторые белки (иммуноглобулины, гистоны и негистоновые белки хромосом), а также гены тРНК, рРНК, участки ДНК, выполняющие регуляторные функции (промоторы, терминаторы и др.). Наличие нескольких повторов генов объясняется необходимостью большого количества их продукта (гистоны, рРНК, тРНК и др.) и служит защитой от возможных мутаций.

3. Повторы высокой частоты — частота повторов до 10^6 . Примером может быть фракция сателлитной ДНК.

1.3. ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

1.3.1. СТРУКТУРЫ КЛЕТКИ — НОСИТЕЛИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

У человека ДНК локализуется в ядре клетки в хромосомах, а также в митохондриях. Небольшое количество ДНК в виде кольцевых молекул обнаружено в ядерном соке клетки у млекопитающих. Кольцевые молекулы представляют собой

амплифицированные (т. е. многократно редуцированные) гены устойчивости к ядам и антиметаболитам, а также онкогены. Их образование связано с приобретением клеткой устойчивости к действию ксенобиотиков (например лекарственных препаратов) и способностью клеток к злокачественному росту (амплификация онкогенов).

1.3.2. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ЯДРА И ХРОМОСОМ

1.3.2.1. Строение ядра

Ядро содержит следующие структурные компоненты: 1) ядерную оболочку; 2) ядерный сок (кариоплазма, нуклеоплазма); 3) ядерный белковый матрикс; 4) хромосомы; 5) ядрышки.

Ядерная оболочка состоит из двух мембран, между которыми — перинуклеарное пространство. Наружная мембрана переходит в эндоплазматический ретикулум. К внутренней мембране изнутри прилегает сеть фибриллярных белков (ядерная ламина). В оболочке ядра есть поры, через которые осуществляется обмен веществ между ядром и цитоплазмой.

Ядерный сок — это внутреннее содержимое ядра, его внутренняя среда. Содержит ферменты, нуклеотиды, РНК, ионы в виде истинного или коллоидного раствора.

Ядерный сок пронизан сетью фибриллярных белков — ядерным белковым матриксом. К ядерному белковому матриксу и ядерным ламинам прикрепляются хромосомы, а также разнообразные белковые комплексы с ферментативной и регуляторной активностью.

Хромосомы — постоянные структуры ядра, в которых находятся гены и хранится наследственная информация.

Ядрышки образуются на определенных участках хромосом (ядрышковых организаторах). Ядрышковый организатор содержит гены, кодирующие рибосомную РНК. В них синтезируется рРНК и происходит сборка субъединиц рибосом.

1.3.2.2. Функции ядра

Функции ядра следующие: хранение генетической информации, регуляция обмена веществ в клетке (благодаря участию в синтезе белков-ферментов), репарация ДНК, синтез всех видов РНК, образование рибосом.

1.3.2.3. Химический состав хромосом

В состав хромосом входят ДНК, основные (гистоновые) и кислые (негистоновые) белки. Комплекс всех веществ, входящих в состав хромосом, называется хроматином.

В неделящихся клетках и в пресинтетическом периоде интерфазы делящихся клеток каждая хромосома содержит одну молекулу ДНК. В синтетическом периоде интерфазы ДНК удваивается. Начиная с синтетического периода и до метафазы митоза включительно, в хромосомах две молекулы ДНК. Общая длина всех 46 молекул ДНК, находящихся в ядре соматической клетки человека (в составе 46 хромосом), составляет около 190 см. Значит, средняя длина одной ДНК в хромосоме — около 4 см.

В составе хроматина обнаруживаются также молекулы РНК, которые либо являются незавершенными продуктами транскрипции, либо выполняют регуляторные, структурные или иные функции.

1.3.2.4. Строение хромосом

Хромосомы могут находиться в клетках в двух структурных и функциональных состояниях — спирализованном и деспирализованном. В период интерфазы они находятся в деспирализованном состоянии, а в период митоза — в спирализованном. Строение хромосом принято изучать в метафазе митоза, когда они максимально спирализованы.

Метафазная хромосома (рис. 1.9) состоит из двух хроматид, соединенных в области первичной перетяжки (центромеры). В области центромеры находится кинетохор — место прикрепления нитей веретена деления. Центромера делит хроматиду на два плеча. Короткое плечо приня-

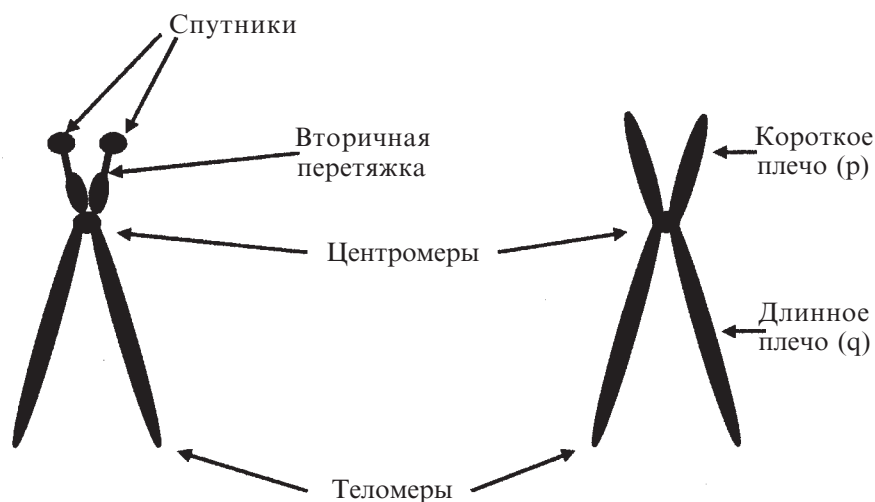


Рис. 1.9. Схема строения метафазной хромосомы

то обозначать буквой р, длинное — буквой q. Некоторые хромосомы имеют вторичные перетяжки и спутники. В области вторичных перетяжек находятся организаторы ядрышек. Концы хромосом называются теломерами.

В нормальном кариотипе человека встречаются 3 вида хромосом в зависимости от положения центromеры (рис. 1.10, 1.11):

а) метацентрические — с равными плечами (перетяжка посередине);

б) субметацентрические — одно плечо длиннее второго;

в) акроцентрические — одно плечо очень короткое.

При патологии у человека может встречаться четвертый вид — телоцентрические (одноплечие) хромосомы.

При использовании специальной дифференциальной окраски хромосомы приобретают поперечно-исчерченный вид. Каждая хромосома имеет специфическое расположение темных и светлых полос («индивидуальный портрет»), что позволяет идентифицировать ее при световой микроскопии. Данная картина определяется разным

нуклеотидным составом участков хромосом, а также соотношением эухроматина и гетерохроматина. Эухроматин — деконденсированный хроматин, содержит большое количество активно транскрибируемых генов. Гетерохроматин — конденсированный хроматин, содержит неактивные гены и некодирующие высокоповторяющиеся последовательности ДНК.

В качестве примера на рис. 1.12 представлена цитогенетическая карта 2-й хромосомы. В соответствии с действующей международной цитогенетической номенклатурой (ISCN — An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, 1995) короткое плечо хромосомы обозначают буквой р, длинное — q и центromеру — cen. Каждое плечо делится на районы (области), которые нумеруются арабскими цифрами от центromеры к теломере. Границами между ними служат определенные морфологические маркеры хромосом. Каждый район в свою очередь подразделяют на сегменты. Сегменты — участки хромосом, четко отличающиеся от соседних по интенсивности окраски (при использовании дифференциальной окраски хромосом). Сегменты нумеру-

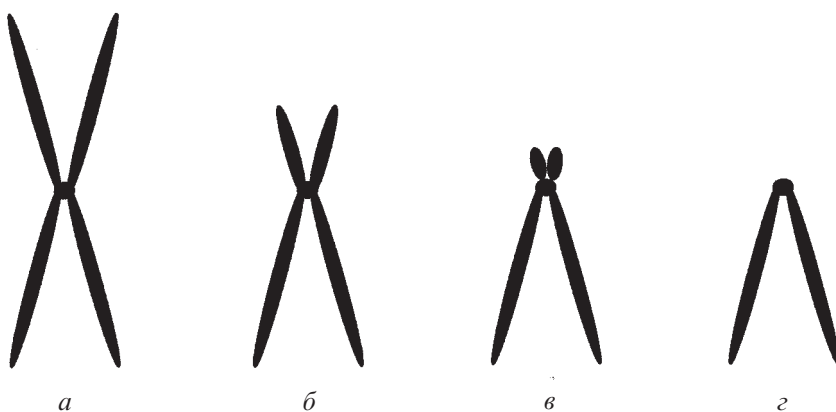


Рис. 1.10. Типы метафазных хромосом: а — метацентрическая хромосома; б — субметацентрическая; в — акроцентрическая; г — телоцентрическая

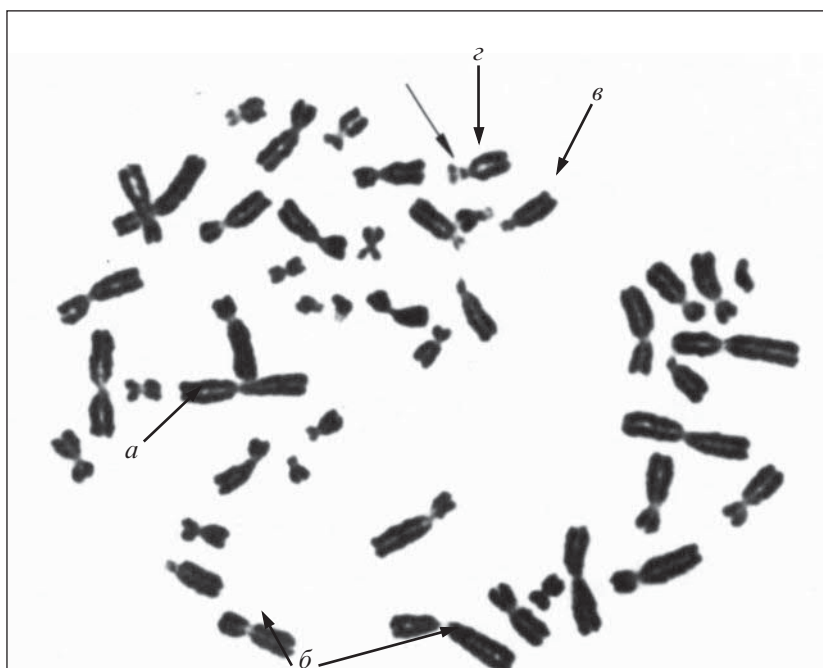


Рис. 1.11. Разные типы хромосом в метафазной пластинке человека: а — метацентрическая; б — субметацентрическая; в — акроцентрическая; г — акроцентрическая, на коротком плече которой хорошо виден спутник

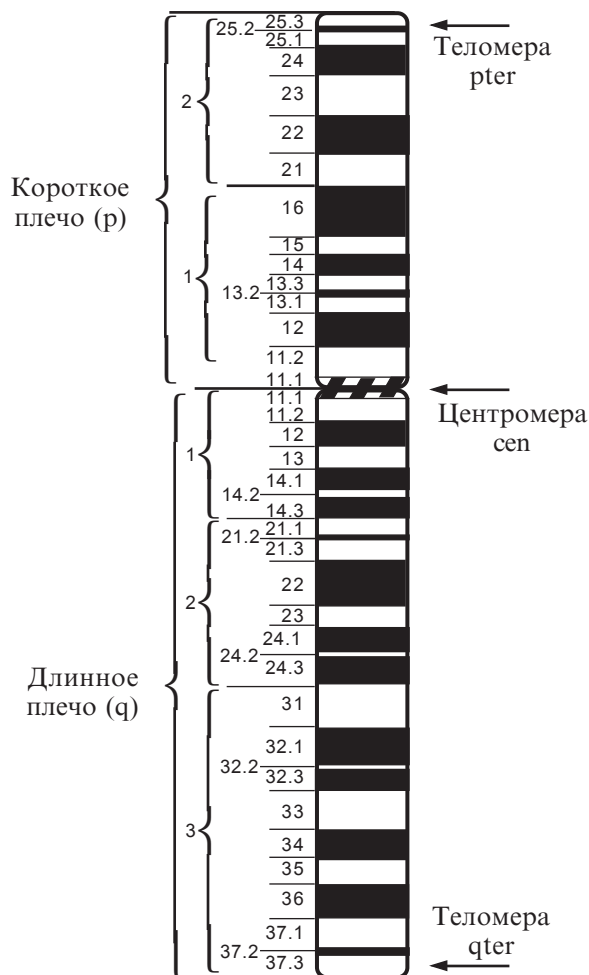


Рис. 1.12. Цитогенетическая карта хромосомы 2

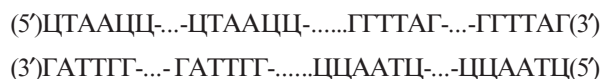
ют арабскими цифрами. Счет их также начинается с сегмента, расположенного ближе к центромере. Так, символ 2p13 обозначает участок, расположенный в 3-м сегменте первого района короткого плеча хромосомы 2 (читается 2р один, три). Далее внутри некоторых сегментов могут быть выделены субсегменты. Для их обозначения вводят следующий ряд цифр. Например, символ 2p13.1 обозначает участок, расположенный в 1-м субсегменте 3-го сегмента района 1 короткого плеча хромосомы 2 (читается 2р один, три, один).

Центромерные и наиболее терминальные теломерные участки каждого плеча хромосомы обозначаются, соответственно, символами cen и ter. Так, обозначение 17pter указывает на наиболее дистальный, терминальный участок короткого плеча 17-й хромосомы.

1.3.2.5. Теломеры и теломераза

Концевые участки хромосом называются теломерами. Они состоят из специальных последовательностей шести нуклеотидов (ЦТАААЦ/ГТТААГ), повторенных несколько тысяч раз. Длина теломерного конца хромосомы в клетках эмбриона человека составляет 10–15 т. п. н.

Схема строения теломерных концов:



Теломерные повторы не несут генетической информации. Они связаны с особыми теломерными белками и прикреплены к ядерному матриксу.

Фермент ДНК-полимераза не способен обеспечить редупликацию концевых участков хромосомы. Это связано с тем, что она не способна сама начать редупликацию, а может присоединять нуклеотиды к уже имеющейся двойной цепи. Редупликация концевых участков теломеры возможна при наличии специального фермента теломеразы. Этот фермент содержит участок РНК, комплементарный одному повтору теломерной ДНК. С этого участка теломеразной РНК по принципу комплементарности синтезируются концевые повторы теломеры.

Теломераза сохраняет высокую активность в эмбриональных стволовых клетках. В соматических клетках она отсутствует или ее активность существенно снижена. При отсутствии теломеразы теломерный конец редуплицируется не полностью. При каждом делении происходит укорочение теломеры на 50–65 п. н. Потеря некоторой части повторов теломеры не отражается на функционировании генома, поскольку теломеры не несут генетической информации. В этом и состоит основная роль теломер: своим существованием они предохраняют от повреждения более значимые области ДНК. Однако существует определенная длина, до которой может укорачиваться теломера. При приближении длины теломер к критическому уровню клетки начинают стареть, а при достижении этого уровня — погибают. Укорочение теломер — это один из возможных механизмов запуска процесса запрограммированной гибели клеток (апоптоза). Теломеры определяют количество клеточных делений, которое могут пройти клетки после потери теломеразной активности.

Другие функции теломер:

- а) обеспечивают структурную целостность хромосом, препятствуют соединению хромосом друг с другом;
- б) фиксируют хромосомы к ядерному матриксу, что важно для правильной ориентации хромосом в ядре;
- в) обеспечивают правильность конъюгации хромосом при мейозе;
- г) защищают концевые участки ДНК от разрушения ферментами — экзонуклеазами (способны отщеплять нуклеотиды с концов ДНК);
- д) влияют на экспрессию генов (установлено, что экспрессия генов, расположенных рядом с теломерами, снижена; при значительном укорочении теломер могут активироваться прителомерные гены).

Медицинское значение теломер и теломеразы.

Проблема рассматривается, по меньшей мере, в двух аспектах.

Во-первых, укорочение теломер — одна из причин синдромов преждевременного старения

(прогерий). Примером может служить синдром Вернера (или прогерия) взрослых. У больных в возрасте 15–30 лет появляются симптомы старения (старческие изменения кожи, опорно-двигательной, сердечно-сосудистой и других систем, катаракта). Среди описанных случаев продолжительность жизни больных составляла от 30 до 50 лет. У больных отмечено укорочение теломера.

Во-вторых, с теломерами связывают злокачественный рост. Клетки злокачественных опухолей способны при определенных условиях делиться бесконечно, т. е. становятся бессмертными. Бессмертие клеток возможно только в том случае, если в них активизируется теломераза или появляются альтернативные пути редупликации теломера. Теломеразу считают биохимическим маркером злокачественных опухолей человека. Активность теломеразы коррелирует со степенью злокачественности опухоли.

1.3.3. КАРИОТИП ЧЕЛОВЕКА

Кариотип — диплоидный набор хромосом данного вида организма, характеризующийся постоянным числом, величиной и формой хромосом. В кариотипе человека 46 хромосом (23 пары): 22 пары одинаковы у мужчин и женщин,

они называются аутосомами, одна пара — половые хромосомы (у женщин две одинаковые — XX, а у мужчин разные — XY). Парные хромосомы называют гомологичными. Они имеют одинаковую длину и форму, содержат аллельные гены.

Первая международная классификация хромосом человека была принята в 1960 г. на генетической конференции в Денвере (США). Она получила название «Стандартная номенклатура хромосом человека». Большинство ее положений сохранилось до настоящего времени. Основные принципы классификации были разработаны английским цитогенетиком Патау. В ней он учитывал длину и форму хромосом в зависимости от положения первичной перетяжки, а также наличие вторичных перетяжек и спутников. Позже классификация была дополнена на Парижских конференциях в связи с открытием дифференциального окрашивания хромосом (1971) и разработкой методов изучения прометафазных хромосом (1981).

Современная классификация хромосом человека базируется на действующей международной цитогенетической номенклатуре (ISCN). Она включает результаты изучения хромосом человека с помощью молекулярно-цитогенетических методов.

В соответствии с ISCN, все пары аутосом нумеруют арабскими цифрами от 1 до 22 в порядке уменьшения их длины и распределяют на 7 групп

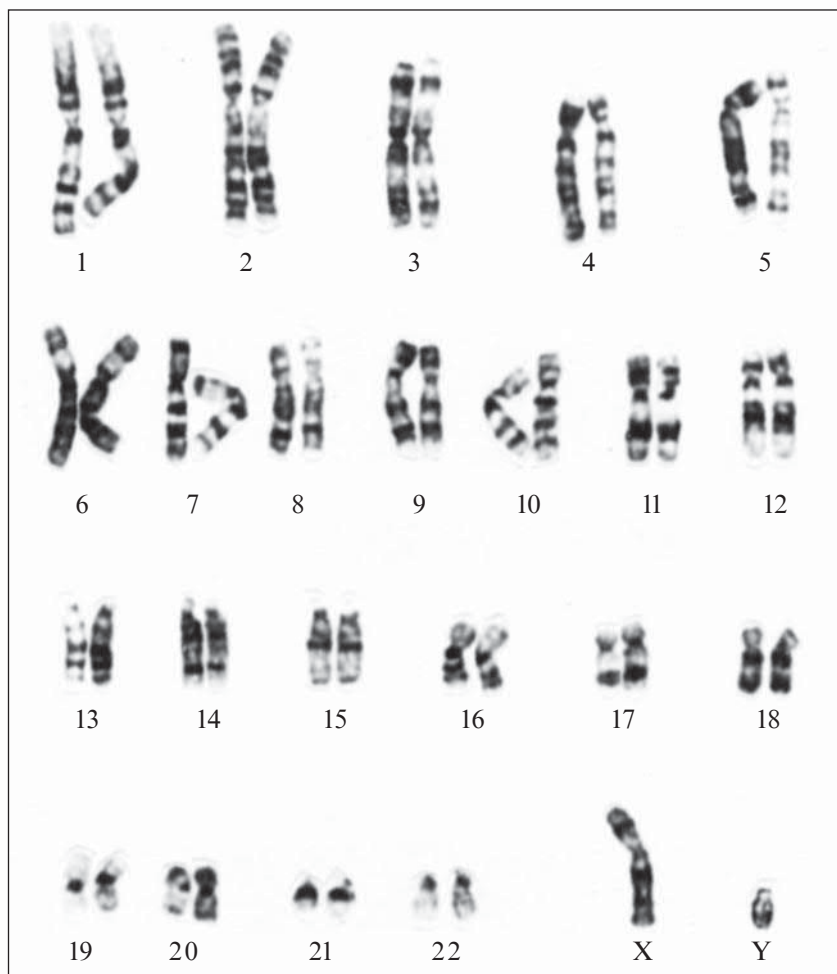


Рис. 1.13. Нормальный кариотип мужчины (метафазная пластинка и раскладка хромосом). Дифференциальное G-окрашивание с использованием трипсина

в соответствии с длиной и формой хромосом (рис. 1.13). Группы обозначают буквами английского алфавита от А до G. Группы четко отличаются друг от друга. Половые хромосомы обозначают латинскими буквами X и Y, располагая в конце раскладки хромосом.

Группа А (пары 1–3) — самые длинные хромосомы, 1-я и 3-я пары метацентрические, 2-я — субметацентрическая. Абсолютная длина — от 11 до 8,3 мкм.

Группа В (пары 4–5) — длинные субметацентрические хромосомы. Они не различаются между собой без дифференциального окрашивания. Абсолютная длина — 7,7 мкм.

Группа С (пары 6–12) — хромосомы среднего размера, субметацентрические. Абсолютная длина — от 7,2 до 5,8 мкм. При стандартном (рутинном) окрашивании X-хромосому нельзя отличить от других хромосом этой группы. Она по размерам сходна с хромосомами 6-й и 7-й пары.

Группа D (пары 13–15) — средние акроцентрические хромосомы, по форме сильно отличаются от всех других хромосом человека. Все три пары на коротком плече содержат вторичную перетяжку и спутники. Длина проксимальных участков коротких плеч варьирует, спутники иногда отсутствуют, а могут быть очень большими, могут ярко флуоресцировать, а иногда флуоресценция отсутствует. Абсолютная длина — 4,2 мкм.

Группа E (пары 16–18). Относительно короткие субметацентрические хромосомы. Абсолютная длина — 3,6–3,2 мкм.

Группа F (пары 19–20) — маленькие мета-

центрические хромосомы. В препаратах при рутинном окрашивании они выглядят одинаково, но при дифференциальном окрашивании резко различаются. Абсолютная длина — 2,9 мкм.

Группа G (пары 21–22) — самые маленькие акроцентрические хромосомы. На коротком плече имеют спутник. Изменчивость их коротких плеч так же значительна, как и в хромосомах группы D. Абсолютная длина — 2,3 мкм.

Y-хромосома — маленькая акроцентрическая хромосома длиной 2,8 мкм. Обычно (но не всегда) больше, чем хромосомы группы G. Хроматиды ее длинного плеча, как правило, лежат параллельно друг другу. Этим она отличается от хромосом группы G, у которых хроматиды длинных плеч образуют тупой угол. Иногда имеет вторичную перетяжку в длинном плече.

X-хромосома — субметацентрическая, длиной 6,8 мкм. По строению похожа на хромосомы группы C, но отличается от них при дифференциальном окрашивании.

Для некоторых хромосом описан нормальный полиморфизм, т. е. хромосомы у здоровых людей могут отличаться по строению. Например, аутосомы 1, 9, 16 могут иметь разные размеры гетерохроматиновых блоков в околоцентромерных районах, короткие плечи акроцентрических хромосом 13–15 и 21–22 пар могут варьировать по размеру спутников, длине спутниковой нити и околодрышkovому гетерохроматину, в длинном плече хромосомы Y варьирует размер гетерохроматинового блока.



Рис. 1.14. Патологическая анатомия хромосомы 3

Таблица 1.4. Патологическая анатомия генома человека (количество картированных в разных хромосомах генов, ответственных за развитие заболеваний человека и включенных в генетическую карту OMIM по состоянию на 23 апреля 2008 г.)

Хромосома (группа сцепления)	Количество картированных генов	Хромосома (группа сцепления)	Количество картированных генов
1	1063	13	194
2	685	14	345
3	589	15	311
4	414	16	427
5	506	17	638
6	655	18	153
7	487	19	696
8	383	20	267
9	404	21	137
10	390	22	273
11	685	X	601
12	576	Y	45
Общее количество картированных генов 10 924			

1.3.4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КАРТЫ ХРОМОСОМ ЧЕЛОВЕКА

Генетические карты — это схемы, описывающие порядок расположения генов и других генетических элементов на хромосоме с указанием расстояния между ними. Генетическое расстояние измеряется по частоте рекомбинаций между гомологичными хромосомами (т. е. по частоте кроссинговера) и выражается в сантиморганах (сМ). Одна сантиморганна соответствует частоте кроссинговера, равной 1 %. На рис. 1.14 представлена в качестве примера генетическая карта хромосомы 3 по генам, мутации в которых ведут к наследственным болезням. Такие карты называют патологической анатомией генома (см. приложение 2). В настоящее время картировано более 10 000 генов человека (табл. 1.4).

Более полные сведения о патологической карте генома можно получить из электронной версии каталога Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Электронный сайт OMIM:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>

Картирование генов наследственных болезней — отправная точка на пути к идентификации гена. Знание генетических карт необходимо также для диагностики болезней методом сцепления, оценки патологических эффектов хромосомных aberrаций, решения вопросов эволюционной и популяционной генетики.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ 1

1. Что такое генетика? Предмет и задачи медицинской генетики.

2. Дайте основные определения генетики: наследственность, изменчивость, ген, генотип, геном, фенотип, доминантный и рецессивный признаки, аллельные гены, гомозиготы, гетерозиготы, пробанд, сибсы.

3. Опишите строение и функции ДНК, локализацию ДНК в клетке.

4. Чем отличается РНК от ДНК по строению? Какие функции выполняют разные виды РНК (мРНК, тРНК, рРНК, мяРНК, микроРНК)?

5. В чем заключаются особенности строения генов эукариот? Какие гены называются структурными и регуляторными?

6. Охарактеризуйте геном человека. Как классифицируются кодирующие и не кодирующие последовательности ДНК?

7. Что такое генетический код и каковы его свойства?

8. Что понимают под экспрессией гена? Почему один ген человека может кодировать несколько полипептидов? Как регулируется экспрессия генов у эукариот?

9. В чем заключаются особенности строения митохондриальной ДНК?

10. В каких структурах клетки хранится наследственная информация? Опишите строение и функции ядра.

11. Каков химический состав хромосом? Какое строение имеют хромосомы в интерфазе и метафазе митоза?

12. Что такое теломеры и теломераза? Их биологическое значение.

13. Что такое кариотип? Назовите основные принципы современной классификации хромосом человека.

14. Что такое патологическая анатомия генома?

Контрольно-обучающие вопросы

(выберите один правильный ответ)

1. Генетика — это наука о:

- А. Наследственности и изменчивости
- В. Наследственных заболеваний
- С. Наследственных признаках человека и других организмов
- Д. Наследственной и ненаследственной изменчивости
- Е. Полном индивидуальном развитии организма от оплодотворения до смерти

2. Ген — это:

- А. Участок ДНК, кодирующий аминокислоту
- В. Участок ДНК, кодирующий первичную структуру белка
- С. Молекула иРНК, кодирующая первичную структуру белка
- Д. Триплет молекулы тРНК, комплементарный кодону иРНК
- Е. Все верно

3. Ген — это:

- А. Участок ДНК, в котором закодирована информация о строении одного белка

В. Участок ДНК, в котором закодирована информация о строении тРНК

С. Участок ДНК, в котором закодирована информация о строении рРНК

Д. Участок ДНК — энхансер.

Е. Все верно

4. Все аминокислоты человека, кроме метионина и триптофана, кодируются двумя или большим числом триплетов. Такое свойство генетического кода называется:

А. Универсальностью

В. Специфичностью

С. Коллинеарностью

Д. Вырожденностью

Е. Триплетностью

5. Гены эукариот состоят из кодирующих и некодирующих участков. Кодирующие участки называются:

А. Промоторы

В. Интроны

С. Экзоны

Д. Терминаторы

Е. Энхансеры

6. В реанимационное отделение поступил больной с подозрением на отравление бледной поганкой. Это один из самых ядовитых для человека грибов, содержащий токсин α -амантин. Действие токсина на клетки заключается в сильном связывании фермента РНК-полимеразы. Какой внутриклеточный процесс при этом нарушается?

А. Редупликация ДНК

В. Репарация ДНК

С. Транскрипция

Д. Трансляция

Е. Посттрансляционная модификация

7. В эксперименте по изучению действия дифтерийного токсина на клетку мыши оказалось, что дифтерийный токсин блокирует фактор элонгации EF-2 (транслоказа), обеспечивающий перемещение рибосом вдоль матричной РНК. Какой внутриклеточный процесс блокирует дифтерийный токсин?

А. Редупликация ДНК

В. Репарация ДНК

С. Транскрипция

Д. Трансляция

Е. Посттрансляционная модификация

8. У больного диагностирован синдром Вернера (прогерия взрослых). Одной из причин этого синдрома является:

А. Нарушение вырезания интронов

В. Нарушение процесса транскрипции

С. Изменение числа хромосом

Д. Укорочение теломер

Е. Повышенная активность теломеразы

9. Активация теломеразы в соматической клетке, в которой в норме она должна быть не активна, является генетическим маркером:

А. Синдрома прогерии

В. Злокачественной опухоли

С. Хромосомной болезни

Д. Миопатий

Е. Митохондриальной болезни

10. В цитогенетической лаборатории исследуют кариотип ребенка с микроцефалией, пороком сердца и отставанием в психомоторном развитии. Во всех клетках обнаружена лишняя акроцентрическая хромосома длиной 2,3 мкм со спутником на коротком плече. Трисомия по какой паре хромосом имеет место у больного?

А. Трисомия 8

В. Трисомия 13

С. Трисомия 18

Д. Трисомия 21

Е. Трисомия X

11. При осмотре больного с пигментной ксеродермой врач выявил начальную стадию рака кожи, развитие которого у больных связано с накоплением повреждений ДНК (генных мутаций) под действием ультрафиолетового облучения. Нарушение какого внутриклеточного процесса лежит в основе развития опухоли у больного?

А. Редупликации ДНК

В. Репарации ДНК

С. Транскрипции

Д. Трансляции

Е. Посттрансляционной модификации

2.1. КЛАССИФИКАЦИЯ МУТАЦИЙ

Наследственные болезни развиваются вследствие мутаций. Мутации — внезапные, скачкообразные изменения генотипа, которые могут затрагивать все морфологические, физиологические, биохимические и поведенческие признаки. Чаще мутации вредны, они снижают жизнеспособность организма (полулетальные мутации) или вызывают его гибель (летальные мутации). Реже мутации нейтральны или повышают жизнеспособность особей. Полулетальные и летальные мутации играют важную роль в развитии наследственной патологии человека. Влияние мутаций на жизнедеятельность организмов зависит от условий окружающей среды. Мутации могут быть нейтральными при одних условиях и вызывать патологические реакции при других.

Известно несколько классификаций мутаций (табл. 2.1).

2.1.1. СПОНТАННЫЕ И ИНДУЦИРОВАННЫЕ МУТАЦИИ

Спонтанные (или естественные) мутации возникают с определенной частотой (10^{-5} – 10^{-9}) без видимых причин. Они являются следствием возможных ошибок репликации ДНК, репарации

ДНК, рекомбинации и других клеточных процессов (химическая модификация пуриновых и пиримидиновых оснований в клетках, что приводит к спариванию их с некоплементарными азотистыми основаниями, повреждение ДНК свободными радикалами, которые часто образуются в митохондриях и др.), а также следствием действия естественных мутагенов окружающей среды (космическая ионизирующая радиация, ультрафиолетовое излучение солнечного спектра).

Частота этих мутаций зависит от генотипа. Например, мутации определенных генов (генов-мутаторов), контролирующих процессы репарации ДНК, существенно повышают общую частоту мутаций. Частота мутаций зависит также от физиологического состояния клетки или организма — стадии развития, возраста и др. Так, с увеличением возраста отца возрастает частота спонтанных генеративных генных мутаций, а возраста матери — геномных мутаций.

Индукцированные мутации возникают под действием известного мутагенного фактора (т. е. фактора, вызывающего мутации). Как и при спонтанных мутациях, мутагенные факторы нарушают редупликацию, репарацию ДНК, рекомбинацию генов при кроссинговере, расхождение хромосом при митозе или мейозе, могут вызывать одно- или двунитевые разрывы ДНК. Они могут иметь химическую, физическую и биологическую природу (см. п. 2.4).

Таблица 2.1. Классификация мутаций

Классификация мутаций	Типы мутаций
В зависимости от причин, вызывающих мутацию	— спонтанные, возникающие без видимых причин; — индуцированные, вызванные действием известного мутагенного фактора
В зависимости от возможности наследования	— соматические, происходящие в соматических клетках; — генеративные, происходящие в половых клетках
По характеру изменения генотипа	— генные мутации — изменения генов; — хромосомные мутации или хромосомные aberrации — изменение структуры хромосом; — геномные мутации — изменение количества хромосом
По фенотипическому проявлению	— доминантные или рецессивные; — летальные, полулетальные, нейтральные, полезные

2.1.2. СОМАТИЧЕСКИЕ И ГЕНЕРАТИВНЫЕ МУТАЦИИ

Соматические мутации возникают в соматических клетках на любом этапе онтогенеза, не наследуются при половом размножении. Организм, у которого произошла соматическая мутация, называется мозаиком. Мутации, возникающие на ранних этапах эмбрионального развития, могут привести к мозаичным формам хромосомных и моногенных болезней. Спорадические случаи мышечной дистрофии Дюшенна иногда обусловлены соматическими мутациями. Они описаны при нейрофиброматозе.

В постэмбриональном периоде такие мутации приводят к формированию опухолей. Каждая злокачественная опухоль — следствие не менее 4–7 последовательных соматических мутаций разных генов. Соматические мутации могут вызывать изменения антигенных структур клетки, и иммунная система организма начинает с ними борьбу (аутоиммунная агрессия). Накопление соматических мутаций — одна из причин старения.

Генеративные мутации возникают в половых клетках. Фенотипически они не проявляются у самого индивида, но наследуются и проявляются у потомков.

2.2. ГЕННЫЕ МУТАЦИИ

2.2.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕННЫХ МУТАЦИЙ

Генные мутации (трансгенации) — это изменение строения гена. Ген, в узком смысле слова, — это участок ДНК, в котором закодирована информация о строении одного белка. Мутации, затрагивающие одну пару нуклеотидов, называются точечными.

Выделяют стабильные и динамические (нестабильные) мутации (схема 2.1). Стабильные мутации, однажды возникнув, передаются без изменения последующим поколениям (если не приводят к летальному эффекту), а динамические могут изменяться в последующих поколениях. Стабильные мутации классифицируются в соответ-



Схема 2.1. Виды генных мутаций

ствии с характером изменения ДНК: замены нуклеотидов, делеции, вставки, дупликации, инверсии. К динамическим мутациям относятся экспансии тринуклеотидных повторов.

2.2.2. ВИДЫ СТАБИЛЬНЫХ МУТАЦИЙ

1. **Замена нуклеотида** на комплементарный или некомплементарный. Это самый распространенный тип мутаций. Например, при серповидно-клеточной анемии в гене, который кодирует бета-цепь глобина, вместо триплета ЦТЦ в шестой позиции присутствует триплет ЦАЦ. Это приводит к замене шестой аминокислоты (вместо глутаминовой кислоты включается валин).

в норме		после мутации	
ДНК:	ЦТЦ	ДНК:	ЦАЦ
иРНК:	ГАГ	иРНК:	ГУГ
аминокислота	глутаминовая кислота		валин

Мутации, приводящие к замене аминокислоты, называются миссенс-мутациями (*missens* — т. е. с изменением смысла повреждаемого триплета). Тяжесть фенотипического проявления будет зависеть от места, в котором произошла замена. Замены в активной части белка приводят к серьезным нарушениям его функции.

Иногда замена приводит к появлению стоп-кодона внутри гена. В норме стоп-кодон находится в конце гена и на нем заканчивается трансляция. Появление стоп-кодона внутри гена приводит к преждевременной остановке трансляции и синтезу укороченного фрагмента белка. Такие мутации называются «нонсенс-мутациями» (*nonsense* — бессмысленные) — появление незначущего триплета (кодона терминатора) внутри гена.

ДНК до мутации (кодирующая цепь):

АТГ-ГГА-ГЦТ-ЦТА-ТТА-АЦЦ

Нормальный полипептид:

МЕТ-ГЛИ-АЛА-ЛЕЙ-ЛЕЙ-ФЕН

ДНК после мутации:

АТГ-ГГА-ГЦТ-ЦТА-ТГА-АЦЦ

Полипептид после мутации:

МЕТ-ГЛИ-АЛА-ЛЕЙ-«СТОП-кодон»

Замена нуклеотида может не изменить смысла триплета. Триплет меняется, но из-за вырожденности (избыточности) генетического кода аминокислота не меняется, и поэтому остается прежней структура белка. Такие мутации называются «молчачими», или «сайленс»-мутациями (*silence* — молчание). В результате нормальные гены у разных людей могут отличаться определенным числом нуклеотидов в кодирующей части. Такое явление называется нормальным полиморфизмом ДНК.

2. **Делеция** — потеря одного или нескольких нуклеотидов. Потеря трех нуклеотидов (целого триплета) или нескольких триплетов в кодирующей цепи гена приводит к потере одной или нескольких аминокислот в белке. Если потеряны 1, 2 или большее количество нуклеотидов, не кратное трем, то ниже места мутации меняются все триплеты — происходит так называемая мутация с изменением рамки считывания.

3. **Инсерция** одного или нескольких нуклеотидов (вставка). Если количество вклинившихся нуклеотидов кратно трем, то это приводит к вставке одной или нескольких аминокислот; если оно не кратно трем, то меняется рамка считывания.



Мутации со сдвигом рамки считывания ведут к синтезу измененного белка, который быстро деградирует под воздействием внутриклеточных протеаз.

4. **Дупликация** — удвоение нуклеотидов, также приводящее к изменению рамки считывания.

5. **Инверсия** — поворот участка гена на 180°, может привести к замене одной или нескольких аминокислот.

Если нонсенс-мутация или мутация со сдвигом рамки считывания происходит в 5'-области гена (т. е. ближе к его началу), то полипептид вообще не синтезируется или полностью меняет свое строение, что приводит к полной потере его активности.

Мутации могут происходить в некодирующей части гена и фенотипически не проявляться. Однако мутации в интронах способны нарушать сплайсинг (сплайсинговые мутации). Такие мутации приводят к неправильному вырезанию интронов, в результате чего происходят значительные нарушения строения белка, ведущие к развитию тяжелых клинических проявлений.

Сплайсинговые мутации часто встречаются в генах, кодирующих коллаген.

В редких случаях мутации затрагивают различные регуляторные последовательности (например промотор). Это не нарушает структуру белка, но изменяет скорость и интенсивность его синтеза. Такие регуляторные мутации приводят к количественным изменениям содержания белка в клетке.

В редких случаях развитие наследственного заболевания связано не с непосредственными мутациями в гене, а со вторичными нарушениями его функции вследствие так называемого эффекта положения. Примером может быть лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия — аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное делецией участка ДНК в субтеломерной части хромосомы 4q35. Этот участок хромосомы не содержит структурных генов, однако мутация приводит к перемещению соседнего гена *FRG1*, расположенного рядом с этим участком, в область влияния теломеры. Вследствие мутации нарушается строение хроматина и ген инактивируется (эффект положения), что приводит к развитию заболевания.

2.2.3. ДИНАМИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ (ЭКСПАНСИИ ТРИНУКЛЕОТИДНЫХ ПОВТОРОВ)

К динамическим мутациям относятся экспансии тринуклеотидных повторов. Суть мутации заключается в нарастании числа определенных триплетов (увеличение числа тринуклеотидных повторов), расположенных в регуляторной или кодирующей части гена. Впервые такой тип мутации был описан в 1991 г. при изучении строения гена, отвечающего за развитие синдрома ломкой X-хромосомы. Ген локализован в длинном плече X-хромосомы (Xq27.3). В 5'-нетранслируемой области этого гена в норме содержится от 6 до 42 триплетов ЦГГ, которые располагаются друг за другом, т. е. тандемом (рис. 2.1). При мейозе в гене может увеличиваться число копий триплета ЦГГ (так называемая экспансия тринуклеотидных повторов). Механизм увеличения числа тринуклеотидных повторов еще недостаточно понятен. Болезнь развивается лишь тогда,

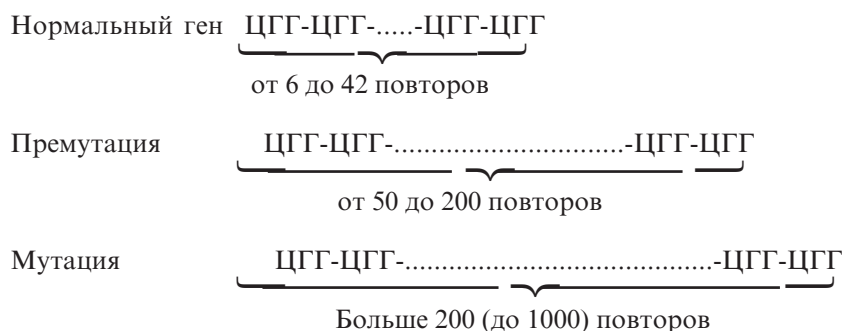


Рис. 2.1. Механизм формирования динамической мутации при синдроме фрагильной (ломкой) X-хромосомы

когда число повторов в этом участке превышает определенный критический уровень. Хромосомы, в которых имеется 50–200 повторов, считаются «премутацией». Премутации не приводят к изменению фенотипа, но делают этот участок гена нестабильным. У человека, имеющего премутацию, во время мейоза число триплетов увеличивается до 1000 и более, что приводит к нарушению транскрипции гена и развитию у потомков заболеваний. Мутантный удлиненный участок весьма нестабилен, что приводит к дальнейшему изменению (чаще нарастанию) числа повторов при передаче гена в следующее поколение. В связи с этим мутации по типу экспансии тринуклеотидных повторов получили название динамических мутаций. Тяжесть заболевания зависит от числа повторов.

В настоящее время известно более десяти наследственных заболеваний нервной системы, обусловленных динамическими мутациями. Кроме синдрома хрупкой Х-хромосомы, к ним относятся хорей Гентингтона, миотоническая дистрофия, атаксия Фридрайха и другие нейродегенеративные заболевания. Увеличение числа триплетов может происходить в регуляторной последовательности (что приводит к нарушению экспрессии гена) или в кодирующей последовательности (что приводит к увеличению числа аминокислот). Отмечено также увеличение числа тринуклеотидных повторов ЦАГ в экзоне гена, кодирующего рецептор к андрогенам, у мужчин с бесплодием (ген локализован в длинном плече Х-хромосомы — Хq11–12).

Болезни экспансии тринуклеотидных повторов имеют ряд общих признаков:

1. Для них характерен феномен антиципации — нарастание тяжести симптомов заболевания и/или более ранняя манифестация в последующих поколениях. Это обусловлено увеличением числа повторов при передаче генов.

2. При одних заболеваниях число триплетов увеличивается при овогенезе (синдром ломкой Х-хромосомы, миотоническая дистрофия), при других — при сперматогенезе (хорей Гентингтона). Соответственно для одних заболеваний может наблюдаться материнский эффект (более раннее начало и большая тяжесть заболевания, если ген наследуется от матери — синдром хрупкой Х-хромосомы), а для других — отцовский (хорей Гентингтона). При мейозе может происходить как увеличение числа триплетов, так и их уменьшение (практически до нормы).

Некоторые наследственные заболевания обусловлены экспансией более сложных по структуре повторяющихся участков ДНК, состоящих из десятков нуклеотидов. Среди них наследственная форма прионных болезней (болезнь Крейтцфельда — Якоба), которая иногда вызывается увеличением числа копий транслируемого повтора гена прионного белка на хромосоме 20 (20p12-pter). В норме экзон гена имеет 5 повторов, а при болезни — до 9 дополнительных повторов.

2.2.4. ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ГЕННЫХ МУТАЦИЙ. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ И КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Как упоминалось ранее, различные изменения в нуклеотидной последовательности транскрибируемых областей ДНК могут по-разному проявляться в фенотипе. Часть из них никак не влияет на структуру и функцию соответствующего белка (молчащие мутации). Другие приводят к изменению строения белка, или прекращению его синтеза, или нарушению скорости синтеза белка (схема 2.2).

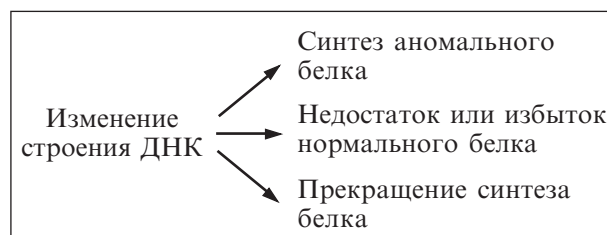


Схема 2.2. Фенотипический эффект генных мутаций

По фенотипическому эффекту такие мутации можно разделить на три класса:

- мутации, приводящие к ингибированию процессов транскрипции или трансляции, нарушению нормальной структуры и функций белков, ведущие к полной потере функции (loss-of-function-мутации);

- мутации, сопровождающиеся количественным изменением белка, — такие изменения чаще возникают при мутации в регуляторных областях;

- мутации, изменяющие свойства белка таким образом, что они оказывают повреждающее действие на жизнеспособность клеток (gain-of-function-мутации).

Мутации способны затрагивать структурные, транспортные, эмбриональные белки, ферменты. От этого зависит фенотипический эффект мутации. Генные мутации могут привести к гибели организма (летальный эффект), развитию моногенного заболевания или оставаться скрытыми до определенного момента (влияние лекарственных препаратов или других ксенобиотиков).

В гене, ответственном за моногенное заболевание, происходят различные мутации (миссенс-, нонсенс-, со сдвигом рамки считывания и т. д.). Поэтому степень изменения строения белка и его функций варьируют у разных больных, что является одной из причин генетического полиморфизма моногенных заболеваний. А генетический полиморфизм, в свою очередь, определяет клинический полиморфизм моногенных заболеваний в популяции.

Иногда разные мутации одного и того же гена настолько по-разному меняют структуру и

функцию белка, что это приводит к совершенно разным с клинической точки зрения заболеваниям. Например, разные мутации в гене рецептора к андрогенам, расположенном в локусе Hq11-12, приводят к трем принципиально различным формам патологии:

1. Спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди (болезнь Кеннеди) обусловлена экспансией тринуклеотидных повторов ЦАГ в первом экзоне гена. В норме число триплетов составляет 9–36, а у больных — от 38 до 72. Это приводит к увеличению длины полиглутаминового участка белка. Мутантный белок приобретает цитотоксические свойства и способствует формированию патологических внутриядерных включений. При заболевании ведущими являются симптомы поражения ЦНС. Функция андрогенного рецептора снижается умеренно.

2. У мужчин с азооспермией и олигоспермией отмечено умеренное увеличение числа тринуклеотидных повторов в этом же экзоне.

3. Синдром тестикулярной феминизации вызван точечными мутациями гена. Ведущий симптом — нарушение функции рецептора к андрогенам. Клинически синдром проявляется нарушением развития эмбрионов с кариотипом XY (при мужском кариотипе формируется женский фенотип).

Другой пример: разные мутации в гене рецептора тирозинкиназы (RET) приводят к четырем различным заболеваниям, таким как семейная медуллярная карцинома щитовидной железы, болезнь Гиршпрунга, множественная эндокринная неоплазия типа 2А (MEN-2А) и типа 2В (MEN-2В).

Разные мутации одного и того же гена, приводящие к разным заболеваниям, называются аллельными сериями (по существу, это множественные аллели). В настоящее время известно более 100 таких болезней.

2.2.5. ЧАСТОТА ГЕННЫХ МУТАЦИЙ

Совокупность мутаций, возникших впервые, создает в популяции **мутационный груз**. Если мутации не изменяют жизнеспособность и плодовитость индивида, то они могут передаваться из поколения в поколение по законам Менделя. Обусловленный ими генетический груз называется **сегрегационным грузом**. Некоторые рецессивные гены могут в гетерозиготном состоянии давать какие-либо преимущества своим носителям, что способствует накоплению таких генов в популяции. Например, в Средиземноморских странах существует высокая частота гена серповидно-клеточной анемии, поскольку гетерозиготы по этому гену не болеют малярией. На Юге Украины высока частота рецессивного гена муковисцидоза (мутация ΔF508). Предполагают, что гетерозиготы по этому гену легче переносят холеру либо ген в гетерозиготном состоянии дает какие-то другие селективные преимущества носителям.

Доминантные мутации, снижающие плодовитость или обладающие летальным действием, вообще не могут наследоваться, они каждый раз возникают вновь.

Мутации многих генов чаще возникают при сперматогенезе. Это объясняют тем, что при сперматогенезе клетки проходят большее количество митозов и, следовательно, большее количество редупликаций ДНК, чем при овогенезе. Частота мутаций некоторых генов увеличивается с возрастом мужчин. Так, эффект возраста отца отмечен при синдромах Марфана, Апера, ахондроплазии, нейрофиброматозе и других генных заболеваниях (табл. 2.2).

Средняя частота мутаций разных генов колеблется от 10^{-5} до 10^{-6} на одну гамету за одно поколение (т. е. от 1 мутации на 10^5 гамет до 1 мутации на 10^6 гамет). Однако эта величина может варьировать от 10^{-4} для высокомутабиль-

Таблица 2.2. Средний возраст отцов к моменту рождения детей с аутосомно-доминантными заболеваниями (спорадические случаи — результат новой мутации)

Болезнь	Возраст отца, годы	
	Больного ребенка	В контроле
Синдром Марфана	36,6	29,8
Синдром Апера	34,8	30,2
Нейрофиброматоз I типа	34,2	30,7
Ахондроплазия	36,4	29,9
Синдром Ваарденбурга	34,8	29,9

Таблица 2.3. Частоты мутаций некоторых генов человека (по Ф. Фогель, А. Мотульски)

Заболевание	Тип наследования	Частота мутаций
Ахондроплазия	АД	От $1 \cdot 10^{-5}$ до $(6-9) \cdot 10^{-6}$
Аниридия	АД	$(2,9-5) \cdot 10^{-6}$
Синдром Апера	АД	$(3-4) \cdot 10^{-6}$
Синдром Марфана	АД	$(4,2-5,8) \cdot 10^{-6}$
Хорея Гентингтона	АД	$1 \cdot 10^{-6}$
Ретинобластома	АД	$1 \cdot 10^{-5}$
Нейрофиброматоз	АД	От $(4,4-4,9) \cdot 10^{-5}$ до $1 \cdot 10^{-4}$
Несовершенный остеогенез	АД	$(0,7-1,3) \cdot 10^{-5}$
Гемофилия А	ХР	$(3,2-5,7) \cdot 10^{-5}$
Мышечная дистрофия Дюшенна	ХР	$(4,3-10,5) \cdot 10^{-5}$
Синдром Блоха — Сульцбергер	ХД	$(0,6-2,0) \cdot 10^{-5}$

Примечание. АД — аутосомно-доминантный тип наследования; ХР — рецессивный сцепленный с X-хромосомой; ХД — доминантный сцепленный с X-хромосомой.

ных генов до 10^{-11} — для наиболее устойчивых. Примеры частот мутаций некоторых генов, вызывающих заболевания, приведены в табл. 2.3.

Из нее видно, что частота мутаций одного гена невелика. Однако человек имеет большое количество генов в геноме (в среднем около 30 000 генов). Если принять среднюю частоту мутаций 10^{-5} , то среднее число мутаций в гаметах можно оценить так: (30 000 генов в гамете) \times (10^{-5} мутаций на ген) = 30 мутаций на 100 гамет, или 1 мутация на 3 гаметы.

Новые мутации представляют собой важнейший источник генетической изменчивости, служащей основой биологической эволюции.

2.3. ТИПЫ МУТАЦИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЕМ ЧИСЛА И СТРУКТУРЫ ХРОМОСОМ

Все мутации, связанные с изменением числа и структуры хромосом, можно разделить на три группы:

- хромосомные aberrации, обусловленные изменением структуры хромосом;
- геномные мутации, обусловленные изменением числа хромосом;
- миксоплоидии — мутации, обусловленные наличием разных по хромосомным наборам клонов клеток.

2.3.1. ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ

Хромосомные aberrации (хромосомные мутации) — это изменения в структуре хромосом (схема 2.3), являющиеся, как правило, следствием неравного кроссинговера. К хромосомным aberrациям приводят также разрывы хромосом, вызванные ионизирующей радиацией, некоторыми химическими мутагенами, вирусами и другими мутагенными факторами. Хромосомные aberrации могут быть несбалансированными и сбалансированными.

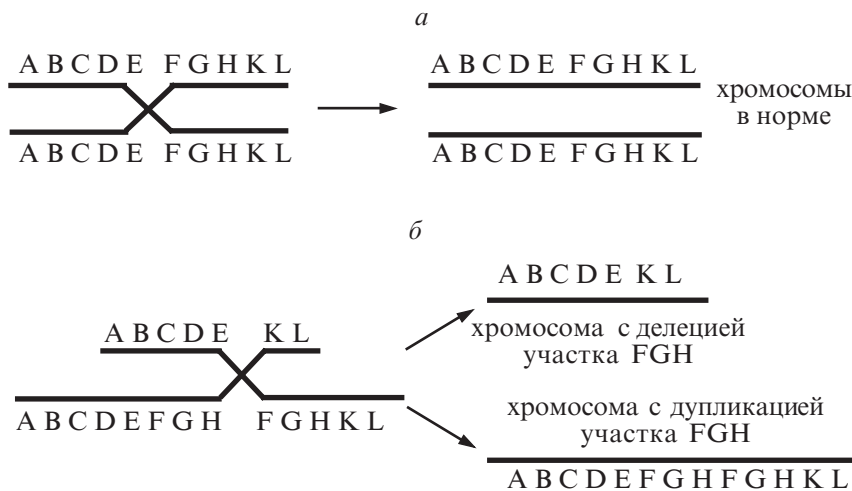


Рис. 2.2. Механизм формирования хромосом с делецией и дупликацией вследствие неравного кроссинговера: а — схема кроссинговера в норме; б — неравный кроссинговер (образование хромосом с делецией и дупликацией)

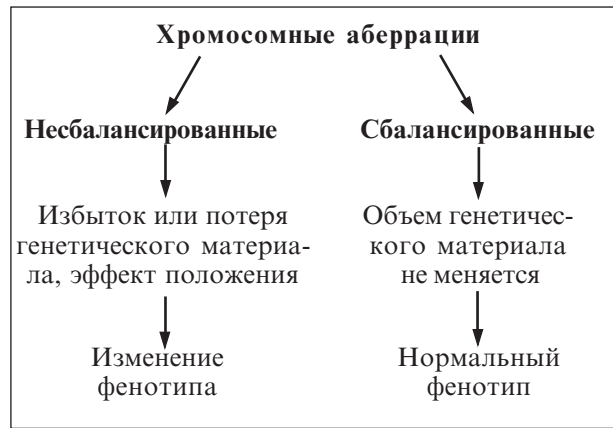


Схема 2.3. Фенотипический эффект хромосомных aberrаций

При несбалансированных мутациях происходит потеря или увеличение генетического материала, изменяется число генов или их активность, что вызывает изменение фенотипа.

Хромосомные перестройки, которые не приводят к изменению числа генов или их активности и не изменяют фенотип, называются сбалансированными. Однако хромосомная aberrация нарушает конъюгацию хромосом и кроссинговер при мейозе, при этом появляются гаметы с несбалансированными хромосомными мутациями. У носителей сбалансированных хромосомных aberrаций могут возникнуть бесплодие, высокая частота спонтанных аборт, высокий риск рождения детей с хромосомными болезнями.

Выделяют следующие типы хромосомных мутаций:

1. Делеция (или нехватка) — потеря участка хромосомы.



2. Дупликация — удвоение участка хромосомы.



Делеции и дупликации часто являются следствием нарушения кроссинговера (рис. 2.2).

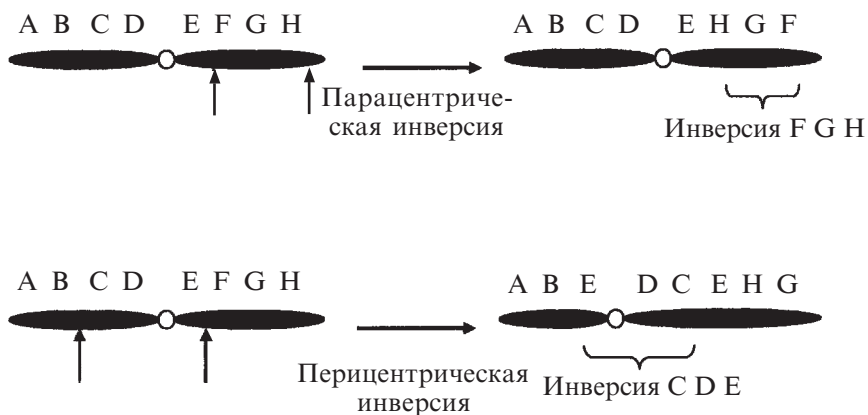


Рис. 2.3. Парацентрическая и перичцентрическая инверсия

3. Инверсия — поворот участка хромосомы на 180° (в одном из участков хромосомы гены расположены в последовательности, обратной по сравнению с нормальной). Если инвертированный участок включает центромеру, то инверсия называется перичцентрической, если не захватывает — парацентрической (рис. 2.3).

Если в результате инверсии не изменяется количество хромосомного материала и нет эффекта положения, то индивиды фенотипически здоровы. Часто встречается перичцентрическая инверсия 9-й хромосомы, которая не приводит к изменению фенотипа. При других инверсиях могут нарушаться конъюгация и кроссинговер, что вызывает разрывы хромосом и образование несбалансированных гамет.

4. Кольцевая хромосома (рис. 2.4) возникает при утрате двух теломерных фрагментов. «Липкие» концы хромосомы соединяются, образуя кольцо (рис. 2.5).

Эта мутация может быть как сбалансированной, так и несбалансированной (в зависимости от объема утраченного хромосомного материала).

Кольцевые хромосомы нестабильны, т. к. при редупликации возникают двойные кольца, которые затем разрываются. В гаметах происходят разные хромосомные перестройки (рис. 2.6).

5. Изохромосомы (рис. 2.7) — потеря одного плеча хромосомы и дупликация другого. Наиболее вероятно возникают при горизонтальном, а не продольном делении центромеры.

В результате образуется метацентрическая хромосома, имеющая два одинаковых плеча. Чаще встречается изохромосома по длинному плечу X-хромосомы. Кариотип записывают: $46, X, i(Xq)$. Изохромосома X наблюдается в 15 % всех случаев синдрома Шерешевского — Тернера.

6. Транслокация — перенос участка хромосомы на негомологичную хромосому, в другую



Рис. 2.4. Кольцевая хромосома в метафазной пластинке (отмечена стрелкой)

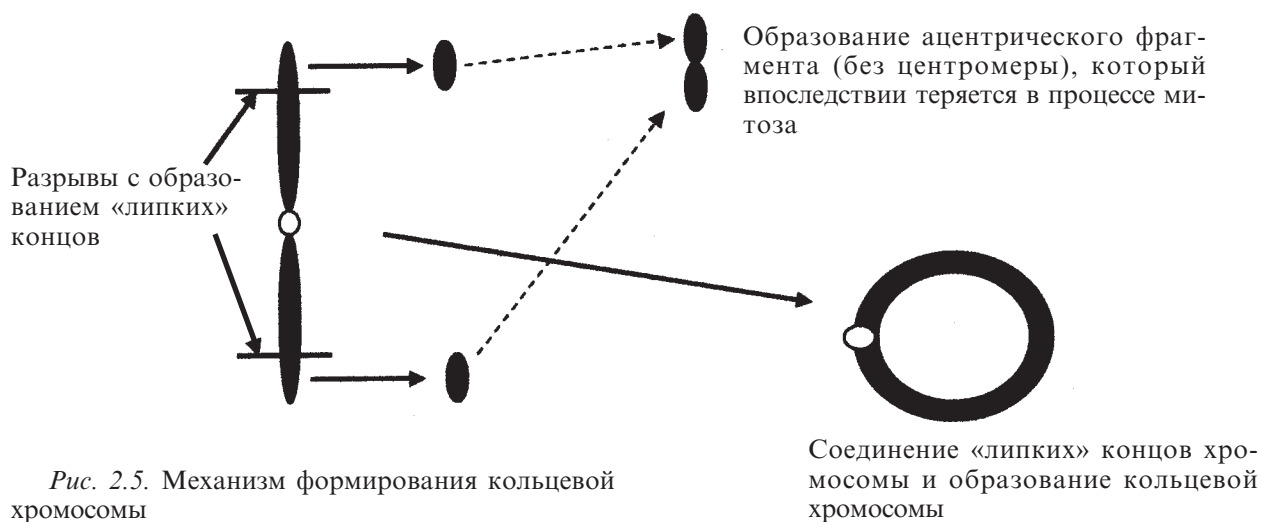


Рис. 2.5. Механизм формирования кольцевой хромосомы

группу сцепления. Выделяют несколько типов транслокаций:

а) реципрокные транслокации — взаимный обмен участками между двумя негомолгичными хромосомами (рис. 2.8, а).

В популяциях частота реципрокных транслокаций 1:500. По невыясненным причинам, чаще встречается реципрокная транслокация, использующая длинные плечи 11-й и 22-й хромосом. У носителей сбалансированных реципрокных транслокаций часто наблюдаются спонтанные

аборт или рождение детей с множественными врожденными пороками развития вследствие образования гамет с несбалансированными мутациями. Генетический риск у носителей таких транслокаций колеблется от 1 до 10 %;

б) нереципрокные транслокации (транспозиции) — перемещение участка хромосомы либо внутри той же хромосомы (рис. 2.8, б), либо в другую хромосому без взаимного обмена;

в) особый вид транслокаций — робертсоновские транслокации (или центрические слияния).

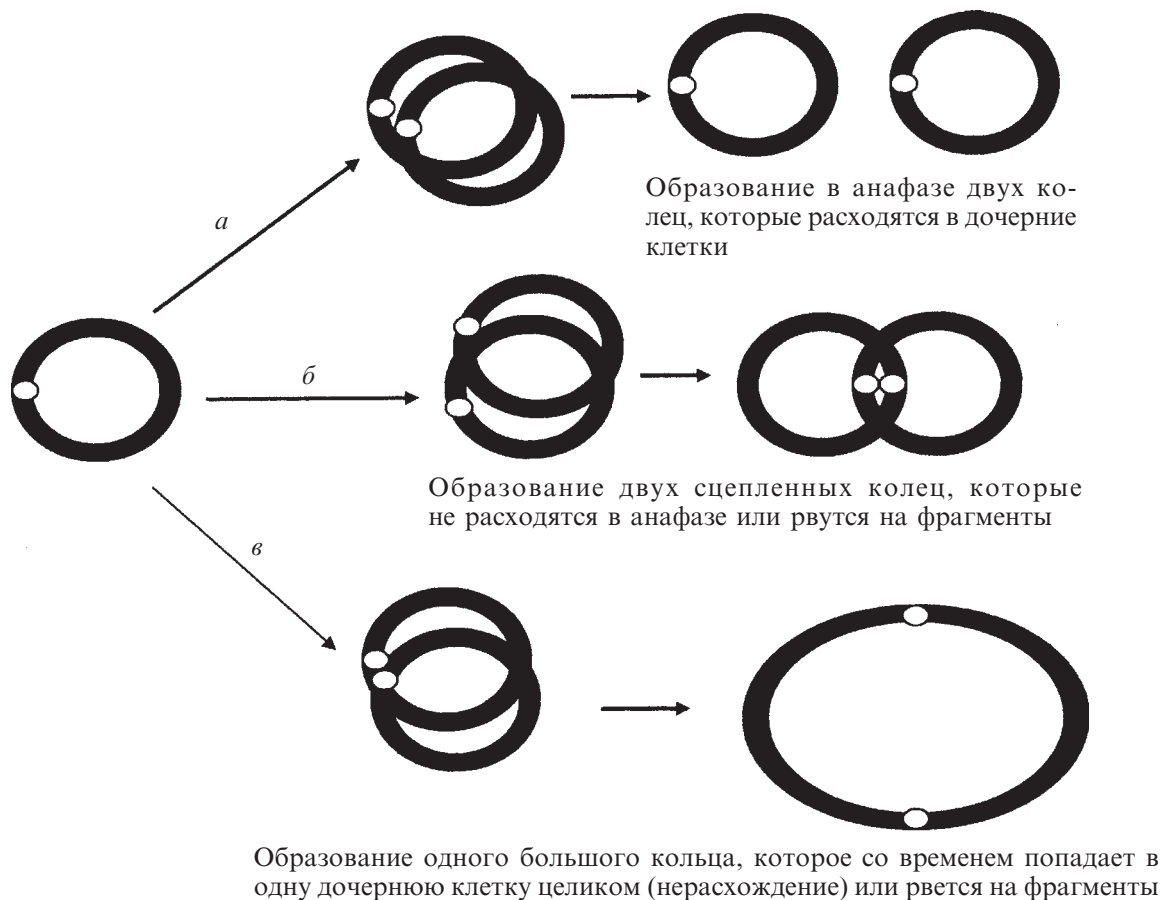


Рис. 2.6. Вариант расхождения кольцевой хромосомы в митозе: а — нормальная репликация; б — репликация и два сестринских обмена при кроссинговере; в — редупликация и один сестринский обмен при кроссинговере

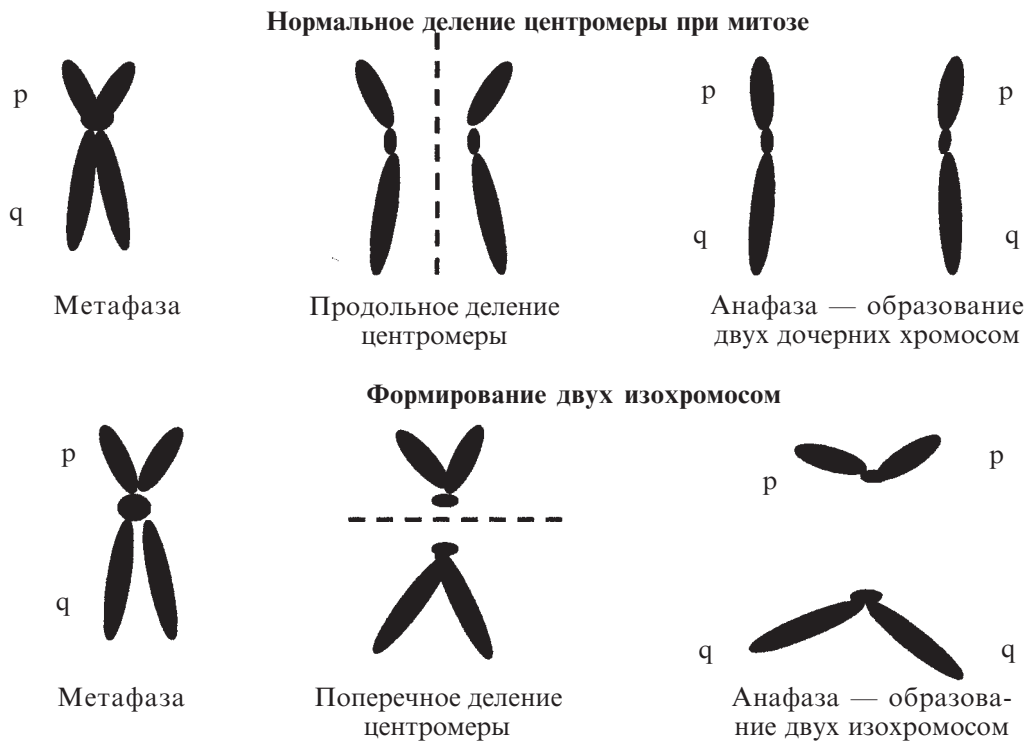


Рис. 2.7. Механизм формирования изохромосомы

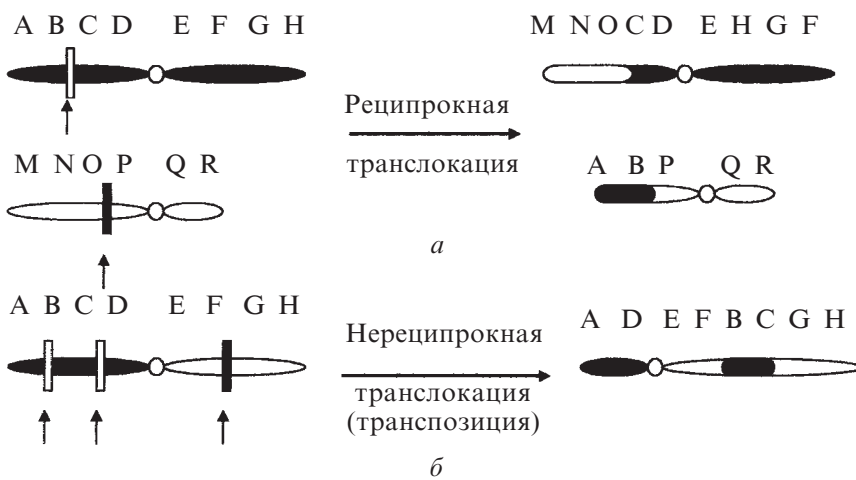


Рис. 2.8. Механизм формирования транслокаций: а — реципрокная транслокация; б — нереципрочная транслокация

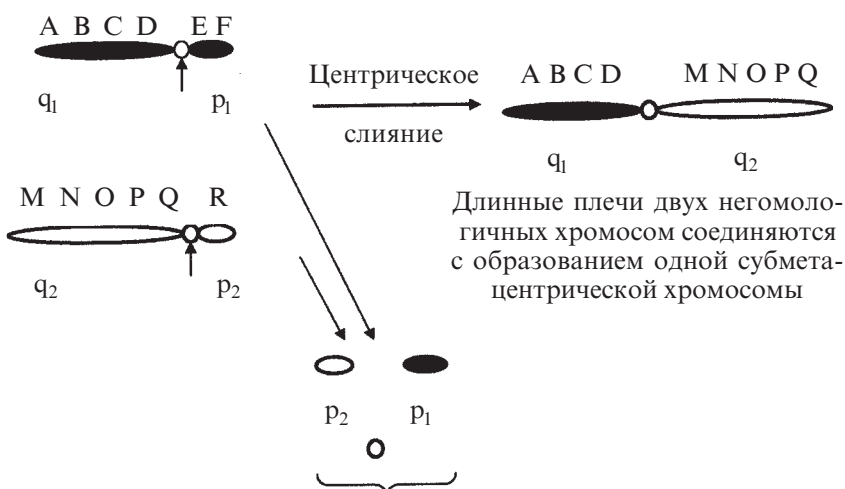


Рис. 2.9. Центрическое слияние хромосом (робертсоновская транслокация)

Наблюдаются между любыми двумя акроцентрическими хромосомами из группы D (13, 14 и 15-я пары) и G (21 и 22-я пары). При центрическом слиянии две гомологичные или негомологичные хромосомы теряют короткие плечи и одну центромеру, длинные плечи соединяются (рис. 2.9). Вместо двух хромосом образуется одна производная (дериватная) хромосома, содержащая генетический материал длинных плеч двух хромосом. Общее количество хромосом у носителей сбалансированной робертсоновской транслокации — 45. В коротких плечах всех десяти хромосом групп D и G находятся одинаковые гены, кодирующие рРНК. Каждая клетка имеет большое количество (до 10^5) копий этих генов. Потеря коротких плеч двух хромосом не приводит к существенным изменениям фенотипа, т. к. потеря генов компенсируется работой таких же генов остальных восьми акроцентрических хромосом.

Таким образом, носители робертсоновских транслокаций здоровы, но у них повышена частота спонтанных аборт и существует высокий риск рождения детей с хромосомными болезнями. Частота робертсоновских транслокаций в популяции — 1:1000.

Примером может быть слияние длинных плеч 14-й и 21-й хромосом (14q21q). Носитель такой сбалансированной транслокации имеет только 45 хромосом и нормальный фенотип (рис. 2.10). Человек с нормальным кариотипом имеет две хромосомы 14-й пары и две 21-й (14,14,21,21). Гаметы в норме имеют одну хромосому 14 и одну 21 (14,21). У носителя сбалансированной транслокации в кариотипе вместо четырех хромосом будет три (14,14q21q,21).

Носители теоретически образуют 6 типов гамет (табл. 2.4) с неодинаковой вероятностью образования.

Иногда один из родителей является носителем сбалансированной транслокации, при которой

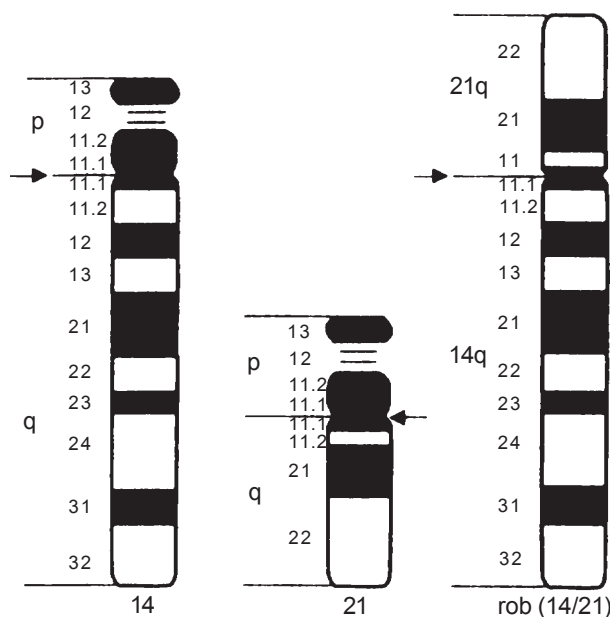


Рис. 2.10. Сбалансированная робертсоновская транслокация 14-й и 21-й хромосом (носитель имеет 3 хромосомы: нормальную 14-ю, нормальную 21-ю и хромосому, объединяющую длинные плечи 14-й и 21-й хромосом)

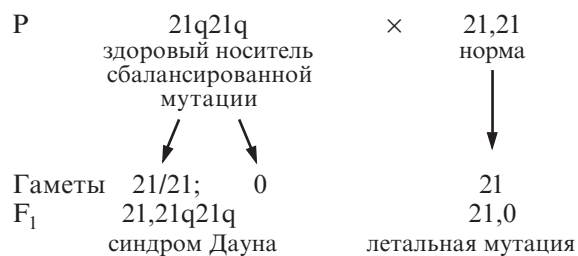
наблюдается центрическое слияние двух гомологичных хромосом групп D или G. У таких людей образуется два типа гамет. Например, при транслокации 21q21q образуются гаметы:

- 21q21q;
- 0 — т. е. гамета без хромосомы 21.

После оплодотворения нормальной гаметой образуются два типа зигот: 1) 21,21q21q — транслокационная форма синдрома Дауна; 2) 21,0 — моносомия 21-й хромосомы, летальная мутация. Вероятность рождения больного ребенка составляет 100 %.

Таблица 2.4. Возможные типы гамет и зигот у носителя сбалансированной транслокации 14q21q

Возможные типы гамет у носителя сбалансированной транслокации с кариотипом 14,14q21q,21	Кариотип зигот, образующихся после слияния возможных типов гамет с клеткой, содержащей нормальный набор хромосом (14,21)
14,21 — нормальный набор хромосом	14,14,21,21 — нормальный кариотип
14q21q — сбалансированная хромосомная мутация	14,14q21q,21 — сбалансированная хромосомная мутация, нормальный фенотип
14,14q21q — гамета с несбалансированной мутацией (лишнее длинное плечо 14-й хромосомы)	14,14,14q21q,21 — несбалансированная хромосомная мутация с лишним длинным плечом 14-й хромосомы, летальная мутация, приводящая к гибели эмбриона на ранних этапах эмбрионального развития
14q21q,21 — гамета с несбалансированной мутацией (лишнее длинное плечо 21-й хромосомы)	14,14q21q,21,21 — транслокационная форма синдрома Дауна
14 — отсутствует хромосома 21-й пары	14,14,21 — моносомия по 21-й хромосоме, летальная мутация для половых клеток или ранних эмбрионов
21 — отсутствует хромосома 14-й пары	14,21,21 — моносомия по 14-й хромосоме, летальная мутация для половых клеток или ранних эмбрионов



Делеции и дупликации изменяют количество генов в организме (частичная моносомия или трисомия). Инверсии, транслокации, транспозиции изменяют расположение генов в хромосоме.

7. Центрическое разделение — явление, обратное центрическому слиянию. Одна хромосома делится на две. При этом должна образоваться новая центромера, в противном случае хромосома без центромеры утрачивается при делении клеток.

8. Дигентрические хромосомы (рис. 2.11) содержат две центромеры. Две дочерние хроматиды тянут теломеры и объединяются в одну хромосому (рис. 2.12). При митозе и мейозе нарушается расхождение таких хромосом, возникают разрывы.

9. Маркерная хромосома — это добавочная хромосома (вернее, фрагмент какой-либо хромосомы с центромерой). Обычно имеет вид очень короткой акроцентрической хромосомы, реже — кольцевидной или другой формы. Если маркерная хромосома содержит только гетерохроматин, то фенотип не меняется. Если же она содержит эухроматин (экспрессирующиеся гены), то это сопряжено с развитием хромосомной болезни (аналогично дупликации какого-либо участка хромосомы).

Значение хромосомных мутаций в эволюции

Хромосомные мутации играют важную роль в процессе эволюции. Происходит активная пе-

рестройка хромосомного набора посредством инверсий, робертсоновских транслокаций и других мутаций. Чем дальше друг от друга отстоят организмы, тем сильнее отличается их хромосомный набор.

Например, в процессе эволюции человека от обезьян произошла, по крайней мере, одна робертсоновская перестройка. У человека 23 пары хромосом, а у крупных человекообразных обезьян — 24. Два плеча длиной второй хромосомы человека соответствуют двум разным хромосомам обезьян (это хромосомы 13 и 14 гориллы и орангутанга). Хромосомы 4, 5, 12 и 17 человека и шимпанзе отличаются друг от друга перичентрическими инверсиями.

2.3.2. ГЕНОМНЫЕ МУТАЦИИ

Геномные мутации — это изменение числа хромосом. Различают два вида геномных мутаций: полиплоидию и гетероплоидию (анеуплоидию).

2.3.2.1. Полиплоидия

Полиплоидия — это увеличение числа хромосом на величину, кратную гаплоидному набору ($3n$, $4n$, ...). У человека описаны триплоидия ($3n=69$ хромосом) и тетраплоидия ($4n=92$ хромосомы).

Возможные причины формирования полиплоидии

1. Полиплоидия может быть следствием нерасхождения всех хромосом при мейозе у одного из родителей. В результате образуется диплоидная половая клетка ($2n$). После оплодотворения нормальной гаметой формируется триплоид ($3n$).

2. Оплодотворение яйцеклетки (рис. 2.13) двумя сперматозоидами (диспермия).

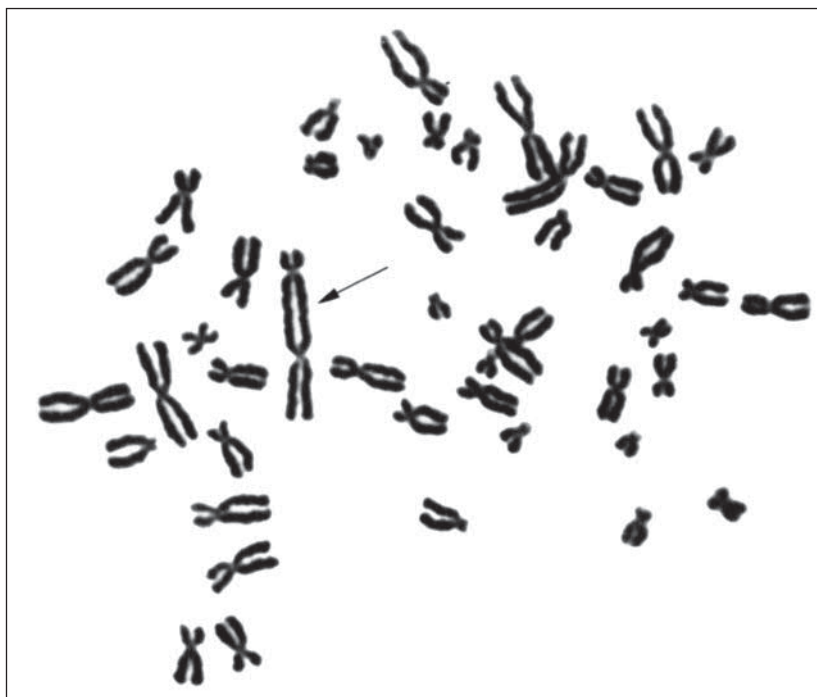


Рис. 2.11. Дигентрическая хромосома в метафазной пластинке (отмечена стрелкой)

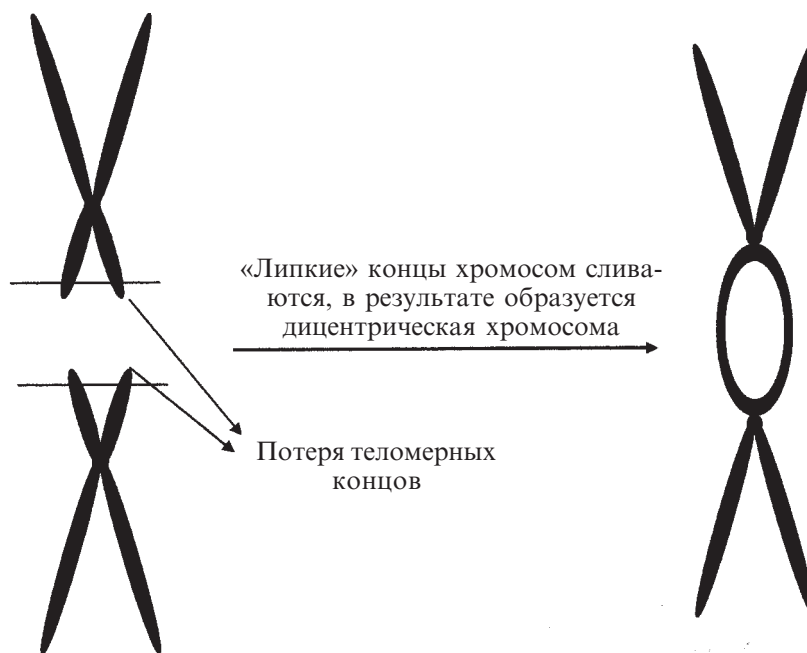


Рис. 2.12. Механизм формирования дицентрической хромосомы

3. Возможно также слияние диплоидной зиготы с направительным тельцем, что приводит к формированию триплоидной зиготы.

4. Может наблюдаться соматическая мутация — нерасхождение всех хромосом при делении клеток эмбриона (нарушение митоза). Это приводит к появлению тетраплоида ($4n$) — полного или мозаичной формы.

Триплоидия (рис. 2.14) — частая причина спонтанных аборт. У новорожденных это чрезвычайно редкое явление. Большинство триплоидов погибают вскоре после рождения.

Триплоиды, имеющие два хромосомных набора отца и один хромосомный набор матери, как правило, формируют пузырный занос. Это эмбрион, у которого формируются внезародышевые органы (хорион, плацента, амнион), а эмбриобласт практически не развивается. Пузырные заносы abortируются. Возможно формирование злокачественной опухоли хориона — хориокарциномы. В редких случаях эмбриобласт формируется и беременность заканчивается рождением нежизнеспособного триплоида с множественными врожденными пороками развития. Характерно в таких случаях увеличение массы плаценты и кистозное перерождение ворсин хориона.

У триплоидов, имеющих два хромосомных набора матери и один хромосомный набор отца, развивается преимущественно эмбриобласт. Развитие внезародышевых органов нарушено, поэтому такие триплоиды рано abortируются.

На примере триплоидов наблюдается разная функциональная активность отцовского и материнского геномов в эмбриональном периоде развития. Такое явление получило название геномного импринтинга. В целом, для нормального эмбрионального развития человека абсолютно необходимы гены матери и гены отца. Партогенетическое развитие человека (и других млекопитающих) невозможно.

Тетраплоидия ($4n$) — чрезвычайно редкое явление у человека. В основном обнаружено в материалах спонтанных аборт.

2.3.2.2. Гетероплоидия (анеуплоидия)

Это увеличение или уменьшение числа хромосом на 1, 2 или больше. Виды гетероплоидии: моносомия, нулисомия, полисомии (три-, тетра-, пентасомии):

— моносомия — отсутствие одной хромосомы ($2n-1$);

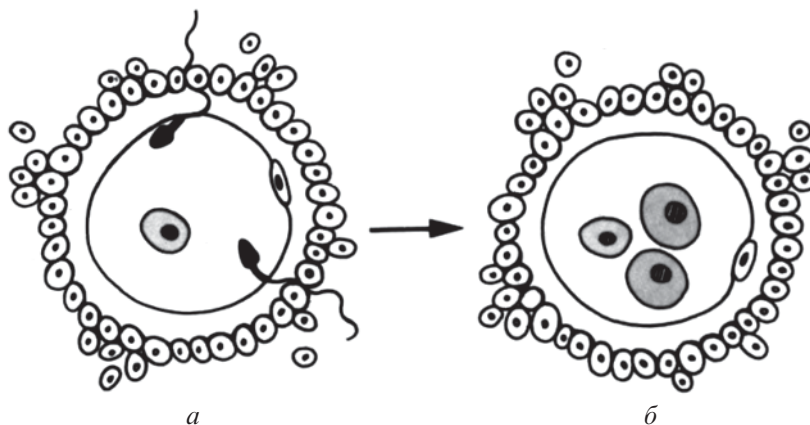


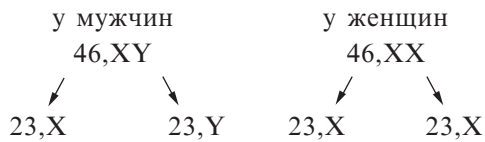
Рис. 2.13. Оплодотворение яйцеклетки двумя сперматозоидами: а — два сперматозоида оплодотворяют яйцеклетку; б — один женский и два мужских пронуклеуса сливаются, образуя триплоидное ядро

- нуллисомия — отсутствие одной пары хромосомом ($2n-2$);
- трисомия — одна лишняя хромосома ($2n+1$);
- тетрасомия — две лишние хромосомы ($2n+2$);
- пентасомия — три лишние хромосомы ($2n+3$).

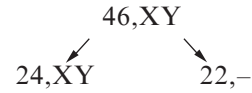
Причины формирования гетероплоидий

1. Наиболее важным механизмом является нерасхождение пары хромосом при митозе или мейозе. Хромосомы, которые в норме должны разделиться во время клеточного деления, остаются соединенными вместе и в анафазе отходят к одному полюсу. Это может произойти в ходе митотического деления, но чаще наблюдается во время мейоза. У человека акроцентрические хромосомы имеют тенденцию чаще вовлекаться в нерасхождение. На каждую гамету с одной добавочной хромосомой приходится другая, без одной хромосомы. После оплодотворения гаметой с нормальным набором хромосом зигота оказывается либо трисомной (с лишней хромосомой), либо моносомной (не хватает одной хромосомы). Ниже приведены примеры нерасхождений хромосом разных пар.

Схема нормального мейоза

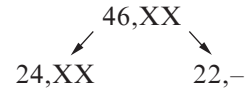


Мейоз с нерасхождением половых хромосом у мужчин



После слияния с яйцеклеткой (23,X) образуются зиготы 47,XXY (синдром Клайнфельтера) или 45,X (синдром Шерешевского — Тернера).

Мейоз с нерасхождением половых хромосом у женщин



После оплодотворения нормальными сперматозоидами (23,X) образуются зиготы 47,XXX (трисомия X) или 45,X (синдром Шерешевского — Тернера). После оплодотворения сперматозоидами (23,Y) образуются зиготы 47,XXY (синдром Клайнфельтера) или 45,Y (летальная мутация).

Нерасхождение 21-й хромосомы при мейозе у женщины

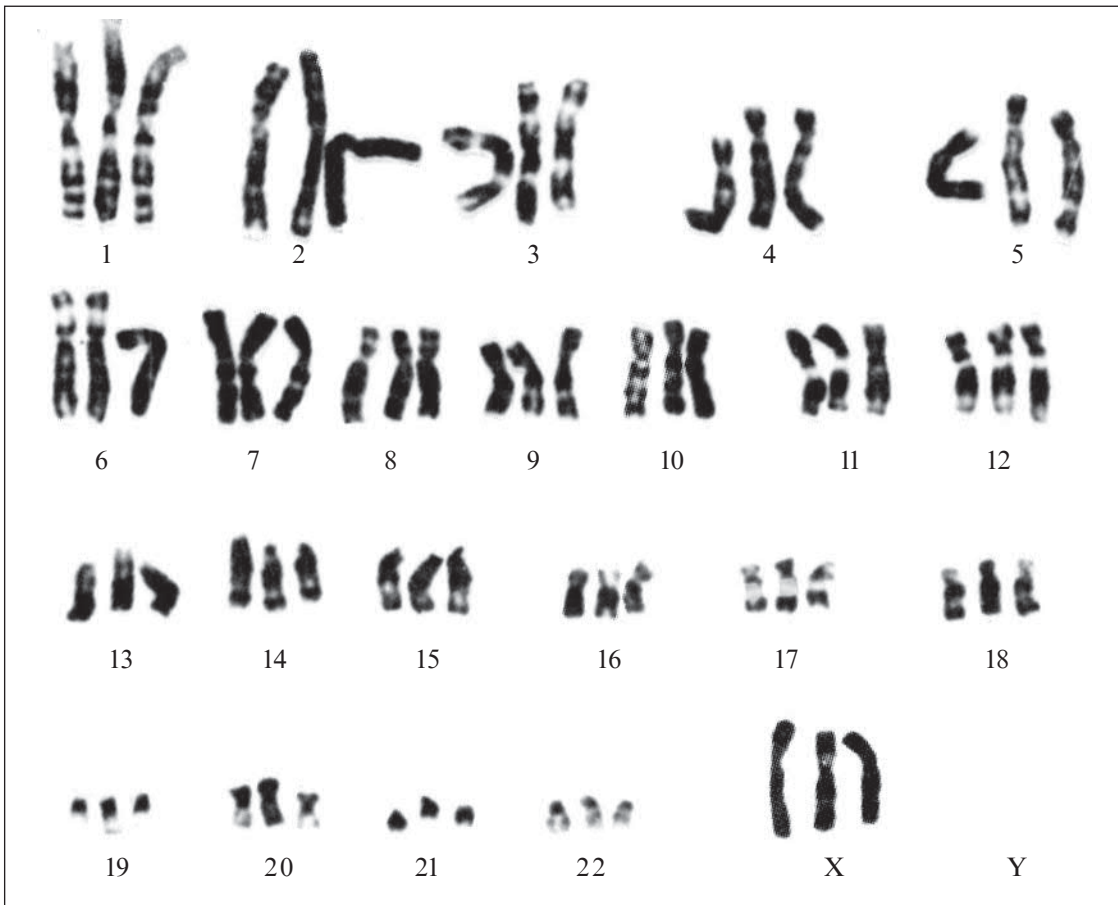
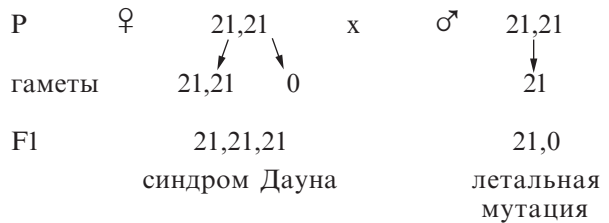


Рис. 2.14. Кариотип триплоида

В настоящее время использование ДНК-маркеров позволяет установить родительское происхождение хромосомы. Такие исследования показали, что нерасхождение хромосом чаще происходит при овогенезе. Например, в большинстве случаев синдрома Дауна лишняя 21-я хромосома — результат нерасхождения хромосом в мейозе I у матери. Другие случаи суммированы в табл. 2.5.

Таблица 2.5. Родительское происхождение нарушения мейоза, приводящего к анеуплоидии

Примеры анеуплоидий у человека	Отцовское происхождение, %	Материнское происхождение, %
Трисомия 13	15	85
Трисомия 18	10	90
Трисомия 21	20	80
45,X	80	20
47,XXX	5	95
47,XXY	45	55
47,XYY	100	0

Если хромосомы не расходятся при митозе в процессе дробления или других стадий эмбрионального развития, то образуются мозаики.

2. Отставание хромосом в анафазе митоза клеток в эмбриональном или постэмбриональном периоде онтогенеза. Отставшие хромосомы не попадают в ядро и разрушаются ферментами цитоплазмы.

3. При потере центромеры образуются ацентрические хромосомы, которые теряются при делении клеток.

4. Анеуплоидии могут наследоваться от родителей с трисомией или моносомией. Например, рождение детей описано у женщин с синдромом Дауна (мужчины с синдромом Дауна чаще бесплодны) и с синдромом полисомии X, у мужчин с синдромом Клайнфельтера и полисомии Y. Теоретическая вероятность, что ребенок унаследует от родителя лишнюю хромосому, составляет 50 %. Но фактически она ниже (около 10 %), что обусловлено малой жизнеспособностью анеуплоидных эмбрионов и гибелью большинства из них в эмбриональном периоде.

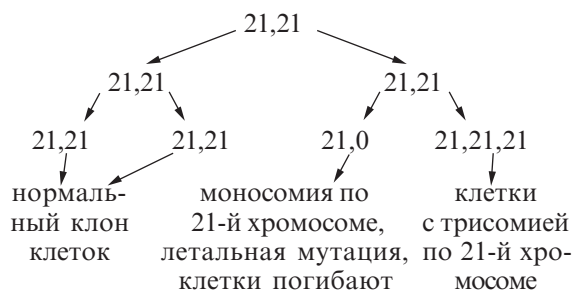
2.3.3. МОЗАИЦИЗМ И ХИМЕРИЗМ (МИКСОПЛОИДИЗМ)

Мозаицизм — это наличие в клетках организма двух или большего числа клонов клеток с разным генотипом, но развившихся из одной зиготы (т. е. имеющих одинаковое генетическое происхождение).

Хромосомный мозаицизм является, как правило, результатом нерасхождения хромосом при митозе у эмбриона на ранних этапах эмбрио-

нального развития. Таким образом, мозаицизм — следствие соматических мутаций.

Рассмотрим в качестве примера схему образования мозаичной формы синдрома Дауна. Нормальная зигота имеет две хромосомы 21 (21,21). При нормальном митозе она дает нормальный клон клеток. В случае нерасхождения мы получим клетку с трисомией (21,21,21) и с моносомией (21). Моносомии по ауто索мам летальны для клеток, поэтому моносомная клетка погибает. В результате остается два клона клеток: нормальные (21,21) и трисомные (21,21,21). Мозаицизм наблюдается в 1–2 % всех случаев синдрома Дауна.



Чем позже в эмбриональном развитии нарушится митоз, тем меньше образуется аномальных клеток и легче симптомы болезни.

Может наблюдаться также генный мозаицизм. Он является результатом генной соматической мутации. Фенотипически сразу могут проявиться доминантные ауто索мные генные мутации или рецессивные мутации, сцепленные с X-хромосомой (у мальчиков). Рецессивные мутации генов ауто索м могут проявиться только у гомозигот.

Особый тип мозаицизма — это гонадный мозаицизм, являющийся результатом мутации при закладке гонад. Это приводит к появлению целого клона мутантных половых клеток у фенотипически здорового человека. Гонадный мозаицизм объясняет случаи рождения нескольких детей с доминантными моногенными заболеваниями у фенотипически здоровых родителей. Примером может быть родословная одной французской семьи (см. рис. 4.13). У здорового мужчины от двух браков со здоровыми женщинами родились трое детей с ахондроплазией. Ахондроплазия — ауто索мно-доминантное заболевание. Наиболее вероятное объяснение этого явления — наличие гонадного мозаицизма у мужчины, у которого большой процент половых клеток с геном ахондроплазии.

Гонадный мозаицизм доказан также в случаях рождения у здоровых родителей с нормальным генотипом нескольких детей с несовершенным остеогенезом (ауто索мно-доминантное заболевание), гемофилией и мышечной дистрофией Дюшенна (рецессивные сцепленные с X-хромосомой заболевания). О гонадном мозаицизме следует помнить всегда при консультации семей, имеющих больных детей с ауто索мно-доминантными и рецессивными сцепленными с X-хромосомой заболеваниями, которые являются следствием новых мутаций.

Химеризм — это наличие в организме двух или большего числа клонов клеток с разным генотипом, но происходящих из разных зигот, т. е. имеющих разное генетическое происхождение. Слово «химера» происходит от мифического греческого монстра (химеры), имеющего голову льва, тело козла и хвост дракона. У человека встречаются два типа химер: истинные гермафродиты с кариотипом 46,XX/46,XY и химеры по группам крови.

Истинные гермафродиты с кариотипом 46,XX/46,XY — результат оплодотворения двух яйцеклеток двумя сперматозоидами. При этом должны формироваться дизиготные близнецы. Однако два эмбриона сливаются и формируется организм — химера. Если близнецы разного пола, то у химер с таким кариотипом наблюдается истинный гермафродитизм (формирование половых желез и органов обоего пола).

Химеры по группам крови — результат обмена стволовыми клетками через плаценту между двумя дизиготными близнецами. Например, у одного близнеца группа крови А, а у другого — В. После обмена оба получают стволовые клетки с антигенами А и В. Правда, у одного из них будут преобладать клетки с антигеном А, а у другого — с антигеном В. Более того, у химер по группам крови в течение жизни могут функционировать то одни стволовые клетки, то другие, поэтому может наблюдаться изменение группы крови.

2.3.4. ЗАПИСЬ НОРМАЛЬНОГО И ИЗМЕНЕННОГО КАРИОТИПА ЧЕЛОВЕКА

Нормальный кариотип человека

В соответствии с международной цитогенетической номенклатурой (ISCN, 1995), нормальный кариотип человека записывается следующим образом: 46,XX — нормальный кариотип женщины; 46,XY — нормальный кариотип мужчины. Первые две цифры — общее количество хромосом у человека, после запятой — его половые хромосомы.

Кариотип при полиплоидии: 69,XXX; 69,XXY — триплоидии; 92,XXXX; 92,XXXУ — тетраплоидии.

Кариотип при моносомии: 45,Х — единственная моносомия, которая возможна у живых людей (синдром Шерешевского — Тернера).

Кариотип при трисомиях по аутосомам:

47,XX,+13 или 47,XY,+13 — трисомия по 13-й хромосоме (синдром Патау);

47,XX,+18 или 47,XY,+18 — трисомия по 18-й хромосоме (синдром Эдвардса);

47,XX,+21 или 47,XY,+21 — трисомия по 21-й хромосоме (синдром Дауна).

Кариотип при трисомиях по половым хромосомам:

47,XXX — трисомия Х у женщины;

47,XYУ — полисомия У у мужчины;

47,XXУ — синдром Клайнфельтера.

Тетрасомии и пентасомии по половым хромосомам:

48,XXXX — тетрасомия Х;

49,XXXXX — пентасомия Х;

48,XXXУ; 49,XXXУ — тетрасомия и пентасомия, варианты синдрома Клайнфельтера;

48,XYУУ; 49,XYУУУ — тетрасомия и пентасомия, варианты синдрома полисомии У у мужчины.

Кариотип при мозаицизме:

46,XX/47,XX,+21 — женщина с мозаичной формой синдрома Дауна; часть клеток имеет нормальный кариотип, остальные — трисомию по хромосоме 21;

45,Х/46,XX — мозаичная форма синдрома Шерешевского — Тернера; часть клеток имеет нормальный кариотип (46,XX), остальные — с моносомией Х (45,Х).

Кариотип при хромосомных абберациях

Для описания хромосомных аббераций существует система сокращений. Некоторые принятые символы приведены в табл. 2.6.

2.4. МУТАГЕННЫЕ ФАКТОРЫ

Факторы среды, способные вызвать мутацию, называются мутагенными факторами. Многие мутагены являются также канцерогенами, т. е. они могут индуцировать мутации генов, ответственных за злокачественный рост. В зависимости от природы мутагенные факторы принято классифицировать как физические, химические и биологические.

2.4.1. ФИЗИЧЕСКИЕ МУТАГЕНЫ

К физическим мутагенам относятся все виды ионизирующих излучений (рентгеновские, γ -лучи, нейтроны, протоны и др.), радиоактивные изотопы, ультрафиолетовые лучи, повышенная температура и др. Ионизирующие излучения вызывают разнообразные изменения генетического материала, связанные с разрывами и перестройками отдельных хромосом и молекул ДНК, модификацией химической структуры нуклеотидов, и другие повреждения. Частота возникающих мутаций прямо пропорциональна дозе рентгеновского облучения. Вместе с тем следует отметить, что для ионизирующих излучений нет минимальной пороговой дозы, т. е. даже небольшое облучение может нарушить строение ДНК. Эффект ионизирующего излучения носит кумулятивный характер (при хроническом облучении небольшими дозами идет постепенное накопление числа мутаций).

В отличие от ионизирующей радиации ультрафиолетовые лучи не проникают в глубину тканей, поэтому индуцируемые ими мутации затрагивают лишь клетки поверхностных тканей.

Таблица 2.6. Символы, используемые для обозначения хромосомных мутаций (по Е. К. Гинтер, 2003)

Символ	Тип мутации	Пример записи кариотипа
del	Делеция	46,XX,del(5p) — делеция короткого плеча 5-й хромосомы (синдром «крика кошки») у женщины
dup	Дупликация	46,XY,dup(11)(q12) — мужской кариотип с дупликацией сегмента q12 хромосомы 11
i	Изохромосома	46,X,i(Xq) — изохромосома X по длинному плечу у женщины
inv	Инверсия	46,XY,inv(10)(p13q12) — мужской кариотип, перичентрическая инверсия с точками разрыва p13 и q12
der или rob	Робертсоновская транслокация	45,XX,der(15;21)(q10;q10) — женщина со сбалансированной робертсоновской транслокацией длинных плеч хромосом 15 и 21, разрыв и соединение в сегментах 15q10 и 21q10 46,XX,der(15;21)(q10;q10),+21 — женщина с несбалансированной робертсоновской транслокацией, в кариотипе одна хромосома 15, одна дериватная и две 21
r	Кольцевая хромосома	46,XY,r(18) — радиальная 18-я хромосома у мужчины
t	Транслокация	46,XX,t(2;4)(q21;q21) — женщина с реципрокной транслокацией, включающей длинное плечо хромосомы 2, начиная с сегмента 2q21, и длинное плечо хромосомы 4, начиная с сегмента 4q21
fra	Ломкий сайт	46,XY,fra(X)(q27.3) — мужчина с ломким сайтом в X-хромосоме в длинном плече, обнаруживается при синдроме фрагильной X-хромосомы

2.4.2. ХИМИЧЕСКИЕ МУТАГЕНЫ

Химические мутагены представлены большим числом разнообразных соединений, способных воздействовать на структуру ДНК, хромосом, нарушать репликацию, репарацию ДНК, рекомбинацию генов. Они чаще вызывают генные мутации и реже — перестройку хромосомы. Некоторые химические вещества разрушают веретено деления, приводя к геномным мутациям (колхицин, ряд цитостатиков). Химические вещества, вызывающие мутации в 100 % клеток, называются **супермутагенами**.

Мутагенные химические факторы, с которыми человек постоянно сталкивается в быту и производственной деятельности, приведены в табл. 2.7.

2.4.3. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МУТАГЕНЫ

Это, прежде всего, вирусы. Аберрации хромосом в соматических клетках и генные мутации вызывают вирусы герпеса, натуральной оспы, кори, ветряной оспы, эпидемического паротита, гриппа, гепатита и др. Их мутагенность обус-

Таблица 2.7. Перечень мутагенных для человека химических факторов (Запорожан В. Н., Сердюк А. М., Бажора Ю. И. и др., 1997)

Область использования		
Промышленность	Сельское хозяйство	Фармакотерапия
Ацетальдегид. Бензол. Винилхлорид. Дибромохлорпропан. Медь. Стирол. Тяжелые металлы (кадмий, никель, ртуть, свинец, цинк). Формальдегид. Хром. Хлоропрен. Этиленоксид. Факторы металлургического, нефтеперерабатывающего, резинотехнического производства. Бытовые средства (адгезивные аэрозоли, лаки, краски). Озон и факторы сваривания. Эпоксидные смолы. Триметилфосфат	Дефолианты (смеси). Инсектициды (малатион, трихлорфон, метилпаратион). Пестициды (фталатос, гардона, валексон, ДДТ, малеиновый гидразит и их смеси). Репелленты (димезепин). Фунгициды (2,4,5-т, каптан, фолпет)	Цитостатики. Противосудорожные препараты (при эпилепсии). Наркозные газы. Противовоспалительные (в максимальных терапевтических дозах при ревматизме аспирин, бутадиион, амидопирин). Психотропные (клозепин). Псоларен + ультрафиолетовое облучение (при псориазе). Хлоридин. Хлорпропанамид. Метилксантины (кофеин и др.). Гикантонуфлуорат. Гексаметилентетрамин. Миразил Д. Мажептил. Левамизол. Резорцинол. Трифторпромазин. Фуросемид. Хлоралгидрат

ловлена внедрением ДНК вируса в ДНК человека по типу транспозиции. Особого внимания заслуживает мутагенез под влиянием вакцинации живыми вакцинами, т. к. они охватывают большие контингенты людей. Мутагенами являются токсины некоторых бактерий (гемолитического стрептококка, возбудителя дизентерии и др.), плесневых грибов (аспергилл и др.). Мутагенный (канцерогенный) эффект дают продукты жизнедеятельности некоторых гельминтов (кроволюбящий сосальщик и кошачий сосальщик).

Распространение мутагенов в окружающей среде чревато повышением частоты мутаций, увеличением генетического груза человечества, ростом наследственных болезней. Один из разделов генетики — экогенетика — изучает мутагенную и канцерогенную активность факторов антропогенной природы, на основе чего разрабатываются методы и способы оценки генетической активности химических соединений. Одна из целей экогенетики — уменьшить генетическую опасность во всех областях человеческой деятельности.

2.5. ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, СНИЖАЮЩИЕ ЧАСТОТУ МУТАЦИЙ У ЧЕЛОВЕКА

У человека, как и у других организмов, в процессе эволюции выработались защитные механизмы, снижающие частоту фенотипического проявления мутаций. Рассмотрим основные из них.

1. Многие мутации летальны и подвергаются действию естественного отбора на ранних этапах антенатального или постнатального периодов развития. Они приводят к гибели гамет, зигот, эмбрионов, плодов, детей и сразу же (в первом поколении) исчезают из популяции (рецессивные мутации могут сохраняться у гетерозигот, передаваясь последующим поколениям). О значении этого защитного механизма свидетельствуют следующие факты. Примерно 35–50 % эмбрионов погибают до имплантации, т. е. до клинически регистрируемой беременности. Из клинически зарегистрированных беременностей 15 % заканчиваются спонтанными абортами, 1 % — мертворождениями. У 50 % всех абортированных эмбрионов и 6 % мертворожденных имеются хромосомные или геномные мутации. Из 1000 живорожденных детей не менее 5 умирают в возрасте до 1 года из-за наследственной патологии.

2. Для большинства наследственных болезней характерно снижение фертильности, обусловленное нарушением репродуктивной функции. Около 2–4 % бесплодных пар имеют генетические проблемы.

3. Диплоидный набор хромосом позволяет рецессивным генам не проявляться фенотипически.

4. Замены третьего нуклеотида в триплете могут не приводить к замене аминокислот вследствие вырожденности генетического кода.

5. Очень важный механизм — возможность репарации (восстановления) поврежденной ДНК. В настоящее время известно несколько механизмов репарации ДНК.

Световая репарация ДНК устраняет димеры тимина, которые часто образуются под влиянием ультрафиолетовых лучей. Осуществляется особым фотореактивирующимся (т. е. активирующимся видимым светом) ферментом, который обнаружен у всех организмов, включая человека.

Темновая (эксцизионная) репарация, не требующая света. Механизм способен исправить разные повреждения ДНК до редупликации путем вырезания измененного участка и восстановления нормальной структуры по второй цепи.

Пострепликационная рекомбинационная репарация. Несмотря на наличие описанных репаративных механизмов, часть димеров в цепи ДНК остается. При редупликации этот участок пропускается и образуется дефект (брешь) в дочерней цепи. Специальные ферменты полимеразы способны заполнить образовавшийся дефект нуклеотидами за счет рекомбинации с неповрежденной дочерней цепью ДНК. При такой репарации ДНК возможны ошибки, приводящие к генным мутациям.

У человека известна большая группа моногенных наследственных заболеваний, обусловленных нарушением синтеза ферментов, участвующих в репарации ДНК (болезни репарации ДНК). При этих заболеваниях резко возрастает частота спонтанных и индуцированных мутаций, что рано или поздно приводит к развитию опухолей.

6. Репарация ДНК при мейозе. Двухнитевые повреждения ДНК (т. е. повреждения двух цепей) летальны для гамет. Репарация двухнитевых повреждений происходит при мейозе при конъюгации гомологичных хромосом. В качестве матрицы для восстановления поврежденной ДНК используется ДНК гомологичной хромосомы. При мейозе репарируются также одонитевые повреждения, которые не были исправлены ранее.

Все приведенные выше механизмы позволяют контролировать мутационный груз и поддерживать его на определенном уровне.

7. *Антимутагены* — факторы, снижающие частоту индуцированных и спонтанных мутаций. Они способны: а) инактивировать мутагенный фактор; б) модифицировать метаболизм мутагенов; в) уменьшать ошибки репарации и репликации ДНК, стимулировать процессы репарации повреждений ДНК. Мутагенный эффект может быть также снижен различными физическими факторами, такими, как видимый свет (фотореактивация) или низкая температура.

В настоящее время известно около 500 соединений, у которых обнаружены антимутагенные свойства. Их можно разделить на три группы:

1. Природные и идентичные природным органические соединения: некоторые аминокислоты

(аргинин, гистидин, метионин и др.), витамины и провитамины (С, Е, А, фолиевая кислота, β-каротин, В₂ — рибофлавин), ферменты (каталаза, супероксиддисмутаза, интерферон), цистеин, N-ацетилцистеин, унитиол, танины, хлорофиллы, флавоноиды, комплексные соединения растительного происхождения (экстракт сосновых игл, этанольные экстракты соевых бобов) и др.

2. Синтетические органические соединения: цистофос, гаммафос, маннитол, фенобарбитал, циклогексамид, D-пеницилламин и др.

3. Неорганические соединения: флюорид натрия, селен и его соединения, оксид германия.

Особое внимание следует обратить на группу природных веществ, содержащихся в овощах, фруктах, зелени, травах, употребляемых в пищу человеком. К ним относятся витамины С, Е, К, фолиевая кислота, В₂, А (естественный), β-каротин (провитамин А), танины, хлорофиллы, флавоноиды и др. Например, витамин С уменьшает содержание свободных радикалов, подавляет образование мутагенов из предшественников; витамин Е — ингибитор свободнорадикальных реакций; витамин К снижает частоту спонтанных и индуцированных aberrаций хромосом. Фолиевая кислота — кофермент ферментов, участвующих в синтезе нуклеотидов, метионина, глутаминовой кислоты, серина, уменьшает генные мутации. Витамин В₂ (рибофлавин) обладает антимутагенной активностью по отношению к бензапирену и конденсату сигаретного дыма. Мощные антимутагены — витамин А и его провитамин, они увеличивают число антителообразующих и фагоцитирующих клеток, стимулирующих митоз, ингибируют свободнорадикальные процессы.

Природные антимутагены широко используются для прекоцепционной профилактики наследственных болезней и врожденных пороков развития у человека.

Фармакологические антимутагены применяются для лечения больных с наследственными заболеваниями, сопровождающимися аномально высоким уровнем спонтанного мутирования. Например, для лечения пигментной ксеродермы используют лейкоцитарный интерферон. Его назначение нормализует процессы репарации ДНК (пигментная ксеродерма — это болезнь, при которой нарушена репарация ДНК). Флавоноид рутин существенно снижает количество клеток с хромосомными aberrациями у пациентов с анемией Фанкони.

2.6. НЕМЕНДЕЛЕВСКОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ У ЧЕЛОВЕКА

Согласно законам Менделя, каждый признак должен кодироваться парой аллельных генов. Один ген из пары организм получает от матери, второй — от отца. Гены отца и матери в функ-

циональном отношении абсолютно равнозначны. Имеет значение только доминантность и рецессивность.

Однако в последние десятилетия появились сообщения о явлениях, которые не укладываются в концепцию менделевского наследования. К таким феноменам относятся:

- геномный импринтинг;
- случайная инактивация одной из X-хромосом в эмбриональном периоде развития — образование X-полового хроматина (телец Барра);
- унипарентная диплоидия, унипарентная дисомия и изодисомия;
- экспансии тринуклеотидных повторов;
- гонадный мозаицизм;
- митохондриальное наследование.

2.6.1. ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ

Как отмечалось выше, в функциональном отношении большинство генов, унаследованных от отца и матери, абсолютно равнозначны. Однако в настоящее время выяснено, что некоторые процессы (особенно в эмбриональном периоде развития) контролируются либо только отцовским геномом, либо только материнским, т. е. мужской и женский геномы у млекопитающих функционально неэквивалентны.

Механизм, регулирующий функциональные различия отцовского и материнского геномов, назван геномным импринтингом. Импринтированными генами называют те гены млекопитающих, которые наследуются от матери или отца в репрессированном («молчащем») состоянии. Инактивация генов происходит при гаметогенезе. Она связана с метилированием цитозинового азотистых оснований, которое репрессирует (инактивирует) ген. Метилирование касается строго определенных генов, причем одни гены репрессируются при овогенезе, а другие — при сперматогенезе. Метилирование осуществляется с помощью ферментов — ДНК-метилтрансфераз и находится, таким образом, под генетическим контролем. Цитозин метилируется в том случае, если рядом с ним находится гуанин в сочетании СрG, где С — цитозин, р — остаток фосфорной кислоты в сахарофосфатном остове молекулы, G — гуанин. При редупликации ДНК в процессе митотических делений соматических клеток метилирование цитозинового основания поддерживается автоматически.

Один и тот же ген может себя вести как импринтированный (неактивный) в определенных клетках и на определенных стадиях онтогенеза. В то же время этот же ген может нормально экспрессироваться в других клетках или в этих же клетках, только на другой стадии развития.

Геномный импринтинг относится к эпигенетическим явлениям. Это значит, что наследственные изменения в генной экспрессии протекают без изменения последовательности ДНК. Эпигенетическое репрограммирование осуществляется в клетках зародышевых линий. В предшественни-

ках половых клеток происходит деметилирование, стирается аллель-специфическое метилирование, связанное с импринтированными генами, и наблюдается экспрессия обоих аллельных генов. В зрелых половых клетках восстанавливается метилирование и вновь происходит репрессия строго определенных генов.

Таким образом, геномный импринтинг — это эпигенетический процесс, который происходит в процессе овогенеза и сперматогенеза и приводит к функциональным различиям аллельных генов, наследуемых от отца и матери. Другими словами, геномный импринтинг — это процесс, приводящий к разной активности некоторых аллельных генов, полученных организмом от отца и матери. Явление геномного импринтинга описано только у плацентарных млекопитающих.

Геномный импринтинг продемонстрировали в экспериментах на эмбрионах мышей в 1983–1986 гг. Исследования двух групп ученых — Сурани с соавторами и МакГрата и Солтера — показали, что для нормального эмбрионального развития мыши необходимы хромосомы отца и хромосомы матери (т. е. ядра яйцеклетки и сперматозоида). Комбинации двух мужских или двух женских пронуклеусов, взятых из разных оплодотворенных яйцеклеток мышей, приводят к остановке эмбрионального развития. При этом в случае андрогенеза (комбинация двух ядер сперматозоидов и отсутствие ядра яйцеклетки) формировался маленький зародыш и практически нормального размера производные трофобласта — внезародышевые оболочки и плацента. В случае гиногенеза (комбинация двух ядер яйцеклетки и отсутствие мужского ядра), наоборот, развивался довольно крупный зародыш и очень небольшого размера внезародышевые оболочки. В обоих случаях эмбриональное развитие вскоре прекращалось.

Аналогичные нарушения наблюдаются в случае унипарентной диплоидии у человека. Функциональная неэквивалентность материнского и

отцовского геномов отмечена также при триплоидии у человека.

Эти данные указывают на то, что гены отца обеспечивают развитие внезародышевых оболочек, а гены матери контролируют развитие эмбриона. Следовательно, для нормального развития млекопитающего требуются два набора хромосом — материнский и отцовский. Это объясняет тот факт, что ни у одного из известных более 4500 видов млекопитающих не описан партеногенез (развитие без оплодотворения).

Считают, что у человека импринтируются от 200 до 500 генов. Большинство импринтированных генов располагается кластерами. Они локализованы во многих хромосомах человека — 1, 5, 6, 7, 11, 13, 15, 19, 20, X. Импринтированные гены имеют большое значение для регуляции роста и развития организма как в пренатальном, так и постнатальном периоде. Фенотипические признаки, контролируемые импринтированными генами, могут изменяться не только в результате мутаций этих генов, но и вследствие нарушения эпигенетической программы регуляции генной экспрессии.

Болезни, обусловленные нарушением функционирования импринтированных участков генома, называются болезнями геномного импринтинга. Первыми описанными болезнями импринтинга были синдромы Прадера — Вилли и Ангельмана. Оба синдрома обусловлены одной и той же мутацией — делецией длинного плеча 15-й хромосомы (15q11-13). Синдром Прадера — Вилли развивается в том случае, если мутация наследуется от отца, а синдром Ангельмана — если мутация наследуется от матери. Эти же синдромы развиваются в случае однородительской дисомии или изодисомии. В случае, если организм наследует две хромосомы 15 от матери, развивается синдром Прадера — Вилли (это означает отсутствие отцовских аллелей — как и в случае наследования делеции от отца), а если две хромосомы наследуются от отца (отсутствуют материнские аллели), то развивается синдром Ангельмана. Другие

Таблица 2.8. Примеры онкогенов и супрессоров опухолевого роста, подверженных импринтингу

Ген	Локус в хромосоме	Эффект родительского происхождения
<i>P73</i>	1p36	Потеря материнского аллеля приводит к нейробластоме. Потеря моноаллельной экспрессии гена и переход на биаллельную экспрессию (потеря импринтинга) в легких и почках приводит к развитию опухолей в этих органах
<i>NOEY2</i>	1p31	Потеря отцовского аллеля приводит к раку молочной железы и яичников
<i>N-Myc</i>	2p24.1	Амплификация отцовского аллеля связана с развитием нейробластомы
<i>IGF2</i>	6q25.3	Потеря импринтированного статуса гена на материнской хромосоме и переход к биаллельной экспрессии гена (выключение импринтинга) с его сверхэкспрессией приводит к рабдомиоме и другим видам опухолей
<i>KvLQT1</i>	11p15.5	Потеря специфического для материнского аллеля метилирования участка гена приводит к гепатоклеточной карциноме
<i>CDKN1C</i> (<i>p57 KIP2</i>)	11p15.5	Потеря материнского аллеля приводит к раку легкого. Уменьшение экспрессии материнского аллеля связано с гепатокарциномой

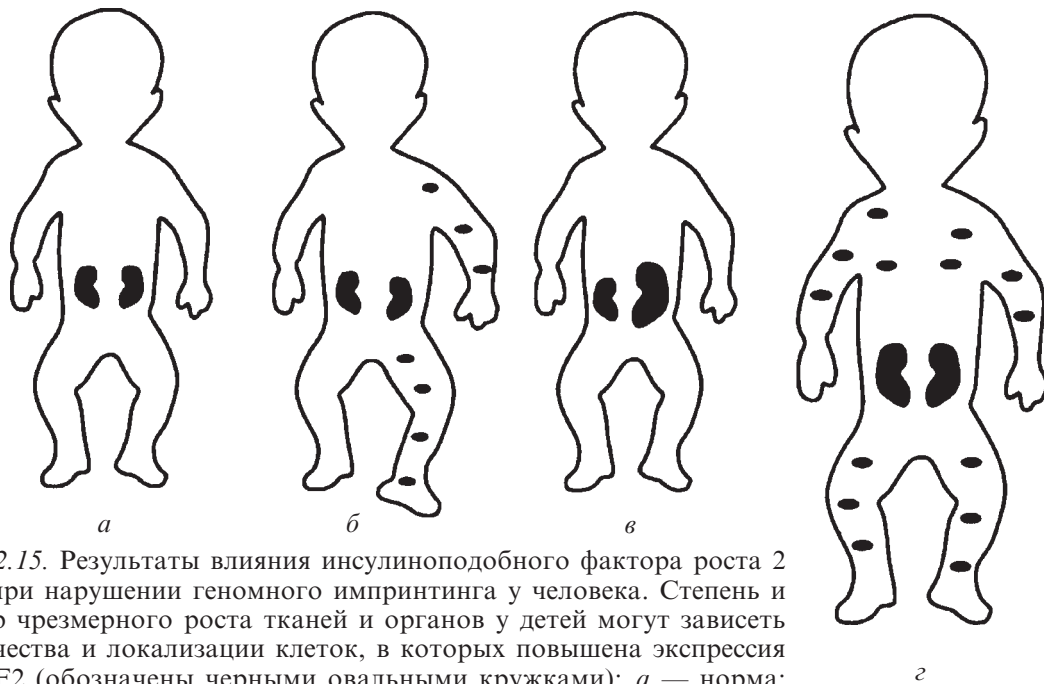


Рис. 2.15. Результаты влияния инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF2) при нарушении геномного импринтинга у человека. Степень и характер чрезмерного роста тканей и органов у детей могут зависеть от количества и локализации клеток, в которых повышена экспрессия гена IGF2 (обозначены черными овальными кружками): *a* — норма; *б* — гемигиперплазия; *в* — изолированная нефромегалия; *г* — генерализованный чрезмерный рост

примеры болезней геномного импринтинга, обусловленные однородительской дисомией, см. табл. 2.9.

Потеря импринтинга определенных генов может иметь значение для развития мультифакториальных заболеваний.

В настоящее время не вызывает сомнения причастность явления геномного импринтинга к этиологии опухолевого роста. Нарушение импринтинга, обуславливающее биаллельную экспрессию импринтированного локуса инсулиноподобного фактора роста (IGF2), в разных тканях и органах может привести к неконтролируемому росту этих структур. Ген локализован в 11-й хромосоме (11p15.5). В норме материнский ген импринтирован, а отцовский экспрессируется. Нарушение импринтинга в правой или левой половине тела приводит к гемигиперплазии с соответствующей стороны, в почке — к изолированной нефромегалии, а нарушение импринтинга во всех клетках (синдром Беквита — Видеманна) — к генерализованному чрезмерному росту (рис. 2.15). Примеры онкогенов и супрессоров опухолевого роста, подверженных импринтингу, представлены в табл. 2.8.

Импринтированные гены не только важны для контроля роста организма в антенатальном и постнатальном периоде, но и участвуют в регуляции познавательных процессов и развитии поведенческих характеристик индивидуума.

2.6.2. ПОЛОВОЙ ХРОМАТИН (ТЕЛЬЦА БАРРА)

Случайная инактивация одной из X-хромосом в эмбриональном периоде развития (X-половой хроматин). Половой хроматин (или X-хроматин, или тельце Барра) — это спирализованная X-хромосома. Его открыли в 1949 г. Барр и Бертрам. Спирализованная X-хромосома выглядит как плотное, овальное, хорошо окрашивающееся тельце размером 0,8–1,1 мкм. Обычно локализуется на периферии интерфазного ядра у самок млекопитающих и отсутствует у самцов. В клетках эпителия слизистой щеки тельце Барра находится под ядерной оболочкой (рис. 2.16). В нейтрофильных лейкоцитах оно имеет форму барабанных палочек.

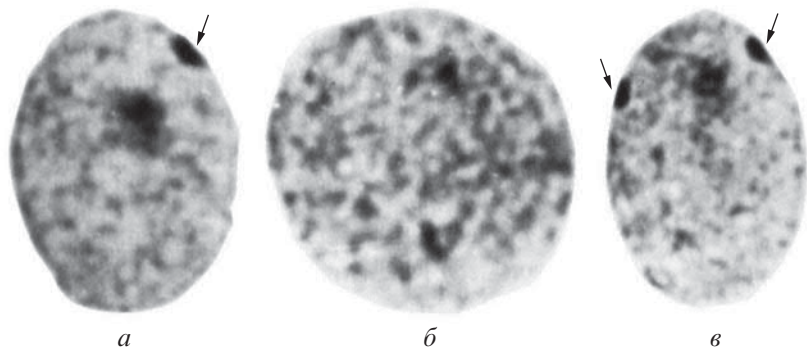


Рис. 2.16. Половой хроматин в ядрах эпителиальных клеток: *a* — одно тельце Барра в ядре здоровой женщины; *б* — ядро здорового мужчины; *в* — два тельца Барра в ядре женщины с кариотипом 47,XXX

Теория происхождения телец Барра (спирализованные X-хромосомы) принадлежит английскому генетику Мэри Лайон. Образование полового хроматина — это способ регуляции дозы генов у всех млекопитающих, в том числе у человека. В норме женщина имеет две, а мужчина — одну X-хромосому. Длина хромосомы X — 6,8 мкм, а Y — 2,8 мкм. Таким образом, у женщин больше генов, чем у мужчин. Для нормального развития человека необходима определенная доза генов. Поэтому в процессе эволюции сформировался специальный мощный механизм компенсации различий в дозе генов, сцепленных с X-хромосомой. Большая часть одной из X-хромосом у эмбрионов женского пола спирализуется и инактивируется, а вторая остается активной. Инактивация X-хромосомы происходит на 16-е сутки эмбрионального развития одновременно во всех клетках эмбриона, за исключением предшественников половых клеток. В них работают две X-хромосомы. Инактивация связана с метилированием генов. Процесс в каждой отдельной клетке случаен — в одной клетке женского эмбриона инактивируется материнская хромосома X, тогда как в других — отцовская. Все потомки этих клеток будут иметь инактивированную ту же самую хромосому.

Это приводит к своеобразному явлению функционального мозаицизма женского организма, состоящего, по сути, из двух клонов клеток. В клетках одного клона работает материнская хромосома X, а в клетках другого — отцовская. Если обе хромосомы X имеют нормальные гены, то этот мозаицизм не проявляется. Если же женщина является гетерозиготной носительницей мутантного гена, сцепленного с X-хромосомой, то в одной части ее клеток может экспрессироваться нормальный ген, а в другой — патологический. Например, при одном из рецессивных, сцепленных с X-хромосомой заболеваний — глазном альбинизме — у больных мужчин отсутствует пигмент в сетчатке, а глазное дно имеет бледную окраску. У гетерозиготных женщин наблюдается неправильная пигментация сетчатки: на глазном дне видны пигментированные и депигментированные участки. Другой пример рецессивного X-сцепленного заболевания — андрогенная эктодермальная дисплазия. У больных мужчин отсутствуют потовые железы, наблюдаются гипотрихоз, олигодонтия. У гетерозиготных женщин выявляются как нормальные участки кожи, так и участки без потовых желез.

Клиническое значение инактивации X-хромосомы

1. Не исключается возможность заболевания женщин — гетерозиготных носительниц рецессивного патологического гена, если случайно произойдет преимущественная инактивация X-хромосомы с нормальным геном. Например, описаны случаи рождения двух монозиготных сестер-близнецов. Обе были гетерозиготными носительницами гена гемофилии. Одна из них была здорова, а вторая страдала гемофилией. Это

объясняется тем, что у одной из них в клетках, ответственных за синтез VIII фактора свертывания крови, была активна X-хромосома с доминантным нормальным геном, а у второй — с рецессивным.

2. Больные с синдромом Клайнфельтера (47,XXY) и женщины с трисомией X (47,XXX) часто имеют практически нормальный фенотип или минимальное количество аномалий. Этим синдромы, связанные с изменением числа X-хромосом, отличаются от трисомий по аутосомам, при которых никогда не бывает нормального фенотипа. Возможность легких форм болезни объясняется тем, что в клетках остается активной только одна X-хромосома. Все остальные инактивируются и спирализуются.

3. Метод определения полового хроматина используют для диагностики хромосомных болезней, связанных с изменением числа X-хромосом. Количество глыбок полового хроматина на 1 меньше числа X-хромосом. Так, у женщин с кариотипом 47,XXX в клетках будет две глыбки полового хроматина, с кариотипом 48,XXXX — три и т. д. (см. рис. 2.16). При синдроме Шерешевского — Тернера (кариотип 45,X) половой хроматин отсутствует. В норме у мужчин глыбки полового хроматина отсутствуют. При синдроме Клайнфельтера появляются глыбки полового хроматина. При кариотипе 47,XXY в клетках будет одна глыбка, при кариотипе 48,XXX — две и т. д.

2.6.3. УНИПАРЕНТНАЯ ДИПЛОИДИЯ, УНИПАРЕНТНАЯ ДИСОМИЯ И ИЗОДИСОМИЯ

Унипарентная диплоидия — это наследование диплоидного набора хромосом от одного родителя. Вследствие геномного импринтинга такие эмбрионы не жизнеспособны. Если эмбрион наследует диплоидный набор хромосом от отца, это приводит к формированию пузырного заноса (пустого зародышевого мешка). Так называют эмбрион, у которого эмбриобласт не развивается, а формируются только зародышевые оболочки. Наблюдается кистозное перерождение ворсинок хориона. Эмбрионы abortируются. Существует риск развития злокачественной опухоли хориона — хориокарциномы. Все 46 хромосом такого зародыша отцовского происхождения и гомозиготны по всем генам. Считают, что такие эмбрионы формируются в результате дегенерации пронуклеуса яйцеклетки после оплодотворения ее сперматозоидом. Затем хромосомы сперматозоида удваиваются, а клетка восстанавливает диплоидный набор хромосом (рис. 2.17).

Тератомы яичников, наоборот, имеют диплоидный набор хромосом матери. Они состоят из тканей эмбриона и не имеют внезародышевых органов (хориона, плаценты и др.).

Унипарентная дисомия — это наследование двух гомологичных хромосом от одного родителя. Считают, что чаще всего это результат потери одной хромосомы в зиготе с изначально три-

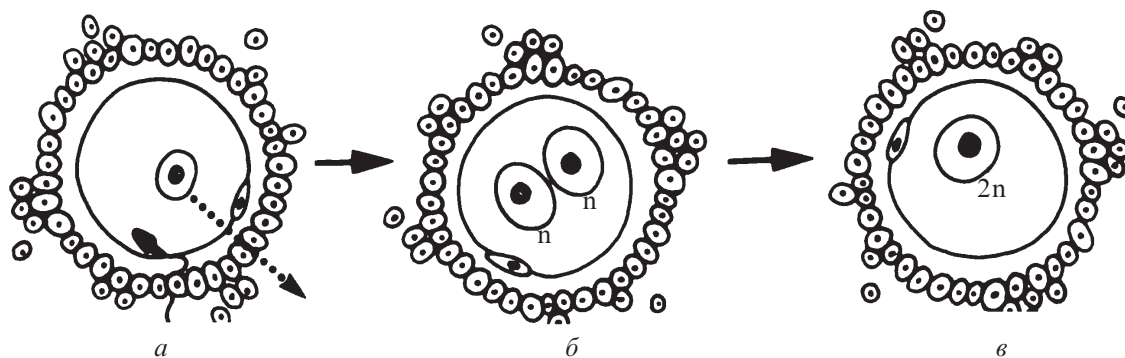


Рис. 2.17. Образование диплоидного ядра зиготы, содержащего два хромосомных набора отца: *а* — яйцеклетка оплодотворяется одним сперматозоидом, ядро яйцеклетки теряется; *б* — мужской пронуклеус делится на два гаплоидных ядра; *в* — два гаплоидных ядра сливаются с образованием диплоидного ядра

сомным набором (коррекция трисомии). Механизм формирования следующий: у одного из родителей наблюдается нерасхождение хромосом в первом делении мейоза. В результате зигота получает лишнюю хромосому от одного из родителей и становится трисомной. Затем одна из хромосом теряется при митотическом делении зиготы. Эмбрион при этом восстанавливает нормальный набор хромосом. Однако может быть потеряна единственная хромосома одного родителя и сохранятся две хромосомы, унаследованные от второго родителя (унипарентная дисомия).

Унипарентная изодисомия — это наследование двух хроматид от одного родителя. Возникает вследствие нерасхождения хроматид при втором делении мейоза. Зигота получает две копии хромосомы от одного родителя и хромосому — от второго. Она становится трисомной, а затем вследствие описанной выше коррекции трисомии в клетках эмбриона остаются две копии хромосомы (точнее, две хроматиды одной хромосомы) от одного родителя.

Второй возможный механизм формирования унипарентной изодисомии — коррекция моносомии. Зигота получает хромосому только от одного родителя и становится моносомной. А затем происходит коррекция путем селективного удвоения хромосомы. В результате клетка получает две копии одного гомолога.

Считают, что частота унипарентной дисомии составляет 1:3000 зигот. Она описана для всех пар аутосом и половых хромосом (как X, так и Y). Хотя при унипарентной дисомии и изодисомии организм имеет нормальный набор хромосом, у него могут развиваться наследственные заболевания. Это объясняется геномным импринтингом (разной функциональной активностью некоторых генов отца и матери в эмбриональном периоде развития). Такие болезни называются болезнями геномного импринтинга. Примеры их приведены в табл. 2.9.

Унипарентной изодисомией можно объяснить необычные случаи наследования двух рецессивных генов от одного из родителей — гетерозиготного носителя рецессивного патологического гена. Например, у человека однородительская дисомия была впервые описана I. M. Grison, A. E. Reeve (1988) у девочки с муковисцидозом (аутосомно-рецессивное заболевание). Мать девочки была гетерозиготной носительницей гена муковисцидоза (*Aa*), а отец имел нормальный генотип (*AA*). Ген муковисцидоза находится в 7-й хромосоме. С помощью ДНК-зондового анализа у больной девочки была обнаружена изодисомия, т. е. наследование двух копий хромосомы 7 от матери. Девочка унаследовала два рецессивных гена от матери. Отцовство было подтверждено геномной дактилоскопией.

Таблица 2.9. Болезни геномного импринтинга, обусловленные однородительскими дисомиями и изодисомиями

Хромосома	Происхождение	Заболевание или синдром
6	Отцовское	Транзиторный неонатальный сахарный диабет
7	Материнское	Синдром Рассела — Сильвера
	Материнское	Внутриутробная задержка развития
11	Отцовское	Синдром Беквита — Видеманна
14	Материнское	Внутриутробная задержка развития, задержка физического и моторного развития, гипотония, преждевременное половое созревание
15	Материнское	Синдром Прадера — Вилли
	Отцовское	Синдром Ангельмана
16	Материнское	Внутриутробная задержка развития, связанная с ограниченным плацентарным мозаицизмом

Ниже на схеме 2.4 приведен возможный механизм формирования унипарентной изодисомии в данной семье.



Возможные типы гамет у матери вследствие нерасхождения хромосом при мейозе II	Зиготы, образующиеся в результате оплодотворения яйцеклетки нормальным сперматозоидом (A)
50 % A	AA — нормальный генотип и фенотип
25 % aa	Aaa — трисомия, которая после коррекции могла привести к появлению зиготы aa
25 % 0	A — моносомия по 7-й хромосоме, летальная мутация

Схема 2.4. Пример формирования унипарентной изодисомии

2.6.4. ЭКСПАНСИИ ТРИНУКЛЕОТИДНЫХ ПОВТОРОВ

Экспансии тринуклеотидных повторов — особый тип генных мутаций, наследование которых отличается от классического менделевского типа наследования. Для них характерны различия фенотипических проявлений в зависимости от того, получена мутация от матери или от отца, и феномен антиципации — нарастание тяжести проявления заболевания в последующих поколениях (см. п. 2.2.3).

2.6.5. ГОНАДНЫЙ МОЗАИЦИЗМ

Явление гонадного мозаицизма приводит к возможности рождения нескольких детей с доминантными заболеваниями у фенотипически здоровых родителей, что не укладывается в классическое менделевское наследование (см. п. 2.3.3).

2.6.6. МИТОХОНДРИАЛЬНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

Это наследование признаков, которые кодируются генами ДНК митохондрий. Все митохон-

дрии попадают в зиготу из яйцеклетки. Поэтому такие признаки наследуются от матери всеми детьми. От отца они никогда детям не передаются.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ 2

1. Что такое мутация? Как классифицируют мутации?
2. Какие мутации называют спонтанными и какие — индуцированными?
3. Что такое соматические и генеративные мутации? Мозаицизм как результат соматических мутаций.
4. Что такое генные мутации? Какие есть виды стабильных мутаций?
5. Чем характеризуются динамические мутации — экспансии тринуклеотидных повторов. В чем особенности болезней генных экспансий?
6. Каков фенотипический эффект генных мутаций? В чем заключается генетический и клинический полиморфизм моногенных заболеваний?
7. Какова частота генных мутаций? Какие факторы влияют на эту частоту?
8. Что такое хромосомные aberrации? Какие мутации называются сбалансированными и какие — несбалансированными? Каково значение хромосомных aberrаций в эволюции?
9. Охарактеризуйте разные типы хромосомных aberrаций: делеции, дупликации, инверсии, кольцевые хромосомы, изохромосомы, транслокации, центрическое разделение, дицентрические хромосомы, маркерные хромосомы.
10. Что такое транслокация? Что такое реципрокная транслокация, транспозиция, Робертсоновская транслокация?
11. Что такое геномные мутации? Как они классифицируются?
12. Назовите возможные механизмы формирования полиплоидов. Каково клиническое значение триплоидии? Как проявляется функциональная неоднозначность материнского и отцовского геномов у триплоидов?
13. Назовите причины формирования гетероплоидий, виды гетероплоидий.
14. Что такое мозаицизм и химеризм? Каковы цитогенетические механизмы формирования мозаиков и химер?
15. Что такое гонадный мозаицизм? Каково медицинское значение гонадного мозаицизма?
16. Как записываются нормальный кариотип человека и кариотипы при мутациях?
17. Что такое мутагенные факторы? Назовите примеры физических, химических и биологических мутагенов.
18. Какие существуют защитные механизмы, регулирующие частоту мутаций в человеческих популяциях? Какое значение имеет естественный отбор на ранних этапах эмбрионального развития для контроля частоты мутаций?
19. Назовите виды репарации ДНК. Что такое болезни репарации ДНК?

20. Что такое антимуутагены? Приведите примеры антимуутагенов.

21. Приведите примеры явлений, которые не укладываются в концепцию менделевского наследования у человека.

22. Что такое геномный импринтинг? Каковы молекулярные механизмы геномного импринтинга? Что такое болезни геномного импринтинга?

23. Что такое половой хроматин (тельца Барра)? Каков механизм формирования телец Барра? Какое клиническое значение имеет инактивация X-хромосомы?

24. Что такое унипарентная диплоидия, дисомия, изодисомия? Какое медицинское значение имеет этот феномен?

Контрольно-обучающие вопросы

Задание 1

Выберите один правильный ответ.

1. Медицинская генетика изучает:
А. Клинические особенности наследственных болезней

В. Этиологию, патогенез наследственных болезней и болезней с наследственной предрасположенностью

С. Пути профилактики наследственных болезней

Д. Роль наследственных факторов в патологии человека

Е. Все верно

2. У абортированного эмбриона кариотип 69,XXY. Какая это мутация?

А. Триплоидия

В. Трисомия

С. Тетраплоидия

Д. Дупликация

Е. Делеция

3. У беременной женщины проведен плацентоцентез. При цитогенетическом исследовании ткани плаценты определен кариотип 45,X. Какая это мутация?

А. Нуллисомия

В. Трисомия

С. Моносомия

Д. Дупликация

Е. Делеция

4. У женщины в анамнезе два самоаборта в раннем сроке. При кариотипировании у женщины вместо двух хромосом 13 обнаружена одна длинная хромосома, объединяющая генетический материал длинных плеч двух 13-х хромосом. Какая это мутация?

А. Дупликация

В. Робертсоновская транслокация

С. Реципрокная транслокация

Д. Инверсия

Е. Дицентрическая хромосома

5. При исследовании кариотипа новорожденного с лунообразным лицом, специфическим пла-

чем обнаружена делеция короткого плеча 5-й хромосомы. Какая это мутация?

А. Генная мутация — замена нуклеотида на комплементарный

В. Хромосомная мутация — утрата участка хромосомы

С. Хромосомная мутация — поворот участка хромосомы на 180°

Д. Геномная мутация — в диплоидном наборе хромосом имеется одна лишняя хромосома

Е. Геномная мутация — отсутствие одной хромосомы в диплоидном наборе

6. В медико-генетический центр обратилась женщина, в анамнезе у которой было 3 спонтанных аборта. При кариотипировании обнаружена инверсия 9-й хромосомы. Какая это мутация?

А. Удвоение участка хромосомы

В. Утрата участка хромосомы

С. Поворот участка хромосомы на 180°

Д. Перенос участка хромосомы на негомологичную хромосому

Е. Перенос участка хромосомы в другое место этой же хромосомы

7. В медико-генетический центр обратилась семья. В анамнезе у женщины было 8 спонтанных аборт. Фенотипы обоих супругов нормальные. Какая хромосомная аберрация может быть наиболее вероятной причиной такой патологии?

А. Делеция

В. Инверсия

С. Дупликация

Д. Робертсоновская транслокация

Е. Изохромосома

8. У ребенка с врожденными пороками развития диагностирована трисомия по 18-й хромосоме. Какая это мутация?

А. Геномная мутация — отсутствие пары хромосом

В. Хромосомная мутация — утрата участка хромосомы

С. Хромосомная мутация — поворот участка хромосомы на 180°

Д. Геномная мутация — в диплоидном наборе хромосом имеется одна лишняя хромосома

Е. Геномная мутация — отсутствие одной хромосомы в диплоидном наборе

9. В цитогенетической лаборатории исследуют метафазную пластинку человека. Обнаружение какого типа хромосом может свидетельствовать о патологии?

А. Метацентрических

В. Субметацентрических

С. Акроцентрических

Д. Телоцентрических

Е. Спутниковых

10. Примером моносомии у человека является синдром:

А. Дауна

В. Патау

- C. Эдвардса
- D. Клайнфельтера
- E. Шерешевского — Тернера

11. Некоторые мутации у человека являются сбалансированными (без изменения фенотипа) и могут быть причиной бесплодия у носителей такой мутации. Укажите примеры таких мутаций.

- A. Делеции
- B. Дупликации
- C. Трисомии
- D. Инверсии
- E. Моносомии

12. У абортированного эмбриона кариотип 47,XX,+21. Какая это мутация?

- A. Полиплоидия
- B. Дупликация
- C. Делеция
- D. Трисомия
- E. Моносомия

13. Наиболее интенсивно летальный эффект мутаций проявляется на ранних этапах эмбрионального развития. Какой процент эмбрионов погибает до имплантации, т. е. до клинически зарегистрированной беременности?

- A. 1 %
- B. 5 %
- C. 15 %
- D. 60 %
- E. 84 %

14. Укажите, какие мутации являются летальными в 100 % случаев?

- A. Моносомия по X-хромосоме
- B. Трисомия по половым хромосомам
- C. Тетрасомия по половым хромосомам
- D. Моносомия по аутосомам
- E. Трисомия по аутосомам

15. Делеция одного и того же участка длинного плеча 15-й хромосомы может вызвать у человека два разных заболевания (если наследуется от матери — синдром Ангельмана, от отца — синдром Прадера — Вилли). Это свидетельствует о разной активности генов, наследуемых от отца и матери. Как называется генетический феномен, определяющий это явление?

- A. Мутация
- B. Модификация
- C. Генокопия
- D. Геномный импринтинг
- E. Фенокопия

16. В литературе описан случай наследования муковисцидоза (аутосомно-рецессивная патология) от матери — гетерозиготной носительницы гена (отец здоровый и гомозиготный). Какой генетический феномен может объяснить такое явление?

- A. Унипарентная диплоидия
- B. Унипарентная изодисомия
- C. Унипарентная дисомия

- D. Гонадный мозаицизм
- E. Геномный импринтинг

17. У больного с симптомами гермафродитизма диагностирован кариотип 46,XX/46,XY. Укажите наиболее вероятный генетический феномен, который может объяснить появление такого сложного кариотипа?

- A. Унипарентная дисомия
- B. Унипарентная диплоидия
- C. Гонадный мозаицизм
- D. Химеризм
- E. Геномный импринтинг

18. Инактивация X-хромосомы (образование телец Барра) лучше всего описывается одним из следующих утверждений:

- A. Процесс проявляется в подростковом периоде
- B. Включает все гены, локализованные в X-хромосоме

C. Обеспечивает компенсацию дозы генов, сцепленных с X-хромосомой

D. Процесс ответствен за фенотипические изменения, которые наблюдаются при синдроме Шерешевского — Тернера

E. Наблюдается в норме у плодов мужского и женского пола

19. Феномен антиципации заключается в нарастании тяжести симптомов заболевания и/или в более ранней манифестации в последующих поколениях. Этот феномен характеризует заболевания, обусловленные:

- A. Микроделециями
- B. Мутациями генов митохондрий
- C. Геномным импринтингом
- D. Экспансией тринуклеотидных повторов
- E. Гонадным мозаицизмом

20. Для унипарентной дисомии характерно одно из следующих утверждений:

A. Возникает, если обе хромосомы из пары наследуются от одного родителя

B. Объясняет наследование лишней 21-й хромосомы при синдроме Дауна от матери

C. Означает, что все хромосомы в диплоидном наборе унаследованы от одного родителя

D. Наиболее частая причина триплоидии

E. Может привести к фенотипическому проявлению аутосомно-рецессивного признака у гетерозиготы

21. В медико-генетический центр обратилась семья. Оба супруга здоровые, молодые. У женщины в анамнезе 4 спонтанных аборта в раннем сроке. Исследование кариотипов супругов показало, что у женщины 45 хромосом, но одна из хромосом 13 удлинена и содержит генетический материал 15-й хромосомы. О какой мутации идет речь?

- A. Реципрокная транслокация
- B. Робертсоновская транслокация
- C. Трисомия

- D. Дупликация
- E. Инверсия

Задание 2

Геномный импринтинг и инактивация X-хромосомы (образование телец Барра) — это примеры эпигенетического механизма контроля экспрессии генов. Какие из приведенных ниже утверждений (от 1 до 7) характеризуют: (A) геномный импринтинг, (B) инактивацию X-хромосомы, (C) оба процесса, (D) ни один из этих процессов.

1. В норме процесс идет только в соматических клетках женщин

2. В норме процесс протекает только в соматических клетках мужчин

3. Процесс наблюдается при сперматогенезе или овогенезе

4. Случайно инактивирует гены отца или матери

5. Приводит к неслучайной инактивации строго определенных генов отца или матери

6. Определяет эффект родительского происхождения в экспрессии некоторых генов

7. Приводит к мозаицизму в экспрессии некоторых генов

Раздел 3

КЛАССИФИКАЦИЯ, ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СИМПТОМАТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

3.1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

3.1.1. ЧТО ТАКОЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ?

Наследственными называют болезни, обусловленные изменением генотипа (т. е. мутациями). Термин происходит от слова «наследственность», а не «наследование» (передача из поколения в поколение). Наследственные болезни не всегда передаются от родителей к детям. Многие наследственные заболевания не могут наследоваться, так как вызывают у больных бесплодие или дают летальный эффект. Наследственные болезни могут возникать у детей здоровых родителей в результате новой мутации. Например, больные с синдромом Дауна рождаются, как правило, у здоровых родителей. С другой стороны, некоторые эндемические заболевания наблюдаются у родителей и детей. Создается впечатление наследования, но заболевания не являются наследственными (например эндемический зоб).

Следует различать термины «наследственные» и «врожденные» заболевания. «Наследственные» и «семейные» заболевания. Врожденные болезни — это болезни, которые проявляются с момента рождения. К ним относятся как наследственные болезни, так и ненаследственные. Например, ненаследственными являются врожденные пороки развития, которые сформировались под действием тератогенных факторов, а также врожденные инфекции. С другой стороны, не все наследственные болезни являются врожденными. Часть из них проявляется впервые в детском, подростковом, зрелом и даже старческом возрасте. Например, хоря Гентингтона (аутосомно-доминантное заболевание) проявляется чаще в возрасте 40–50 лет.

«Семейные болезни» — заболевания, встречающиеся среди членов одной семьи. Наследственные болезни часто являются семейными. Однако се-

мейными могут быть и ненаследственные болезни, обусловленные одной и той же вредной профессией, вредными семейными привычками, неправильным питанием и т. п.

3.1.2. КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Генетическая классификация базируется на классификации мутаций и характере взаимодействия со средой. Вся наследственную патологию можно разделить на пять основных групп (Н. П. Бочков, 2001):

1. Моногенные (генные) болезни — болезни, вызванные генными мутациями (ахондроплазия, фенилкетонурия, гемофилия и др.)

2. Хромосомные болезни — обусловленные изменением числа или структуры хромосом (синдромы Дауна, Патау, Эдвардса и др.).

3. Болезни с наследственной предрасположенностью (синоним: мультифакториальные) — болезни, развитие которых определяется взаимодействием измененного генотипа индивида и факторов окружающей среды (заячья губа, косолапость, гипертоническая болезнь, шизофрения и др.).

4. Болезни, обусловленные генетической несовместимостью матери и плода (например, гемолитическая болезнь новорожденных, обусловленная несовместимостью матери и плода по резус-фактору, антигенам групп крови АВ0 и другим групповым антигенам).

5. Генетические болезни соматических клеток — болезни, обусловленные соматическими мутациями (опухоли, некоторые спорадические случаи врожденных пороков развития).

Клиническая классификация основана на системном и органном принципах: нервно-мышечные, психические болезни, болезни опорно-двигательного аппарата, кожи, зубочелюстной области, крови и др.

Ориентировочная частота некоторых групп наследственных и врожденных заболеваний в популяции представлена в табл. 3.1. Она может варьировать в разных этнических группах, на разных континентах (муковисцидоз чаще встре-

Таблица 3.1. **Примерная частота наследственных заболеваний в популяции (по Jorde Carey, Bamshat White, 2003)**

Группа наследственных заболеваний	Частота на 1000 человек (все возрастные группы)
Моногенные болезни:	
— аутосомно-доминантные	3,0–9,5
— аутосомно-рецессивные	2,0–2,5
— X-сцепленные	0,5–2,0
Хромосомные болезни (максимальные частоты получены при использовании молекулярно-цитогенетических методов диагностики)	6–9
Врожденные пороки развития (разнородная по этиологии группа заболеваний, большинство из них обусловлено генными, хромосомными или геномными мутациями, иногда они являются мультифакториальными)	20–50
Всего	31,5–73,0

чается в европейских странах, частота заболевания высока на Юге Украины, серповидно-клеточная анемия распространена в Африке), в разных возрастных группах (многие заболевания врожденные, некоторые проявляются у детей в старшем возрасте, иногда заболевания манифестируются в пожилом и старческом возрасте).

3.1.3. СИНДРОМ В КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКЕ

Термин «синдром» в клинической генетике часто используют как синоним слова «болезнь». Можно сказать «болезнь Дауна», «болезнь Патау» и «синдром Дауна», «синдром Патау». По отношению к некоторым наследственным заболеваниям слово «синдром» используется чаще: синдромы Клайнфельтера, Шерешевского — Тернера, Рассела — Сильвера, Корнелии-де-Ланге и др. Обусловлено это тем, что эти нозологические формы вначале были описаны как синдромы. Этиология их не была известна. К тому времени, когда этиология стала известна, названия стали общепринятыми.

3.1.4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Для наследственной патологии характерны следующие особенности.

1. Семейный характер заболевания — наследственные заболевания часто встречаются у членов одной семьи в одном или нескольких поко-

лениях. Семейный характер помогает в диагностике наследственной патологии. В то же время наличие заболевания только у одного члена семьи не исключает наследственный характер заболевания, так как родители больного могли быть здоровыми гетерозиготными носителями рецессивного патологического гена, или заболевание может возникнуть в результате новой мутации. Например, доминантные моногенные заболевания и хромосомные болезни часто являются результатом новых мутаций.

2. Хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее течение. Патологический генотип действует постоянно, этим объясняется хроническое рецидивирующее течение наследственных заболеваний. Прогрессирующее течение (с возрастом состояние больного утяжеляется) характерно для наследственных нарушений обмена веществ, особенно болезней накопления, при которых в клетках накапливаются нерасщепившиеся крупные молекулы.

3. Врожденный характер заболевания характерен для многих, но не для всех наследственных заболеваний. Большинство хромосомных болезней и около 25 % моногенных проявляются с момента рождения. Остальные — в разном возрасте (от нескольких дней до старческого возраста). С другой стороны, не все врожденные заболевания и пороки развития относятся к наследственным. Например, алкогольный синдром плода, диабетическая эмбриопатия и другие вызваны действием тератогенных факторов.

4. Вовлечение в патологический процесс многих органов или даже систем органов позволяет думать о наследственной патологии. Это может быть обусловлено как вовлеченностью большого числа генов (при геномных и хромосомных мутациях), так и их плейотропным действием. Плейотропия — влияние одного гена на формирование многих признаков.

5. Наличие специфических симптомов наследственных болезней характерно не для всех заболеваний. Но они важны, так как позволяют своевременно диагностировать наследственную патологию. Примеры: мышинный запах мочи и пота при фенилкетонурии; плач, напоминающий мяуканье котенка, при хромосомной болезни «синдроме кошачьего крика» и др.

6. Резистентность к наиболее распространенным методам терапии. В настоящее время разработаны методы лечения некоторых наследственных заболеваний, но они очень отличаются от методов лечения распространенных ненаследственных заболеваний.

3.2. СИНДРОМОЛОГИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ В КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКЕ

Наследственные заболевания — следствие изменений генотипа, вызывающих нарушения эмбрионального развития либо определенного зве-

на обмена веществ. Поскольку каждый ген имеет определенную функцию, у разных людей одинаковые мутации проявляются сходным фенотипом (как правило, не одним симптомом, а их комплексом). Специфическое сочетание внешних признаков болезни может быть объяснено плейотропным (множественным) действием генов и создает настолько характерный фенотип больного, что это иногда отражено в названии заболевания: синдром «лица эльфа», синдром «лица плода», синдром «счастливой куклы», «монголоидная идиотия» — старое название синдрома Дауна — и др.)

Зная, какие симптомы характерны для данного наследственного заболевания, можно диагностировать его на основании анализа фенотипа больного. Устойчивая совокупность симптомов, объединенных одним патогенезом, называется синдромом. Таким образом, диагноз наследственных заболеваний — синдромологический.

Большинство наследственных синдромов диагностируется только на основании характерной клинической картины. Диагностику наследственных заболеваний, основанную на специфическом фенотипе больного, называют синдромологической (портретной). Для облегчения портретной диагностики созданы диагностические атласы с фотографиями больных с наследственной патологией и диагностические компьютерные программы.

Точный диагноз необходим врачу для правильного определения прогноза жизни, выбора тактики лечения. Например, при синдроме Патау не имеет смысла делать сложные операции по поводу расщелины неба, поскольку дети при этом синдроме нежизнеспособны. Атрезия пищевода может быть изолированным пороком развития или симптомом летального синдрома Ди Джорджи. В первом случае показано оперативное вмешательство, а во втором оно бессмысленно.

Кроме того, точный диагноз позволяет определить характер наследования признака, что дает возможность рассчитать вероятность рождения больного ребенка и выбрать адекватные меры пренатальной диагностики.

3.3. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Особенностью клинической генетики является то, что объект исследования — не отдельный больной, а семья. Семей, в узком смысле слова, называют родительскую пару и их детей, но иногда и более широкий круг родственников. Сбор сведений о семье начинается с пробанда. Пробандом называется человек, обратившийся к врачу или первым попавший в поле зрения исследователя. Им может быть ребенок или взрос-

лый человек, а также супружеская пара. В настоящее время в медико-генетическую консультацию чаще обращаются семьи, уже имеющие больного ребенка. В этом случае медико-генетическое консультирование называется ретроспективным, а пробандом называют больного.

Клиническая диагностика наследственных заболеваний основана на данных клинического (симптом, необычный признак, комплекс симптомов), генеалогического и лабораторного обследования больных. Диагностика наследственных болезней, как правило, двухэтапная:

1) общее клиническое обследование больного, составление и анализ родословной, а также параклиническое обследование по показаниям (УЗИ, рентгенологическое, эндокринологическое, иммунологическое и т. д.);

2) при подозрении на конкретную наследственную патологию — специальные генетические исследования (цитогенетические, молекулярно-генетические, специальные биохимические методы).

3.3.1. ОСОБЕННОСТИ СБОРА АНАМНЕЗА

Обследование больного проводится по обычной схеме.

При сборе паспортных данных и анамнеза необходимо обращать внимание на следующие моменты.

1. Фамилия, имя, отчество родителей. У матери указывают девичью фамилию. Совпадение фамилии отца и девичьей фамилии матери может помочь установить близкородственный брак. При таком браке повышена вероятность рождения детей с рецессивными заболеваниями.

2. Возраст пробанда (указывают дату рождения пробанда) и возраст родителей на момент рождения пробанда. С возрастом родителей риск рождения детей с некоторыми наследственными заболеваниями увеличивается. Так, с возрастом отца повышается вероятность новых генных доминантных мутаций (например, ахондроплазии и нейрофиброматоза), а возраст матери старше 35 лет указывает на повышенную вероятность рождения ребенка с хромосомными болезнями.

3. Национальность родителей (табл. 3.2). Некоторые наследственные заболевания встречаются преимущественно у лиц определенной национальности (или жителей определенной географической местности).

4. Место жительства семьи и предков по материнской и отцовской линиях. Если в течение нескольких поколений предки по материнской и отцовской линиях жили в одном и том же небольшом населенном пункте, то велика вероятность родственных браков. Кроме того, информация о месте жительства семьи позволяет исключить эндемические заболевания и учесть возможное влияние факторов среды.

5. Место работы. Обращают внимание на возможный контакт с мутагенными и тератогенными факторами; по этой же причине необходимо выяснить, в каком роде войск служил отец.

Таблица 3.2. **Наследственные заболевания, встречающиеся у лиц определенной национальности с более высокой частотой**

Национальность	Болезнь
Евреи-ашкенази (выходцы из европейских стран)	Болезнь Тея — Сакса, болезнь Гоше
Канадцы французского происхождения	Болезнь Тея — Сакса
Греки	β -Талассемия
Финны	Врожденный нефротический синдром, аспартилгликозаминурия
Афроамериканцы	Серповидно-клеточная анемия
Армяне	Периодическая болезнь
Жители Юго-Восточной Азии	α -Талассемия
Популяция Северной Европы, жители Юга Украины, в том числе Одесской области	Муковисцидоз

6. Хронические заболевания матери. Обращают внимание на заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, эпилепсию, диабет, фенилкетонурию и др. Влияние на развивающийся плод может оказывать как само заболевание матери (гипоксия плода при болезнях сердечно-сосудистой системы, диабетическая эмбриофетопатия, фенилпировиноградная эмбриофетопатия), так и применяющиеся для его лечения медикаменты (так, используемые при лечении эпилепсии антиконвульсанты являются тератогенами).

7. Неблагоприятный акушерский анамнез. Спонтанные аборт и мертворождения в анамнезе могут свидетельствовать о наличии сбалансированной хромосомной мутации у отца или матери, гетерозиготном носительстве рецессивных патологических генов обоими родителями, гетерозиготном носительстве рецессивных патологических генов, сцепленных с X-хромосомой, матерью и др.

8. Отягощенный семейный анамнез. Наличие в семье или у близких родственников детей с наследственной патологией, пороками развития, а также детей, умерших в раннем возрасте по неизвестной причине, может свидетельствовать о наследовании в семье патологических генов или сбалансированных хромосомных перестроек.

9. Неблагополучное течение настоящей беременности, которая закончилась рождением проба́нда:

а) угроза прерывания беременности наблюдается при хромосомных и некоторых моногенных синдромах у плода;

б) задержка внутриутробного развития, определяемая на основании серии ультразвукографических измерений. Часто наблюдается при

хромосомных синдромах у плода, моногенных синдромах, внутриутробных инфекциях (цитомегалии, врожденной краснухе, сифилисе), радиационном поражении, многоплодной беременностью, аплазии поджелудочной железы у плода. Задержку внутриутробного развития нужно отличать от синдромов наследственной карликовости;

в) маловодие может свидетельствовать о заболеваниях мочевыделительной системы у плода, сопровождающихся снижением нормальной продукции мочи. Само по себе маловодие является одним из тератогенных факторов;

г) многоводие наблюдается при пороках желудочно-кишечного тракта у плода с нарушением функции глотания;

д) малая подвижность плода характерна для артрогриппоза, болезни Дауна.

3.3.2. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ И МИКРОАНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ КАК ПРИЗНАКИ ДИЗМОРФОГЕНЕЗА

Осмотр больного с подозрением на наследственную патологию направлен на выявление признаков дизморфогенеза (нарушения гистогенеза и органогенеза). На нарушения морфогенеза и эмбриональной дифференцировки указывают врожденные пороки и микроаномалии развития. Они являются симптомами многих наследственных болезней и встречаются во всех системах органов.

Врожденные пороки развития (ВПР) — стойкие морфологические изменения органа или всего организма, выходящие за пределы нормальной вариации их строения, нарушающие функцию органа и (или) вызывающие косметические дефекты. Они возникают внутриутробно или (много реже) после рождения ребенка вследствие нарушения дальнейшего формирования органов (например пороки зубов). Как синонимы термина «врожденные пороки развития» в медицинской литературе используют термины «врожденные аномалии», «врожденные пороки» и «пороки развития».

Для названия пороков развития приняты следующие термины:

Агенезия — полное врожденное отсутствие органа.

Аплазия — врожденное отсутствие органа с наличием его сосудистой ножки.

Атрезия — полное отсутствие канала или естественного отверстия.

Врожденная гипотрофия — уменьшение массы тела новорожденного или плода. По отношению к детям старшего возраста для обозначения уменьшенных размеров тела применяют термин «нанизм» (карликовость, микросомия).

Гетеротопия — наличие клеток, тканей или целых участков органа в другом органе или в других зонах, где их быть не должно.

Гипертрофия (гиперплазия) — увеличение относительной массы или размера органа за счет

увеличения количества (гиперплазия) или объема (гипертрофия) клеток.

Гипоплазия — недоразвитие органа, проявляющееся дефицитом массы или размеров (меньше чем на две сигмы по сравнению со средними показателями для данного возраста). Термин «врожденная гипоплазия» иногда применяется по отношению к массе всего тела как синоним термина «врожденная гипотрофия».

Дисхрония — нарушение темпов (ускорение или замедление) развития.

Инверсия — обратное (зеркальное) расположение органа.

Макросомия (гигантизм) — увеличение размеров тела.

Нарушение лобуляции — увеличение или уменьшение числа долей легкого или печени.

Олиго- — отсутствие отдельных частей органа (олигодактилия — отсутствие одного или нескольких пальцев, олигогирия — отсутствие отдельных извилин головного мозга).

Паги — неразделившиеся однойцевые близнецы («сиамские близнецы»): торакопаги — соединенные в области грудной клетки, краниопаги — в области головы, ишиопаги — в области крестца.

Пахи- — увеличение органа или его части (пахигирия — утолщение извилин головного мозга, пахионихия — утолщение ногтей).

Персистирование — сохранение эмбриональных структур, в норме исчезающих к определенному периоду развития (персистирующий артериальный проток). Одна из форм персистирования — незаращение (дизрафия) эмбриональной щели (расщелины позвоночника, губы, неба).

Поли- — наличие дополнительных органов (полидактилия, полиспления).

Син- — приставка, означающая неразделение (синдактилия — неразделение пальцев).

Стеноз — сужение канала или естественного отверстия.

Удвоение органа (удвоение матки, дуги аорты и т. д.).

Эктопия — смещение органа, т. е. расположение его в необычном месте (расположение сердца вне грудной клетки).

Микроаномалии развития (МАР), или стигмы дизэмбриогенеза — морфологические изменения органа, которые не нарушают его функцию и не являются косметическими дефектами, т. е. не требуют медицинской коррекции.

Все МАР можно разделить на три группы:

1. Антропометрические (измерительные) — признаки, определяемые абсолютным или относительным числовым значением (масса тела, рост, окружность головы, соотношение продольного и поперечного размеров черепа и др.). Эти данные сравниваются с нормальным распределением указанных размеров в популяции.

2. Альтернативные — признаки, которые или есть, или их нет (папилломы, фистулы и др.). Некоторые из них встречаются только при определенных наследственных синдромах (например, вертикальные насечки на мочке уха при синдроме Беквита — Видеманна).

3. Описательные — изменения нормальных признаков, к которым трудно применить количественные методы исследования (изменение строения кожи, структуры волос и др.).

Количество МАР у здоровых детей колеблется от 0 до 6. Чаще встречаются следующие: эпикант, высокое небо, приросшая мочка уха, плоская переносица, деформация ушных раковин, клинодактилия мизинцев и др.

При наследственных заболеваниях количество микроаномалий увеличивается или наблюдается их специфическое сочетание. Поскольку МАР — это показатели нарушения морфогенеза и эмбриональной дифференцировки, возникающие как под влиянием генетических факторов, так и факторов окружающей среды, в комплексе с другими симптомами они позволяют правильно диагностировать наследственную патологию. При решении вопроса, является ли выявленная микроаномалия признаком наследственного заболевания, необходимо учитывать национальность и фенотип родителей ребенка.

Возможность точной диагностики наследственного заболевания и медико-генетическое консультирование во многом зависят от того, насколько полно выявлены микроаномалии развития при осмотре больного. Так, изолированная расщелина губы и неба наследуется мультифакториально и повторный риск рождения больного ребенка составляет около 4 %. Сочетание расщелины с гипертелоризмом позволяет определить фронтоназальную дисплазию (аномалия с очень низким повторным генетическим риском), а с гипотелоризмом — характерно для голопроэнцефалии (аутосомно-рецессивное заболевание, риск рождения еще одного больного ребенка — 25 %).

3.3.3. ОПИСАНИЕ ФЕНОТИПА БОЛЬНОГО С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ. ОСНОВНЫЕ МИКРОАНОМАЛИИ И ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Осмотр больного с наследственной патологией проводят «от макушки до пят», так как признаками наследственной патологии могут быть изменения любых морфологических структур человеческого тела.

Клиническое обследование больного начинают с измерения роста и массы тела. Полученные данные сравнивают с нормальными возрастными показателями в популяции. Антропометрические показатели у лиц с наследственной болезнью, как правило, выходят за пределы нормальных вариаций.

Масса тела и рост

Наследственные заболевания часто проявляются еще в эмбриональном периоде развития, что приводит к задержке внутриутробного развития, гипотрофии или гипоплазии новорожденного. Уменьшение размеров и массы тела наблюдает-

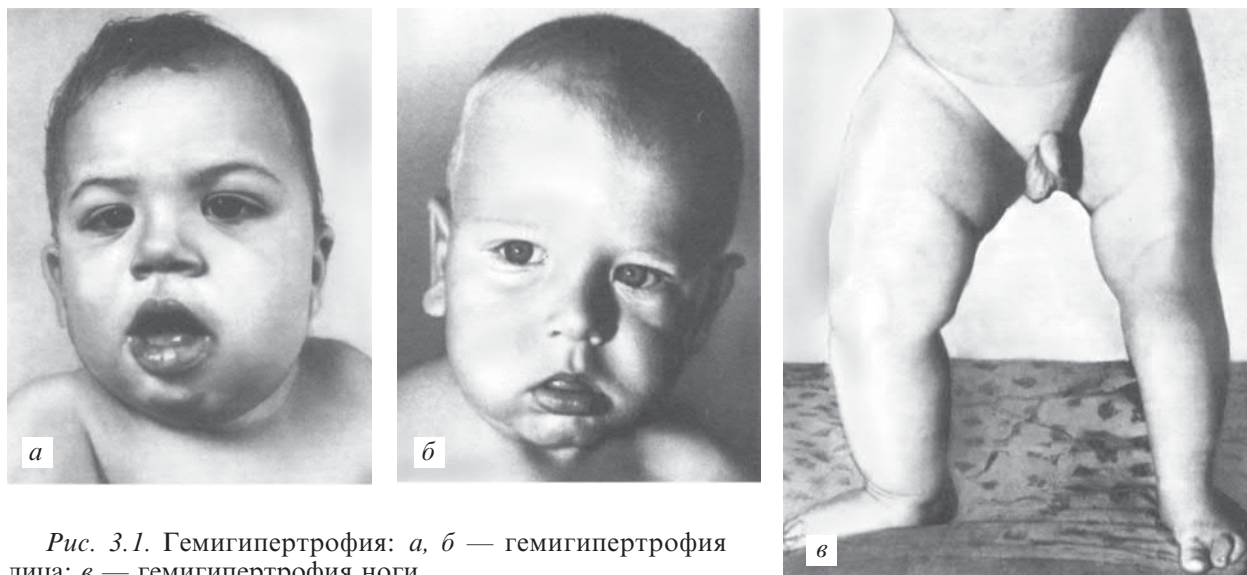


Рис. 3.1. Гемигипертрофия: а, б — гемигипертрофия лица; в — гемигипертрофия ноги

ся, например, при многих хромосомных болезнях. В постнатальном периоде признаки гипотрофии являются частыми симптомами наследственных нарушений обмена веществ, врожденных пороков пищеварительного тракта и др. Маленький рост детей при рождении и в постнатальном периоде может быть симптомом наследственной карликовости. Уменьшение размеров тела называется микросомией (нанизмом, или карликовостью). Пропорции тела при этом могут быть изменены или оставаться нормальными. Реже при рождении наблюдается увеличение массы и роста — макросомия. Например, макросомия является одним из ведущих симптомов синдрома Беквита — Видеманна. При наследственных заболеваниях может наблюдаться ожирение (синдромы Прадера — Вилли, Барде — Бидля и др.).

Симметричность тела

Необходимо обратить внимание на симметричность тела (рис. 3.1), так как специфический признак некоторых наследственных болезней — частичная асимметрия (гемифациальная гипертрофия, синдром Клиппеля — Вебера и др.) или полная асимметрия правой и левой частей тела (синдром Рассела — Сильвера).

Голова, лицо, шея

1. Уменьшение (микроцефалия) (рис. 3.2) или увеличение (макроцефалия) размеров головы больше чем на 10 % от возрастной нормы. У новорожденных клинически значимо отклонение от нормы на 5 см.

Гидроцефалия (водянка головного мозга) отличается фенотипически от макроцефалии несоответствием размеров лицевого и мозгового черепа — лицо относительно маленькое, лоб нависает, мозговой череп увеличен, расширены подкожные вены, возможно расхождение швов черепа, выбухание родничков.

2. Форма черепа может быть обычная или аномальная — асимметричная. Преждевременное

срастание швов черепа (краниосиноз) ограничивает рост черепа в том или ином направлении и ведет к его деформации. Может наблюдаться брахицефалия (относительное увеличение поперечного диаметра, лицо уплощено); долихоцефалия (увеличение продольного диаметра черепа) (см. рис. 5.8); скафоцефалия (узкий удлинённый череп с выступающими лбом и затылком); тригоноцефалия (череп расширен в области затылка и сужен в лобной части за счет неразвитости лобных бугров); акроцефалия, или оксипцефалия (высокий «башенный» череп — «сахарная голова»)(см. рис. 6.4).

3. Низкий рост волос на лбу и на затылке.



Рис. 3.2. Микроцефалия

4. Лицо: птичье лицо (синдром Марфана) (см. рис. 6.6), кукольное лицо (гликогенозы), грубое лицо с увеличенными надбровными дугами, толстыми губами (мукополисахаридоз) (см. рис. 6.16); треугольное лицо (синдром Рассела — Сильвера) и др.

5. Лоб: низкий, очень высокий, выступающие лобные бугры.

6. Пороки развития и микроаномалии глаз

Разрез глаз может быть горизонтальным (норма для европейских популяций), монголоидным (наружный угол глаза выше внутреннего) (см. рис. 5.5), антимонголоидным (наружный угол глаза ниже внутреннего) (см. рис. 5.12, 5.15).

Гипотелоризм — близко расположенные глаза (см. рис. 5.9), гипертелоризм — увеличенное расстояние между внутренними углами глаз (в норме расстояние между внутренними углами глаз в среднем равно длине глазной щели) (см. рис. 5.12, 9.14).

Анофтальм — отсутствие одного или обоих глаз (см. рис. 9.3); криптофальм — отсутствие глазной щели, век, недоразвитие глазного яблока; буфтальм — увеличенный «бычий» глаз; микрофтальм — маленький размер глаза (см. рис. 5.8); энофтальм — смещение глазного яблока назад (глубокое расположение в глазнице), экзофтальм — выпячивание глаз вперед.

Синофриз — сросшиеся на переносице брови; ди- и тристихийаз — двойной и тройной ряд ресниц; колобома века — клиновидный дефект (провал края века); эпикант — кожная складка у внутреннего угла глаза, прикрывающая слезное мяско (см. рис. 5.5, 5.6); микроблефарон — уменьшение вертикального размера век, приводящее к нарушению их смыкания; блефарофимоз — укорочение век и сужение глазной щели; птоз — опущение верхнего века (см. рис. 9.2).

Голубой цвет склер вследствие их истончения наблюдается при нарушении обмена соединительной ткани (синдром Марфана, несовершенный остеогенез и др.).

Микрокор и макрокор — уменьшение или увеличение размеров роговицы; лейкома роговицы — помутнение роговицы («бельмо»); колобома радужной оболочки — щелевидный дефект радужки (рис. 3.3); аниридия — почти полное отсутствие радужной оболочки (наследуется как доминантный признак); гетерохромия — неравномерное распределение пигмента в пределах одного глаза или разная окраска глаз; афакия — отсутствие хрусталика; катаракта — помутнение хрусталика.

При наследственных заболеваниях встречаются глаукома, страбизм (косоглазие), близорукость, слепота.

При подозрении на наследственную патологию обязательно необходима консультация окулиста, поскольку пороки и микроаномалии глаз входят в симптомокомплекс около 280 наследственных болезней.

7. Аномалии переносицы и носа

Переносица: заглазничная, широкая, плоская, выступающая вперед с параллельными краями («шлем греческого воина»).

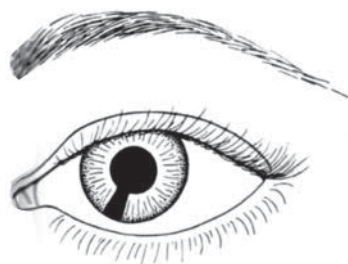


Рис. 3.3. Колобома радужки

Нос: седловидный (см. рис. 6.4), птичий (см. рис. 5.20), грушевидный, короткий нос с вывернутыми вперед ноздрями (см. рис. 9.2), гипоплазия одной половины носа, гипоплазия крыльев носа, искривление носовой перегородки, колобомы крыльев носа и др.

8. Аномалии строения и пороки носогубной области и челюстей

Верхняя челюсть может быть недоразвитой (микрोगнатия) или выступать вперед (прогнатия). Недоразвитость нижней челюсти — микрогения (см. рис. 9.2, 9.9), а ее чрезмерное развитие с массивным подбородком — прогения (нижняя прогнатия) (см. рис. 5.20). Встречается расщелина лица (рис. 3.4).

Укорочение или удлинение фильтра (см. рис. 9.2) (фильтр — расстояние между концом носа и красной каймой верхней губы).

9. Рот

Макростомия (см. рис. 5.20) и микростомия — увеличение или уменьшение размеров рта; очень толстые губы или тонкие губы.

Хейлосхиз — расщелина верхней губы («заячья губа») — полная или частичная, односторонняя или двусторонняя, срединная (см. рис. 3.4).

Изменение числа зубов (адонтия — отсутствие зубов, олигодонтия — меньшее количество зубов), сверхкомплектные зубы, изменение формы (конические зубы) (см. рис. 6.23). Макро- и микродонтия — увеличение или уменьшение размера зубов, сросшиеся зубы, диастема — щель между центральными резцами. Изменение цвета зубов — амелогенез. Множественный кариес.

Высокое («готическое») небо. Палатосхиз («волчья пасть») — расщелина неба: полная, неполная, одно- и двусторонняя, сквозная или подслизистая (см. рис. 3.4, в, д).

Макрогlossия — увеличение языка (см. рис. 5.5, 6.16, 6.18), микрогlossия — уменьшение языка.

10. Ушные раковины

Процесс формирования ушной раковины в эмбриональном развитии очень чувствителен к изменению генотипа или действию тератогенных факторов. При наследственной и врожденной патологии часто наблюдается увеличение ушных раковин (макротия) (см. рис. 9.2) или их уменьшение (микротия), выше или ниже расположенные ушные раковины (см. рис. 5.8), деформация ушных раковин. В норме нижняя стенка наружного слухового прохода у взрослого находится на уровне линии, соединяющей свободный



Рис. 3.4. Расщелина губы и неба:

a — односторонняя расщелина губы; *б* — двусторонняя расщелина губы; *в* — расщелина губы и неба; *г* — изолированная расщелина неба; *д* — косая расщелина лица; *е* — срединная расщелина губы

край основания крыла носа с основанием сосцевидного отростка височной кости.

Часто встречаются: приросшая мочка уха, мясистая мочка уха, оттопыренные ушные раковины (см. рис. 9.3), околоушные фистулы (отверстия слепо заканчивающихся ходов), преаурикулярные папилломы (рис. 3.5), атрезия или стеноз наружного слухового прохода, гипо- или гиперплазия отдельных структур ушной раковины.

Могут наблюдаться тугоухость или глухота.

11. Шея: укороченная; крыловидная складка кожи — шейный птеригиум (см. рис. 5.15); срединные и боковые кисты; мышечная кривошея — укорочение грудино-ключично-сосцевидной мышцы, в результате чего голова ребенка наклонена в пораженную сторону.

Туловище

1. Деформации грудной клетки и позвоночника

Боковое искривление позвоночника с его поворотом — сколиоз, искривление позвоночника выпуклостью назад — кифоз (обычно в грудном отделе); кифосколиоз; искривление позвоночника выпуклостью вперед — лордоз (обычно в поясничном отделе). Плоская спина — отсутствие физиологических изгибов. Сакральная ямка, эпителиальный копчиковый

ход) — канал, выстланный многослойным плоским эпителием, открывающийся в межъягодичной складке у копчика.

«Грудь сапожника» — лейкоидное углубление грудины и реберных сочленений, плоская грудная клетка, «куриная грудь» — выступающие вперед грудина и ребра (килевидная грудная клетка).

2. Изменение сосков и молочных желез: отсутствие сосков — ателия, дополнительные соски — полителия, широко расставленные соски — гипертелоризм сосков (см. рис. 5.15). Чрезмерное развитие молочных желез у мужчин — гинекомастия.

3. Грыжи белой линии живота, пупочные, пупочного канатика (омфалоцеле), паховые, пахово-мошоночные.

4. Нарушения строения половых органов

У мужчин: эписпадия — верхняя расщелина уретры со смещением ее отверстия вверх; гипоспадия — нижняя расщелина уретры со смещением ее отверстия вниз вплоть до промежности (см. рис. 9.7). Макрофаллос и микрофаллос — увеличение или уменьшение полового члена. Крипторхизм — отсутствие одного или двух яичек в мошонке. У женщин: гипертрофия клитора (см. рис. 6.19), гипоплазия или гиперплазия половых губ, атрезия влагалища и др.

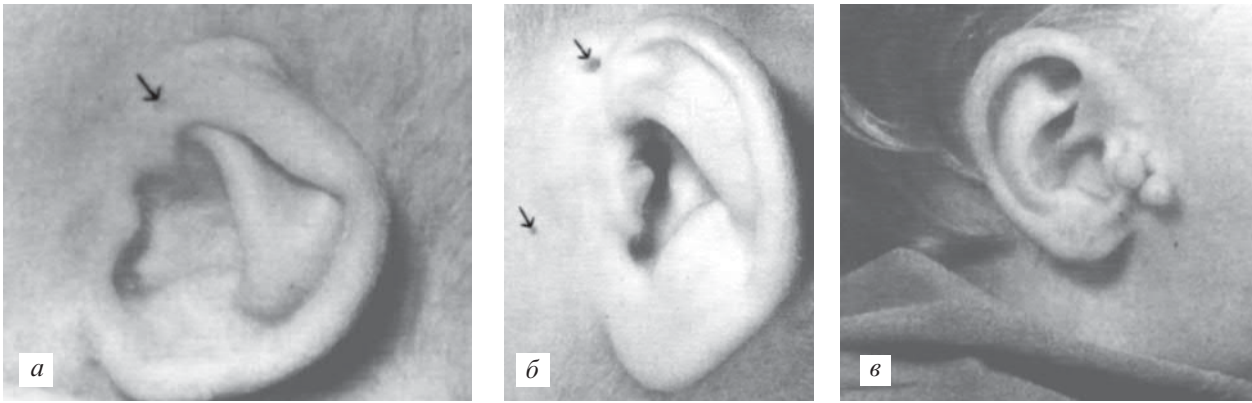


Рис. 3.5. Аномалии ушной раковины: *а* — микроτία с преаурикулярной ямкой; *б* — периаурикулярная ямка и фистула; *в* — периаурикулярные папилломы

Конечности

Амелия — полное отсутствие конечности (см. рис. 9.21) (монобрахия — отсутствие одной верхней конечности, моноапус — отсутствие одной нижней конечности). Фокомелия — полное или частичное отсутствие проксимальных отделов конечностей, вследствие чего стопы или кисти кажутся прикрепленными непосредственно к туловищу (тюленеобразные конечности). Брахимелия — укорочение конечности. Арахнодактилия — чрезмерно длинные и тонкие (паукообразные) пальцы (см. рис. 6.7). Брахидактилия — укорочение пальцев. Изодактилия — все пальцы одной длины (см. рис. 6.2). Камптодактилия — сгибательная контрактура пальцев в проксимальных межфаланговых суставах. Клинодактилия — латеральное или медиальное искривление пальцев. Олигодактилия — уменьшение числа пальцев. Полидактилия — увеличение числа пальцев (рис. 3.6). Синдактилия — сращение пальцев (кожная, костная, частичная или полная) (см. рис. 6.4). Симфалангия — сращение фаланг пальцев. Эктродактилия — аплазия срединных компонентов кисти или стопы (расщепление кисти или стопы в области пястных или плюсневых костей) с образованием кисти или стопы в форме клешни рака (см. рис. 6.8). Сандалевидная щель — увеличение расстояния между первым и вто-

рым пальцами стопы (см. рис. 9.2). Плоскостопие — уплощение свода стопы. «Полая стопа» — очень высокий свод стопы. Стопа-качалка — стопа с провисающим сводом и выступающей назад пяткой (см. рис. 11.2). Врожденная косолапость (варусная стопа) — стойкая приводяще-сгибательная контрактура стопы.

Кожа и ее производные (волосы, ногти, железы)

Гиперкератоз — чрезмерное утолщение рогового слоя. Ихтиоз — резко выраженный гиперкератоз с образованием чешуек и роговых наслоений (рис. 3.7). Альбинизм — отсутствие или выраженное уменьшение содержания пигмента в коже, волосах и радужке. Пигментные пятна на коже и невусы (родимые пятна). Депигментированные участки кожи (лейкодермы). Ангидроз (отсутствие потовых желез), гипогидроз (пониженная функция потовых желез), гипергидроз — избыточная функция потовых желез. Повышенное оволосение — гипертрихоз; избыточное оволосение у девочек по мужскому типу — гирсутизм. Гипотрихоз — пониженное оволосение. Алопеция — полное или частичное отсутствие волос на голове. Анонихия — отсутствие ногтей. Гипоплазия ногтей — недоразвитие ногтевых пластинок.



Рис. 3.6. Полидактилия



Рис. 3.7. Ихтиоз (синдром арлекина)

3.4. СИМПТОМЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ И ВРОЖДЕННОЙ ПАТОЛОГИИ В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

На наследственную или врожденную патологию могут указывать следующие признаки.

У новорожденных

1. Недоношенность характерна для многих хромосомных синдромов.

2. Гипотрофия или гипоплазия при рождении наблюдается при многих хромосомных и моногенных болезнях.

3. Макросомия наблюдается при синдроме Беквита — Видеманна, диабетической эмбриопатии и др.

4. Микроцефалия. Может наследоваться как аутосомно-рецессивный признак и быть симптомом многих моногенных и хромосомных синдромов, иногда является следствием поражения мозга тератогенными факторами (внутриутробные инфекции, гипоксия).

5. Макроцефалия может быть семейной особенностью (вариант нормы) или проявлением наследственной патологии (например ахондроплазии и др.).

6. Врожденные пороки развития (могут быть наследственными или тератогенными).

7. Микроаномалии развития (больше 6) или их специфическое сочетание.

8. Недоразвитие или неправильное развитие гениталий — симптом нарушения функции коры надпочечников (адреногенитального синдрома), многих моногенных и хромосомных синдромов.

9. Мышечная гипотония, гипорефлексия — симптомы нервно-мышечных заболеваний, синдрома Дауна, Прадера — Вилли и др.

10. Судороги могут быть симптомами наследственного нарушения обмена веществ, пороков ЦНС.

11. Нарушения кислотно-щелочного равновесия (алкалоз, ацидоз) — симптомы наследственного нарушения обмена веществ.

У детей раннего возраста

1. Отставание в прибавке веса наблюдается при ферментопатиях, хромосомных болезнях и др. Действие на плод тератогенных факторов (например алкоголя) может вызвать как пре-, так и постнатальную задержку прибавки массы.

2. Задержка психомоторного развития. Часто является симптомом хромосомных болезней (особенно если это сочетается со специфическими микроаномалиями развития и врожденными пороками). Наблюдается при многих аминокацидуриях (наследственных нарушениях обмена аминокислот), иногда — симптом нервно-мышечных заболеваний.

3. Потеря ранее приобретенных навыков — симптом болезней накопления (сфинголипидозы, лейкодистрофии и др.), аминокацидурий.

4. Микроцефалия.

5. Макроцефалия.

6. Отклонения в физическом развитии:

а) гипертрофия и асимметрия лица и черепа (при синдроме гемифациальной гипертрофии и др.);

б) гипотрофия и асимметрия конечностей (синдром Рассела — Сильвера и др.);

в) ускорение темпов физического развития (синдром Беквита — Видеманна и др.);

г) диспропорции туловища и конечностей (при синдроме Марфана и гомоцистинурии — длинные тонкие конечности; при ахондроплазии — укорочение проксимальных отделов конечностей и др.);

д) укороченное туловище (при аномалиях позвоночника).

7. Нарушения пигментации кожи диффузного или очагового характера. Пятна типа кофе с молоком характерны для нейрофиброматоза, гипопигментные пятна при туберозном склерозе, кожа в виде географической карты — при синдроме недержания пигмента, множественные пигментированные родинки — при синдроме базально-клеточного невуса. При альбинизме, эктодермальной дисплазии, фенилкетонурии наблюдается общая депигментация.

8. Необычный запах пота и мочи характерен для наследственных нарушений обмена веществ (болезнь кленового сиропа или фенилкетонурия с характерным мышиным запахом и др. — см. табл. 6.5).

У детей дошкольного и младшего школьного возраста

1. Задержка умственного развития, которая становится особенно заметной у детей школьного возраста. Обычно ей предшествует отставание в нервно-психическом развитии ребенка (табл. 3.3).

2. В этом возрасте впервые могут манифестироваться некоторые болезни обмена (мукополисахаридоз), нервно-мышечные заболевания (мышечная дистрофия) и т. д.

3. Хроническая анемия может быть обусловлена гемоглобинопатиями (талассемия и др.) или нарушением метаболизма эритроцитов (например, при недостаточности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

4. Преждевременное половое созревание наблюдается при синдроме Беквита — Видеманна, вирильной форме адреногенитального синдрома у мальчиков и др. Это также может быть симптомом опухоли надпочечников, яичников и гипоталамо-гипофизарной системы.

В подростковом и зрелом возрасте

1. Манифестируются некоторые заболевания нервной системы. У подростков может развиваться эпилепсия, болезнь Фридрайха, в зрелом воз-

Таблица 3.3. Основные причины задержки умственного развития

Этиология	Примеры
Аутосомно-доминантные заболевания	Туберозный склероз, миотоническая дистрофия
Аутосомно-рецессивные заболевания	Фенилкетонурия, мукополисахаридозы
Заболевания, сцепленные с полом	Фрагильная X-хромосома
Мультифакториальные заболевания	Неспецифическая задержка умственного развития, гидроцефалия
Хромосомные болезни	Синдром Дауна, Прадера — Вилли и др.
Тератогенные воздействия	Алкогольный синдром плода, врожденная краснуха
Спорадические случаи	Перинатальная гипоксия, внутричерепные кровоизлияния

расте — болезнь Вильсона — Коновалова, хоря Гентингтона, болезнь Альцгеймера и др.

2. Раннее начало заболеваний среднего возраста (ишемическая болезнь сердца или артериальная гипертензия) иногда обусловлено моногенными болезнями (например наследственная гиперхолестеринемия и др.).

3. Наследственный нефрит и поликистоз почек, одним из первых клинических проявлений которых может быть артериальная гипертензия.

4. Недоразвитие половых признаков. Первичная аменорея может наблюдаться при синдроме тестикулярной феминизации, первичная аменорея и недоразвитие вторичных половых признаков — при синдроме Шерешевского — Тернера (45,X). Недоразвитие вторичных половых признаков у мальчиков характерно для синдрома Клайнфельтера (47,XXY).

5. Бесплодие может быть обусловлено сбалансированной хромосомной перестройкой, гетерозиготным носительством летальных генов, хромосомными болезнями, пороками развития (у женщин — пороки развития матки). Мужское бесплодие, связанное с олигоспермией, часто наблюдается при синдроме Клайнфельтера, муковисцидозе, делеции участка Y-хромосомы.

6. Невынашивание беременности наблюдается при сбалансированных хромосомных перестройках, гетерозиготном носительстве одинаковых рецессивных летальных генов у обоих родителей и других наследственных патологиях.

7. Могут развиваться наследственные формы злокачественных опухолей.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ 3

1. Что такое наследственные болезни? Генетическая классификация наследственных болезней.

2. Каковы особенности клиники наследственных заболеваний?

3. Что такое синдром в клинической генетике? В чем заключаются принципы синдромологического диагноза в клинической генетике?

4. Укажите общие принципы клинической диагностики наследственных болезней. Какие данные анамнеза могут указывать на наследственную патологию?

5. Что такое врожденные пороки развития и микроаномалии развития?

6. Какие термины используют в названии пороков развития?

7. Перечислите основные термины, используемые для описания фенотипа больного с наследственной патологией, по следующему плану: масса тела, рост, симметрия тела, микроаномалии и пороки развития головы, лица, шеи, туловища, конечностей, кожи.

8. Какими симптомами проявляется наследственная и врожденная патология у новорожденных, детей раннего, дошкольного и младшего школьного возраста, у подростков и взрослых?

Контрольно-обучающие вопросы

Задание 1

Выберите один правильный ответ

1. Синдромологический диагноз в клинической генетике — это:

А. Диагностика заболевания на основе анализа генотипа больного

В. Диагностика на основе анализа результатов параклинических методов исследования

С. Постановка диагноза на основе обобщенного анализа всех фенотипических признаков и выявления их устойчивого сочетания

Д. Комплексное заключение о заболевании на основе анализа фенотипа и данных генеалогического исследования

Е. Диагностика заболевания на основе анамнестических данных

2. Термин «микроаномалии развития» относится к морфологическому изменению органа или части органа:

А. Выходящему за пределы нормальной вариации и нарушающему функции органа

В. Выходящему за пределы нормальной вариации и вызывающему косметические дефекты

С. Выходящему за пределы нормальной вариации и не нарушающему функции органа

Д. Не выходящему за пределы нормальной вариации и не нарушающему функции органа

3. Какое максимальное количество микроаномалий развития может быть у здорового человека в норме?

А. 1–2

В. 2–3

С. 3–4

Д. 4–5

Е. 5–6

4. Какое максимальное количество врожденных пороков развития может быть у здорового человека в норме?

- A. 0
- B. 1–2
- C. 3–4
- D. 4–5
- E. 5–6

5. Микроаномалии развития характеризуются всем упомянутым, за исключением:

- A. Это морфологические изменения органа
- B. Не нарушают функции органа
- C. Не вызывают косметических дефектов
- D. Не требуют медицинской коррекции
- E. У здоровых людей не встречаются

6. В медико-генетический центр направлена 37-летняя беременная женщина. Она имеет повышенный риск рождения ребенка с наследственной патологией:

- A. Аутосомно-доминантной моногенной
- B. Аутосомно-рецессивной моногенной
- C. Сцепленной с полом моногенной
- D. Хромосомной
- E. Мультифакториальной

7. В медико-генетический центр направлена 25-летняя беременная женщина. Ее мужу 40 лет. Такая семья имеет повышенный риск рождения ребенка с наследственной патологией:

- A. Аутосомно-доминантной моногенной
- B. Аутосомно-рецессивной моногенной
- C. Сцепленной с полом моногенной
- D. Хромосомной
- E. Мультифакториальной

8. У девочки с мукополисахаридозом деформированный череп в форме ладьи (суженная голова с выступающими лбом и затылком). Такая форма черепа называется:

- A. Брахицефалия
- B. Долихоцефалия
- C. Скафоцефалия
- D. Акроцефалия
- E. Микроцефалия

9. У новорожденного мальчика с синдромом Дауна вертикальная кожная складка у внутреннего угла глаза. Такая микроаномалия развития называется:

- A. Монголоидный разрез глаз
- B. Антимонголоидный разрез глаз
- C. Телекант
- D. Эпикант
- E. Блефарофимоз

10. Характерным признаком синдрома «кошачьего крика» является увеличение расстояния между внутренними углами глазных щелей. Такая микроаномалия развития называется:

- A. Гипотелоризм
- B. Антимонголоидный разрез глаз
- C. Телекант

- D. Эпикант
- E. Гипертелоризм

11. У ребенка с синдромом Франческетти есть патогномичный симптом — щелеобразный дефект края века. Такой симптом называется:

- A. Эпикант
- B. Телекант
- C. Катаракта
- D. Колобома
- E. Ахромия

12. Наиболее часто отсутствие радужной оболочки глаза — это следствие новой доминантной мутации. Такой порок развития называется:

- A. Аниридия
- B. Телекант
- C. Катаракта
- D. Колобома
- E. Ахромия

13. У новорожденной девочки с синдромом Эдвардса маленькая недоразвитая нижняя челюсть. Такой симптом называется:

- A. Микрогнатия
- B. Микрогения
- C. Прогнатия
- D. Прогения
- E. Ахромия

14. Один из симптомов наследственной патологии — широкая щель между центральными верхними резцами. Такая микроаномалия развития называется:

- A. Диастема
- B. Заячья губа
- C. Колобома
- D. Эпикант
- E. Гипертелоризм

15. У 14-летней девочки с синдромом Шерешевского — Тернера на боковых поверхностях шеи продольные кожные складки. Такой порок развития называется:

- A. Колобома
- B. Эпикант
- C. Птоз
- D. Птериgium
- E. Кривошея

16. При талидомидной эмбриопатии наблюдается отсутствие проксимальных отделов конечностей с сохранением дистальных. Такой порок развития называется:

- A. Амелия
- B. Микромелия
- C. Фокомелия
- D. Брахидактилия
- E. Сиреномелия

17. У новорожденного с синдромом Эдвардса антимонголоидный разрез глаз. Что означает такая микроаномалия?

- А. Увеличенное расстояние между внутренними углами глаз
- В. Опущенные наружные углы глазных щелей
- С. Узкая глазная щель
- Д. Опущенные внутренние углы глазных щелей
- Е. Полулунная складка кожи у внутреннего угла глаза

18. У новорожденного с синдромом Апера характерная деформация черепа в виде башни. Такая форма черепа называется:

- А. Брахицефалия
- В. Долихоцефалия
- С. Скафоцефалия
- Д. Акроцефалия
- Е. Микроцефалия

19. Голубой цвет склер и «готическое» небо — это микроаномалии, характерные для наследственного нарушения обмена:

- А. Углеводов
- В. Липидов
- С. Аминокислот
- Д. Соединительной ткани
- Е. Гемоглобина

20. Симптом многих хромосомных болезней — маленькая нижняя челюсть. Этот признак называется:

- А. Микрогения
- В. Прогения
- С. Прогнатия
- Д. Микростомия
- Е. Микрокорнея

21. Монголоидный разрез глаз — это:

- А. Увеличенное расстояние между внутренними углами глаз
- В. Опущенный наружный угол глаза
- С. Узкая глазная щель
- Д. Опущенный внутренний угол глаза
- Е. Полулунная складка у внутреннего угла глаза

Задание 2

Ниже в таблице перечислены микроаномалии и пороки развития. Укажите, какие из перечисленных характеристик фенотипа соответствуют этим терминам.

Микроаномалии и пороки развития	Характеристики фенотипа
1. Камптодактилия 2. Арахнодактилия 3. Клинодактилия 4. Эктродактилия 5. Фокомелия 6. Брахимелия 7. Гирсутизм 8. Птеригиум 9. Прогнатия	А. Кожная крылоподобная складка Б. Отсутствие проксимальных отделов конечностей В. Выступающая вперед верхняя челюсть по отношению к нижней Г. Латеральное искривление пальцев Д. Кисть или стопа в форме клешни рака Е. Сгибательная контрактура пальцев в проксимальном межфаланговом суставе Ж. Избыточное оволосение по мужскому типу у женщин З. Укорочение конечности К. Длинные паукообразные пальцы

Задание 3

Из перечисленных характеристик выберите признаки, наиболее характерные для наследственной патологии (несколько правильных ответов):

- А. Строго определенная временная манифестация
- В. Наличие симптомов заболевания у родственников
- С. Вовлеченность в патологический процесс многих органов и систем органов
- Д. Прогрессирующий характер течения болезни
- Е. Острое течение заболевания

4.1. ЗНАЧЕНИЕ МЕТОДА. ПРИНЦИПЫ ПОСТРОЕНИЯ РОДОСЛОВНОЙ

Клинико-генеалогический метод основан на составлении и анализе родословной семьи. Это обязательный этап в обследовании больного с наследственной патологией. Синоним слова «родословная» — «генеалогия». Название метода произошло от греческого «генеалогия» — родословная.

Метод позволяет определить следующее:

- 1) выяснить, является ли признак единичным в семье или имеется несколько случаев данной патологии (семейный характер);
- 2) определить тип наследования;
- 3) выявить лиц, нуждающихся в медико-генетическом консультировании, и определить риск рождения больного ребенка;
- 4) определить клинический прогноз для пробанда и его родственников с учетом особенностей заболевания и его генетической характеристики;
- 5) оценить экспрессивность и пенетрантность гена.

Метод не требует сложного оборудования, длительного лабораторного анализа, прост, доступен каждому врачу. Он включает следующие этапы:

1. Сбор генеалогической информации (генеалогического анамнеза).
2. Построение родословной.
3. Анализ родословной.
4. Расчет генетического риска.

4.1.1. СБОР ГЕНЕАЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА

Сбор генеалогической информации (I этап) начинают с пробанда. Пробандом в медицинской генетике называют больного или носителя патологического признака. Следует расспросить о сибсах, т. е. братьях и сестрах пробанда, родителях, родственниках по материнской линии,

родственниках по отцовской линии. Необходимо собрать информацию о любых заболеваниях, обращать внимание на спонтанные аборт, мертворождения, смерть в раннем детском возрасте. Следует указать возраст умерших, причину смерти.

Информацию о сибсах (и других родственниках) собирают в порядке рождения.

Важно выяснить, имеет ли в данной семье место родственный брак, т. к. близкие родственники имеют больше шансов оказаться гетерозиготами по одному и тому же патологическому гену.

При сборе генеалогического анамнеза следует ответить на следующие вопросы:

1. Каким по счету ребенком был пробанд в семье?
2. Сколько всего было беременностей у матери пробанда?
3. Чем закончилась первая беременность? Вторая и т. д.?
4. Чем болели сибсы?
5. Причины и возраст смерти сибсов?
6. В каком сроке и по какой причине прерывались беременности?

Вопросы о семье матери:

1. Каким по счету ребенком была мать в семье?
2. Есть ли у сестер и братьев матери дети?
3. Количество детей в порядке рождения, состояние их здоровья.
4. Причины и возраст смерти родственников матери.

Ту же информацию необходимо выяснить о бабушке со стороны матери, дедушке, их родственниках.

После этого переходят к сбору информации об отце и всех его родственниках.

Желательно обследовать ближайших родственников пробанда лично. В случае, если это невозможно сделать по каким-либо причинам, необходимо проанализировать фенотипы родственников по семейным фотографиям. В ряде случаев необходимо получить архивные данные, информацию о результатах вскрытий умерших или изучить медицинские документы. Все это необходимо для выяснения типа наследования признака в семье.

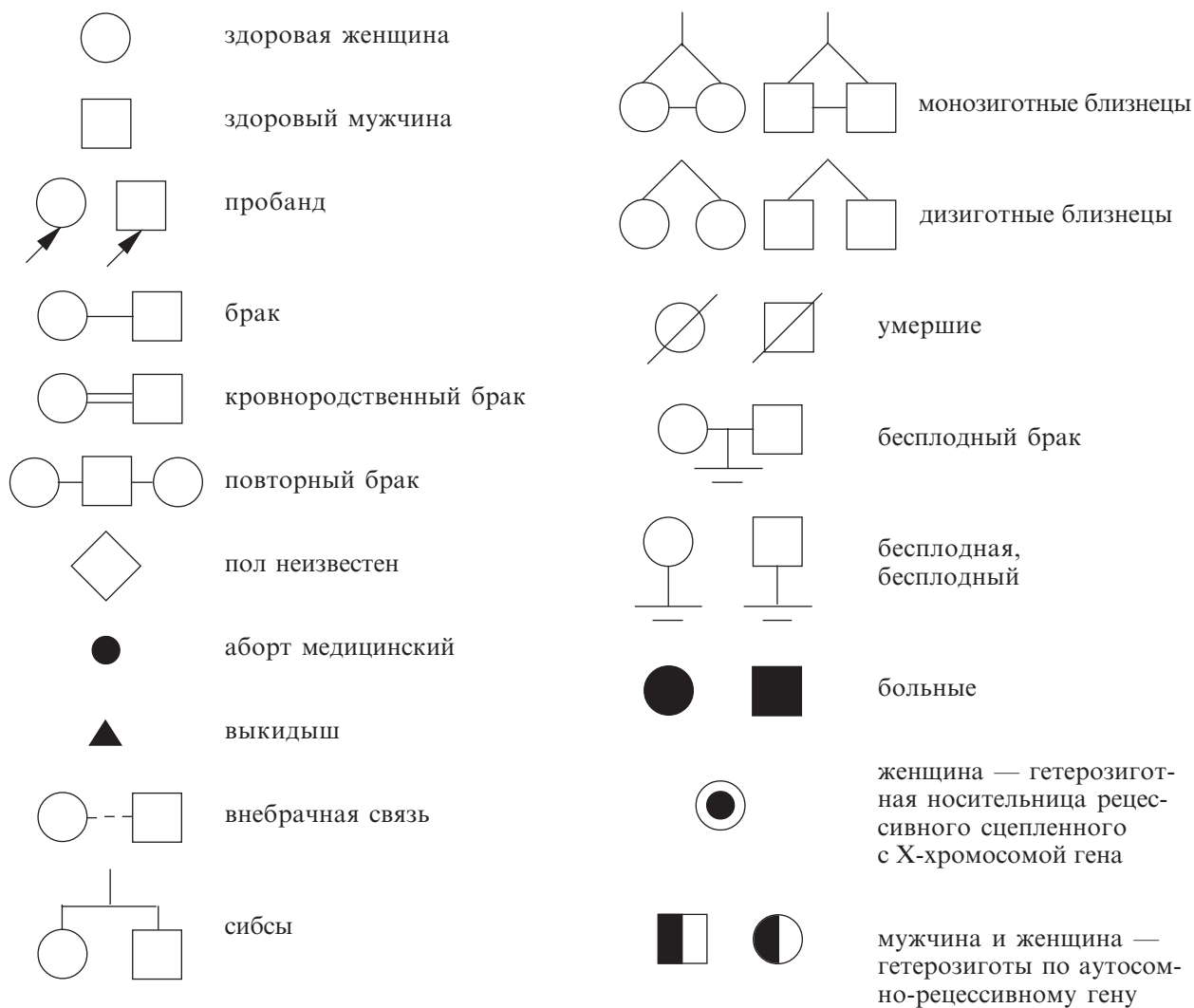


Рис. 4.1. Символы, используемые для построения родословной

4.1.2. ПРАВИЛА ПОСТРОЕНИЯ РОДОСЛОВНОЙ

Построение родословной — II этап метода. Родословная — графическое изображение семейного дерева. Основные символы, используемые для построения родословной, приведены на рис. 4.1.

При составлении родословной придерживаются следующих правил:

1. Родословная должна включать не менее 3–4 поколений.

2. Составление родословной начинают с пробанда. Пробанд обозначается стрелкой.

3. Сибсов изображают справа налево в порядке рождения.

4. Каждое предшествующее поколение изображается выше линии пробанда, а последующее — ниже нее. Порядок составления — от последующих поколений к предыдущим (сначала поколение пробанда и его детей, потом его родителей). Все члены одного поколения изображаются на одной линии.

5. Для удобства сначала рисуют родословные связи, относящиеся к линии матери пробанда, а

потом отца. Мать и ее родственники располагаются в родословной слева, а отец и его родственники — справа. Пробанда и его сибсов располагают посередине между семьями отца и матери.

6. Поколения нумеруют слева римскими цифрами сверху вниз. Членов одного поколения нумеруют слева направо арабскими цифрами. Таким образом, каждый человек в родословной имеет свой шифр (I-5, II-7 и т. д.).

7. При необходимости указывают возраст членов семьи около символа.

8. Лично обследованного обозначают (!).

9. Супруги родственников пробанда могут не изображаться в большой родословной, если они здоровы и «не влияют» на передачу заболевания.

10. Необходимо указать дату составления родословной.

Одновременно с родословной составляют письменное приложение к ней, называемое легендой родословной. В легенду включают все сведения о членах семьи, которые могут оказаться полезными при анализе родословной (возраст, национальность, место рождения, адрес, результаты клинко-инструментального обследования и др.), и сделанные заключения.

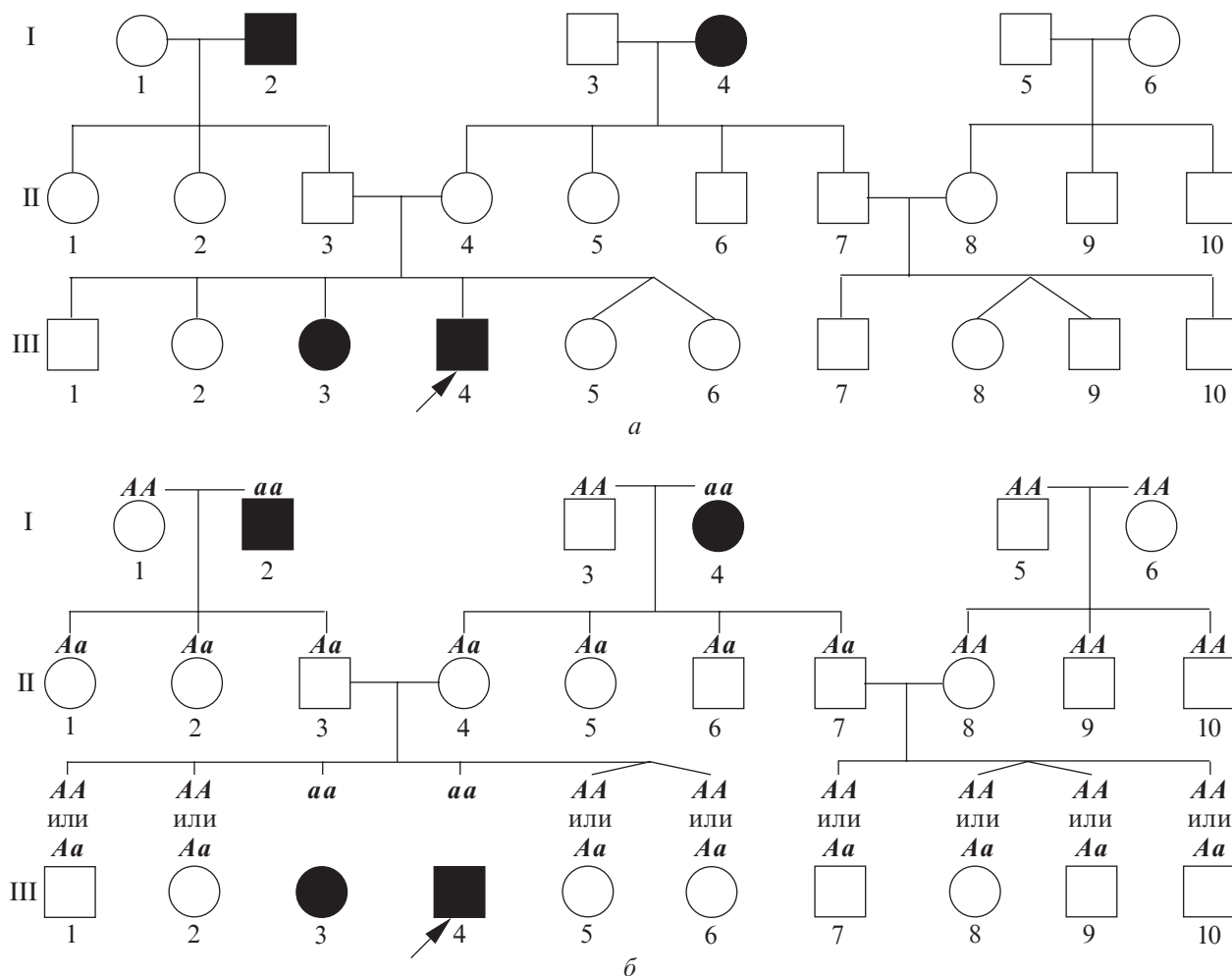


Рис. 4.2. Определение генотипа членов семьи по родословной:
 а — родословная при аутосомно-рецессивном типе наследования;
 б — возможные генотипы членов семьи

4.1.3. ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И РАСЧЕТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА

III этап — генеалогический анализ. Первый вопрос, на который следует ответить при анализе родословной, — имеет ли признак наследственную природу; второй вопрос — является ли заболевание результатом новой мутации или наследуется, и каков тип наследования заболевания в данной семье. При анализе родословной необходимо помнить о возможности ложного отцовства, о генетической гетерогенности многих наследственных заболеваний и о наличии фенотипов (ненаследственных заболеваний, которые по своей симптоматике напоминают наследственные).

IV этап — расчет генетического риска. Зная тип наследования, определяют генотипы членов семьи (рис. 4.2) и рассчитывают генетический риск (т. е. риск рождения больного ребенка). На основании анализа родословной можно определить круг лиц, относящихся к группе риска и нуждающихся в медико-генетическом консультировании. Это позволяет спланировать комплекс профилактических мер для предотвращения повторных случаев болезни в семье. Например, меди-

ко-генетическое консультирование, необходимые генетические исследования необходимо провести для родственников пробанда III,1,2,5,6,7,8,9,10 (см. рис. 4.2) с целью выяснить, являются ли они гетерозиготными носителями рецессивного патологического гена. В последующем для гетерозигот следует установить генотипы супругов и в случае необходимости проводить пренатальную диагностику.

4.2. ХАРАКТЕРИСТИКА РОДОСЛОВНЫХ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ НАСЛЕДОВАНИЯ

4.2.1. АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Тип наследования называется доминантным, если для развития болезни достаточно одного мутантного аллеля в генотипе (гетерозиготное состояние). При аутосомно-доминантном типе наследования мутантный ген находится в ауто-

соте. Мутантный аллель в этом случае обозначается как *A*, нормальный — как *a*. Обычно больные гетерозиготы (*Aa*). Гомозиготы (*AA*), имеющие два патологических аллеля, в большинстве случаев нежизнеспособны.

Для классической родословной с аутосомно-доминантным типом наследования (рис. 4.3) характерно следующее:

1. Большое количество больных в родословной.
2. Признак передается от одного из родителей потомкам без пропуска поколений («вертикальная» передача болезни). У больного ребенка, как правило, болен один из родителей.
3. Соотношение больных мужчин и женщин примерно одинаковое.
4. Больные мужчины и женщины передают болезнь детям обоего пола с одинаковой вероятностью.
5. Соотношение больных и здоровых потомков больного родителя близко к 50 % : 50 %, т. е. в большинстве случаев, если один из родителей болен (*Aa*), а второй здоров, то вероятность рождения больного ребенка составляет 50 %.

P	♀	<i>Aa</i>	×	♂	<i>aa</i>
G		<i>A, a</i>			<i>a</i>
F ₁		<i>Aa</i> ;			<i>aa</i>
		50 % больны			50 % здоровы

6. У здоровых родителей все дети здоровы.

P	♀	<i>aa</i>	×	♂	<i>aa</i>
G		<i>a</i>			<i>a</i>
F ₁		<i>aa</i>			
		100 % здоровы			

Родословные при доминантном типе наследования могут отличаться от классических в следующих случаях:

1. Возможно рождение ребенка с доминантным заболеванием у здоровых родителей. Это обусловлено либо новой генеративной мутацией у одного из родителей (чаще отца), либо соматической мутацией у эмбриона. Особенно характерна такая ситуация для тяжелых заболеваний со снижением репродуктивной способности или летальных для детей раннего возраста (практически все случаи в популяции являются результатом новых мутаций). Рождение нескольких больных детей у здоровых родителей может быть обусловлено гонадным мозаицизмом у одного из родителей.

2. Для доминантных признаков характерна неполная пенетрантность и варьирующая экспрессивность. Пенетрантность — частота фенотипического проявления доминантного гена. Она определяется процентом больных среди всех носителей этого доминантного аллеля в популяции. В случае неполной пенетрантности ген болезни может быть унаследован, но не проявляется фенотипически.

Понятие экспрессивности аналогично понятию тяжести болезни. Варьирующая экспрессивность отражает разную степень фенотипического проявления признака.

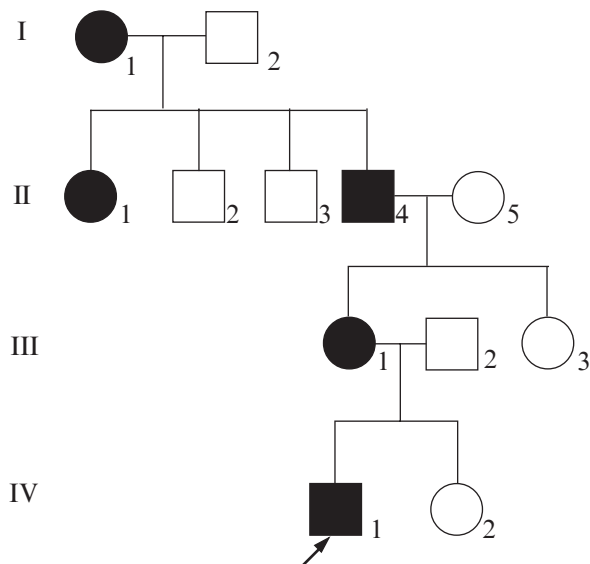


Рис. 4.3. Родословная при аутосомно-доминантном типе наследования признака

При неполной пенетрантности и варьирующей экспрессивности в родословной с доминантно наследуемым заболеванием могут появиться «пропуски» поколений.

3. Некоторые заболевания проявляются не с момента рождения, а в более позднем возрасте (например, взрослая форма поликистоза почек, хорья Гентингтона, наследственная форма болезни Альцгеймера). В этом случае в момент составления родословной носитель доминантного гена может быть здоров, и без применения методов ДНК-диагностики достоверное медико-генетическое консультирование невозможно. Иногда гетерозиготные носители гена погибают до клинической манифестации болезни от причин, не связанных с наследственным заболеванием.

4. Если мутация затрагивает признаки, ограниченные полом (например аномалии матки), то поражены будут лица только одного пола. Тяжесть течения болезни может также определяться полом родителя, от которого унаследована болезнь, или полом больного.

4.2.2. АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Аутосомно-рецессивный тип наследования характеризуется тем, что мутантный ген проявляет свое действие только в гомозиготном состоянии, а гетерозиготы фенотипически не отличаются от нормальных гомозигот. Ген болезни обозначается как рецессивный ген *a*, нормальный ген — *A*. Больные имеют генотип *aa*, здоровые — *AA* или *Aa*. В гетерозиготном состоянии (*Aa*) ген может передаваться из поколения в поколение, не проявляясь фенотипически. Первый больной может появиться через многие поколения после возникновения мутации, в случае, когда оба родителя будут гетерозиготными носителями того же самого гена.

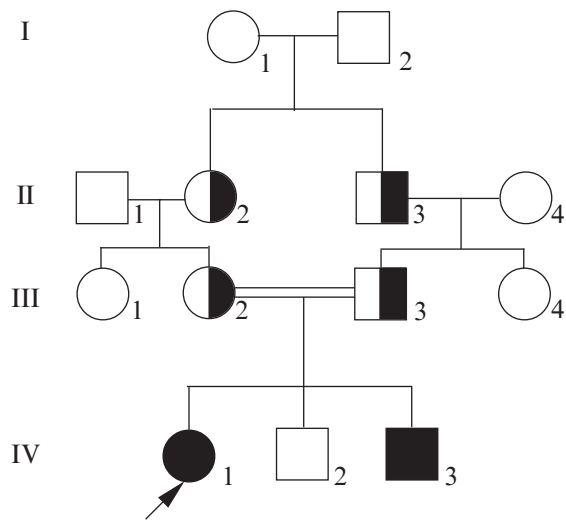


Рис. 4.4. Родословная при аутосомно-рецессивном типе наследования признака

Для рецессивно наследуемых болезней характерна полная пенетрантность, варьирующая экспрессивность встречается редко.

Родословные с аутосомно-рецессивным типом наследования (рис. 4.4) характеризуются следующими особенностями:

1. Малое количество больных в родословной (меньше 25 %).

2. Мужчины и женщины болеют одинаково часто.

3. Родители больного ребенка обычно здоровы и являются гетерозиготными носителями гена (Aa).

4. В многодетной семье может быть больше одного больного ребенка. Болеют в основном сибсы, а не родители–дети как при доминантном наследовании (наследование «по горизонтали»).

5. У гетерозиготных родителей риск рождения больного ребенка составляет 25 %. В многодетных семьях соотношение здоровых и больных детей приближается к 3 : 1.

$$\begin{array}{l}
 \text{P} \quad \text{♀ } Aa \quad \times \quad \text{♂ } Aa \\
 \text{G} \quad A, a \quad \quad \quad A, a \\
 \text{F}_1 \quad AA; Aa; Aa; \quad aa \\
 \quad \quad 75\% \text{ здоровы} \quad \quad 25\% \text{ больны}
 \end{array}$$

6. От больного родителя рождаются здоровые дети ($AA \times aa$).

$$\begin{array}{l}
 \text{P} \quad \text{♀ } AA \quad \times \quad \text{♂ } aa \\
 \text{G} \quad A \quad \quad \quad a \\
 \text{F}_1 \quad \quad \quad \quad Aa; 100\% \text{ здоровы}
 \end{array}$$

7. Если больны оба родителя, все дети будут больны.

$$\begin{array}{l}
 \text{P} \quad \text{♀ } aa \quad \times \quad \text{♂ } aa \\
 \text{G} \quad a \quad \quad \quad a \\
 \text{F}_1 \quad \quad \quad \quad aa; 100\% \text{ больны}
 \end{array}$$

8. Часто родители больного являются кровными родственниками, особенно если заболевание встречается в популяции редко. Для часто встречающихся в популяции болезней возможна случайная встреча двух гетерозиготных носителей гена.

При известном рецессивном типе наследования могут встречаться атипичные родословные.

1. При многократном кровном родстве родословная может напоминать таковую при аутосомно-доминантном наследовании (псевдоминантное наследование), с прямой передачей признака от родителя к ребенку и 50%-й вероятностью рождения больных детей (рис. 4.5). В отличие от истинного доминантного наследования, болезнь в этом случае регистрируется только в двух поколениях и не затрагивает боковых ветвей родословной.

$$\begin{array}{l}
 \text{P} \quad \text{♀ } Aa \quad \times \quad \text{♂ } aa \\
 \text{G} \quad A, a \quad \quad \quad a \\
 \text{F}_1 \quad \quad \quad \quad Aa; \quad aa \\
 \quad \quad 50\% \text{ здоровы} \quad \quad 50\% \text{ больны}
 \end{array}$$

2. Известны случаи рождения больного ребенка у больного родителя, когда второй не является носителем гена ($AA \times aa$) либо когда только один из родителей является носителем гена ($AA \times Aa$). Это объясняется унипарентной дисомией или изодисомией. Происхождение двух хромосом от одного родителя доказывается с помощью генетических методов.

3. У больных родителей возможно рождение здоровых детей в результате генетической гетерогенности наследственных болезней, когда одно и

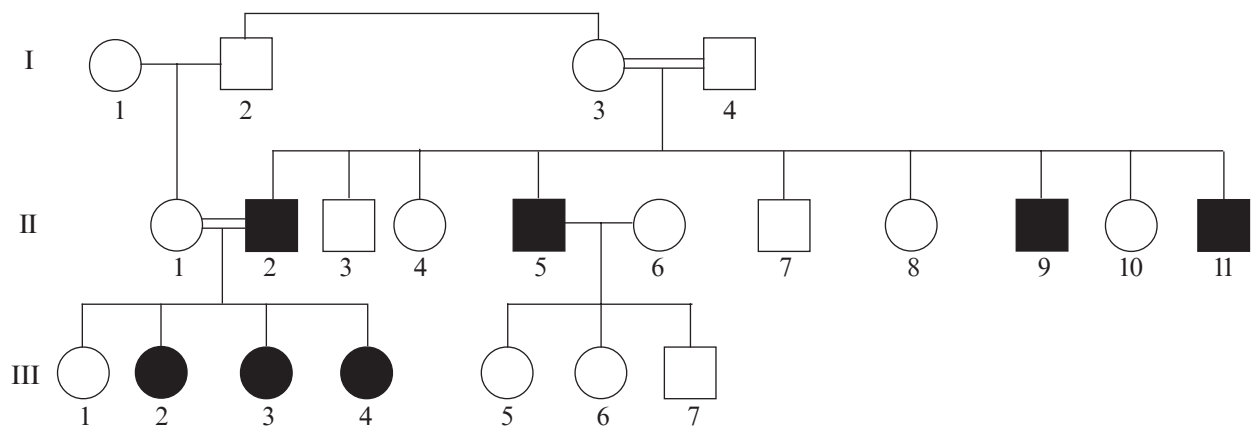


Рис. 4.5. Родословная с псевдоминированием при алькаптонурии — аутосомно-рецессивном заболевании (результат близкородственных браков)

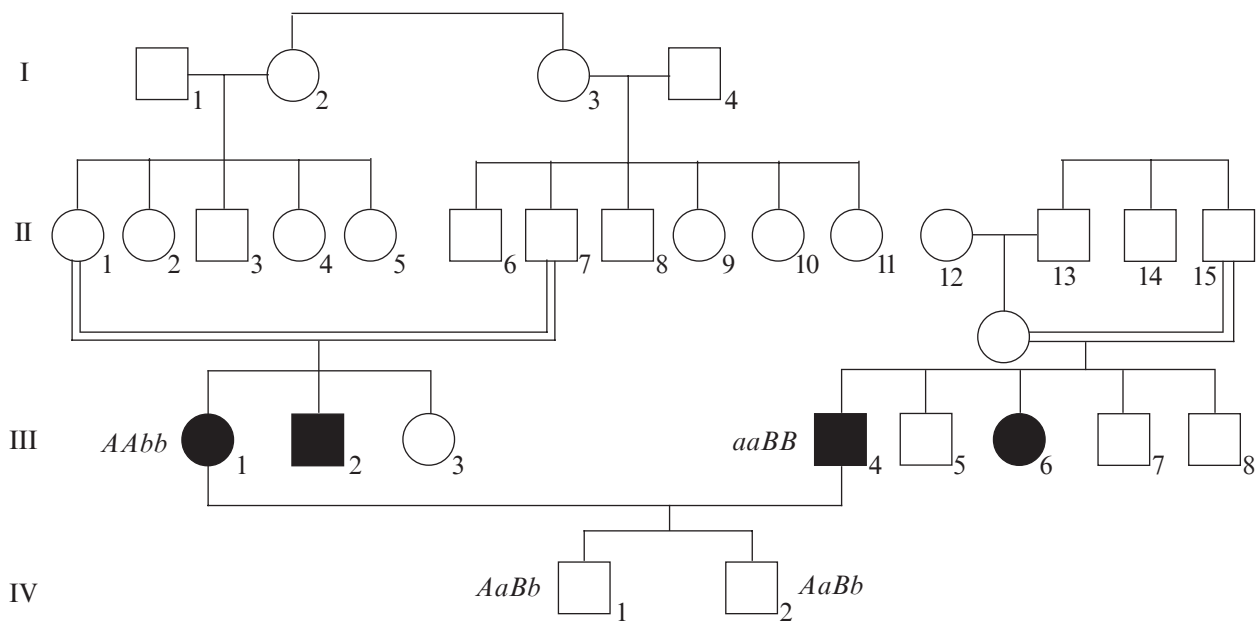


Рис. 4.6. Родословная с глухонемой, иллюстрирующая генетическую гетерогенность. У обоих родителей (III,1 и III,4) наследственная глухонемота; у них есть больные сибсы, и оба они потомки кровнородственных браков. Тем не менее, двое их сыновей здоровы (гетерозиготы по двум разным генам глухонемоты)

то же заболевание может быть обусловлено мутациями разных генов. Например, если у матери болезнь обусловлена одним рецессивным мутантным геном ($aaBB$), а у отца — другим ($AAbb$), то все дети в семье будут здоровыми, но гетерозиготами по двум рецессивным патологическим генам ($AaBb$). Этот феномен наблюдается при альбинизме, дефектах зрения, врожденной глухоте и других заболеваниях (рис. 4.6).

P	♀	$aaBB$	×	♂	$AAbb$
G		aB			Ab
F ₁		$AaBb$			100% здоровы

4.2.3. НАСЛЕДОВАНИЕ, СЦЕПЛЕННОЕ С ПОЛОМ

Сцепленное с полом наследование — это наследование признаков, которые определяются генами, расположенными в половых хромосомах. Оно включает X-сцепленный рецессивный, X-сцепленный доминантный и Y-сцепленный типы наследования. Все типы сцепленного с полом наследования характеризуются разной частотой поражения мужчин и женщин в родословной.

4.2.3.1. X-сцепленное наследование

Особенности X-сцепленного наследования определяются следующим:

1. Женщины имеют две X-хромосомы, а мужчины — X- и Y-хромосомы. Поскольку многие гены X- и Y-хромосомы не гомологичны, то у мужчин гены X-хромосомы не имеют пары (состояние гемизиготности).

2. От матери X-хромосому наследуют дочери и сыновья, а от отца — только дочери, и, соот-

ветственно, X-сцепленные болезни никогда не передаются от отца к сыну.

Гены, локализованные в X-хромосоме, могут быть доминантными и рецессивными.

X-сцепленный рецессивный тип наследования. Патологический ген обозначается как X^a , нормальный аллель — X^A . Генотип здоровой женщины обозначается как $X^A X^A$ или $X^A X^a$ (гетерозиготная носительница), генотип здорового мужчины — $X^A Y$. Генотип больной женщины $X^a X^a$, больного мужчины — $X^a Y$.

Для рецессивного сцепленного с X-хромосомой наследования (рис. 4.7) характерно следующее:

1. Болеют преимущественно мужчины ($X^a Y$), так как у гемизиготного мужчины рецессивный ген болезни всегда проявится фенотипически.
2. Все дети больного отца здоровы.
3. Больные мужчины передают патологический аллель всем дочерям, которые становятся гетерозиготными носительницами гена.
4. Никогда не наблюдается передача заболевания от отца к сыну, поскольку сын всегда наследует от отца Y-хромосому.

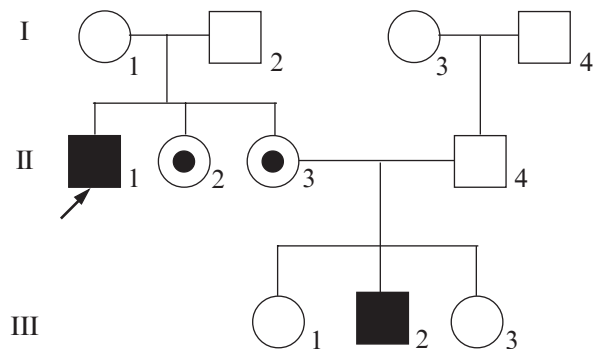


Рис. 4.7. Родословная при X-сцепленном рецессивном типе наследования

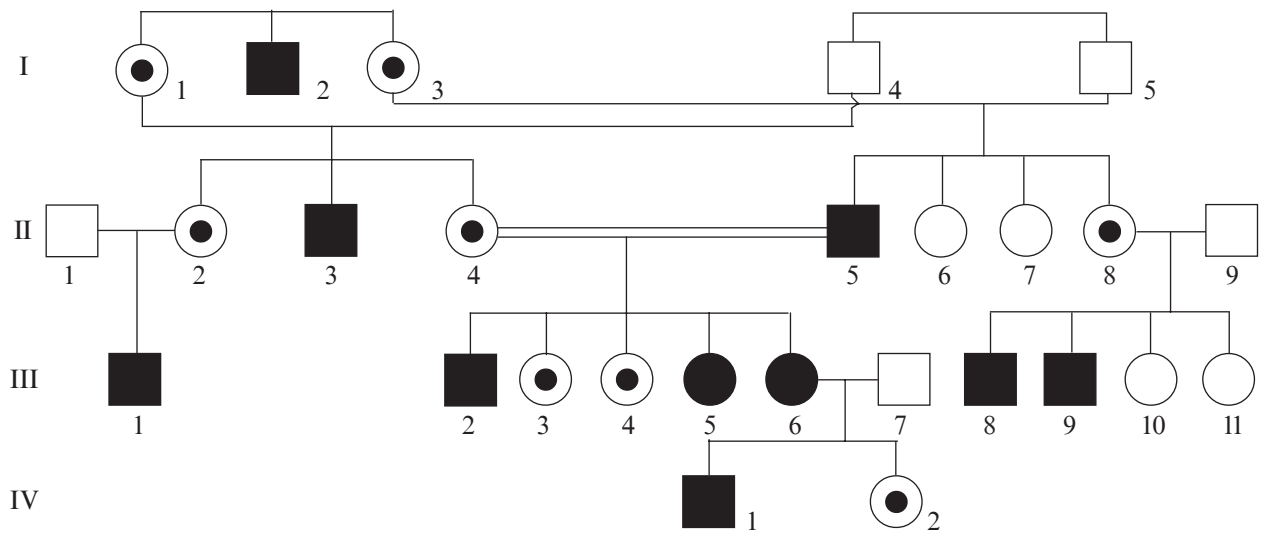


Рис. 4.8. Родословная с двумя женщинами, гомозиготными по гемофилии. Родители женщин — двоюродные брат и сестра (по Ф. Фогель и А. Мотульски)

P	♀	$X^A X^A$	×	♂	$X^a Y$
G		X^A			X^a, Y
F ₁		$X^A X^a$,			$X^A Y$
		здоровая			здоровый
		девочка-носительница			мальчик

5. Больной сын наследует болезнь от здоровой матери — гетерозиготной носительницы патологического гена. В унаследованных случаях у больных мальчиков могут быть больные братья и дяди по линии матери. Болезнь сына может быть обусловлена и новой мутацией в X-хромосоме матери.

6. В браке женщины-носительницы со здоровым мужчиной все дочери будут здоровы (50 % из них носительницы), а среди сыновей — 50 % больны и 50 % здоровы.

P	♀	$X^A X^a$	×	♂	$X^A Y$
G		X^A, X^a			X^A, Y
F ₁		$X^A X^A, X^A Y,$			$X^A X^a, X^a Y$
		здоровая		здоровый	здоровая
		девочка		мальчик	девочка-носительница
					больной мальчик

7. Рождение больной дочери возможно в браке женщины-носительницы с больным мужчиной: 50 % дочерей здоровы, 50 % здоровые носительницы, 50 % сыновей больны, 50 % здоровы (рис. 4.8).

P	♀	$X^A X^a$	×	♂	$X^a Y$
G		X^A, X^a			X^a, Y
F ₁		$X^A X^a, X^A Y,$			$X^a X^a, X^a Y$
		здоровая		здоровый	больная
		девочка		мальчик	девочка
					больной мальчик

При анализе родословных с X-сцепленным рецессивным типом наследования могут возникнуть некоторые сложности. Так, у гетерозиготных носительниц ($X^A X^a$) признак может проявляться фенотипически вследствие преимущественной инактивации хромосомы с нормальным аллелем (тельца Барра). Если ген обладает летальным действием, все плоды мужского пола, уна-

следовавшие этот ген, погибают. Гетерозиготные женщины-носительницы здоровы, но гибнет половина их детей мужского пола. В результате соотношение потомков женского и мужского пола в родословной будет 2:1.

Иногда больные мужчины не оставляют потомства, так как умирают до достижения половой зрелости (например мышечная дистрофия Дюшенна) или являются бесплодными.

X-сцепленный доминантный тип наследования. Патологический ген обозначается как X^A , нормальный аллель — X^a . Генотип здоровой женщины обозначается как $X^a X^a$, здорового мужчины — $X^a Y$. Генотип больной женщины $X^A X^A$ или $X^A X^a$, генотип больного мужчины — $X^A Y$.

Доминантное X-сцепленное наследование (рис. 4.9) имеет следующие особенности:

1. Поражаются и мужчины и женщины, но число больных женщин в родословной вдвое больше, чем мужчин.

2. Больными дети будут только в том случае, если болен один из родителей. У здоровых родителей все дети здоровы.

3. Заболевание прослеживается в каждом поколении.

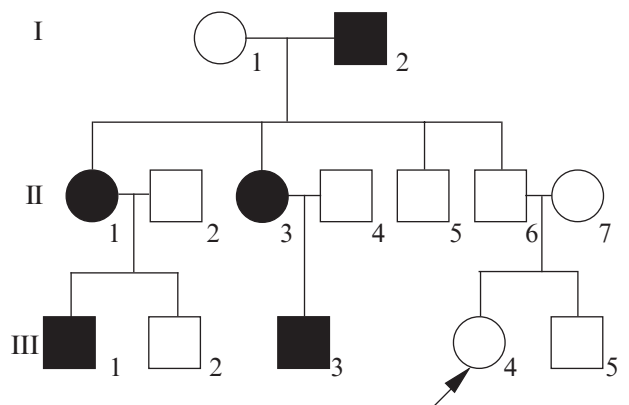


Рис. 4.9. Родословная при X-сцепленном доминантном типе наследования

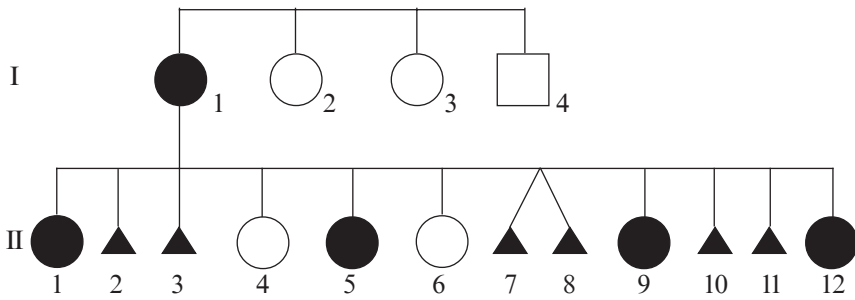


Рис. 4.10. Родословная при X-сцепленном типе наследования в случае летального эффекта патологического гена у эмбриона мужского пола (синдром Блоха — Сульцберга)

4. Если больная мать является гетерозиготой ($X^A X^a$), то признак наследуют 50 % дочерей и сыновей.

P	♀ $X^A X^a$	×	♂ $X^a Y$
G	X^A, X^a		X^a, Y
F ₁	$X^A X^a, X^A Y,$		$X^a X^a, X^a Y$
	больная девочка		больной мальчик
	здоровая девочка		здоровый мальчик

5. От больного отца признак наследуют все дочери и никогда — сыновья, поскольку сын наследует от отца Y-хромосому.

P	♀ $X^A X^a$	×	♂ $X^A Y$
G	X^A, X^a		X^A, Y
F ₁	$X^A X^A, X^A X^a,$		$X^A Y, X^a Y$
	здоровая девочка		здоровый мальчик
	больная девочка		здоровый мальчик

6. У женщин заболевание наблюдается в более легкой форме, так как они чаще являются гетерозиготами ($X^A X^a$). У гемизиготных мужчин ($X^a Y$) заболевание проявляется в более тяжелой форме.

7. Доминантный ген может давать летальный эффект у эмбриона мужского пола. В таком случае у больной гетерозиготной женщины больными будут только дочери, и наблюдается высокая частота спонтанных аборт (абортируются эмбрионы с генотипом $X^a Y$) (рис. 4.10).

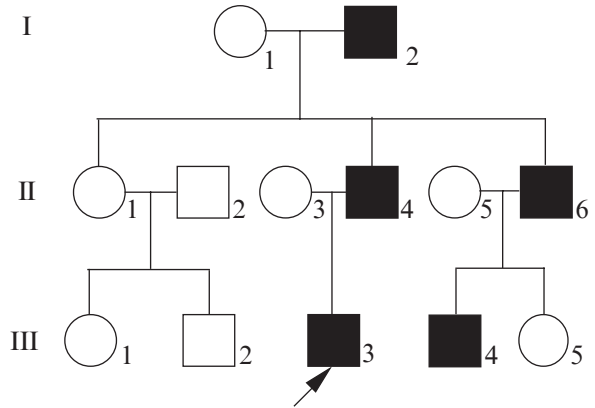


Рис. 4.11. Родословная при Y-сцепленном типе наследования признака (оволосение ушной раковины)

4.2.3.2. Y-сцепленное наследование

В Y-хромосоме находятся гены, контролирующие сперматогенез, рост тела, конечностей и зубов, оволосение ушной раковины и др. (голландрические признаки). Поскольку Y-хромосома передается от отца к сыну, то родословные характеризуются следующим (рис. 4.11):

1. Болеют только мужчины.
2. От больного отца признак наследуют все сыновья.

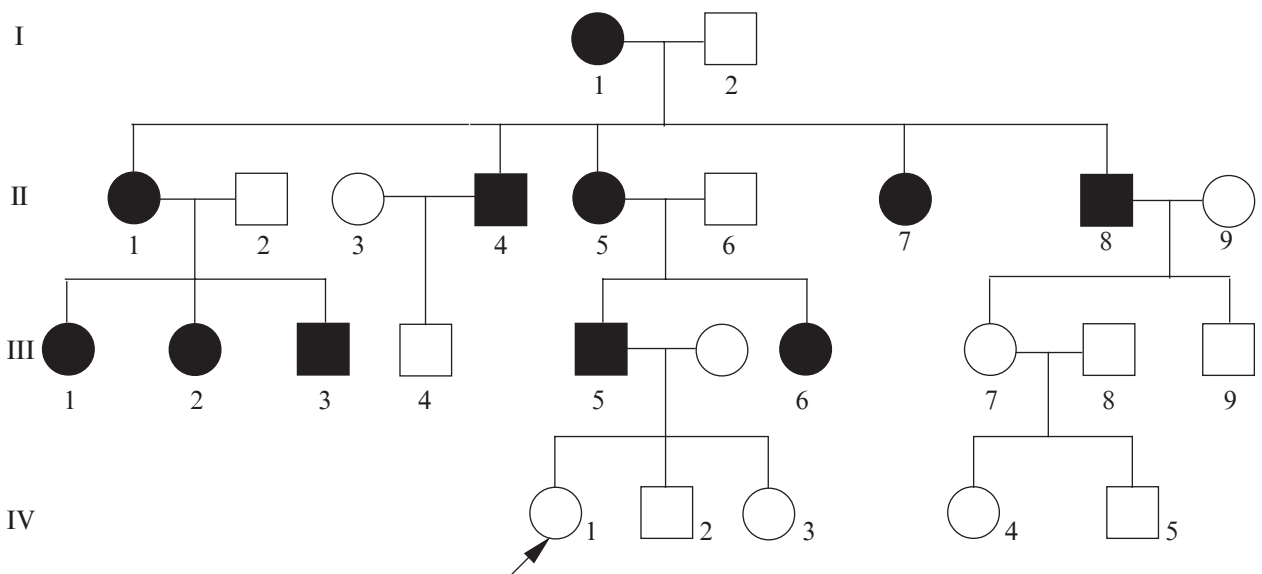


Рис. 4.12. Родословная при митохондриальном наследовании признака

Патологические мутации, затрагивающие сперматогенез, наследоваться не могут, поскольку больные стерильны. Однако у мужчин с олигоспермией разработаны методы экстракорпорального оплодотворения одним сперматозоидом. В этих искусственных условиях возможна передача гена.

Все рассмотренные выше типы наследования связаны с мутациями ядерной ДНК.

4.2.4. РОДОСЛОВНЫЕ ПРИ МИТОХОНДРИАЛЬНОМ НАСЛЕДОВАНИИ

Митохондриальные болезни связаны с мутациями митохондриальной ДНК и характеризуются цитоплазматическим типом наследования. Родословные при митохондриальном наследовании имеют следующие особенности:

1. Болезнь передается от больной матери всем ее детям, как сыновьям, так и дочерям (рис. 4.12).
2. Передача болезни по мужской линии невозможна.

4.2.5. РОДОСЛОВНЫЕ ПРИ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЯХ

При мультифакториальных болезнях, развитие которых связано с несколькими генами предрасположенности и действием факторов среды, родословные характеризуются семейным накоплением случаев болезни, но не следуют ни одному из перечисленных типов наследования (см. рис. 7.2).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ 4

1. Что означают термины генеалогия, пробанд, сибсы?
2. Каково значение клинико-генеалогического метода?
3. В чем заключаются особенности сбора генеалогического анамнеза?
4. Какая символика используется при построении родословных?
5. Перечислите правила графического изображения родословной.
6. Назовите характерные особенности родословной при аутосомно-доминантном и аутосомно-рецессивном типах наследования.
7. Чем определяются особенности X-сцепленного наследования?
8. Охарактеризуйте родословные с X-сцепленным рецессивным и X-сцепленным доминантным типами наследования.
9. Что характерно для Y-сцепленного наследования?
10. Назовите особенности родословной при митохондриальном и мультифакториальном наследовании.

Контрольно-обучающие вопросы

Задание 1

Выберите один правильный ответ.

1. Сибсы — это:
 - A. Родители пробанда
 - B. Дети пробанда
 - C. Братья и сестры пробанда
 - D. Родственники пробанда, лично обследованные врачом-генетиком
2. Родители больного ребенка здоровы, но аналогичные заболевания встречаются у сибсов больного (независимо от пола). Это наиболее характерно для следующего типа наследования:
 - A. Аутосомно-доминантного
 - B. Аутосомно-рецессивного
 - C. Рецессивного, сцепленного с X-хромосомой
 - D. Доминантного, сцепленного с X-хромосомой
 - E. Митохондриального
3. Для родословной с аутосомно-доминантным типом наследования характерно следующее:
 - A. Признак наследуется «по вертикали»: у больного ребенка, как правило, болен один из родителей
 - B. Болеют женщины и мужчины одинаково часто, риск рождения больного ребенка у гетерозиготных родителей 25 %
 - C. От больного отца признак наследуют 100 % дочерей и никогда — сыновья
 - D. Болеют преимущественно мужчины; если мать является гетерозиготой, то 50 % сыновей могут быть больными
 - E. Болеют преимущественно мужчины, от больного отца болезнь наследуют 100 % сыновей
4. Родословная с классическим аутосомно-рецессивным типом наследования характеризуется следующими особенностями:
 - A. При кровнородственных браках снижается частота заболевания
 - B. Болеют женщины и мужчины одинаково часто, риск рождения больного ребенка у гетерозиготных родителей 25 %
 - C. У больного ребенка, как правило, болен один из родителей
 - D. Болеют преимущественно мужчины; если мать гетерозиготна, то 50 % сыновей могут быть больными
 - E. Если оба родителя больные, то возможно рождение здорового ребенка
5. При каком типе наследования болеют преимущественно мужчины?
 - A. Аутосомно-доминантном
 - B. Аутосомно-рецессивном
 - C. Рецессивном, сцепленном с X-хромосомой
 - D. Доминантном, сцепленном с X-хромосомой
 - E. Митохондриальном
6. Анализ родословной показал, что заболевание встречается в каждом поколении, но существенно чаще у женщин (соотношение боль-

ных женщин и мужчин приблизительно 2 : 1). При каком типе наследования это возможно?

- А. Аутосомно-доминантном
- В. Аутосомно-рецессивном
- С. Рецессивном, сцепленном с X-хромосомой
- Д. Доминантном, сцепленном с X-хромосомой
- Е. Митохондриальном

7. Информация о происхождении супругов и их родителей из одного или близко расположенных пунктов может свидетельствовать в пользу наследования:

- А. Аутосомно-доминантного
- В. Аутосомно-рецессивного
- С. Рецессивного, сцепленного с X-хромосомой
- Д. Доминантного, сцепленного с X-хромосомой
- Е. Митохондриального

8. На рис. 4.13 представлена родословная семьи с 3 детьми с ахондроплазией у здорового мужчины от двух браков со здоровыми женщинами. Ахондроплазия — аутосомно-доминантное заболевание. Пенетрантность гена — 100 %. Наиболее вероятное объяснение рождения троих детей с ахондроплазией в этой семье:

- А. Гонадный мозаицизм у отца
- В. Случайные генеративные мутации гена у отца
- С. Результат соматических мутаций у детей в процессе эмбрионального развития
- Д. Унипарентная дисомия — наследование двух гомологичных хромосом от отца
- Е. Варьирующая экспрессивность гена

9. На рис. 4.14 представлена родословная семьи, часть членов которой страдают атрофией зрительного нерва типа Лебера. Для какого типа наследования наиболее характерна такая родословная?

- А. Аутосомно-доминантного
- В. Аутосомно-рецессивного
- С. Рецессивного, сцепленного с X-хромосомой
- Д. Доминантного, сцепленного с X-хромосомой
- Е. Митохондриального

10. В семье у здоровых родителей первый ре-

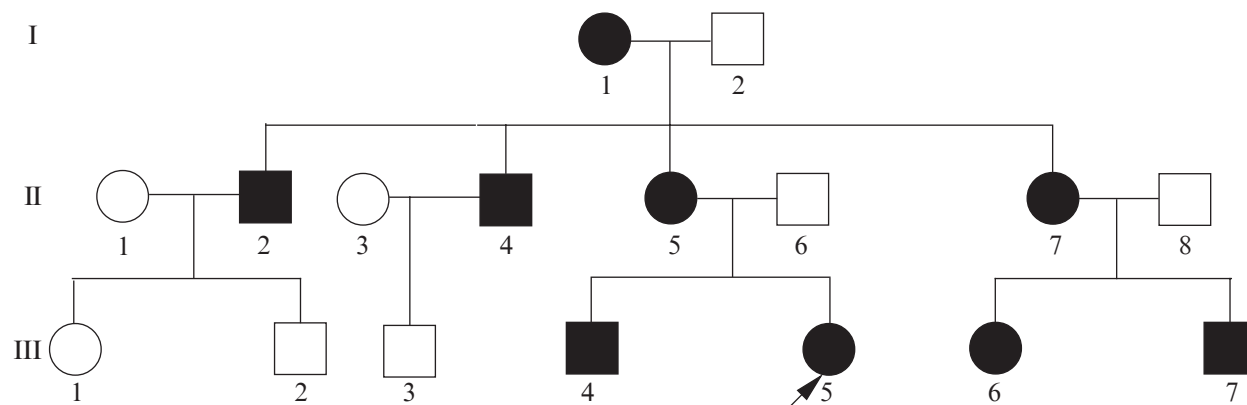


Рис. 4.14. Родословная семьи, часть членов которой страдают атрофией зрительного нерва типа Лебера

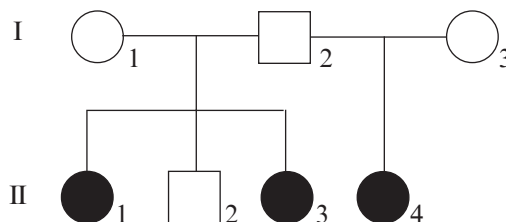


Рис. 4.13. Родословная семьи с тремя случаями ахондроплазии в одном поколении (у здорового мужчины от первого брака со здоровой женщиной две дочери с ахондроплазией — II,1 и II,3; от второго брака со здоровой женщиной — дочь с ахондроплазией — II,4)

бенок родился с фенилкетонурией. Какое наиболее вероятное заключение должен сделать генетик?

- А. Это результат соматической мутации у больного ребенка
- В. Это результат новой генеративной мутации у одного из родителей
- С. Родители — гетерозиготные носители рецессивного патологического гена (*Aa* оба)
- Д. Один из родителей является гетерозиготным по доминантному патологическому гену, который имеет неполную пенетрантность
- Е. Это результат хромосомной мутации у одного из родителей

Задание 2

Постройте родословную.

1. Пробанд — здоровая женщина 23 лет. Обратилась в медико-генетическую консультацию по прогнозу потомства. У пробанда есть двое здоровых братьев, а также брат и сестра, страдающие алькаптонурией. Мать пробанда здорова и имеет здоровых сестру и брата. Отец пробанда болен алькаптонурией и является двоюродным дядей своей жены. У него есть здоровые брат и сестра. Бабушка по линии отца была больной и состояла в браке со своим здоровым двоюродным братом. Бабушка и дедушка по линии матери здоровы, отец и мать деда также здоровы, при этом мать деда — родная сестра деда

пробанда со стороны отца. Муж пробанда здоров, 25 лет. Его мать, отец, два брата здоровы. В семье не было больных с алькаптонурией. Определите тип наследования алькаптонурии. Рассчитайте риск рождения больных детей у пробанда.

Задание 3

Проанализируйте родословные.

1. Проанализируйте родословную, представленную на рис. 4.3. Установите генотипы всех членов семьи в III поколении.

2. Предположим, что на рис. 4.7 изображена родословная семьи, в которой есть больные с мышечной дистрофией Беккера (X-сцепленное рецессивное наследование). В настоящее время возможно установить, является ли женщина гетерозиготной носительницей рецессивного патологического гена. Проанализируйте родословную. Установите, у кого из членов семьи необходимо провести эти исследования и, в случае необходимости, пренатальную диагностику.

5.1. ИСТОРИЯ ЦИТОГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА

Хромосомные болезни — это наследственные болезни, обусловленные изменением числа и структуры хромосом. Раздел генетики, изучающий строение и функции хромосом различных организмов, называется цитогенетикой. Цитогенетика развивается с начала XX ст. В 1902 г. Сэттон и Бовери впервые высказали предположение о том, что гены находятся в хромосомах. В 1903 г. Сэттон ввел термин «цитогенетика». В 1911 г. Томас Морган сформулировал основные положения хромосомной теории наследственности.

Почти все важные открытия в области цитогенетики животных и растений были сделаны в первой половине XX ст. Цитогенетика человека начала реально развиваться только в 50-е гг. XX ст. после того, когда Тию и Леван (J. Tjio, A. Levan) в 1956 г. использовали новую методику для изготовления препаратов хромосом человека и установили, что в кариотипе человека 46 хромосом. В 1959 г. французский цитогенетик Лежен открыл трисомию по 21-й хромосоме при синдроме Дауна, а Форд и сотрудники (1959), Дже-

кобс и Стронг (1959) сообщили о кариотипе XXУ при синдроме Клайнфельтера и кариотипе 45,Х при синдроме Шерешевского — Тернера. В 1960 г. были открыты синдромы Патау и Эдвардса. В 1963 г. Лежен описал первый синдром, связанный с хромосомной делецией, — синдром «кошачьего крика». В 1964 г. Джекобс предположил связь между кариотипом 47,ХУУ и криминальной психопатией. В 1968–1970 гг. были разработаны методы дифференциального окрашивания хромосом, что позволило однозначно идентифицировать все хромосомы человека и изучить хромосомные аберрации.

5.2. ЗНАЧЕНИЕ ХРОМОСОМНЫХ И ГЕНОМНЫХ МУТАЦИЙ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Не менее 10 % сперматозоидов и 25 % зрелых овоцитов имеют хромосомные или геномные мутации. От 35 до 50 % зародышей человека погибают на стадии бластоцисты, т. е. до имплантации. У человека эта ранняя гибель эмбрионов обычно не распознается. У значительного процента из них наблюдаются хромосомные перестройки.

Приблизительно 15 % всех зарегистрированных беременностей заканчиваются спонтанными абортными, и около 50 % из них обусловлено хромосомными аномалиями. В материале спонтанного аборта часто обнаруживают полиплоидию (20 %), моносомию Х (20 %), полные трисомии по аутосомам (50 %), другие хромосомные и геномные мутации в 10 % (табл. 5.1). Трисомии по некоторым аутосомам (1, 5, 6, 11, 19) у элиминированных эмбрионов и плодов встречаются крайне редко, что свидетельствует о большом значении этих хромосом для эмбрионального развития. Эти аномалии нарушают гаметогенез или прерывают развитие в доимплантационном периоде.

Чем раньше прерывается беременность, тем более вероятно, что это вызвано хромосомными или геномными мутациями. Так, если аборт происходит в первые 2–4 нед, то хромосомные аномалии наблюдаются у 60–70 % абортированных эмбрионов. В I триместре беременности хромосомные аномалии встречаются у 50 % абортусов, во

Таблица 5.1. Хромосомные и геномные мутации в материалах спонтанных абортов

Тип мутации	От общего числа абортированных эмбрионов с хромосомными и геномными мутациями, %
Триплоидия	15
Тетраплоидия	5
Моносомия Х	20
Трисомии:	
по 13-й хромосоме	2
по 16-й хромосоме	15
по 18-й хромосоме	3
по 21-й хромосоме	5
другие	25
Другие мутации	10

II триместре — у 30 %, в 20–27 нед — у 7 % погибших плодов, и, наконец, 6 % мертворождений обусловлены хромосомной патологией.

Если нарушения эмбрионального развития совместимы с жизнью, то рождается ребенок с хромосомной болезнью. Хромосомные болезни обнаруживаются у 0,5–1 % живорожденных, а у новорожденных с множественными врожденными пороками развития их частота возрастает до 40 %.

Хромосомные и геномные мутации имеют значение не только в патологии ранних периодов онтогенеза (гибель гамет, нарушение оплодотворения, нарушение имплантации, спонтанный аборт, мертворождение, хромосомная болезнь). Хромосомные аномалии возникают в постнатальном периоде в 2 % соматических клеток (соматические мутации). Они могут быть причиной злокачественных опухолей. Например, транслокация между хромосомами 9 и 22 (при этом образуется филадельфийская хромосома) — частая причина хронического миелолейкоза.

В целом хромосомные и геномные мутации можно предполагать в следующих клинических ситуациях.

1. Бесплодный брак. От 2 до 4 % бесплодных пар имеют хромосомные и геномные мутации. Они приводят к нарушению сперматогенеза, овогенеза или к гибели эмбрионов до имплантации. Бесплодие может быть следствием:

— носительства сбалансированных хромосомных мутаций;

— микроделеции длинного плеча Y-хромосомы у мужчин в области, где находятся гены, кодирующие сперматогенез — фактор азооспермии (AZF);

— синдрома Клайнфельтера у мужчин (кариотип 47,XXY);

— синдрома Шерешевского — Тернера у женщин (45,X) и других причин.

2. Спонтанные аборт и мертворождения.

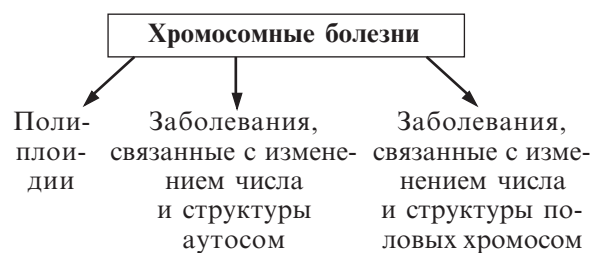
3. Рождение ребенка с хромосомной болезнью, симптомами которой могут быть множественные врожденные пороки развития, отставание в психомоторном развитии у детей раннего возраста, умственная отсталость у более старших, отставание в росте, бесплодие.

4. Злокачественные опухоли, особенно лейкозы.

5.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Как отмечено выше, хромосомные болезни — это наследственные болезни, обусловленные изменением числа и структуры хромосом. В настоящее время описано более 1000 таких болезней. Около 100 из них имеют четкую клиническую картину и называются синдромами. В основе классификации хромосомных болезней лежат три принципа (табл. 5.2).

Все хромосомные болезни можно разделить на три группы в зависимости от характера изменения кариотипа (этиологический принцип).



В зависимости от типа клеток, в которых возникают мутации (и соответственно от процента клеток с измененным кариотипом), различают *полные* формы хромосомных болезней и *мозаичные*. Полные формы — следствие генеративной мутации у родителей (т. е. мутации происходят при образовании половых клеток у родителей). Все клетки эмбриона имеют измененный кариотип. Мозаичные формы — следствие соматической мутации, возникающей у самого эмбриона в процессе эмбрионального периода развития. Поэтому часть клеток больного имеет нормальный набор хромосом, а часть клеток — измененный. Мозаичные формы, как правило, протекают легче, чем полные. Для возникновения мозаичной формы, по клинической картине совпадающей с полной формой, необходимо наличие не менее 10 % клеток с аномальным кариотипом. Однако следует отметить, что нет полного параллелизма между числом пораженных клеток и тяжестью заболевания. Иногда при небольшом

Таблица 5.2. Классификация хромосомных болезней

Принцип классификации	Формы хромосомных болезней
По характеру изменения кариотипа (этиологический принцип, т. е. характеристика хромосомной или геномной мутации)	— полиплоидии — изменение числа и структуры аутосом — изменение числа и структуры половых хромосом
В зависимости от типа клеток, в которых возникают мутации	— полные формы — результат генеративной мутации у родителей — мозаичные формы — результат соматической мутации у самого эмбриона
Время возникновения мутации (в поколениях)	— спорадические — результат новой мутации — наследуемые — наследуются от родителей со сбалансированными хромосомными мутациями или от родителей с хромосомными болезнями

проценте аномальных клеток может быть тяжелое течение, и наоборот. Это объясняется тем, что в антенатальном периоде процент клеток с мутацией может быть большим, а к моменту рождения часть клеток с измененным кариотипом могут элиминироваться.

В зависимости от времени, когда возникла мутация в поколениях, выделяют *спорадические* хромосомные болезни (следствие новой мутации) и *наследуемые* (наследуются от родителей со сбалансированной мутацией или от родителей с хромосомной болезнью). Описаны случаи рождения детей у больных с синдромами Клайнфельтера, полисомии X у женщин, полисомии Y у мужчин, у женщин с синдромом Дауна. Мужчины с синдромом Дауна, как правило, бесплодны, так как у них нарушается сперматогенез.

Таким образом, для точной диагностики хромосомной болезни необходимо определить:

- 1) тип мутации;
- 2) вовлеченную в процесс хромосому;
- 3) форму (полная или мозаичная);
- 4) вид болезни (спорадический случай или наследуемая форма).

Такая диагностика возможна только при цитогенетическом исследовании, проводимом у пациента, а иногда и у его родителей и сибсов.

5.4. ПАТОГЕНЕЗ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Патогенез хромосомных болезней очень сложен. Он зависит от нарушения экспрессии большого числа генов, вовлеченных в хромосомную или геномную мутацию. Симптомы хромосомных болезней обусловлены чаще всего так называемым эффектом дозы генов (мутации приводят или к увеличению, или к уменьшению числа генов), реже хромосомные мутации — причина нарушения структуры генов. Действие хромосомных и геномных мутаций начинает проявляться в эмбриональном периоде развития. Самые ранние этапы дробления зиготы контролируются веществами, накопленными в яйцеклетке. Затем происходит включение собственных генов зиготы. Всего в эмбриональном периоде работают около 1000 генов, отвечающих за разные этапы онтогенеза. При геномных и хромосомных мутациях нарушается баланс по большому числу генов, в том числе и по генам, регулирующим эмбриональное развитие. Наблюдаются также изменения экспрессии генов, связанные с геномным импринтингом. Это неизбежно приводит к нарушению гистогенеза и органогенеза, поэтому хромосомные болезни проявляются врожденными пороками развития.

Чаще нарушения оказываются несовместимыми с жизнью, что приводит к внутриутробной гибели эмбриона или плода. Реже рождается ребенок с хромосомной болезнью. Например, около 50 % всех эмбрионов и плодов с трисомией по 21-й хромосоме элиминируются (погибают в ан-

тенатальном периоде). Клинически хромосомные болезни проявляются синдромами множественных врожденных пороков развития. Практически все они формируются к моменту рождения, поэтому генетики сравнивают хромосомные болезни с пепелищем после пожара. Пожар — это то, что происходит в эмбриональном периоде. К моменту рождения при большинстве кариотипов формируется окончательный фенотип (пепелище после пожара). Симптомы хромосомной болезни у новорожденного — это результат патологического процесса в антенатальном периоде. Исключение составляют изменения числа и структуры половых хромосом. Окончательный фенотип у больных с дисбалансом по половым хромосомам может формироваться в подростковом периоде.

Поскольку при хромосомных болезнях нарушаются ранние этапы эмбрионального развития, то поражаются одновременно многие органы и системы органов. Это делает клиническую картину многих хромосомных болезней похожей. Чем больший дисбаланс хромосомного материала, тем более неспецифична клиника хромосомной болезни. Наиболее неспецифична клиническая картина полиплоидий. При микроделециях и микродупликациях клиническая картина может быть очень специфичной.

Для любой хромосомной болезни характерен полиморфизм, так как индивидуальный генотип особой влияет на экспрессию генов.

5.5. ОБЩИЕ СИМПТОМЫ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Хромосомные болезни проявляются как синдромы множественных врожденных пороков развития. Диагностические признаки хромосомных синдромов можно разделить на три группы:

1. Общие симптомы, позволяющие заподозрить аномалии хромосом (психическое или физическое недоразвитие, черепно-лицевые дизморфии, изменения дерматоглифики, пороки внутренних органов).

2. Признаки, которые чаще встречаются при определенных синдромах. Например, при синдроме Эдвардса в 80 % случаев встречается долихоцефалия и в 50 % — флексорное сгибание пальцев кисти. При синдроме Патау в среднем в 70 % случаев встречаются расщелина губы и неба, микрофтальмия, поликистоз почек, полидактилия. При синдроме Дауна в около 80 % случаев отмечается монголоидный разрез глаз и в 45 % — поперечная складка на ладони.

3. Признаки, патогномоничные для определенного синдрома. Например, при синдроме «кошачьего крика» наблюдается характерный плач, напоминающий мяуканье котенка.

Как правило, полиплоидии и изменения числа и структуры аутосом проявляются определенными симптомами в период беременности и диагностируются у новорожденных. Хромосомные болезни, связанные с изменением числа и струк-

туры половых хромосом, отличаются более легким течением.

ОБЩИЕ СИМПТОМЫ ПОЛИПЛОИДИИ И АНОМАЛИЙ АУТОСОМ

В период беременности

1. Угроза прерывания беременности.
2. Задержка внутриутробного развития (диагностируется на основании серии ультразвуковых исследований).
3. Маловодие или многоводие.
4. Токсикозы в период беременности.
5. Преждевременные роды. Реже нормальный срок беременности.

Общие симптомы

1. Гипотрофия или гипоплазия при рождении.
2. Отставание в психомоторном развитии у детей раннего возраста.
3. Умственная отсталость у старших детей (обычно тяжелая).
4. Задержка роста.
5. Бесплодие.

Дизморфии лица и черепа

1. Микроцефалия.
2. «Дизморфическое лицо»: микроаномалии глаз (монголоидный или антимонголоидный разрез глаз, гипо- или гипертелоризм, эпикант и др.), низко расположенные и деформированные ушные раковины; микрогения (гипоплазия нижней челюсти) и др.

Верхние и нижние конечности

1. Четырехпальцевая складка на ладони, единственная сгибательная складка на 5-м пальце и другие изменения дерматоглифики, клинодактилия 5-го пальца, синдактилия, полидактилия и др.
2. Сандалевидная щель на стопе.
3. Стопа-качалка.
4. Поперечная сгибательная борозда на подошве.

Внутренние органы

Часто встречаются врожденные пороки сердца и крупных сосудов, пороки мозга, мочеполовой системы, пищеварительного тракта и других систем органов, нарушения функции эндокринной и иммунной систем.

Как исключение встречаются следующие симптомокомплексы:

1. Умственная отсталость без каких-либо пороков развития.
2. Пороки развития при нормальном психическом развитии.
3. Изолированные (одиночные) пороки развития.

СИМПТОМЫ БОЛЕЗНЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЕМ ЧИСЛА И СТРУКТУРЫ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

Хромосомные болезни, обусловленные изменением числа и структуры X-половых хромосом, как правило, характеризуются более легким течением. Более легкая клиническая картина этих синдромов обусловлена инактивацией лишних X-хромосом в эмбриональном периоде развития.

Для них характерно следующее:

— умственное развитие чаще ниже нормы, но аномалии развития мозга выражены не столь отчетливо, как при аномалиях аутосом. Многие больные имеют нормальный интеллект, а некоторые — выше среднего;

— фенотипические нарушения в большей степени затрагивают развитие половых органов и рост, пороки развития наблюдаются реже и менее тяжелые (исключение — синдром Шерешевского — Тернера, для которого характерны пороки развития);

— окончательный фенотип, как правило, формируется в подростковом периоде; исключением является синдром Шерешевского — Тернера, при котором четкие клинические признаки наблюдаются у новорожденных;

— возможны легкие формы, которые выявляют только при популяционных исследованиях.

5.6. КЛИНИКО- ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ И СИНДРОМОВ

Клиническая и цитогенетическая характеристика основных хромосомных болезней приведена в табл. 5.3.

Полипloidии

Триплоидия. Мозаичные формы триплоидии описаны еще в начале 60-х гг., а полная — впервые в 1967 г. Частота в популяции 1:10 000 у новорожденных.

Кариотип при полной форме 69,XXY или 69,XXX, при мозаичной — 69,XXX/46,XX или другие (см. рис. 2.14).

В большинстве случаев триплоидия — летальная мутация, причем летальный эффект наблюдается в эмбриональном периоде. Триплоиды, имеющие два хромосомных набора матери и один хромосомный набор отца, abortируются в ранних сроках беременности. Триплоиды с двумя хромосомными наборами отца более жизне-

Таблица 5.3. Клиническая и цитогенетические характеристики основных хромосомных болезней и синдромов (частоты по С. И. Козловой и соавт., 1996; Н. П. Бочкову, 2001)

Синдром	Кариотип	Частота в популяции у новорожденных	Основные клинические симптомы
Триплоидия	69,XXY или 69,XXX	1:10 000	Увеличение массы и размеров плаценты, очаговая псевдокистозная дегенерация ворсинок хориона. Гипоплазия при рождении. Летальный синдром множественных врожденных пороков развития
Синдром Дауна	47,XX,+21 или 47,XY,+21	1:700–1:800	Умственная отсталость, мышечная гипотония, брахицефалия, микроцефалия, плоское лицо, монголоидный разрез глаз, макроглоссия, в 50 % пороки сердца и других органов, иммунодефицитные состояния. Некоторые больные живут до 50–60 лет
Синдром Эдвардса	47,XX,+18 или 47,XY,+18	1:5000–1:7000 (70 % больных — девочки)	Пренатальная гипоплазия, единственная пулочная артерия, долихоцефалия, нависающий затылок, микрогения, специфическое сгибание пальцев кисти, стопа-качалка, множественные пороки развития внутренних органов, летальный синдром
Синдром Патау	47,XX,+13 или 47,XY,+13	1:5000–1:7000	Микроцефалия, расщелина губы и неба, полидактилия, множественные врожденные пороки развития внутренних органов, летальный синдром
Синдром «кошачьего крика»	46,XX,del(5p) или 46,XY,del(5p)	1:45 000–1:50 000	Необычный крик, напоминающий кошачье мяуканье, микроцефалия, антимонголоидный разрез глаз, гипертелоризм, широкая переносица, пороки внутренних органов, умственная отсталость. Некоторые больные живут больше 50 лет
Синдром Ангельмана (синдром «счастливой куклы»)	46,XX,del(15q) или 46,XY,del(15q) (мутация наследуется от матери)	1:50 000	Микробрахицефалия, удлиненное лицо, макростомия, тяжелая умственная отсталость, грубая задержка речевого развития, судороги, характерная походка, напоминающая движения механической куклы, легко провоцируемые или спонтанные приступы смеха (отсюда название — синдром «счастливой куклы»). Больные часто высовывают язык
Синдром Прадера — Вилли	46,XX,del(15q) или 46,XY,del(15q) (мутация наследуется от отца)	1:25 000–1:50 000 (OMIM)	Мышечная гипотония, гипогонадизм, ожирение, умственная отсталость, маленькие кисти и стопы
Синдром Шерешевского — Тернера	45,X	1:3000–1:3500 девочек	У новорожденных — лимфатический отек кистей и стоп, особенно хорошо заметный на нижних конечностях; гипотония, кожные складки на шее. У старших детей — половой инфантилизм, первичная аменорея, низкий рост, кожные складки на шее, врожденные пороки сердечно-сосудистой, мочеполовой и других систем. Интеллект, как правило, нормальный
Полисомии X-синдром (синдром «суперженщина»)	Чаще трисомия — 47,XXX, редко тетрасомия — 48,XXXX и еще реже пентасомия — 49,XXXXX	1:1000–1:1200 девочек	Клиническая картина трисомии X варибельна — от практически здоровых фертильных женщин до пациенток с выраженным гипергонадотропным гипогонадизмом, бесплодием, олигофренией. При тетрасомии X и пентасомии X более выражена симптоматика, в 100 % олигофрения. Описаны черепно-лицевые дизморфии, пороки зубов, скелета и половых органов
Синдром Клайнфельтера	Чаще трисомия — 47,XXY, редко тетрасомия — 48,XXXXY или 49,XXXXXY и пентасомия — 49,XXXXXY	1:1000 мальчиков	При трисомиях варибельная клиника от легких форм с нормальным интеллектом и фертильностью до тяжелых, сопровождающихся гипогонадизмом, гипогонадизмом, бесплодием. При тетрасомиях и пентасомиях всегда выраженная симптоматика. Внешние признаки: евнухоидное телосложение, удлиненные дистальные отделы конечностей, гинекомастия, оволосение по женскому типу, гипогонадизм
Синдром полисомии Y-хромосомы (синдром «супермужчина»)	Чаще трисомия — 47,XY, редко — 48,XY,XY, 49,XY,XY,XY	1:1000 мальчиков	Клинические симптомы варьируют от практически нормальных мужчин по физическому и умственному развитию до пациенток с легкой умственной отсталостью, склонностью к агрессивным и даже криминальным поступкам

способны, поскольку у них лучше развиты внезародышевые оболочки и плацента. Это частая причина пузырного заноса. Очень редко такие триплоиды завершают эмбриональное развитие (рис. 5.1).

При беременности полиплоидным плодом наблюдается токсикоз второй половины, многоводие, увеличивается содержание хорионического гонадотропина (ХГТ). Дети рождаются недоношенными, с гипоплазией. Средняя продолжительность беременности 36 нед, масса при рождении, в среднем, 1300 г (максимум — 2000 г).

Диагноз триплоидии можно установить при рождении ребенка. Характерны резкое увеличение массы и размеров плаценты, очаговая псевдокистозная дегенерация ворсинок хориона.



Рис. 5.1. Новорожденный с триплоидией



Рис. 5.2. Синдактилия 3-го и 4-го пальцев у плода с триплоидией

Средняя продолжительность жизни — 9 дней, большая продолжительность жизни отмечена у мозаиков.

При полиплоидии мало специфических симптомов, так как наблюдается дисбаланс по всему хромосомному набору. Как правило, у больных очень большой задний родничок, низко расположенные ушные раковины с недоразвитыми мочками, пороки глаз (микрофтальм, колобома радужки, катаракта, дисплазия сетчатки, помутнение роговицы), гипертелоризм, микрогения, микростомия, расщелины губы и неба. Часто встречается синдактилия 3-го и 4-го пальцев кисти (рис. 5.2), клино- и камптодактилия. На стопе синдактилия 3–5-го, нередко 2–3-го пальцев.

Часто наблюдаются пороки внутренних органов: ЦНС (спинномозговая грыжа, прозэнцефалия с гидроцефалией, циклопия, цебоцефалия и др.), сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, желез внутренней секреции, мочевыделительной системы, половых органов (крипторхизм, эпи- или гипоспадия, гипоплазия полового члена и др.).

Медико-генетическое консультирование: повторные случаи рождения sibсов с триплоидией не известны.

Тетраплоидия (92,XXXX) — известны единичные наблюдения, летальная мутация.

Синдром Дауна (трисомия 21)

Впервые в самостоятельную нозологическую единицу выделил английский врач Даун (Down) в 1866 г. под названием «монголоидная идиотия». Этиология заболевания установлена спустя почти столетие — J. Lejeune и соавторы (1959) обнаружили у таких больных добавочную 21-ю хромосому.

Основные диагностические признаки: умственная отсталость, мышечная гипотония, брахицефалия, микроцефалия, плоское лицо, монголоидный разрез глаз, макроглоссия, пороки сердца и других органов, иммунодефицитные состояния, трисомия по 21-й хромосоме.

Болезнь Дауна — самая распространенная форма хромосомной патологии человека. Популяционная частота у новорожденных 1:700–1:800. Соотношение мальчиков и девочек среди новорожденных с синдромом Дауна составляет 1:1.

В 94 % всех форм синдрома Дауна обнаруживается полная трисомия. Кариотип при полной трисомии 47,XX,+21 или 47,XY,+21 (рис. 5.3). В 80 % случаев лишняя хромосома материнского происхождения и только в 20 % — отцовского. В 4 % случаев встречается Робертсоновская транслокация (рис. 5.4) и в 2 % — мозаицизм (табл. 5.4).

Основные диагностические признаки и клиника заболевания настолько типичны и хорошо описаны в литературе, что диагноз устанавливается уже в периоде новорожденности (рис. 5.5). По данным разных авторов, при болезни Дауна встречается от 9 до 29 микроаномалий и пороков развития.

Дети с синдромом Дауна рождаются, как правило, в срок, с умеренной гипоплазией. Масса

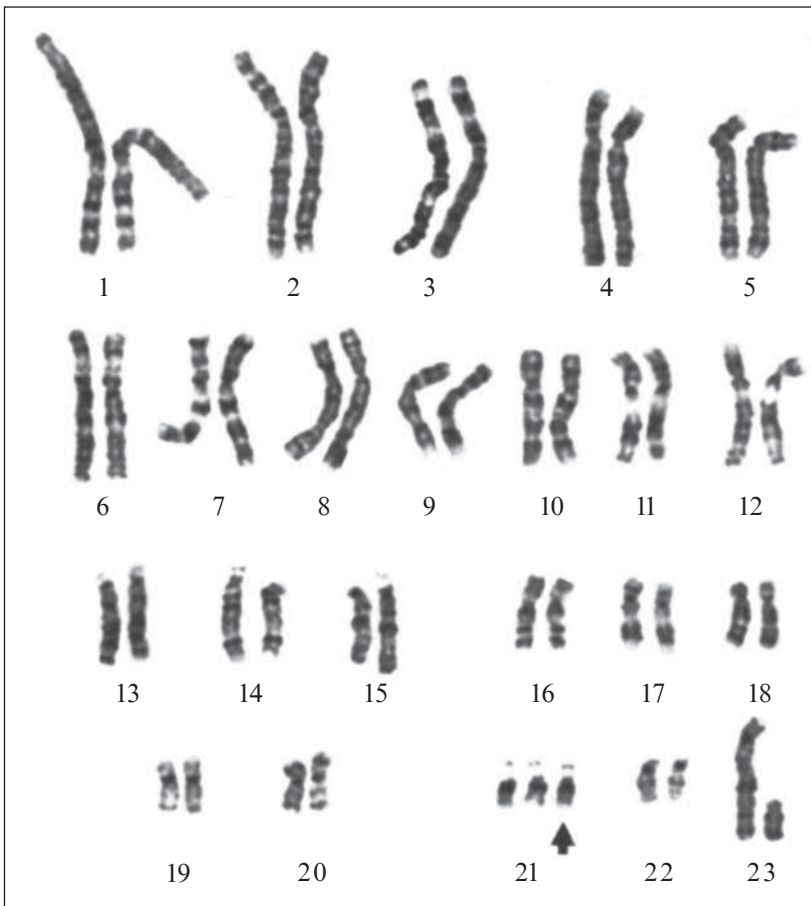


Рис. 5.3. Кариотип мужчины с синдромом Дауна (лишняя 21-я хромосома отмечена стрелкой)

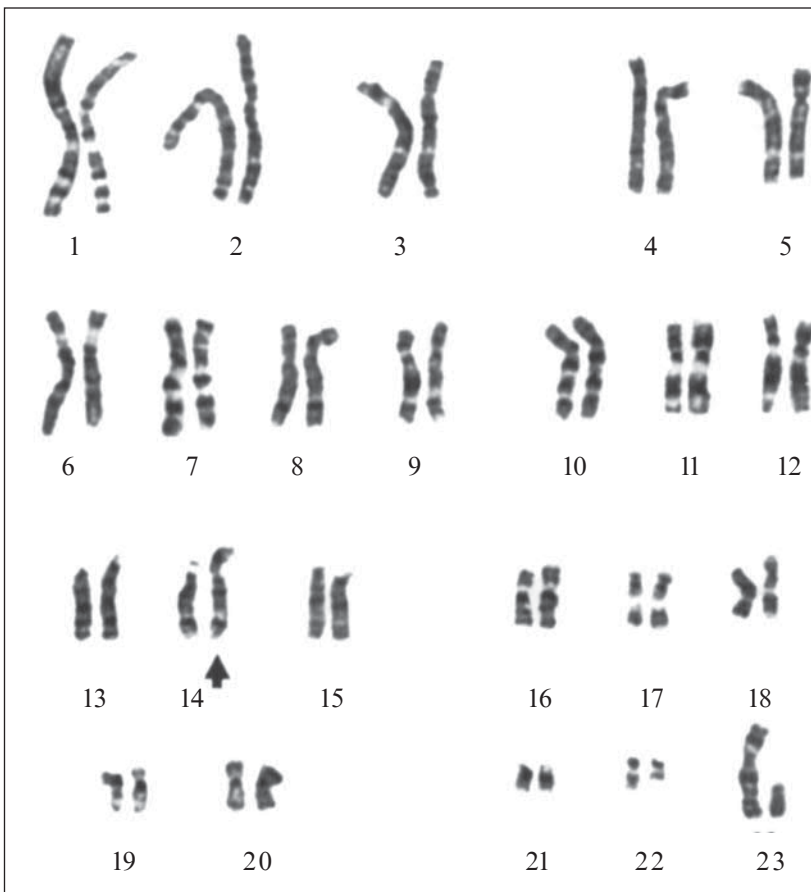


Рис. 5.4. Кариотип мужчины с транслокационной формой синдрома Дауна (робертсоновская транслокация 21-й хромосомы на 14-ю; хромосома с транслокацией отмечена стрелкой)

Таблица 5.4. Цитогенетические нарушения при синдроме Дауна

Мутации	Частота, %	Примеры кариотипов
Полная трисомия	94	47,XX,+21 или 47,XY,+21
Транслокация	4	46,XY,der(14q21q),+21 (см. рис. 5.4)
Мозаицизм	2	mos47,XX,+21/46,XX или mos47,XY,+21/46,XY

тела при рождении в среднем 2900 г. Наиболее характерными симптомами у новорожденных являются мышечная гипотония и гипорефлексия в сочетании с разболтанностью суставов. Брахицефальный череп с уплощенным затылком. Лицо круглое, уплощенное, монголоидный разрез глаз, эпикант (рис. 5.6), пятна Брушфильда (светлые пятна на радужке), расширенная и уплощенная переносица, маленькие низко расположенные ушные раковины (микротия) с завернутым завитком. Большой, обычно высунутый, язык (макроглоссия), высокое небо. Шея короткая, характерен избыток кожи на шее. Кисти широкие, короткие, клинодактилия мизинцев, одна сгибающаяся борозда на мизинце (из-за гипоплазии срединной фаланги), четырехпальцевая складка на ладони (рис. 5.7). На стопе сандалевидная щель.

Следует отметить, что перечисленные симптомы встречаются не у 100 % больных. В табл. 5.5 представлена частота внешних признаков синдрома Дауна.

У 50 % больных встречаются врожденные пороки сердца (дефекты межжелудочковой и меж-

предсердной перегородок, открытый артериальный проток и др.), у 15 % — пороки желудочно-кишечного тракта (атрезия или стеноз двенадцатиперстной кишки, атрезия пищевода, атрезия прямой кишки и ануса, мегаколон), у 6 % больных — пороки мочевой системы. Довольно часто выявляются признаки недоразвития наружных половых органов (крипторхизм, гипоплазия полового члена и мошонки), пупочные и паховые грыжи, расхождение прямых мышц живота.

Умственная отсталость и задержка статомоторных функций обнаруживаются практически у всех больных. Коэффициент умственного развития (IQ) у разных детей варьирует от 25 до 60. Если не применяются специальные методы обучения, то чаще встречается имбецильность (65–90 %), дебильность и идиотия встречаются в равных соотношениях.

Характерна задержка роста. Средний рост взрослых больных около 150 см.

У больных с синдромом Дауна наблюдаются иммунодефицитные состояния, снижена репарация ДНК. По этой причине дети с синдромом Дауна часто болеют пневмонией, тяжело перено-



Рис. 5.5. Синдром Дауна (уплощенное лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант, широкая уплощенная переносица, макроглоссия)

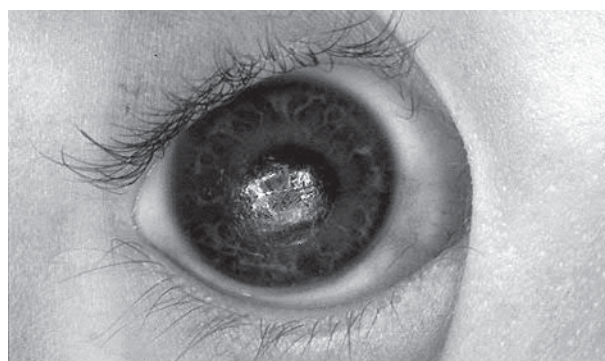


Рис. 5.6. Эпикант у больного с синдромом Дауна



Рис. 5.7. Четырехпальцевая складка на ладони больного с синдромом Дауна

Таблица 5.5. Наиболее частые внешние признаки синдрома Дауна

Порок или признак	Частота, % от общего числа больных
Мозговой череп и лицо: — брахицефалия	81,1
— монголоидный разрез глаз	79,8
— эпикант	51,4
— плоская спинка носа	65,9
— узкое небо	58,8
— большой высунутый язык	?
— деформированные ушные раковины	43,2
Костно-мышечная система, конечности: — низкий рост	100,0
— деформация грудной клетки	26,9
— короткие и широкие кисти	64,4
— клинодактилия мизинцев	56,3
— гипоплазия срединной фаланги 5-го пальца кисти с одной сгибательной складкой	?
— четырехпальцевая складка на ладони	45,0
— сандалевидная щель	?
Глаза: — пятна Брушфильда	68,4
— помутнение хрусталика	32,2
— косоглазие	?

сят детские инфекции. У них значительно чаще встречаются лейкозы, чем у здоровых детей.

Витальный прогноз при болезни Дауна определяется наличием пороков развития сердечно-сосудистой системы и пищеварительного тракта, инфекций дыхательных путей (иммунодефицит врожденного характера), болезней крови (лейкоз), к которым склонны эти больные. Врожденные пороки развития и другие состояния часто приводят к летальному исходу. Обычно 20–30 % больных погибают на первом году жизни, 50 % — в первые 5 лет. При отсутствии тяжелых пороков развития, внимательном уходе за больным, своевременной диагностике и лечении возможных сопутствующих заболеваний продолжительность жизни может достигать 50–60 лет. Многие больные с трисомией 21 способны вести самостоятельную жизнь, овладевают несложными профессиями, создают семьи.

Клиническая характеристика синдрома Дауна в разные возрастные периоды

В период новорожденности: необходима диагностика врожденных пороков сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и других систем органов. У 3 % новорожденных имеется врожденная катаракта, часто встречается глаукома. Необходима диагностика гипотиреоза, который встречается чаще при трисомии 21 и требует ранней заместительной терапии гормонами. Могут быть затруднения при грудном

вскармливании, обусловленные мышечной гипотонией, макроглоссией. Более часты запоры из-за гипотонической мускулатуры кишечника. Следует обратить внимание на возможность врожденного вывиха бедра.

Грудной возраст: следует обратить внимание на склонность к судорогам, гипотиреоз, инфекционные заболевания.

Дошкольный и младший школьный возраст: серьезные пороки развития остаются главной причиной смерти в детском возрасте. Сохраняется склонность к инфекционным заболеваниям и риск лейкозов. У больных часто развивается тугоухость, поэтому рекомендуется ежегодная аудиометрия. Необходимы регулярные консультации окулиста, так как у больных часто встречаются нарушения рефракции, косоглазие, катаракта. У детей с синдромом Дауна маленькие и деформированные зубы, необходимы регулярные осмотры стоматологом. У 15 % больных наблюдается неустойчивость атлантаксиального соединения, что может привести к сдавлению спинного мозга и неврологической симптоматике. Необходимо рентгенологическое обследование больных перед поступлением в школу. Следует обратить внимание на склонность к ожирению.

Пубертатный возраст: сохраняется склонность к инфекционным заболеваниям и лейкозам, необходимы регулярные аудиометрии, консультации окулиста и стоматолога, контроль функции щитовидной железы. Необходимо обратить внимание на половое воспитание подростков. У девушек обычно устанавливаются регулярные менструации. Большинство циклов ановуляторные, но возможна беременность. В мировой литературе описано около 30 случаев беременности у женщин с синдромом Дауна. Теоретически 50 % потомков будут наследовать лишнюю 21-ю хромосому.

Юноши с синдромом Дауна испытывают те же самые половые влечения и расстройства, что и их сверстники. Мужчины с синдромом Дауна, как правило, бесплодны, поскольку у них нарушен сперматогенез, хотя описан один случай зачатия ребенка мужчиной с синдромом Дауна.

Кожа детей с синдромом Дауна имеет тенденцию к сухости и экземе. Часто появляется угревая сыпь. Наблюдается гнездное облысение.

Старший возраст: больные с синдромом Дауна стареют быстрее, чем здоровые люди. У большинства больных в старшем возрасте развивается болезнь Альцгеймера. Это обусловлено тем, что ген болезни Альцгеймера локализован в 21-й хромосоме.

Лечение: в раннем возрасте хирургическая коррекция пороков, назначение ноотропных препаратов для стимуляции психомоторного развития, симптоматическое лечение. При интенсивной психолого-педагогической работе по специальным программам возможно повысить интеллект, создать условия для социальной адаптации больных.

Медико-генетическое консультирование. Для супружеской пары, имеющей ребенка с синдромом Дауна, риск рождения еще одного больного ребенка повышен и зависит от возраста матери и цитогенетического варианта синдрома.

Таблица 5.6. Зависимость частоты рождения детей с синдромом Дауна от возраста матери

Возраст матери	Частота рождения детей с синдромом Дауна
До 18 лет	1 : 45
20 лет	1 : 1800
25 лет	1 : 1300
30 лет	1 : 1000
35 лет	1 : 300
40 лет	1 : 100
45 лет	1 : 30
49 лет	1 : 12

Установлена тесная связь между возрастом матери и частотой рождения детей с синдромом Дауна (табл. 5.6). Подобная зависимость выявлена и при других трисомиях по аутосомам (синдромы Эдвардса и Патау).

Причины этого явления не установлены. Одна из возможных причин — особенности овогенеза у женщин. Овогенез начинается в эмбриональном периоде развития, до 7 мес проходят стадии размножения, роста и начинается профазы первого деления мейоза. В эмбриональном периоде проходят конъюгация и кроссинговер, после чего мейоз останавливается. С подросткового возраста овоциты начинают вступать в завершающий этап мейоза. Чем больше срок от начала мейоза до его завершения, тем больше мутагенных факторов действуют на организм женщин и тем больший риск нерасхождения хромосом. Однако это не объясняет высокую частоту нерасхождения хромосом у молодых матерей.

В случае простой трисомии и возраста матери до 35 лет повторный риск рождения больного ребенка не более 1 %. После 35 лет риск рождения больного ребенка равен удвоенному генетическому риску для данной возрастной группы.

Если у больного выявлен транслокационный вариант болезни Дауна, то обязательно для медико-генетического консультирования исследуют кариотип родителей. Выявление у кого-либо из родителей сбалансированной транслокации, послужившей причиной патологии у ребенка, требует при последующих беременностях проведения инвазивной пренатальной диагностики. В целом генетический риск оценивают по специальным таблицам эмпирического генетического риска. Риск зависит от вида транслокации и того, кто из родителей (мать или отец) является носителем. Риск выше, если транслокация обнаружена у матери, потому что овоциты с транслокацией оказываются более жизнеспособными, чем сперматозоиды.

Синдром Эдвардса (трисомия 18)

Впервые этот синдром описал J. Edwards (1960).

Основные диагностические признаки: пренатальная гипоплазия, единственная пупочная

артерия, долихоцефальная форма черепа с нависающим затылком, микрогензия, специфическое сгибание пальцев кисти, стопа-качалка, множественные пороки внутренних органов, трисомия по 18-й хромосоме.

Популяционная частота этого синдрома 1:5000–1:7000 новорожденных. Соотношение мальчиков и девочек равно 1:3. Причины преобладания больных девочек пока не ясны.

Цитогенетически синдром Эдвардса представлен в основном простой трисомией 18, при которой во всех клетках обнаруживается добавочная хромосома. Кариотип при простой трисомной форме: 47,XX,+18 или 47,XY,+18. Установлена четкая зависимость частоты рождения детей с этим синдромом от возраста матерей, которая даже более выражена, чем при трисомиях 13 и 21. Редко встречаются мозаичные формы и как исключение — транслокационные. Фенотипически все эти цитогенетические формы неотличимы.

Клинические признаки при синдроме Эдвардса следующие (рис. 5.8):

- у новорожденных выраженная гипоплазия при нормальном сроке беременности, средняя масса при рождении 2340 г;

- маленькая плацента, единственная пупочная артерия;

- характерные дизморфии лица и черепа: долихоцефальная форма черепа, «нависающий» затылок, антимонолоидный разрез глаз, микрофталмия, низко расположенные деформированные ушные раковины, микрогензия;

- короткая грудина, узкий таз;

- характерное наложение пальцев кисти — 2-й и 5-й пальцы перекрывают 3-й и 4-й;

- стопа-качалка (см. рис. 11.2), укороченный и молоткообразно согнутый дорсально первый палец стопы;

- множественные врожденные пороки развития ЦНС, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, мочевой системы, половых органов.

Прогноз всегда серьезный: 60 % больных умирают в возрасте до 3 мес, годовалый возраст переживает не более 10 % больных. У всех тяжелая умственная отсталость. Больные погибают вследствие несовместимых с жизнью пороков развития.

Лечение неэффективно, симптоматическое.

Синдром Патау (трисомия 13)

Впервые этот синдром описал К. Patau (1960).

Минимальные диагностические признаки: микроцефалия, расщелина губы и неба, полидактилия, пороки внутренних органов, трисомия 13-й хромосомы.

Частота синдрома Патау в популяции у новорожденных составляет 1:5000–1:7000. Соотношение полов близко к 1:1.

У 80–85 % больных простая трисомная форма (кариотип 47,XX,+13 или 47,XY,+13). У остальных больных встречаются Робертсоновские транслокации и мозаицизм.

Основные диагностические признаки при синдроме Патау (рис. 5.9):



a



б

Рис. 5.8. Синдром Эдвардса: *a* — долихоцефальная форма черепа, микрофтальмия, птоз, микрогения, низко расположенные и деформированные ушные раковины; *б* — характерное сгибание пальцев

— черепно-лицевые дизморфии (микроцефалия, тригоноцефалия, гипотелоризм, расщелины губы и неба, дефекты скальпа, низко расположенные и деформированные ушные раковины и др.);

— пороки глаз (микрофтальмия или анофтальмия), носа (атрезия хоан и др.);

— пороки конечностей (флексорное положение пальцев кисти, полидактилия (рис. 5.10), «стопакачалка»);

— пороки внутренних органов: ЦНС (голопрозэнцефалия, аринэнцефалия), пороки сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта и других органов.

Прогноз: около 95 % больных с синдромом Патау погибают в течение первого года жизни, в том числе 45 % — в неонатальном периоде, лишь единицы переживают возраст более 3 лет. Все имеют тяжелую умственную отсталость. Смерть наступает вследствие несовместимых с жизнью врожденных пороков развития.

Лечение симптоматическое, неэффективное.

Синдром «кошачьего крика» (синдром «крика кошки», синдром Лежена, синдром *cri du chat*, синдром 5p)

Впервые этот синдром был описан J. Lejeune с соавторами (1963).

Минимальные диагностические признаки: необычный крик, напоминающий кошачье мяуканье, микроцефалия, антимонголоидный разрез глаз, умственная отсталость, делеция короткого плеча 5-й хромосомы.

Популяционная частота у новорожденных — 1:45 000–1:50 000.

Синдром обусловлен делецией короткого плеча 5-й хромосомы. Кариотип: 46,XX,del 5p или 46,XY,del 5p (рис. 5.11).



Рис. 5.9. Синдром Патау (микроцефалия, гипотелоризм, срединная расщелина губы и неба; сочетание этих признаков позволяет предполагать голопрозэнцефалию)

Основные диагностические признаки (рис. 5.12):

— наиболее типичный для этого синдрома признак — специфический плач, напоминающий кошачье мяуканье или крик. Он обусловлен изменением гортани (сужение, мягкость хрящей, уменьшение надгортанника, необычная складчатость слизистой оболочки). С возрастом этот симптом исчезает;

— мышечная гипотония;

— черепно-лицевые дизморфии — лунообразное лицо, микроцефалия, гипертелоризм, широкая переносица, антимонголоидный разрез глаз, эпикант, микрогения. Ушные раковины деформированы и низко расположены;

— изменения дерматоглифики;

— врожденные пороки сердца и других органов;

— тяжелая умственная отсталость.

Прогноз: продолжительность жизни больных зависит от тяжести врожденных пороков развития. Большинство больных умирают в первые годы, около 10 % больных достигают 10-летнего



Рис. 5.10. Двусторонняя полидактилия на стопах при синдроме Патау

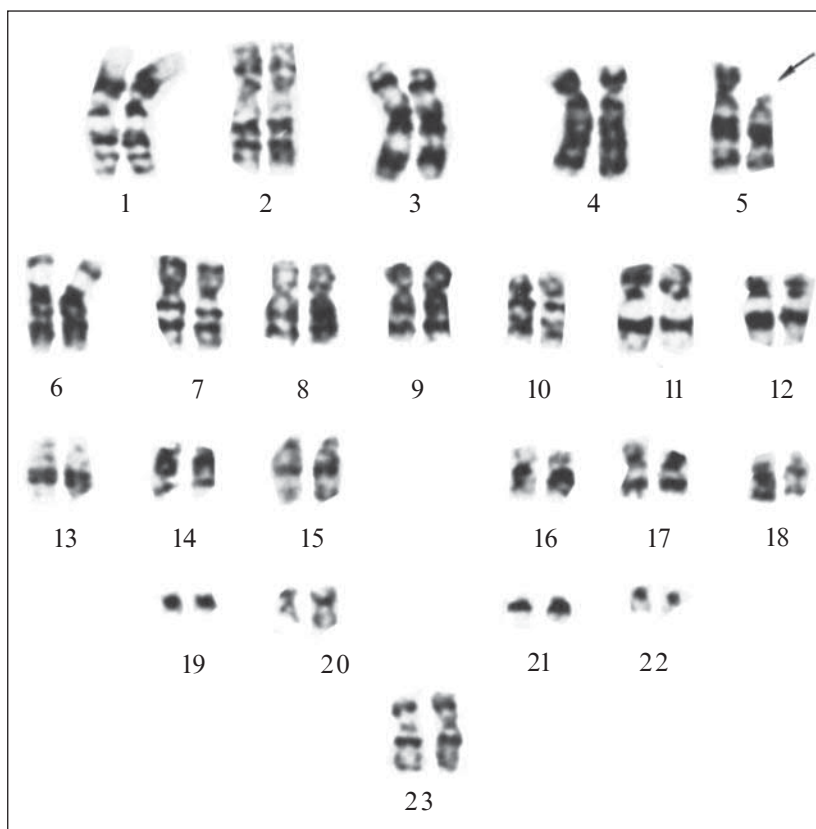


Рис. 5.11. Кариотип девочки с синдромом «крика кошки» (хромосома 5 с делецией короткого плеча отмечена стрелкой)

возраста. Имеются единичные описания больных в возрасте 50 лет и старше. У больных отмечается склонность к инфекционным заболеваниям верхних дыхательных путей. С возрастом лунообразное лицо, кошачий крик, мышечная гипотония в большинстве случаев полностью исчезают. Характерна тяжелая умственная отсталость.

Лечение симптоматическое неэффективное.

Синдром Шерешевского — Тернера (45,X)

Синдром описал в 1925 г. Н. А. Шерешевский, а в 1938 г. — Г. Тернер.

Минимальные диагностические признаки: у новорожденных девочек — лимфатический отек кистей и стоп, особенно хорошо заметный на нижних конечностях; гипотония, кожные складки на шее, врожденные пороки сердечно-сосудистой, мочеполовой и других систем. В старшем возрасте — половой инфантилизм, первичная аменорея, низкий рост, кожные складки на шее. Полная или частичная моносомия по X-хромосоме.

Популяционная частота у новорожденных девочек — 1:3000–3500.

Это единственная форма моносомии у живорожденных. У 50 % больных наблюдается полная форма моносомии (кариотип 45,X), у 30–40 % — мозаичные формы (46,XX/45,X), редко изохромосомы X, делеции, кольцевые X-хромосомы (рис. 5.13).

Фенотипические проявления зависят от процентного содержания аномального клона клеток. У новорожденных и детей грудного возраста от-

мечаются характерные симптомы (рис. 5.14): короткая шея с избытком кожи, лимфатические отеки стоп, голеней, кистей и предплечий.

Позже синдром клинически проявляется тремя группами симптомов:

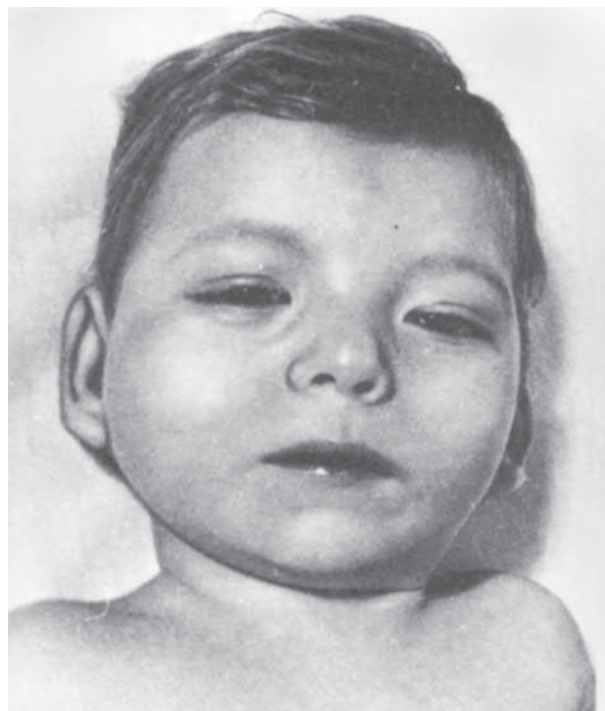


Рис. 5.12. Синдром «крика кошки» (антимонголоидный разрез глаз, эпикант, гипертелоризм, лунообразное лицо, низко расположенные и деформированные ушные раковины)

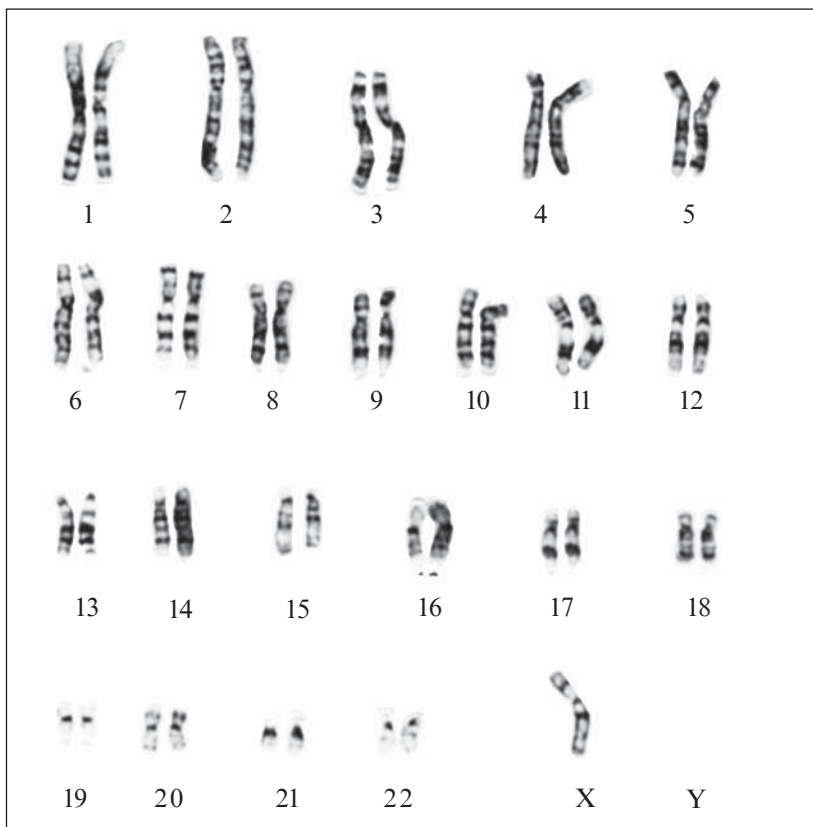


Рис. 5.13. Кариотип девочки с синдромом Шерешевского — Тернера (45,X)

1. Гипогонадизм, недоразвитие половых органов и вторичных половых признаков: яичники замещены соединительной тканью, фолликулы отсутствуют, овоциты не образуются; гипоплазия матки и маточных труб, первичная аменорея, бесплодие, недоразвитие вторичных половых признаков (недоразвитие молочных желез, скудное оволосение), недостаточность эстрогенов, избыток гипофизарных гонадотропинов.

2. Врожденные пороки сердечно-сосудистой, мочевыделительной и других систем органов встречаются у 25 % больных.

3. Отставание в росте — средний рост взрослых больных составляет 140 см.

Характерный фенотип формируется уже в детском возрасте. У больных антимонголоидный разрез глаз, эпикант, низко расположенные и деформированные ушные раковины (рис. 5.15). Патогномоничным симптомом является короткая шея с крыловидными кожными складками (птериgium), низкий рост волос на шее. Грудная клетка бочкообразная, широко расставленные соски. На коже — множественные пигментные пятна и родинки. Вторичные половые признаки недоразвиты. Интеллект чаще нормальный и лишь у 16 % больных — снижен.

Могут отмечаться многообразные эндокринные расстройства (ожирение, сахарный диабет, тиреозит). Прогноз для жизни благоприятный, исключая случаи с тяжелыми врожденными пороками сердца и крупных сосудов.

Лечение: у детей — стимуляция роста, с подросткового периода — заместительная терапия женскими половыми гормонами для формирования женского фенотипа. Хирургическое лечение

пороков, косметические операции (удаление крыловидных складок). Описаны случаи рождения детей у больных с синдромом Шерешевского — Тернера после экстракорпорального оплодотворения с использованием донорской яйцеклетки.

Медико-генетическое консультирование. Повторные случаи в семье синдрома Шерешевского — Тернера исключительно редки. Среди факторов риска возраст матери значения не имеет.

Синдром полисомии X (трисомия X, тетрасомия X, пентасомия X)

Трисомия X (синдром трипло-X) впервые описана в 1959 г. у женщин с кариотипом 47,XXX.

Частота патологии у новорожденных девочек 1:1000–1:1200. Среди женщин с умственной отсталостью синдром встречается более чем в 1 % случаев.

Чаще встречается трисомия, возможны полные формы (кариотип 47,XXX) и мозаичные, редко встречается тетрасомия — 48,XXXX и еще реже пентасомия — 49,XXXXX.

Клиническая картина трисомии X переменна — от практически здоровых фертильных женщин до пациенток с выраженным гипергонадотропным гипогонадизмом, бесплодием, олигофренией и др.

Женщины с кариотипом 47,XXX имеют в основном нормальное физическое и психическое развитие (рис. 5.16). Чаще всего таких индивидов выявляют случайно при обследовании. Это объясняется тем, что в клетках женщины в эмбриональном периоде развития происходит инактивация лишней X-хромосомы. Как правило, не



a



б

Рис. 5.14. Новорожденная девочка с синдромом Шерешевского — Тернера: *a* — кожные складки на шее; *б* — характерные лимфатические отеки на ногах

отмечается отклонений в половом развитии, хотя у больных существует высокий риск рождения детей с хромосомной патологией или спонтанных аборт.

У 1/3 женщин с этим синдромом отмечается нарушение репродуктивной функции (вторичная аменорея, дисменорея, ранняя менопауза и др.), бесплодие. Аномалии развития наружных половых органов выражены незначительно и не служат поводом для обращения таких женщин к врачу. У 2/3 больных интеллект снижен, обычно незначительно. В 10–15 % случаев у больных возникает шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия и другие психические заболевания.

Тяжесть заболевания коррелирует с числом X-хромосом. При тетрасомиях и пентасомиях — выраженная симптоматика, в 100 % олигофрения. Описаны черепно-лицевые дизморфии, аномалии зубов, скелета и половых органов. Однако женщины даже с тетрасомией X могут быть фертильны (имеют детей).

Диагностика: в соскобе буккального эпителия обнаруживаются, в зависимости от кариотипа, два или большее количество телец Барра в ядрах клеток. Окончательный диагноз устанавливается при кариотипировании. У значительной части больных снижен уровень эстрогенов и повышен — гонадотропинов.

Лечение: симптоматическое. При гипогонадизме показана заместительная терапия женскими половыми гормонами, при олигофрении — ноотропами.

Медико-генетическое консультирование. Повторный риск для sibсов менее 1 %. У фертильных больных дети с хромосомными болезнями рождаются в 10 % случаев. Необходима пренатальная диагностика.

Синдром Клайнфельтера

Впервые этот синдром описал Г. Клайнфельтер (1942).

Минимальные диагностические признаки: гипогонитализм, гипогонадизм у мужчин, бесплодие, кариотип 47,XXY.

Наиболее распространенная хромосомная патология у мужчин. Частота в популяции у мальчиков 1:1000 (по данным Н. П. Бочкова, 2001 г. — 1:500–1:750).

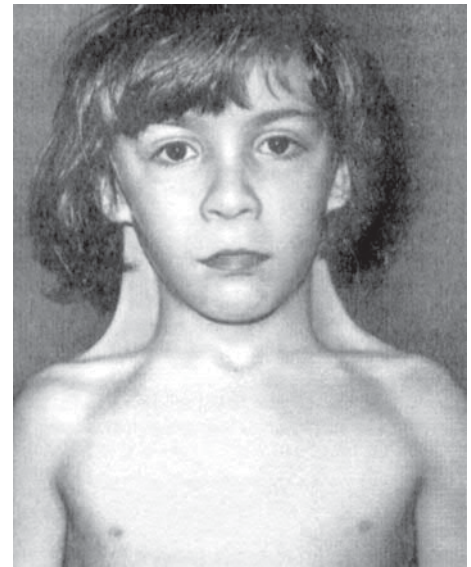


Рис. 5.15. Синдром Шерешевского — Тернера (антимонголоидный разрез глаз, присосшая мочка уха, шейный птеригиум, широкая грудная клетка, соски молочных желез гипопластичны, гипертелоризм сосков)



Рис. 5.16. Синдром трисомии X (отсутствие специфических микроаномалий и пороков развития)

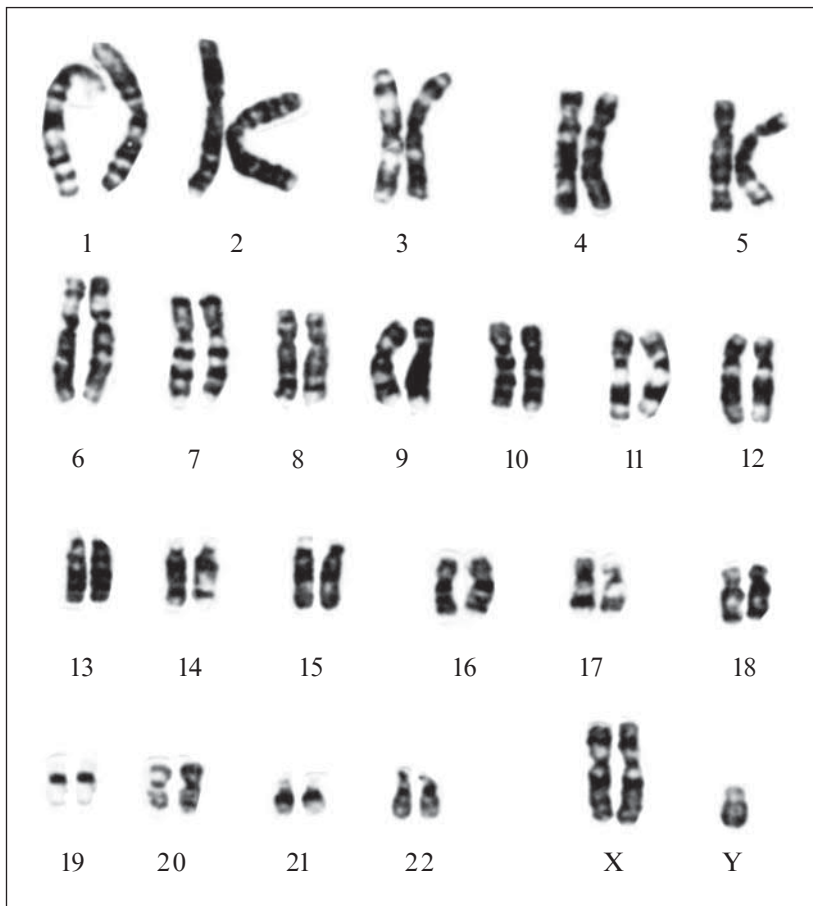


Рис. 5.17. Кариотип мужчины с синдромом Клайнфельтера (XXY)

Синдром обусловлен наличием в кариотипе у мужчины лишних X-хромосом. Чаще встречается трисомия по половым хромосомам (рис. 5.17) — кариотип 47,XXY (полные и мозаичные формы), редко тетрасомия — 48,XXXУ или 48,XXУУ и еще реже пентасомия — 49,XXXXУ.

В клетках больных с кариотипом 47,XXY обнаруживают одну глыбку полового хроматина (тельце Барра), при кариотипе 48,XXXУ — две глыбки и при кариотипе 49,XXXXУ — три.

Тяжесть заболевания коррелирует с числом дополнительных X-хромосом.

При трисомиях может быть легкое течение болезни. До периода полового созревания мальчики могут развиваться нормально, интеллект нормальный или отмечается небольшое отставание в психическом развитии. Синдром чаще проявляется клинически в период полового созревания в виде недоразвития семенников и вторичных мужских половых признаков.

Больные с синдромом Клайнфельтера высокого роста (рис. 5.18) с диспропорционально длинными конечностями, евнухоидным телосложением, оволосением по женскому типу (недостаточность растительности на лице, горизонтальный уровень роста волос на лобке). У 30 % больных наблюдается гинекомастия (развитие молочных желез). Существует риск злокачественной опухоли молочных желез. Наружные половые органы развиты по мужскому типу, крипторхизм встречается редко. Внутренние половые органы ги-

поплазированы. Характерным является микроорхидизм (маленькие размеры яичек). На гистологических препаратах обнаруживается дегенерация герминативного эпителия и гиалиноз семенных канатиков. Больные, как правило, бесплодны (азооспермия, олигоспермия). Интеллектуальное развитие больных либо не изменено, либо олигофрения.

При тетрасомии и пентасомии более выраженная симптоматика, в 100 % случаев олигофрения.

Лечение: заместительная терапия андрогенами с 10–12 лет. Для стимуляции роста волос на лице используют кремы и мази с андрогенами. Гинекомастия иногда требует хирургической коррекции. При бесплодии, обусловленном олигоспермией, могут использоваться методы экстракорпорального оплодотворения с введением одного сперматозоида в яйцеклетку.

Медико-генетическое консультирование. Риск для sibсов менее 1 %. Риск рождения больных детей у пациентов с синдромом Клайнфельтера в случае сохранения фертильности 10 %. Необходима пренатальная диагностика.

Синдром полисомии Y-хромосомы

Этот синдром впервые описали Сандберг и соавторы (1961).

Популяционная частота у новорожденных мальчиков 1:1000 и 1:10 среди мужчин с ростом более 2 м.

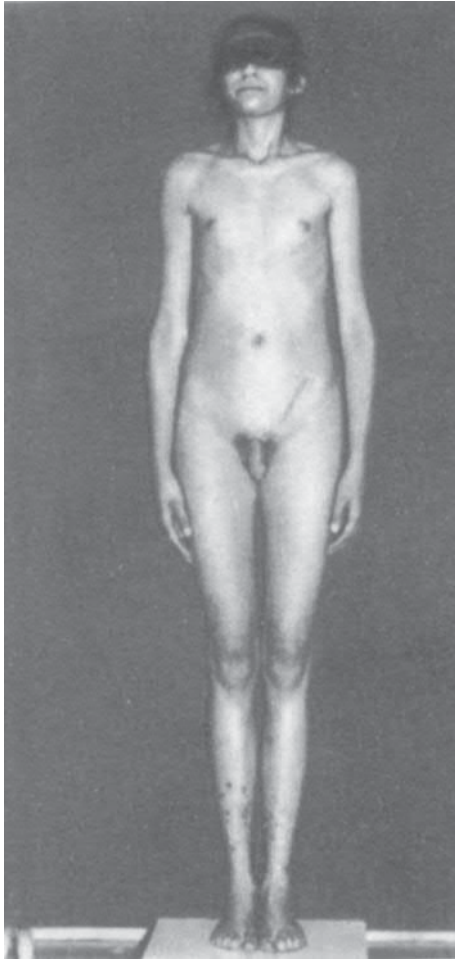


Рис. 5.18. Синдром Клайнфельтера (евнухоидное телосложение, непропорционально длинные конечности, горизонтальный рост волос на лобке, нормальные размеры полового члена, микроорхидизм)

Кариотип больных 47,XXY, реже 48,XXXXY, 49,XXXXYY или мозаицизм (45,X/49, XXXXXX и др.).

Клинические симптомы варьируют от практически нормальных мужчин по физическому и умственному развитию до пациентов с легкой умственной отсталостью, склонностью к агрессивным и даже криминальным поступкам.

Избыточный рост начинается в детском возрасте, у взрослых он составляет в среднем 186 см. Каждая Y-хромосома увеличивает рост примерно на 15 см. Иногда выявляют акромегалоидные черты — увеличение нижней челюсти, кистей, стоп, грубые черты лица, выступающие надбровные дуги (рис. 5.19).

Половая функция у многих больных нормальная, фертильность сохранена (иногда гиперсексуальность). В тяжелых случаях наблюдаются крипторхизм, нарушение сперматогенеза, бесплодие.

У 30–40 % больных легкая умственная отсталость, снижение критики, агрессивность, взрывчатость, извращение влечений. Даже при нор-



Рис. 5.19. Синдром полисомии Y (высокий рост, акромегалоидные черты — увеличение нижней челюсти, кистей, стоп, грубые черты лица, выступающие надбровные дуги, интеллект нормальный, в некоторых случаях может быть легкая умственная отсталость, склонность к агрессивным и даже криминальным поступкам)

мальном интеллекте часты истероидоподобные проявления в сочетании с взрывчатостью, конфликтностью, недостаточной критикой.

Микропризнаки: макроцефалия, высокая переносица, «готическое» небо, нарушение роста зубов, макротия, воронкообразная грудина, вальгусная деформация локтевых и коленных суставов, первых пальцев стоп, радиоульнарный синостоз.

Лечение: симптоматическое.

Медико-генетическое консультирование. Риск для sibсов менее 1 %. У больных в случае сохранения фертильности риск рождения больных детей 10 %. Необходима пренатальная диагностика.

5.7. ПОНЯТИЕ О МИКРОЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ

В эту группу хромосомных болезней входят синдромы, обусловленные делециями или дупликациями очень маленьких участков хромосом. Их соответственно называют микроделеционными и микродупликационными. Основные сведения о микроцитогенетических синдромах суммированы в табл. 5.7.

Для микроцитогенетических синдромов характерно следующее:

1. Синдромы имеют четкую клиническую картину, поскольку микроделеция или микродупликация затрагивают маленький участок хромосомы (часто один ген).

2. В ряде случаев эти синдромы могут быть обусловлены не только хромосомными aberrациями, но и генными мутациями (этого же гена). Так, ретинобластома может быть обусловлена делецией участка длинного плеча 13-й хромосомы (q14) или точечной мутацией этого же гена.

3. Причиной развития некоторых синдромов может быть не только микроделеция, но и однородительская дисомия и нарушения геномного импринтинга (синдромы Ангельмана и Прадера — Вилли).

4. Встречаются редко (в большинстве случаев 1:50 000–1:100 000 у новорожденных).

5. Для диагностики используют молекулярно-цитогенетические методы (FISH-метод). Обычное кариотипирование оказывается неэффективным.

Синдром Ангельмана (синдром «счастливой куклы»)

Этот синдром впервые описал Н. Angelman (1965).

Минимальные диагностические признаки: тяжелая умственная отсталость, грубая задержка речевого развития, судороги, характерная походка, немотивированный смех.

Частота в популяции — 1:50 000.

Синдром обусловлен микроделецией участка длинного плеча 15-й хромосомы (q11-q13) материнского происхождения (рис. 5.20). Синдром может быть также следствием унипарентной дисомии (наследование двух хромосом 15 от отца, т. е. отсутствие материнских генов). В развитии клиники имеет значение геномный импринтинг.

Кариотип при делеционной форме: 46,XX,del 15q или 46,XY,del 15q.

Характерны микробрахицефалия, удлиненное лицо, макростомия. В 100 % случаев отмечается задержка психомоторного развития и глубокая умственная отсталость, отставание речевого развития. Наблюдаются атаксия, необычная походка, напоминающая движения механической куклы, легко провоцируемые или спонтанные приступы смеха (отсюда название — синдром «счастливой куклы»). Больные часто высовывают язык. Продолжительность жизни не изменена.

Синдром Прадера — Вилли

Этот синдром впервые описали А. Prader и Н. Willi (1956).

Минимальные диагностические признаки: мышечная гипотония, гипогонадизм, ожирение,

Таблица 5.7. Микроцитогенетические синдромы

Название синдрома	Вовлеченный участок хромосомы (делеция или дупликация)	Основные симптомы
Микроделеционные синдромы		
Ретинобластома	13q14.1-q14.2	Опухоль сетчатки (одно- или двусторонняя) в детском возрасте
Синдром Ди Джорджи	22q11.2	Судороги (гипокальциемические), аплазия или гипоплазия тимуса, дизморфии лицевого черепа, пороки сердца
Синдром Ангельмана	15q11-q13 в хромосоме от матери	Необычное лицо, атаксия, гипотония, эпилепсия, пароксизмы смеха, микроцефалия, отсутствие речи
Синдром Прадера — Вилли	15q11-q13 в хромосоме от отца	Ожирение туловища и проксимальных отделов конечностей, дизморфии лицевого черепа, гипотония, гипогонадизм, умственная отсталость, маленькие кисти и стопы
Опухоль Вильмса	11p13	Нефробластома
Микродупликационные синдромы		
Синдром Беквита — Видеманна	11p15.5	Грыжа пупочного канатика, макроглоссия, гигантизм, гипогликемия, микроцефалия, врожденные пороки внутренних органов



Рис. 5.20. Синдром Ангельмана (удлиненное лицо, страбизм, макростомия, гримаса улыбки)



Рис. 5.21. Делеция длинного плеча 15-й хромосомы при синдроме Прадера — Вилли (делеция отмечена стрелкой)

умственная отсталость, маленькие кисти и стопы.

Частота в популяции — 1:25 000–1:50 000.

Синдром обусловлен микроделецией участка длинного плеча 15-й хромосомы (q11-q13) отцовского происхождения (рис. 5.21). Синдром может быть также следствием унипарентной дисомии (наследование двух хромосом 15 от матери, т. е. отсутствие отцовских генов). В развитии клиники имеет значение геномный импринтинг.

Кариотип при делеционной форме 46,XX,del 15q или 46,XY,del 15q.

Различают две фазы синдрома (рис. 5.22). У детей раннего возраста (первая фаза) диагностируется синдром вялого ребенка (выраженная мышечная гипотония, гипорефлексия).

Вторая фаза наступает через несколько недель или месяцев. Появляется полифагия, больные постоянно испытывают голод. Развивается ожирение. Наблюдается гипогонадизм (гипоплазия полового члена и мошонки, крипторхизм у мальчиков, у девочек — гипоплазия половых губ, в 50 % случаев гипоплазия матки).

У больных микроцефалия, маленькие кисти и стопы (акромикрия).

Характерна умственная отсталость.

5.8. ДИАГНОСТИКА ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Для подтверждения (или установления) диагноза хромосомной болезни используют цитогенетические методы. К ним относятся:

1. Метод кариотипирования.
2. Метод определения полового хроматина.
3. Молекулярно-цитогенетические методы.

Метод кариотипирования — основной метод в диагностике всех хромосомных болезней, позволяющий изучить весь кариотип в целом.

Для диагностики синдромов, связанных с изменением числа и структуры половых хромосом, может также использоваться метод определения полового хроматина (телец Барра). Количество X-хромосом определяют по формуле:

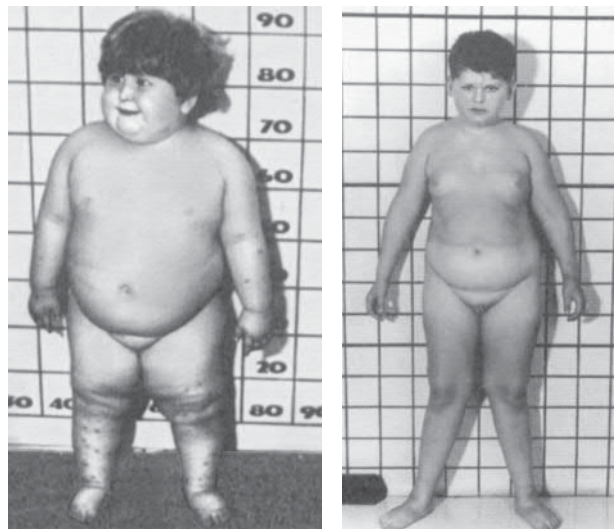


Рис. 5.22. Синдром Прадера — Вилли (мышечная гипотония, ожирение, маленькие кисти и стопы)

$$X = N + 1,$$

где X — число X-хромосом; N — количество телец Барра.

Таким образом, количество X-хромосом всегда на единицу больше количества телец Барра. Для диагностики синдрома полисомии Y может использоваться метод определения Y-полового хроматина.

Микроделеции и микродупликации, как правило, не выявляются при кариотипировании даже при дифференциальном окрашивании хромосом. В этих случаях используют молекулярно-цитогенетические методы (например FISH-метод).

Показания для цитогенетической диагностики:

1. Дети с фенотипом, характерным для определенного хромосомного заболевания.
2. Дети с множественными врожденными пороками развития или с признаками дизморфий, этиология которых не определена клинически.
3. Существенная задержка умственного и физического развития у ребенка.
4. Дети с клиническими признаками гермафродитизма.
5. Многократные (более 2) спонтанные аборты, мертворождения или рождения детей с врожденными пороками развития в анамнезе.
6. Бесплодные супружеские пары.
7. Лейкозы (для дифференциальной диагностики, оценки эффективности лечения и прогноза лечения).
8. Оценка мутагенных воздействий (радиационных, химических).

5.9. ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Патология, сопровождающаяся дисбалансом хромосомного материала, вызывает различные нарушения развития у носителей и может быть связана не только с множественными врожденными пороками развития, но и с умственной и физической отсталостью, нарушениями полового развития, бесплодием и невынашиванием беременности. Лечение большинства таких пациентов малоэффективно, а прогноз неблагоприятен. Поэтому в современных условиях интенсивно развиваются методы пренатальной диагностики хромосомных болезней. Пренатальная диагностика — это диагностика наследственных заболеваний и врожденных пороков развития в период беременности. В случае выявления хромосомной патологии у плода беременность рекомендуют прервать.

МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Они классифицируются таким образом:

а) неинвазивные (УЗИ, определение в сыворотке крови беременной веществ, получивших название сывороточных маркеров матери: β -фракции хорионического гонадотропина (β ХГТ), белка РАРР-А, альфа-фетопротеина (АФП), общего хорионического гонадотропина (ХГТ), несвязанного эстриола);

б) инвазивные (биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез, плацентоцентез с последующей цитогенетической диагностикой).

Подавляющее большинство хромосомных синдромов относится к новым спорадическим мутациям. Риск рождения детей с хромосомными трисомиями значительно повышается с возрастом матери. Во многих странах женщины старше 35 лет направляются на инвазивную пренатальную диагностику без предварительных неинвазивных обследований. Однако в популяции доля беременных старше 35 лет не превышает 9 %. Возраст как изолированный показатель к пренатальной диагностике позволяет диагностировать не более 2 % хромосомных и геномных мутаций, влияющих на прогноз жизни. В целом в популяции основная масса детей с хромосомными болезнями и синдромами рождаются у молодых матерей. В связи с этим большое значение имеет скрининг хромосомной патологии в период беременности с помощью неинвазивных методов.

Наиболее эффективен комбинированный пренатальный скрининг хромосомных заболеваний (сочетание ультразвукового скрининга с определением сывороточных маркеров матери), который проводится в два этапа.

Первый этап — скрининг в I триместре беременности

В 10–14 нед проводится УЗИ-скрининг, определяют белок РАРР-А (протеин, ассоциированный с беременностью — pregnancy-associated plasma protein A), β -фракцию хорионического гонадотропина (β ХГТ). Высокоспецифичным УЗИ-маркером патологии плода в I триместре является измерение ширины воротникового пространства плода. Если значение этого показателя у плода более 2,5 мм, — это симптом хромосомных трисомий, моносомии X и полиплоидии, что служит показанием к инвазивной диагностике. Оно наблюдается только у 5 % плодов с нормальным кариотипом. Второй УЗИ-маркер I триместра — косточка носа у плода, отсутствие которой указывает на высокий риск хромосомной патологии. О хромосомной патологии в этот период свидетельствует также изменение концентрации сывороточных маркеров. Так, для синдрома Дауна характерно снижение концентрации белка РАРР-А и повышение β ХГТ. При синдроме Эдвардса наблюдается снижение как РАРР-А, так и β ХГТ.

Второй этап — скрининг во II триместре

В сроке 15–20 нед проводится УЗИ-скрининг

и определяются два сывороточных маркера — АФП и ХГТ. В некоторых странах проводится тройной биохимический тест — определение АФП, ХГТ и несвязанного эстриола.

Содержание АФП в сыворотке беременных в сроках 15–20 нед гестации в норме соответствует 0,5–2,5 МОМ, ХГТ — до 2,0 МОМ. Снижение АФП ниже 0,5 МОМ в сочетании с повышением ХГТ выше 2,0 МОМ характерно для беременности при синдроме Дауна у плода. Изменение сывороточных маркеров при некоторых хромосомных болезнях у плода приведено в табл. 5.8.

Сочетанное использование УЗИ и сывороточных маркеров, компьютерная обработка полученных результатов с учетом возраста, массы тела беременной, срока беременности с последующим расчетом индивидуального генетического риска позволяют выявить в I триместре беременности до 87 % плодов с хромосомной патологией, а во II триместре — 60–70 %. Однако эти методы дают небольшой процент ложноположительных результатов. Поэтому при обнаружении при скрининговых исследованиях симптомов хромосомной патологии следует провести инвазивную пренатальную диагностику и уточнить кариотип плода.

Основной метод целенаправленной инвазивной пренатальной диагностики в I триместре беременности — биопсия ворсинок хориона с последующим определением кариотипа плода. Во II триместре беременности с этой целью проводят амниоцентез, плацентоцентез, кордоцентез.

ПОКАЗАНИЯ К ИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ:

- 1) возраст матери 35 лет и старше (неинвазивный скрининг в I триместре позволяет существенно снизить количество обследований в этой возрастной группе);
- 2) наличие хромосомных и геномных мутаций у родителей;
- 3) симптомы хромосомной патологии, выявленные в ходе просеивающей пренатальной диагностики;
- 4) предыдущий ребенок с хромосомным синдромом.

5.10. ПРИНЦИПЫ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Процесс образования хромосомных и геномных мутаций в большинстве случаев идет спонтанно. В основном дети с хромосомными болезнями в популяции рождаются у здоровых родителей в результате новой мутации. Поэтому каждая семья имеет риск рождения детей с хромосомной патологией, этот риск равен общепопуляционному. Однако существует генетическая предрасположенность к хромосомным болезням. Об этом свидетельствует тот факт, что частота хромосомной патологии выше у матерей, имеющих в анамнезе детей (плоды) с хромосомными аномалиями или пороками развития, а также у женщин с привычным невынашиванием в ранних сроках беременности. Риск хромосомной патологии плода наиболее высок у родителей — носителей сбалансированных хромосомных мутаций и родителей-мозаиков.

В большинстве случаев при расчете генетического риска учитывают кариотип родителей, возраст матери, наличие детей с хромосомной патологией в анамнезе. Можно рассмотреть следующие случаи.

РАСЧЕТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ЧИСЛА И СТРУКТУРЫ АУТОСОМ

1. *У родителей нормальный кариотип.* В этом случае риск для sibсов пробанда оценивается по эмпирическим данным. Эмпирический риск определяется по фактическим данным, полученным на основании анализа семей, имеющих детей с хромосомными болезнями, с помощью генеалогического, близнецового методов и популяционных исследований.

Например, риск рождения второго ребенка с синдромом Дауна у женщины до 35 лет 1 %, старше — удвоенный популяционный риск для данной возрастной группы. Повторный риск при синдроме Патау и Эдвардса — менее 1 %.

До 30-летнего возраста частота нерасхожденного хромосом практически не возрастает, но в дальнейшем увеличивается существенно, особенно после 35 лет. В целом можно считать, что 1 % всех детей, рожденных от матерей в возрасте 38–

Таблица 5.8. Изменение сывороточных маркеров (тройной тест) при некоторых хромосомных синдромах у плода

Хромосомные синдромы	Альфа-фетопротеин	Несвязанный эстриол	Хорионический гонадотропин
Синдром Дауна	Снижен	Снижен	Повышен
Синдром Эдвардса	Снижен	Снижен	Снижен
Синдром Шерешевского — Тернера	Повышен	Снижен	Повышен

Таблица 5.9. Суммарный популяционный риск рождения детей с трисомиями (синдромы Дауна, Патау, Эдвардса) в зависимости от возраста матери

Возраст матери, годы	Риск, %
меньше 19	0,08
20–24	0,06
25–29	0,1
30–34	0,2
35–39	0,54
40–44	1,6
старше 45	4,2

40 лет, имеют трисомию 21, а 3,7 % — хромосомную аномалию другого типа (табл. 5.9).

2. *Прогноз при обнаружении мозаицизма у одного из родителей.* При обнаружении мозаицизма у кого-либо из родителей пробанда риск для sibсов определяется по формуле:

$$\frac{X \cdot K}{2 - X},$$

где X — доля аномального клеточного клона; K — коэффициент элиминации несбалансированных зигот в эмбриогенезе (при синдроме Дауна K = 0,5).

3. *Прогноз при семейных формах структурных аномалий хромосом* зависит от типа хромосомной aberrации. Для расчетов используют специальные таблицы эмпирического риска.

В отличие от простой трисомии, частота транслокационных форм хромосомных синдромов не зависит от возраста матери и встречается относительно чаще у молодых родителей. Например, у 8 % всех детей с синдромом Дауна, рожденных женщинами до 30 лет, отмечается транслокация; при этом в 2–3 % случаев транслокация зафиксирована также у одного из родителей. У детей, рожденных женщинами более старшего возраста, транслокационный вариант болезни Дауна встречается лишь в 0,4 % случаев (за счет увеличения доли простых трисомий). При семейных формах структурных аномалий хромосом можно теоретически определить процентное соотношение различных типов образующихся гамет и зигот. Однако для оценки риска эти расчеты практически мало пригодны, и в действительности пораженной оказывается значительно меньшая часть потомства, чем теоретически ожидаемая. Это объясняется селекцией несбалансированных зигот в эмбриогенезе. Поэтому и при семейных формах структурных аномалий хромосом риск оценивается по эмпирическим данным.

Как правило, риск выше при наличии перестройки у матери, чем у отца. Для распространенных транслокаций эмпирический риск равен приблизительно 10 %, когда носителем является

Таблица 5.10. Риск рождения больного ребенка у носителей робертсоновских транслокаций

Тип робертсоновской транслокации	Генетический риск, %	
	Носитель — женщина	Носитель — мужчина
Транслокация между 21-й и 22-й хромосомами (21q22q)	7	2
Транслокация между 22-й хромосомой и любой хромосомой из группы D 13, 14, 15 пары (21qDq)	10	2,4
Транслокация между двумя гомологичными хромосомами 21 (21q21q)	100	100

мать, и около 2 %, когда носителем является отец.

В крайне редких случаях транслокаций типа центрического слияния между двумя гомологичными хромосомами (например, робертсоновская транслокация 21-й хромосомы на гомологичную) все гаметы будут иметь либо избыток, либо нехватку хромосомного материала. Поэтому теоретический и фактический риск для потомства носителя подобной транслокации равен 100 %. Схема наследования синдрома Дауна в этом случае дана в разд. 2.3.1. Пример расчета генетического риска при семейной транслокационной форме синдрома Дауна представлен в табл. 5.10.

Структурные сбалансированные aberrации хромосом супругов могут быть причиной повторных спонтанных аборт. В этом случае риск невынашивания беременности также зависит от пола носителя хромосомной aberrации и характера перестройки.

РАСЧЕТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА ПРИ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЯХ, СВЯЗАННЫХ С ИЗМЕНЕНИЕМ ЧИСЛА ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

Если родители имеют нормальный кариотип, то риск для sibсов, как правило, менее 1 % (не превышает популяционный). Повторный теоретический риск для потомства женщин с кариотипом XXX и мужчин с кариотипом XXУ или XYУ составляет 50 % (лишняя хромосома попадает в 50 % гамет). Однако большая часть анеуплоидных эмбрионов abortируется, поэтому фактический риск составляет около 10 %.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ 5

1. Какое значение имеют хромосомные и геномные мутации в онтогенезе?
2. Что такое хромосомные болезни? Какова их частота в популяции?

3. Как классифицируются хромосомные болезни?

4. Каков патогенез хромосомных болезней?

5. Укажите общие симптомы хромосомных болезней, обусловленных изменением числа и структуры аутосом.

6. Каковы особенности клинической картины хромосомных болезней, обусловленных изменением числа и структуры половых хромосом?

7. Какие кариотипы могут иметь полиплоиды? Клиника полиплоидии, медико-генетическое консультирование семьи.

8. Охарактеризуйте синдром Дауна по следующей схеме: кариотип, популяционная частота, связь с возрастом матери, клиническая характеристика синдрома в разные возрастные периоды, расчет генетического риска.

9. Дайте клинико-цитогенетическую характеристику хромосомных болезней, связанных с изменением числа и структуры аутосом: синдромы Патау, Эдвардса, «крика кошки».

10. Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов Шерешевского — Тернера, полисомии X, полисомии Y, синдрома Клайнфельтера.

11. Что такое микроцитогенетические синдромы? В чем особенности клинической картины и диагностики микроцитогенетических синдромов?

12. Какова этиология синдромов Ангельмана и Прадера — Вилли? Каково значение геномного импринтинга в развитии этих заболеваний?

13. Назовите основные симптомы синдромов Ангельмана и Прадера — Вилли.

14. Какие методы используются для диагностики хромосомных болезней? Каковы показания к цитогенетической диагностике?

15. Принципы медико-генетического консультирования.

Контрольно-обучающие вопросы

Задание 1

Выберите один наиболее правильный ответ

1. Робертсоновская транслокация может быть причиной:

- A. Синдрома Дауна
- B. Синдрома Шерешевского — Тернера
- C. Синдрома «кошачьего крика»
- D. Синдрома Марфана
- E. Синдрома Прадера — Вилли

2. К микроцитогенетическим синдромам относится синдром:

- A. Дауна
- B. Патау
- C. Шерешевского — Тернера
- D. Клайнфельтера
- E. Прадера — Вилли

3. У мальчика 4 лет с умственной отсталостью диагностирован синдром Дауна. Укажите правильную формулу кариотипа больного:

- A. 46,XY,del 5p
- B. 47,XY,+13

C. 47,XY,+18

D. 47,XY,+21

E. 45,X

4. В цитогенетической лаборатории исследуют кариотип девочки с симптомами синдрома Шерешевского — Тернера. Какой кариотип подтвердит диагноз?

A. 47,XXY

B. 47,XY,+13

C. 47,XX,+18

D. 46,XY,del 5p

E. 45,X

5. У мальчика с умственной отсталостью и недоразвитием вторичных половых признаков диагностирован синдром Клайнфельтера. Укажите правильную формулу кариотипа при этом синдроме:

A. 45,X

B. 47,XXX

C. 47,XXY

D. 47,XXY

E. 47,XY,+18

6. Для какого кариотипа характерно сочетание микроцефалии, лунообразного лица, антимонголоидного разреза глаз, эпиканта, специфического плача?

A. 46,XXY

B. 47,XY,+18

C. 47,XY,+13

D. 46,XX,del 5p

E. 46,XY,del 4p

7. У мальчика 15 лет высокий рост, евнухоидное телосложение, гинекомастия, яички уменьшены в размере, в буккальном соскобе обнаружена одна глыбка полового хроматина. Ваш диагноз:

A. Синдром Дауна

B. Синдром Патау

C. Синдром Марфана

D. Синдром Клайнфельтера

E. Синдром полисомии Y

8. У новорожденной девочки микроцефалия с дефектами кожи черепа (врожденная аплазия кожи), расщелина губы и твердого неба, пороки ЦНС, полидактилия. Такой симптомокомплекс характерен для синдрома:

A. Дауна

B. «Кошачьего крика»

C. Патау

D. Эдвардса

E. Шерешевского — Тернера

9. У новорожденной девочки лимфатические отеки кистей и стоп, короткая шея с кожными складками, антимоноголоидный разрез глаз, эпикант. Ваш диагноз:

A. Синдром Дауна

B. Синдром Патау

C. Синдром Эдвардса

D. Синдром «кошачьего крика»

E. Синдром Шерешевского — Тернера

10. В медико-генетический центр направляется девочка 14 лет с ростом 139 см, массой тела 40 кг, антимонголоидным разрезом глаз, эпикантом, крыловидными складками на шее, щитовидной грудной клеткой, гипертелоризмом сосков, вальгусной деформацией локтевых суставов, множественными невусами на коже, отсутствием вторичных половых признаков, инфантильным телосложением, пороком левой почки; учится на «4» и «5». Ваш предварительный диагноз:

- А. Синдром полисомии X-хромосомы
- В. Синдром Ангельмана
- С. Синдром Прадера — Вилли
- Д. Синдром «кошачьего крика»
- Е. Синдром Шерешевского — Тернера

11. В 70-е годы в Западной Европе, США и Канаде проводились популяционные исследования, целью которых было определение частоты хромосомных болезней, обусловленных изменением числа и структуры половых хромосом. Установили, что при одном из синдромов может быть нормальное физическое и психическое развитие, т. е. синдром был случайной цитогенетической находкой у практически здоровых людей. О каком синдроме идет речь?

- А. Клайнфельтера
- В. Трисомии X («суперженщина»)
- С. Полисомии Y («супермужчина»)
- Д. Шерешевского — Тернера

12. При наследовании микроделеции длинного плеча 15-й хромосомы от матери развивается синдром Ангельмана, а от отца — другой синдром (Прадера — Вилли). Это объясняется:

- А. Неполной пенетрантностью генов
- В. Варьирующей экспрессивностью
- С. Геномным импринтингом
- Д. Комплементарным действием генов
- Е. Явлением плейотропии

13. Для хромосомных болезней наиболее характерно следующее:

- А. Задержка психомоторного развития у детей раннего возраста, умственная отсталость у старших
- В. Нарушение физического развития, изменение цвета и запаха мочи
- С. Системность поражений
- Д. Нарушение умственного развития, множественные пороки развития и микроаномалии
- Е. Катаракта, гепатоспленомегалия, отставание в развитии

14. У новорожденного мальчика гипоплазия, долихоцефальная форма черепа, микрогения, низко расположенные и деформированные ушные раковины, стопа-качалка, пороки сердца, ЦНС. Ваш предварительный диагноз:

- А. Синдром Дауна
- В. Синдром Патау
- С. Синдром Марфана
- Д. Синдром Клайнфельтера
- Е. Синдром Эдвардса

15. У новорожденного брахицефалия, микроцефалия, монголоидный разрез глаз, макрогlossия, уплощенное лицо. Для какого хромосомного синдрома наиболее характерен этот симптомокомплекс?

- А. Синдром Эдвардса
- В. Синдром Патау
- С. Синдром Дауна
- Д. Синдром Шерешевского — Тернера
- Е. Синдром «кошачьего крика»

16. Хромосомные болезни у новорожденных могут быть результатом всех изменений количества и структуры хромосом, за исключением:

- А. Нулосомии
- В. Трисомии
- С. Инверсии
- Д. Моносомии
- Е. Дупликации

17. Назовите частоту хромосомных болезней у новорожденных:

- А. 1 на 700
- В. 5 на 1000
- С. 0,1 %
- Д. 1 %
- Е. 5 %

18. В каком возрасте у женщины резко возрастает вероятность рождения детей с хромосомными болезнями?

- А. 20–25 лет
- В. 25–30 лет
- С. 30–35 лет
- Д. 35 и больше
- Е. От возраста не зависит

19. У мальчика 9 лет ожирение, мышечная гипотония, акромикрия (маленькие кисти и стопы), гипогонадизм, умственная отсталость, микроделеция длинного плеча 15-й хромосомы. Ваш диагноз:

- А. Синдром «кошачьего крика»
- В. Синдром Ангельмана
- С. Синдром Прадера — Вилли
- Д. Синдром Патау
- Е. Синдром Марфана

20. Сочетание пренатальной гипоплазии, микроцефалии, микрофтальмии, срединной расщелины губы и неба и полидактилии характерно для:

- А. Синдрома Дауна
- В. Синдрома «кошачьего крика»
- С. Синдрома Патау
- Д. Синдрома Шерешевского — Тернера
- Е. Синдрома Эдвардса

21. Укажите показания для проведения цитогенетической диагностики:

- А. Умственная отсталость, микроаномалии развития и пороки развития
- В. Гепатоспленомегалия, катаракта, умственная отсталость

С. Непереносимость некоторых пищевых продуктов, гемолитические кризы

Д. Неврологические проявления (судороги, снижение или повышение мышечного тонуса, спастические парезы)

Е. Необычный запах мочи

22. Клиническая манифестация в пубертатном возрасте характерна для:

А. Синдрома Дауна

В. Синдрома Клайнфельтера

С. Синдрома Шерешевского — Тернера

Д. Синдрома «кошачьего крика»

Е. Синдрома Прадера — Вилли

23. У больного с классическими симптомами синдрома Дауна при кариотипировании обнаружено 46 хромосом. Наиболее вероятное объяснение этого явления:

А. Симптомы болезни — результат фенкопии

В. Робертсоновская транслокация

С. Геномный импринтинг

Д. Мозаицизм с минимальным количеством клона пораженных клеток

Е. У больного генокопия синдрома

Задание 2

Проанализируйте такие клинические ситуации

1. У 26-летней женщины родился мальчик с массой тела 2600 г, микроцефалией, лунообразным лицом, гипертелоризмом, эпикантом, высоким небом, низко расположенными ушными раковинами. Крик ребенка напоминает мяуканье котенка. Ваш предварительный диагноз? Какие лабораторные методы подтвердят диагноз?

2. У 4-месячной девочки круглая голова с уплощенным затылком, монголоидный разрез глаз, широкая переносица, эпикант, низко расположенные маленькие ушные раковины, макрогоссия. Кисти широкие и короткие с поперечной складкой на ладони, клинодактилия мизинцев. Выраженная мышечная гипотония, поза «лягушки». Ваш предварительный диагноз? План обследования?

3. Мужчина 30 лет, с отложением жира на бедрах по женскому типу, гинекомастией, отсутствием волос на лице. Половой член нормальных размеров, яички уменьшены в размерах, мягкие, безболезненные, олигоспермия. Ваш предварительный диагноз? План обследования?

4. Пробанд — женщина 28 лет, которая обратилась в медико-генетическую консультацию по поводу болезни у дочери 2 мес. Ребенок от четвертой беременности. Первая и вторая беременности завершились спонтанными абортами в первом триместре беременности, третья — рождением девочки, которая умерла в возрасте двух дней от множественных врожденных пороков развития. Муж пробанда здоров, 32 лет. У пробанда есть здоровые брат и сестра. Отец и мать пробанда здоровы, но у сестры матери был ребенок с умственной отсталостью. Умер в возрасте 15 лет. Брат мужа пробанда, его мать и отец здоровы. Брат женат, имеет здоровых сына и дочь. Фенотипически у дочери пробанда диагностирован синдром Дауна.

Постройте родословную. Какой генетический метод позволит подтвердить диагноз у дочери пробанда? О каком цитогенетическом варианте синдрома Дауна может идти речь в данной семье? Кто из членов семьи нуждается в медико-генетическом консультировании?

6.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОНОГЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Моногенные болезни — это болезни, обусловленные мутацией одного гена. Общим для них является наследование согласно законам Менделя. Сейчас известно более 4000 моногенных наследственных заболеваний, а общее число менделирующих признаков у человека превышает 16 тыс. (ОМIM).

Моногенные заболевания возникают в результате генных мутаций. Мутации, приводящие к наследственным заболеваниям, называются патологическими. У человека около 30 тыс. генов, но моногенных наследственных болезней значительно меньше. Это обусловлено тем, что изменения первичной структуры более 50 % белков приводят к гибели клеток и не могут реализоваться в наследственную болезнь. Такие белки называются мономорфными, они обеспечивают основные функции клетки.

Мутации других генов совместимы с жизнью, но приводят к моногенным заболеваниям. Изменения могут затрагивать структурные, транспортные, эмбриональные белки, ферменты, факторы транскрипции, регуляторные белки и др. От того, синтез какого белка и каким образом изменяется, зависит фенотипический эффект мутации и клинические проявления моногенного заболевания. Мутации некоторых генов летальны для гамет или эмбрионов. Летальный эффект мутаций этих генов часто наблюдается до имплантации, что проявляется в виде несостоявшегося зачатия у фертильных женщин при нормальной половой жизни. Летальные гены могут быть причиной спонтанных аборт, мертворождений, но количественный вклад генных мутаций в антенатальную и перинатальную гибель в настоящее время недостаточно изучен. Если развитие эмбриона с патологической генной мутацией не остановилось на ранних стадиях, то патологический ген может проявиться тремя способами:

— врожденными пороками (в основном, гены, отвечающие за эмбриональное развитие, факторы транскрипции);

— нарушением обмена веществ (гены, кодирующие ферменты, рецепторы, транспортные белки и др.);

— смешанными эффектами.

Мутации могут быть доминантными и рецессивными. Понятие доминантности и рецессивности подразумевает достаточность или недостаточность оставшегося нормального аллеля для обеспечения функции.

Как правило, рецессивными являются заболевания, связанные с мутациями генов, кодирующих ферменты. Мутации снижают активность ферментов. У гетерозигот нормальный аллель обеспечивает 50 % ферментативной активности. Этого достаточно для нормальной функции организма (гаплодостаточная мутация). Поэтому люди, у которых один мутантный аллель гена, остаются здоровыми, хотя и имеют сниженную активность фермента (определяемую биохимически). Нормальный аллель гена считается в этом случае доминантным, а мутантный — рецессивным.

Однако из общего правила всегда есть исключения. Рецессивными могут быть также заболевания, обусловленные нарушением функции неферментативных белков: так, муковисцидоз обусловлен нарушением функции белка хлорного канала; при β -талассемии нарушается синтез β -цепей глобина и сборка гемоглобина взрослых.

Доминантными чаще являются мутации структурных генов, кодирующих полипептиды белков с четвертичной структурой. Нормальный ген обеспечивает 50 % выработки нормального полипептида. Но когда образуется четвертичная структура, то в белок включаются нормальные и мутантные полипептиды. В целом функция белка нарушается. Таким образом, нормальный аллель не может обеспечить нормальный фенотип (гаплонедостаточный тип). Например, большинство заболеваний, связанных с мутациями генов коллагена, наследуются как доминантные признаки.

Доминантные мутации проявляются сразу, а рецессивные могут длительно сохраняться в популяции в гетерозиготном состоянии и проявиться в потомстве двух гетерозиготных родителей.

Мутации могут затрагивать гены аутосом и половых хромосом. Мутации могут быть генеративными (возникают в половых клетках) и соматическими. Генеративные мутации приводят к полной форме моногенного заболевания, при которой каждая клетка организма несет мутантный аллель. Соматические мутации вызывают развитие мозаичной формы наследственной болезни. Соматический мозаицизм описан при более 30 моногенных заболеваниях.

6.2. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ МОНОГЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Впервые явление генетической гетерогенности наследственных болезней начал анализировать в 20–30 гг. XX ст. выдающийся генетик и невропатолог С. Н. Давиденков. Понятие генетической гетерогенности имеет широкое содержание (рис. 6.1).

1. **Локусная гетерогенность.** В некоторых случаях одно и то же заболевание у разных больных обусловлено мутациями разных генов. Такое явление называется локусной гетерогенностью, т. е. болезнь обусловлена мутациями в разных локусах (разных генах) на хромосомах. Например, фенилкетонурия (ФКУ) может быть обусловлена мутацией гена фенилаланин-4-гидроксилазы и генов ферментов синтеза тетрагидробиоптерина, участвующего в гидроксировании фенилаланина в качестве кофактора. Второй пример — описано 14 основных форм мукополисахаридоза,

обусловленных мутациями разных генов. Локусной гетерогенностью характеризуются нейросенсорная глухота и альбинизм.

2. **Аллельная гетерогенность,** при которой определенное наследственное заболевание может быть вызвано различными мутациями одного и того же гена. Например, в гене муковисцидоза описано более 1000 мутаций, из них около 300 дают патологический эффект. В гене рецепторов к липопротеинам низкой плотности (семейной гиперхолестеринемии) описано более 700 мутаций. Разные мутации по-разному меняют строение белка. Одни мутации приводят лишь к снижению функциональной активности белка различной степени, другие — к его полной инактивации или прекращению синтеза. В результате тяжесть заболевания, время манифестации, характер симптоматики могут варьировать в широких пределах у разных больных.

Яркий пример аллельной гетерогенности — болезни генных экспансий (синдром фрагильной X-хромосомы, хорея Гентингтона и др.). При этих болезнях клиническая картина зависит от числа тринуклеотидных повторов в гене. Например, у всех больных с хореей Гентингтона имеет место экспансия тринуклеотидных повторов ЦАГ в гене, ответственном за это заболевание. Количество повторов колеблется у разных больных от 37 до 120. При большом числе триплетов развивается ранний акинетико-ригидный вариант Вестфалия, при числе триплетов 45–55 имеет место классический вариант болезни, а при числе триплетов 37–40 может наблюдаться позднее начало болезни с минимальным нарушением психики.

Таким образом, аллельная гетерогенность — одна из основных причин выраженного клинического полиморфизма моногенных заболеваний.

Один и тот же человек может быть носителем двух разных мутаций одного и того же гена (в одной хромосоме одна мутация, в другой — другая). Такие люди называются компаундами (от



Рис. 6.1. Генетическая гетерогенность наследственных заболеваний

англ. *compound* — составной). Следует подчеркнуть, что такие больные являются гомозиготными носителями мутантного гена в том смысле, что обе копии соответствующего гена повреждены, но имеют две разные мутации. Клиника заболевания у компаундов может отличаться от выраженности заболевания у «истинных» гомозигот по одной и той же мутации.

О локусной и аллельной гетерогенности всегда следует помнить при молекулярной диагностике моногенных заболеваний. Методы идентификации разных мутаций могут отличаться.

3. Аллельные серии. Еще более сложной является ситуация, когда различные мутации в одном и том же гене приводят к развитию совершенно разных с клинической точки зрения заболеваний. Например, две формы мышечной дистрофии — тяжелая форма Дюшенна и легкая Беккера — вызваны мутацией одного и того же гена, который кодирует белок дистрофин скелетных мышц. Мышечная дистрофия Дюшенна развивается при полной блокаде синтеза дистрофина, а Беккера — при частичной блокаде. Разные мутации гена рецептора фактора роста фибробластов *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor*) приводят к развитию трех разных заболеваний — ахондроплазии, гипохондроплазии и танатофорной карликовости.

Более 10 мутаций в гене муковисцидоза не приводят к развитию клинической картины муковисцидоза, но способствуют развитию диссеминированных бронхоэктазов неизвестной природы, цирроза печени.

Такие мутации одного гена, приводящие к развитию разных заболеваний, называются аллельными сериями.

6.3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ МОНОГЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

1. Многообразие проявлений выражается в том, что патологический процесс затрагивает многие органы или системы органов. Многие гены могут обладать плеiotропным действием (способностью влиять на развитие нескольких признаков). Это связано с особенностями генного контроля процессов морфогенеза или обмена веществ. Гены, контролирующие эмбриональное развитие, внутриклеточный обмен веществ экспрессируются во многих тканях и органах, с чем и связано их множественное действие. Так, мутация гена одного из факторов транскрипции («цинковые пальцы») приводит к синдрому Паллистера — Халла, характеризующегося полидактилией, гипоталамической гамартомой и перфорированным анусом. Мутации другого фактора транскрипции из этого же семейства («цинковые пальцы») приводят к голопрозэнцефалии (неразделение переднего мозга на полушария, расщелина губы и неба, гипотелоризм и экзофтальм).

Плеiotропный эффект характерен также для генов, кодирующих структуры соединительной ткани. Множественное действие обусловлено тем, что соединительная ткань входит в состав многих органов. Многообразие проявлений также объясняется поражением клеточных или межклеточных структур многих органов. Например, при синдроме Марфана нарушается синтез белка фибриллина — компонента межклеточного вещества соединительной ткани. При этом заболевании поражаются скелет, сердечно-сосудистая система, глаза и другие органы.

2. Варьирующий возраст начала болезни. Период проявления патологической мутации может быть любым — от ранних стадий эмбрионального развития до старческого возраста (наследственная форма болезни Альцгеймера). Около 25 % моногенных заболеваний формируются внутриутробно и диагностируются у новорожденных. К этой группе относятся моногенные пороки развития (полидактилия, эктодактилия, микроцефалия и др.). Еще 45 % проявляются в возрасте до 3 лет. Это, прежде всего, врожденные нарушения метаболизма. Так, фенилкетонурия проявляется в возрасте 3–6 мес. К концу пубертатного периода проявляются еще 20 % моногенных болезней, что в сумме составляет 90 %. Мукополисахаридоз, например, возникает у детей во втором полугодии жизни или у дошкольников (в зависимости от формы). Оставшиеся 10 % моногенных болезней впервые манифестируются в возрасте старше 20 лет. К этой группе относятся многие наследственные заболевания нервной системы.

Варьирующий возраст начала моногенных заболеваний объясняется несколькими причинами. Во-первых, каждый ген начинает функционировать в строго определенный период онтогенеза и в строго определенных клетках. Патологические гены проявляют себя в те же сроки, что и нормальные. Во-вторых, для фенотипического проявления болезни часто необходимо накопление порогового количества патологического продукта гена, что требует определенного времени.

Может варьировать также возраст начала клинической манифестации одного и того же заболевания у разных людей. Например, хорей Гентингтона (аутосомно-доминантное заболевание) впервые может проявиться в возрасте от 6 до 60 лет (средний возраст начала — 38 лет). Муковисцидоз может развиваться внутриутробно и проявиться у новорожденного мекониевыми илеусом, у более старших детей — поражением легких и/или нарушением функции поджелудочной железы, а может впервые проявиться у взрослых мужчин бесплодием. Это объясняется генетической гетерогенностью, а также влиянием геномодификаторов.

На время проявления и тяжесть болезни влияют условия среды в онтогенезе, особенно во внутриутробном периоде. Так, если у плода фенилкетонурия, то содержание фенилаланина в диете беременной женщины влияет на тяжесть течения болезни у ребенка в постнатальном периоде.

3. **Прогрессиентность клинической картины, а также затяжной хронический характер течения болезни с рецидивами.** Под прогрессиентностью понимают усиление тяжести заболевания с возрастом. Причины прогрессиентности течения — непрерывность функционирования генов, накопление продуктов обмена, присоединение вторичных процессов (воспаление, нарушение нервной регуляции и т. д.). Прогрессиентное хроническое течение очень характерно для болезней нарушения обмена веществ. Например, одна из форм мукополисахаридоза — синдром Гурлера — проявляется к концу первого года жизни. Вначале возникает тугоподвижность суставов. На втором году развиваются тораколюмбальный кифоз, скафоцефалия и другие деформации скелета, замедляется рост, появляются признаки поражения сердца (шум, кардиомегалия). Психомоторное развитие до 2 лет нормальное, затем наблюдается отставание в развитии, а для поздних стадий характерна глубокая идиотия. Больные погибают в возрасте до 10 лет от бронхолегочной инфекции и сердечной недостаточности.

Прогрессиентность характерна не для всех генных болезней. При развитии некоторых болезней к определенному возрасту формируется конечный фенотип. Например, эктродактилия (кость в форме клешни рака) формируется к моменту рождения, при ахондроплазии окончательный фенотип формируется к окончанию роста костей (к 16–18 годам).

4. Для многих генных болезней характерно **тяжелое течение**, что приводит к инвалидизации и сокращению продолжительности жизни. Это не зависит от возраста начала заболевания. Некоторые заболевания проявляются поздно, но имеют тяжелое бурное течение и быстро приводят к инвалидизации (болезнь Коновалова — Вильсона, мукополисахаридоз типа Моркио, хорея Гентингтона и др.).

5. **Клинический полиморфизм** моногенных заболеваний проявляется в разных сроках начала заболевания, тяжести течения, степени инвалидизации, толерантности к терапии, в сроках сокращения продолжительности жизни. Вместе с тем следует подчеркнуть, что для генных болезней не существует плавного перехода в популяции от нормы к патологии. Даже самая легкая форма отличается от нормы минимальными диагностическими критериями. Существует генетическое правило: нормальный генотип детерминирует нормальный фенотип, а мутантный генотип детерминирует мутантный фенотип (болезнь). Полиморфизм может быть обусловлен следующими причинами:

1. Генетической гетерогенностью моногенных заболеваний.
2. Соматическим мозаицизмом.
3. Дозой генов. У гомозигот по аутосомно-доминантным патологическим генам заболевание протекает тяжелее, чем у гетерозигот. Например, одна из форм гиперхолестеринемии кодируется доминантным аутосомным геном. У гомозигот рано развивается атеросклероз и инфаркты миокарда (описан в 3 года), у гетерозигот заболева-

ние начинается в 20–30 лет. Аутосомно-рецессивные заболевания проявляются, как правило, у гомозигот. Однако у гетерозигот активность фермента обычно снижена вдвое, и под действием провоцирующих факторов среды возможно развитие легкой формы заболевания.

4. Влиянием генотипа в целом. Вместе с патологическим геном человек наследует от родителей комбинации других генов, которые могут усиливать или ослаблять действие патологического гена. Этим объясняется разная клиническая картина одного и того же заболевания при одинаковых мутациях в разных семьях.

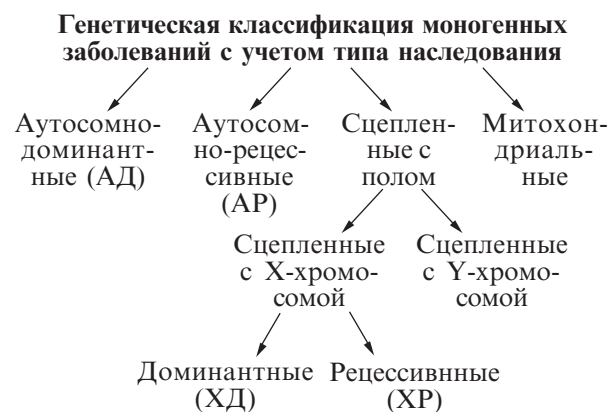
5. Влиянием внешней среды. Так, характер питания может влиять на течение ферментопатий, связанных с нарушением обмена аминокислот. При некоторых заболеваниях (например при фенилкетонурии) рано начатая терапия обеспечивает формирование нормального фенотипа (нормокопирование).

Клинический полиморфизм и генетическую гетерогенность необходимо учитывать при диагностике, выборе методов лечения и медико-генетическом консультировании. Для наследственных заболеваний справедливо общее правило: лечить не болезнь, а больного.

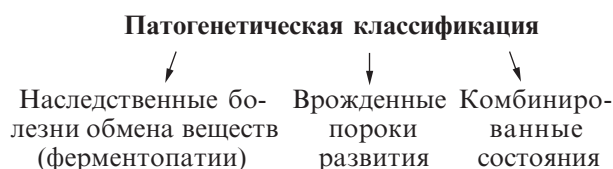
6.4. КЛАССИФИКАЦИЯ МОНОГЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

В основе классификации по Н. П. Бочкову (2001) лежат три подхода — генетический, клинический, патогенетический.

Генетическая классификация учитывает тип наследования.



Патогенетическая классификация включает три группы в зависимости от того, на что направлено основное патогенетическое звено.



Клиническая классификация учитывает, какая система органов или орган поражены. Так, различают моногенные болезни нервной системы, нервно-мышечные, кожные, глазные, опорно-двигательного аппарата, эндокринные, крови, сердечно-сосудистой системы, психические, мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта, легких и др.

Клиническая классификация условна. Многие заболевания могут поражать разные органы и системы. Например, при муковисцидозе существуют формы болезни с поражением поджелудочной железы, кишечного тракта и легких. При синдроме Марфана наблюдаются поражения скелета, сердечно-сосудистой системы и глаз. Вместе с тем такая классификация удобна для практических врачей разного профиля.

В настоящее время разработаны более сложные патогенетические и клинические классификации.

Поскольку при медико-генетическом консультировании очень важно знать тип наследования для определения риска рождения больного ребенка, в дальнейшем при изложении материала мы будем придерживаться генетической классификации.

6.5. КАТАЛОГ ГЕНОВ И ГЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ В. МАК-КЬЮСИКА

Огромный вклад в систематизацию и обобщение информации о генетических картах хромосом человека, локализации и функциях отдельных генов и о структуре генома в целом вносят исследования под руководством профессора Виктора Мак-Кьюсика, проводящиеся с начала 60-х гг. XX ст. в Университете Джона Хопкинса в Балтиморе (США). Результат этих исследований — систематическое издание каталогов, содержащих сводные данные обо всех картированных генах человека и связанных с ними моногенных наследственных болезнях под названием «Менделевское наследование у человека: каталог человеческих генов и генетических болезней». Последнее 12-е издание этой книги было в 1998 г. — McKusick, V. A.: *Mendelian Inheritance in Man. A Catalog of Human Genes and Genetic Disorders*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998 (12th edition).

Справочник содержит каталог генов человека и моногенных болезней и имеет четкую клиническую ориентацию. В нем можно найти информацию об идентифицированных и картированных генах человека, кодируемых продуктах, мутантных аллелях, вызываемых ими заболеваниями.

Каждому локусу и фенотипу в каталоге присвоен шестизначный номер (MIM), который в настоящее время стал международным номером мо-

ногенных заболеваний. Первая цифра в этом номере определяет тип наследования.

1 — (100000-) аутосомно-доминантные гены или фенотипы (введены в каталог до 15 мая 1994 г.).

2 — (200000-) аутосомно-рецессивные гены или фенотипы (введены в каталог до 15 мая 1994 г.).

3 — (300000-) X-сцепленные гены или фенотипы.

4 — (400000-) Y-сцепленные гены или фенотипы.

5 — (500000-) митохондриальные гены или фенотипы.

6 — (600000-) аутосомные гены или фенотипы (введены в каталог после 15 мая 1994 г.).

Четыре цифры, следующие после точки непосредственно за шестизначным номером, предназначены для кодирования различных мутантных вариантов данного гена. Например, различные мутации гена IX фактора свертываемости крови (гемофилия В) имеют номера от 306900.0001 до 306900.0101. Ген β-глобина имеет номер 141900, а мутантный ген серповидно-клеточной анемии — 141900.0243.

С 1998 г. каталог не переиздавался и существует в ежедневно обновляющейся версии в Интернете под кодовым названием OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). Официальный сайт OMIM в Интернете <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

В настоящее время каталог распространяется Национальным Центром Биотехнологической Информации — National Center for Biotechnology Information (NCBI) через Интернет.

6.6. ЧАСТОТА МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПОПУЛЯЦИИ

Общая частота моногенных заболеваний у новорожденных в популяции в целом составляет 1 %. Из них болезни с аутосомно-доминантным типом наследования составляют 0,5 %, с аутосомно-рецессивным типом наследования — 0,25 %, сцепленные с X-хромосомой — 0,25 %, Y-сцепленные и митохондриальные болезни встречаются крайне редко.

Частота моногенной болезни в популяции считается высокой, если она составляет 1:10 000 и больше; средней — при частоте 1:10 000–1:40 000 и низкой, если болезнь встречается реже, чем 1:40 000. К группе наиболее распространенных болезней относятся не более 15 моногенных болезней, но на их долю приходится 50 % общего количества больных с моногенными заболеваниями. К наиболее распространенным генным болезням относятся первичный гемохроматоз (1:500), неполипозный рак толстой кишки — синдром Линча (1:200–1:2000), муковисцидоз

(1:1600–1:3000), нейрофиброматоз (1:4000), спинальная мышечная атрофия (1:6000), миотоническая дистрофия (1:7500–1:10 000), мышечная дистрофия Дюшенна — Беккера (1:3500 мальчиков), синдром Элерса — Данло (все формы 1:5000), синдром фрагильной X-хромосомы (1:1250 мальчиков и 1:2500 девочек), синдром Марфана (1:10 000–1:15 000), фенилкетонурия (1:6800–1:10 000) и др. Частоты даны по Н. П. Бочкову (2001).

Частота моногенных болезней может варьировать в разных популяциях и среди разных этнических групп.

6.7. КЛИНИКА И ГЕНЕТИКА НЕКОТОРЫХ МОНОГЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

6.7.1. АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Аутосомно-доминантные признаки — признаки, которые фенотипически проявляются как у гомозигот, так и у гетерозигот, т. е. человек, имеющий нормальный аллель и патологический мутантный аллель гена, будет болен. Ген заболевания в этом случае обозначается *A*, нормальный аллель гена *a*. Генотип больного чаще *Aa*, редко *AA*; генотип здорового *aa*.

Для аутосомно-доминантных заболеваний характерно следующее:

1. В родословной у больного ребенка, как правило, болен один из родителей; лица обоего пола болеют одинаково часто; от больного родителя болезнь наследуют дети обоего пола. Детальная характеристика родословной приведена в п. 4.2.1.

2. Рождение больного ребенка у здоровых родителей связано с вновь возникшей мутацией. Такая ситуация особенно характерна для тяжелых заболеваний со сниженной репродуктивной способностью (практически все случаи в популяции являются результатом новой мутации). Вероятность возникновения второй такой же мутации чрезвычайно низка, поэтому в семье обычно бывает только один больной ребенок. Генные мутации чаще происходят при сперматогенезе, чем при овогенезе, и вероятность их повышается с возрастом отца (см. табл. 2.2).

3. Летальное действие гена в гомозиготном состоянии. Например, у гомозигот по гену ахондроплазии (*AA*) тяжелые деформации скелета приводят к гибели плода в эмбриональном периоде, и поэтому все больные ахондроплазией только гетерозиготы (*Aa*). Летальность гомозигот описана при брахидактилии, синдроме Марфана и др.

4. Неполная пенетрантность гена. Пенетрантность — частота фенотипического проявления гена в популяции особей, являющихся его носителями. Выражается в процентах особей, у кото-

рых фактически этот ген проявляется. Например, пенетрантность полидактилии, наследуемой аутосомно-доминантно, составляет 65 %. Это значит, что из 100 человек, имеющих доминантный ген заболевания, 65 будут больны, а 35 здоровы. Неполная пенетрантность гена объясняется влиянием генов-модификаторов, хотя ее молекулярные механизмы в каждом отдельном случае не всегда изучены.

5. Варьирующая экспрессивность заболевания. Экспрессивность — индивидуальная варибельность проявления признака у разных больных. При очень низкой экспрессивности гена стертые клинические формы болезни могут не диагностироваться или имеющиеся симптомы не связывают с заболеванием, которое передается в семье. Так, клиническими признаками синдрома Марфана, который в этом случае не всегда распознается, могут быть астеническое телосложение, или сколиоз, или миопия, а единственным минимальным диагностическим признаком миотонической дистрофии может быть катаракта или нарушение сердечной проводимости. Поликистоз почек (взрослый тип с аутосомно-доминантным типом наследования) может у одних больных проявляться ранней почечной недостаточностью, а у других в том же возрасте — только гипертензией при сохранении нормальной функции почек.

Клинические проявления аутосомно-доминантных синдромов в случае варьирующей экспрессивности у потомков, как правило, не зависят от тяжести заболевания у родителей и могут быть как более тяжелыми, так и более легкими.

6. Плейотропность — влияние одного гена на развитие нескольких признаков, что клинически проявляется поражением многих органов.

7. Риск рождения больного ребенка в семье определяется генотипом родителей. Если болен один из родителей (*Aa*), то при полной пенетрантности гена риск составляет 50 %, а если болеют оба родителя (оба *Aa*) — 75 %. Если родители больного ребенка здоровы (генотип *aa*), а рождение больного ребенка связано с вновь возникшей мутацией, повторный риск рождения больного низкий и соответствует популяционной частоте данного заболевания.

Рождение нескольких больных детей у здорового человека может объясняться:

— неполной пенетрантностью гена. В этом случае клинически здоровый человек является носителем патологического доминантного гена и имеет вероятность 50 % передать этот ген потомству;

— низкой экспрессивностью гена, благодаря которой болезнь может не распознаваться без целенаправленного детального обследования;

— гонадным мозаицизмом. В этом случае в половых железах имеется целый клон клеток с мутантным геном и мутацию несет не одна, а многие гаметы;

— премутантным состоянием гена, которое реализуется в полную мутацию при прохождении через гаметогенез, как, например, в случае болезни генных экспансий.

Таблица 6.1. Моногенные болезни и синдромы с аутосомно-доминантным типом наследования (частоты по С. И. Козловой и соавт., 1996, и Н. П. Бочкову, 2001)

Название синдромов или болезней (№ в ОМИМ)	Частота в популяции	Локализация гена	Минимальные диагностические признаки
Апера синдром (101200)	1:160 000	10q26	Акроцефалия, микроцефалия, синдактилия 2–5-го пальцев, тяжелая умственная отсталость
Ахондроплазия (100800)	1:100 000	4p16.3	Карликовость, обусловленная укорочением проксимальных отделов конечностей, специфическое лицо
Марфана синдром (154700)	1:10 000–1:15 000	15q21.1	Астеническое телосложение, удлинение дистальных отделов конечностей, арахнодактилия, деформация грудной клетки, птозопточника, дилатация аорты, аневризма аорты, пролапс митрального клапана, миопия
Миогоническая дистрофия (160900)	1:7500–1:10 000	19q13.2-q13.3 (болезнь генных экспансий)	Миотония, мышечная слабость, мышечные атрофии и разрезы скелетной мускулатуры, преимущественно дистальных отделов конечностей и лица, катаракта, кардиомиопатия, эндокринные нарушения, умственная отсталость
Нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингхаузена) (162200)	1:3500–1:4000 В 50–70 % новая мутация	17q 11.2	Доброкачественные множественные опухоли периферических нервов, зрительных нервов. Веснушки, пигментные пятна цвета «кофе с молоком» на коже: у детей не менее 5 (диаметр 5 мм), у взрослых не менее 6 (диаметр 15 мм)
Поликистоз почек, взрослый тип (173900, 173910)	1:2500–1:3000	16p13.3-p13.12 (тип I) 4q21-q23 (тип II)	Двустороннее увеличение почек, протениурия, гематурия, прогрессирующая почечная недостаточность
Синдактилия	1:2500–1:3000		Сращение пальцев частичное или полное
Тип I (185900)		2q34-q36 (тип I)	
Тип II (186000)		2q31-q32 (тип II)	
Тип III (186100)		6q21-q23.2 (тип III)	
Полидактилия — постаксиальная	1:630–1:3300		Дополнительные пальцы со стороны мизинца (постаксиальная) или со стороны большого пальца (преаксиальная)
тип A3 (607324)		19p13.2-p13.1 (тип A3)	
тип A1 (174200)		7p13 (тип A1)	
— преаксиальная			
тип II (174500)		7q36 (тип II)	
тип IV (174700)		7p13 (тип IV)	
Эктродактилия	1:90 000	Генетически гетерогенное заболевание	Кисть и стопа в форме клешни рака
Элерса — Данло синдром — описаны аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с X-хромосомой формы	1:5000 (все формы)	Генетически гетерогенное заболевание, картировано 14 генов 17q21.31-q22 9q34.2-q34.3 и др.	Нарушение синтеза коллагена. Гиперподвижность и привычные вывихи суставов, деформации грудной клетки и позвоночника. Множественные рубцы на коже, гиперрастяжимость, хрупкость и кровоточивость кожи; варикозное расширение вен, пролапс митрального клапана. Поражение глаз, зубов

Основные данные о некоторых распространенных аутосомно-доминантных заболеваниях суммированы в табл. 6.1.

Ахондроплазия (ОМIM 100800)

Аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся 100%-й пенетрантностью и летальностью для гомозигот. От 80 до 95 % случаев обусловлены новыми мутациями, которые чаще происходят при сперматогенезе. Частота в популяции 1:100 000, соотношение полов М1:Ж1.

Болезнь является результатом мутаций гена рецептора фактора роста фибробластов FGFR3 (fibroblast growth factor receptors), который локализован на коротком плече 4-й хромосомы (4p16.3). Другие мутации того же гена приводят к развитию гипохондроплазии и танатофорной карликовости (аллельная серия).

Характерные клинические признаки ахондроплазии. Болезнь может быть диагностирована при рождении. У новорожденных макроцефалия, рост 46–48 см, укорочение конечностей за счет проксимальных отделов, избыточные кожные складки на плече и бедре, кисти широкие и короткие, пальцы расположены в виде трезубца, часто изодактилия (рис. 6.2). После того как ребенок начинает ходить, формируется выраженный поясничный лордоз и варусная деформация нижних конечностей (рис. 6.3). Дети отстают в моторном развитии, интеллект нормальный. У взрослых рост 120–130 см, специфическое «выскобленное ложечкой» лицо: макроцефалия, выступающие лобные бугры, седловидный нос, прогнатизм у взрослых. При сужении позвоночного канала возможно сдавление спинного мозга и соответствующая неврологическая симптоматика. Продолжительность жизни не снижена.

Характерные изменения на рентгенограмме: уменьшение затылочного отверстия, стеноз спинномозгового канала; укорочение и утолщение трубчатых костей; развернутые крылья подвздошной кости, крыша вертлужных впадин уплощена.



Рис. 6.2. Симптом трезубца при ахондроплазии, изодактилия

Диагностика портретная, рентгенологическая.

Лечение симптоматическое, в последние годы предложена ортопедическая коррекция.

Генетический риск для потомства 50 %, если болен один из родителей.

Пренатальная диагностика: определение длины трубчатых костей в 24–26 нед беременности (укорочение бедренной и плечевой костей); при необходимости — молекулярно-генетическая диагностика.

Гипохондроплазия (ОМIM 146000)

Болезнь характеризуется менее тяжелым течением по сравнению с ахондроплазией. Дети при рождении имеют нормальную массу тела и рост. Отставание в росте отмечается после 3–4 лет. Рост взрослых больных в среднем ниже среднего, наблюдается незначительное укорочение конечностей за счет проксимальных отделов, короткие кисти. Голова и лицо нормальных размеров и пропорций.

Танатофорная карликовость (ОМIM 187600)

Это летальный синдром, всегда является результатом вновь возникшей мутации. Характерно резкое укорочение конечностей, пальцев, изодактилия, узкая грудная клетка, макроцефалия с выступающим лбом, запавшей переносицей. Уменьшение размеров ребер и узкая грудная клетка приводят к смерти в период новорожденности в результате респираторных расстройств.

Акроцефалосиндактилии

Группа аутосомно-доминантных заболеваний, которые характеризуются акроцефалией и синдактилией различной степени.

Синдром Апера (ОМIM 101200)

Этот тип I акроцефалосиндактилии встречается в популяции с частотой 1:160 000, соотношение полов М1:Ж1. Болезнь возникает в результате мутации гена рецептора фактора роста фибробластов FGFR2 (10q26).

Клиника. Синдром Апера характеризуется следующими признаками:

1. Специфическая деформация черепа (акроцефалия) и лицевые дизморфии — плоский лоб, экзофтальм, гипертелоризм, антимонолоидный разрез глаз, запавшая переносица, прогнатизм. Может быть расщелина неба. Аномалия черепа формируется в результате преждевременного закрытия швов черепа (рис. 6.4).

2. Полная синдактилия кистей и стоп.

3. Тяжелая умственная отсталость. Социальная адаптация затруднена.

Возможны пороки головного мозга, сердца и крупных сосудов. Прогноз жизни определяется тяжестью висцеральных пороков.

Диагностика. Синдромологическая.

Пренатальная диагностика возможна при квалифицированном УЗИ в 24–26 нед беременности. Поскольку болезнь является, как правило, следствием новой мутации, риск для sibсов минимальный.

Синдром Марфана (ОМIM 154700)

Это наследственное заболевание соединительной ткани. Ген характеризуется практически 100%-й пенетрантностью, различной степенью

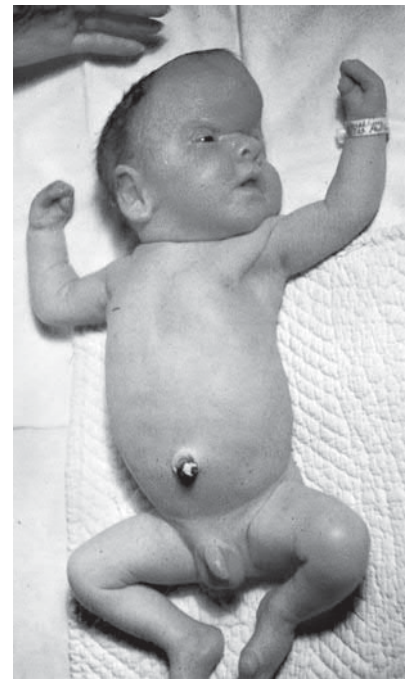
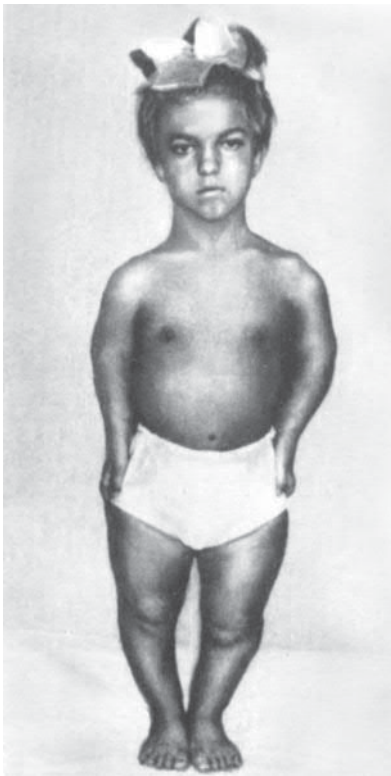


Рис. 6.3. Больные с ахондроплазией (макроцефалия, укорочение проксимальных отделов конечностей, варусная деформация нижних конечностей)

Рис. 6.4. Синдром Апера (acrocephaly, syndactyly кистей и стоп)

экспрессивности (рис. 6.5), летальностью для гомозигот.

В европейской популяции частота составляет 1:10 000–1:15 000, соотношение полов М1:Ж1. Чаще болезнь наследуется от больного родителя, в 25–30 % случаев заболевание является результатом новой мутации.

В большинстве случаев заболевание обусловлено мутацией в гене белка фибриллина (FBN 1), локализованного в длинном плече 15-й хромосомы (15q21.1). Фибриллин — гликопротеид, входящий в состав соединительной ткани. Он находится в межклеточном матриксе, хрящах, стенках сосудов, хрусталике глаза и др. Нарушение синтеза фибриллина приводит к гиперрастяжимости соединительной ткани, что во многом объясняет характерные признаки болезни. У больных нарушен обмен кислых мукополисахаридов (гликозаминогликанов), что приводит к их накоплению в организме и избыточному выделению с мочой. Нарушается обмен оксипролина — существенного компонента коллагена, который также в большом количестве выделяется с мочой.

Клиника. Основными клиническими критериями синдрома Марфана являются:

1. Скелетные аномалии. Характерны высокий рост, астеническое телосложение (рис. 6.6), долихостеномелия (непропорционально длинные руки и ноги), арахнодактилия (рис. 6.7), воронкообразная или килевидная деформация грудной клетки, кифосколиоз, плоскостопие, долихоцефалия, узкий лицевой скелет («птичье» лицо), «готическое» небо. Наблюдается гиперподвиж-

ность суставов. Мышцы часто отстают в росте от скелета, развиты слабо.

Примеры тестов, позволяющих определить характерные признаки поражения опорно-двигательного аппарата, представлены в табл. 6.2.

2. Поражение сердечно-сосудистой системы. Характерны пролапс митрального клапана, расширение восходящей аорты, расслаивающая аневризма аорты. Разрыв аневризмы — наиболее частая причина ранней смерти больных.

3. Патология зрения. Чаще наблюдается миопия вследствие увеличения длины глазного яблока, но возможна гиперметропия. Слабость связочного аппарата хрусталика приводит к его подвывиху или полному вывиху (дислокация хрусталика), что может сопровождаться дрожанием радужной оболочки (иридолизис). Развиваются вторичная глаукома, отслойка сетчатки, катаракта. Характерны голубые склеры.

4. Другие клинические проявления включают эмфизему и спонтанный пневмоторакс за счет разрыва легочных «булл» (чаще у взрослых), гастроптоз, дискинезию желудочно-кишечного тракта, нефроптоз, бедренные, паховые и диафрагмальные грыжи, гипоплазию мышц и подкожной клетчатки, мышечную гипотонию и др.

5. Психоневрологические нарушения могут включать повышенную нервную возбудимость, астеноневротический синдром, эмоционально-волевые нарушения.

Средняя продолжительность жизни больного определяется степенью поражения сердечно-сосудистой системы. Она значительно увеличилась за

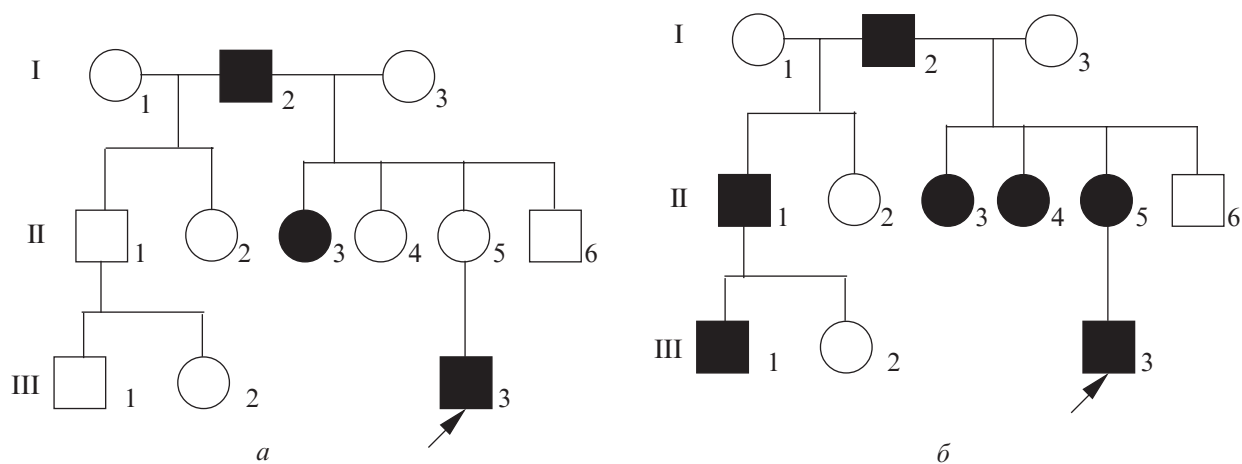


Рис. 6.5. Варьирующая экспрессивность при синдроме Марфана: *a* — в родословной учтены только выраженные клинические формы; *б* — в родословной учтены случаи заболевания со стертой клинической картиной

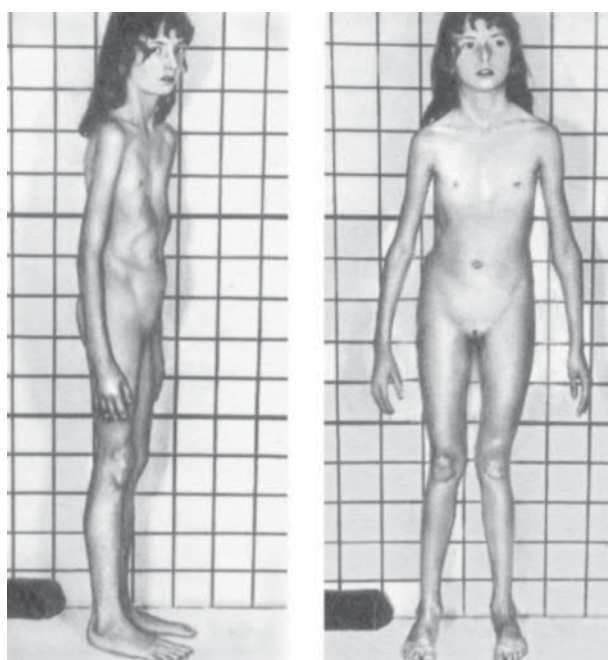


Рис. 6.6. Синдром Марфана у больной 9 лет (длинные тонкие конечности, узкое лицо, воронкообразная грудная клетка, плоскостопие)

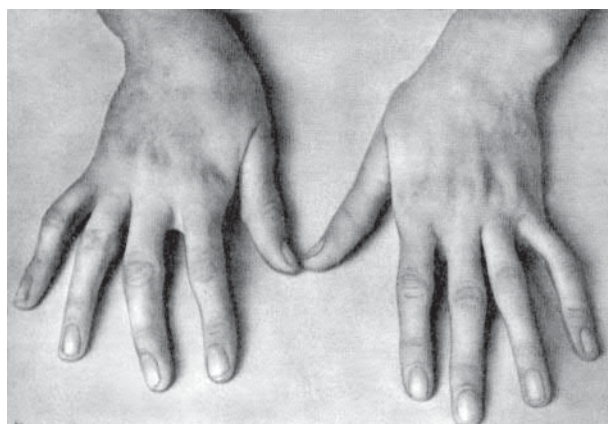


Рис. 6.7. Арахнодактилия при синдроме Марфана

последние годы и составляет около 45 лет. При нормальных условиях труда и отдыха больные могут жить до глубокой старости.

Диагностика основана на изучении семейного анамнеза, характерном фенотипе больного, данных кардиологического и офтальмологического обследования. Биохимическая диагностика: повышение суточной экскреции оксипролина и гликозаминогликанов с мочой. Возможна молекулярно-генетическая диагностика.

Лечение включает:

- немедикаментозную терапию (подбор адекватного режима, ограничение физических нагрузок, лечебную физкультуру, массаж, физиотерапию);

- диетотерапию — рекомендована пища, богатая белком, коллагеном, индивидуально подобранными биодобавками с незаменимыми аминокислотами, микроэлементами, ненасыщенными жирными кислотами и витаминами (особенно витаминами С и Е);

- медикаментозную терапию, включающую назначение ангиопротекторов, венотоников, энергетических средств, витаминов, иммуномодуляторов.

Пациенты нуждаются в диспансерном наблюдении многих специалистов, прежде всего, кардиолога, окулиста и ортопеда.

Генетический риск для потомства больного гетерозиготного родителя составляет 50 %, из-за варьирующей экспрессивности больные дети могут иметь как более тяжелую, так и более легкую форму синдрома.

Пренатальная диагностика: диагностировать синдром Марфана можно по увеличению длинных трубчатых костей плода, возможна молекулярно-генетическая диагностика.

Синдром Элерса — Данло

Это генетически гетерогенное наследственное заболевание соединительной ткани, связанное с нарушением синтеза коллагена. Коллагеновые волокна у больных имеют неправильную форму и расположены неупорядочено, что связано с мутацией генов коллагена или генов ферментов, участвующих в созревании молекулы коллагена.

Таблица 6.2. Диагностические тесты при синдроме Марфана

Клинический признак	Тест
Долихостеномелия	Соотношение длины кисти к росту, умноженное на 100 %, больше 11 % Соотношение длины стопы к росту, умноженное на 100 %, больше 15 % Разность между величинами размаха рук и ростом больше 7 см
Арахнодактилия	Большой палец легко укладывается поперек ладони и в этом положении выступает за ее ульнарный край Длина среднего пальца кисти превышает 10 см Пациент легко охватывает запястье мизинцем и большим пальцем
Гиперподвижность суставов	Большой палец касается предплечья при сгибании запястья Пассивное разгибание мизинца на 90° Переразгибание обоих локтевых и коленных суставов более чем на 10° Дорсальное сгибание стопы более 45°

По клинико-генетическим критериям заболевание подразделяется на 11 типов, наследуемых аутосомно-доминантно, аутосомно-рецессивно и сцепленно с X-хромосомой. Частота заболевания составляет 1:5000.

Клиника. Для синдрома Элерса — Данло характерно поражение практически всех органов и систем. Наиболее важными диагностическими критериями болезни являются:

1. Патология кожи. Характерна бархатистость, гиперэластичность и хрупкость кожи, подкожные узелки, множественные рубцы типа папиросной бумаги, повышенная кровоточивость.

2. Поражение опорно-двигательной системы: гипермобильность суставов разной степени выраженности, деформации позвоночника.

3. Поражение сердечно-сосудистой системы: пролапс митрального клапана, множественные аневризмы, варикозное расширение вен.

4. Другие симптомы, характерные для коллагенопатий: хрупкость тканей глаз, генерализованный парадонтоз, изменения зубной формулы, грыжи разной локализации, спланхноптоз, слабость плодных оболочек, стремительные роды.

Диагностика на основе клинико-генеалогических данных и лабораторного исследования. Характерно повышение экскреции гликозаминогликанов и оксипролина с мочой. Для точной идентификации типа болезни — определение активности ферментов и типирование коллагена.

Принципы лечения такие же, как и при синдроме Марфана.

Пороки кисти (эктродактилия, синдактилия, полидактилия) могут быть самостоятельными аутосомно-доминантными заболеваниями или симптомами других моногенных и хромосомных синдромов.

Эктродактилия — это гетерогенная группа аномалий кистей и стоп, характеризуется олигодактилией и аплазией срединных компонентов кисти и/или стопы с образованием кисти (стопы) в форме «клешни рака» (рис. 6.8). Частота в популяции 1:90 000. Характерна варьирующая экспрессивность и пенетрантность. Лечение — ортопедическая коррекция.



Рис. 6.8. Эктродактилия стоп (стопа в форме «клешни рака»)

6.7.2. АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Аутосомно-рецессивные признаки проявляются фенотипически только в гомозиготном состоянии, т. е. больной должен иметь оба патологических мутантных аллеля. Ген болезни обозначается *a*, нормальный ген *A*. Больные имеют генотип *aa*, здоровые — *AA* или *Aa*.

Аутосомно-рецессивные заболевания характеризуются следующим:

1. Обычно родители больного ребенка здоровы и проследить передачу заболевания из поколения в поколение невозможно. В семье может быть несколько больных детей, с равной степенью вероятности болеют мужчины и женщины. Характеристика родословной дана в п. 4.2.2.

2. Дети с редкими заболеваниями рождаются чаще в родственных браках либо в относительно небольших изолированных популяциях.

3. Как правило, наблюдается полная пенетрантность гена и относительно однородная экспрессивность.

4. Риск рождения больного ребенка в семье зависит от генотипа родителей. Здоровые ро-

Таблица 6.3. Примеры врожденных пороков развития с аутосомно-рецессивным типом наследования

Название синдрома (№ OMIM)	Локализация генов	Минимальные диагностические признаки
Анофтальмия (206900)	3q26.3-q27	Отсутствие глаз
Голопрозэнцефалия семейная алобарная (236100)	Генетически гетерогенный порок 21q22.3 2q37.1-q37.3	Неразделение переднего мозга на полушария, срединная расщелина губы и неба, гипотелоризм
Первичная микроцефалия (251200)	Генетически гетерогенный порок 8p23, 19q13.1-q13.2, 15q15-q21	Уменьшение объема головы, уменьшение массы и размеров мозга, умственная отсталость; могут быть вторичные микроцефалии при многих генных, хромосомных и тератогенных синдромах

дители больного ребенка являются гетерозиготными носителями патологического гена (*Aa*). Риск рождения больного ребенка в такой семье составляет 25 % при каждой беременности.

Если один из родителей страдает аутосомно-рецессивным заболеванием (*aa*), а второй здоров (*AA*), то все дети здоровы, но являются гетерозиготными носителями рецессивного патологического гена.

Среди заболеваний с этим типом наследования есть врожденные пороки развития, наследственные болезни обмена, различные наследственные формы глухонемоты, слепоты, нервно-мышечные заболевания и др.

Аутосомно-рецессивные пороки развития

Примеры аутосомно-рецессивных пороков представлены в табл. 6.3.

Аутосомно-рецессивные болезни нервной системы

Спинальные мышечные атрофии. Это гетерогенная группа заболеваний, наследуемых преимущественно по аутосомно-рецессивному типу и характеризующихся дегенерацией клеток передних рогов спинного мозга. Наиболее распространенной спинальной мышечной атрофией детского возраста является тип I Верднига — Гоффмана (OMIM 253300).

Частота заболевания составляет 1:6000. Это вторая по частоте летальная аутосомно-рецессивная болезнь среди людей белой расы после муковисцидоза.

Болезнь связана с дегенерацией клеток передних рогов спинного мозга в результате делеции гена SMN (Survival Motor Neuron — ген выживаемости мотонейрона). Локализация гена 5q12.2–13.3.

Клиника. Во время беременности позднее вялое шевеление плода. С рождения генерализованная мышечная гипотония, задержка моторного раз-

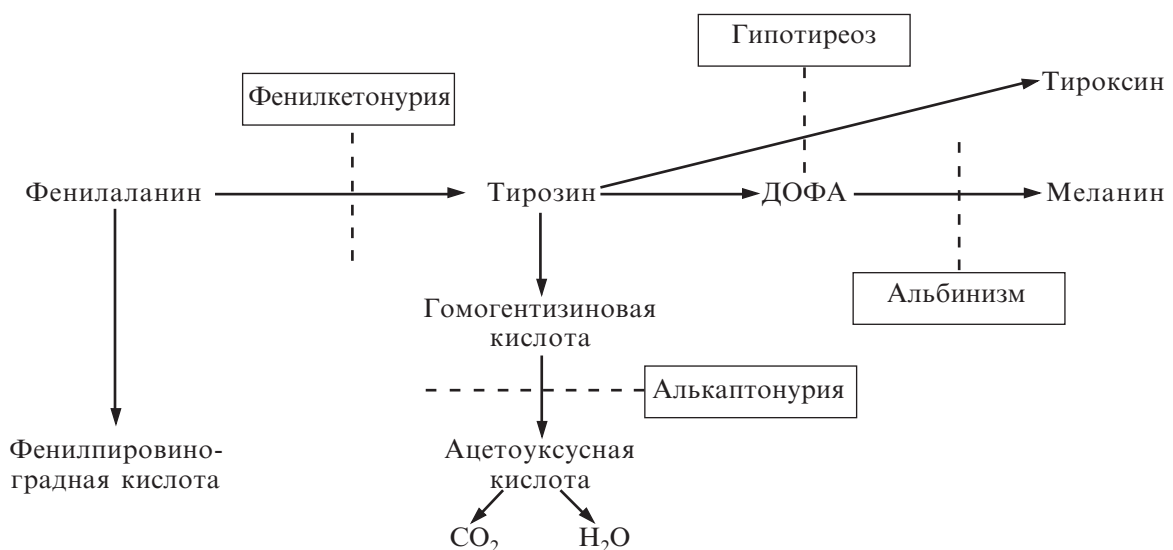


Рис. 6.9. Наследственные нарушения метаболизма некоторых аминокислот (указаны генетические дефекты, вызывающие фенилкетонурию, альбинизм, алькаптонурию и гипотиреоз)

Таблица 6.4. Примеры наследственных нарушений обмена веществ (частоты по С. И. Козловой с соавт., 1996 и Н. П. Бочкову, 2001)

Название заболевания (№ ОМIM)	Частота в популяции	Локализация гена	Минимальные диагностические признаки
Нарушение обмена аминокислот			
Фенилкетонурия — нарушение обмена аминокислоты фенилаланина (261600)	1:6000 1:10 000	12q24.1	Повышенная возбудимость, гиперрефлексия, повышенный тонус мышц, «мышинный запах». Позднее — умственная отсталость, вторичная микроцефалия, уменьшение пигментации кожи, волос, радужки. При раннем назначении диеты — нормальное развитие
Глазокожный альбинизм (тип I A) — нарушение обмена аминокислоты тирозина (203100)	1:39 000	11q14-q21	Тотальная депигментация кожи, волос, глаз; светобоязнь, красный зрачковый рефлекс. Радужка обычно серо-голубая, но может быть розовой
Алькаптонурия — нарушение обмена фенилаланина и тирозина (203500)	?	3q21-q23	Остеоартриты, охроноз (голубоватая окраска ушей и хрящей носа), при стоянии на воздухе моча темнеет
Нарушение обмена углеводов			
а. Дефекты ферментов, расщепляющих моносахариды и дисахариды			
Галактоземия — нарушение обмена моносахарида галактозы (230400)	1:35 000 1:150 000	9p13	Появление первых симптомов после приема молока. Отставание в психомоторном развитии, катаракта, гепатомегалия, желтуха. Галактозурия. При раннем назначении диеты (специальные смеси без лактозы) — нормальное развитие
б. Дефекты ферментов, расщепляющих полисахариды			
Гликогенозы — нарушение катаболизма гликогена, болезнь накопления. Описано 11 типов	—	1p21, 3p12, 17q21, Xq24 и др.	Отложение гликогена в различных тканях. Отставание в росте, гепатомегалия, гипогликемия, мышечная гипотония, кардиомегалия, «жукольное лицо»
Нарушение обмена липидов			
Семейная гиперхолестеринемия — нарушение синтеза рецептора к ЛПНП. АД тип наследования (143890)	Aa 1:200 1:500 AA 1:10 ⁶	19p13.2	Ранний атеросклероз, инфаркты, инсульты, ксантомы на коже, в сухожилиях. У гомозигот (AA) более тяжелая форма, чем у гетерозигот (Aa)
Лизосомные болезни накопления			
Мукополисахаридозы — нарушение катаболизма гликоз-аминогликанов (ГАГ), болезнь накопления. Описано 14 типов с подтипами (АР и один ХР)	—	4p16.3, 7q21, 3p21, 12q14, Xq28 и др.	Отложение ГАГ в нейронах, печени, селезенке, миокарде, соединительной ткани. Тугоподвижность и деформации суставов, деформации позвоночника, отставание в росте; отставание в психомоторном развитии, снижение интеллекта; катаракта, тугоухость; кардиомегалия, поражение клапанов сердца. Грубые черты лица — «гаргоилизм»
GM ₂ -ганглиозидоз (болезнь Тея — Сакса) — нарушение катаболизма ганглиозидов. Болезнь накопления (272800)	1:5000 среди евреев-ашкенази	15q23-q24	С 4–5 мес отставание в психомоторном развитии, симптом «вишневой косточки» на глазном дне. Слепота, глухота, идиотия. Смерть в 3–4 года. Дефицит гексозаминидазы А в сыворотке крови и тканях

Название заболевания (№ OMIM)	Частота в популяции	Локализация гена	Минимальные диагностические признаки
Нарушение обмена пуринов			
Синдром Леша — Нихана — тип наследования XP (300322)	—	Xq26-q27.2	Умственная отсталость, хореоатетоз, аутоагрессия с самоповреждениями (кусают пальцы, язык и т. д.). Повышение уровня мочевой кислоты в крови и моче
Нарушение обмена меди			
Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона — Коновалова) (277900)	2–3:100 000	13q14.3-q21.1	Снижение концентрации церулоплазмينا в плазме, отложение меди в печени, а затем в головном мозге, почках. Гепатит, напоминающий хронический активный гепатит, гепато- и спленомегалия, поражение ЦНС (дисфагия, дизартрия, гиперкинезы). Кольцо Кайзера — Флейшера на радужке (отложение меди). Лечение дает хороший эффект
Нарушение обмена железа			
Первичный гемохроматоз (235200)	1:500	6p21.3	Усиленное поглощение и накопление железа в тканях печени, поджелудочной железы, сердца, передней доли гипофиза. В результате цирроз печени, сахарный диабет, нарушение репродуктивной функции, кардиомиопатия, гиперпигментация кожи, артриты. Повышенное содержание сывороточного ферритина и сывороточного железа
Нарушение транспорта хлоридов			
Муковисцидоз (кис-тофиброз) — нарушение транспорта хлоридов в клетках, выделение густой слизи (219700)	1:1600– 1:2500	7q31.2	Рецидивирующие пневмонии, нарушение выделения ферментов поджелудочной железы, нарушение всасывания в кишечнике. У мужчин бесплодие. Повышение концентрации ионов натрия и хлора в поте
Нарушение синтеза гормонов			
Гипотиреоз — разнородная по причинам группа заболеваний, один из видов обусловлен дефектом в транспорте йодидов (274400)	1:3500 1:4000 (все формы)	19p13.2-p12	Резкое отставание в психомоторном развитии, характерный внешний вид (короткая шея, широкий нос, запавшая переносица, узкие глазные щели, отек век, макроглоссия, редкие волосы). Затянувшаяся желтуха, грубый голос, брадикардия, гипотермия. Снижение уровня тироксина, повышение ТТГ. При своевременном лечении хороший эффект
Адреногенитальный синдром (врожденная гиперплазия надпочечников), в 90 % — болезнь обусловлена дефицитом 21-гидроксилазы (201910)	1:5000	6p21.3	Сольтеряющая форма проявляется рвотой, тахикардией, сонливостью, дегидратацией, гипонатриемией, гиперкалиемией, ацидозом. Вирильная форма у девочек проявляется маскулинизацией половых органов, у мальчиков с 5–7 лет преждевременное половое созревание. При смешанной форме — комбинированная клиническая картина. Заместительная терапия гормонами дает хороший эффект
Пероксисомные болезни			
Синдром Цельвегера (214100)	—	7q11.23, 8q21.1	Задержка роста, черепно-лицевые дизморфии, катаракта, гепатомегалия, задержка психомоторного развития

вития, атрофия мышц туловища и проксимальных отделов конечностей. Бульбарные расстройства: вялое сосание, дисфагия, слабый крик, фибриляция мышц языка. Наблюдаются частые аспирации, респираторные расстройства, пневмонии. Летальный исход к 1–1,5 годам жизни.

Диагностика основана на характерной неврологической симптоматике. Электромиограмма указывает на поражение передних рогов спинного мозга. В крови незначительное повышение уровня креатинфосфокиназы. Возможна молекулярно-генетическая диагностика.

Пренатальная диагностика инвазивная, с молекулярно-генетическим исследованием.

Наследственные болезни обмена веществ (НБО)

Это самая многочисленная группа моногенно наследуемых заболеваний (преимущественно рецессивных). В настоящее время количество клинических форм достигло 700 единиц. Примеры некоторых наследственных болезней обмена приведены в табл. 6.4.

подавляющая часть наследственных метаболических расстройств связана с мутацией генов, кодирующих ферменты (ферментопатии или энзимопатии), контролирующих различные биохимические процессы. Классическим примером может быть группа заболеваний, обусловленных нарушениями обмена аминокислот (рис. 6.9). Наследственные болезни обмена могут быть связаны также с нарушением структуры клеточных рецепторов и каналов, транспортных белков, иммунной защиты, белков, участвующих в выделении конечных продуктов метаболизма. При ферментопатиях у гетерозигот синтезируется до 50 % фермента, этого достаточно для обеспечения функции, поэтому большинство ферментопатий наследуются как рецессивные заболевания (аутосомно-рецессивные или сцепленные с X-хромосомой). Наследственные болезни обмена, обусловленные нарушением строения структурных белков, могут быть как рецессивными, так и (редко) доминантными.

Существуют разнообразные классификации НБО — по типу наследования, по характеру метаболических нарушений, по клиническим проявлениям и т. п., но ни одна из них не является исчерпывающей.

Так, по принципу ведущих нарушений обмена веществ, выделяют следующие типы НБО:

1. Нарушения обмена аминокислот (аминоацидопатии, аминоацидурии) — фенилкетонурия, гомоцистинурия, альбинизм, алькаптонурия и др.

2. Нарушения обмена углеводов — галактоземия, гликогенозы и др.

3. Нарушения обмена липидов — липидозы плазматические (семейная гиперхолестеринемия) и липидозы клеточные — ганглиозидозы (болезнь Тея — Сакса), цереброзидозы (болезнь Гоше) и др. Липидозы клеточные относятся также к лизосомным болезням.

4. Нарушения обмена органических кислот (органические ацидемии, или ацидурии) — про-

пионовая, метилмалоновая, изовалериановая ацидемии.

5. Нарушения обмена аммониевых соединений — дефицит орнитинтранскарбамилазы, гипераргининемия.

6. Нарушения обмена пуринов и пиримидинов — синдром Леша — Нихана, отдельные формы подагры и др.

7. Болезни обмена гема и порфиринов — неконъюгированная гипербилирубинемия (синдром Криглера — Найяра), порфирии и др.

8. Нарушения обмена металлов — болезнь Вильсона — Коновалова (обмен меди), гемохроматоз (обмен железа) и др.

9. Нарушение транспорта хлоридов — муковисцидоз.

10. Лизосомные болезни накопления — мукополисахаридозы, сфинголипидозы.

11. Пероксисомные болезни — болезнь Целлвегера.

12. Митохондриальные болезни.

13. Наследственные болезни обмена транспортных систем почек (тубулопатии) — цистинурия, витамин-D-резистентный рахит и др.

14. НБО желудочно-кишечного тракта — синдромы мальабсорбции при недостаточности дисахаридаз (врожденная недостаточность лактазы, инфантильная непереносимость лактозы).

15. Наследственные болезни обмена соединительной ткани — мукополисахаридозы, болезнь Марфана, синдром Элерса — Данло и др.

16. Наследственные болезни иммунной системы — иммунодефицитные состояния.

17. Наследственные болезни крови и кроветворной ткани — гемоглинопатии (серповидно-клеточная анемия, α -талассемии, β -талассемии), недостаточность эритроцитарной глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.

18. Нарушения синтеза гормонов (наследственные эндокринопатии) — гипотиреоз, врожденная гиперплазия коры надпочечников.

По клиническим проявлениям НБО могут быть подразделены следующим образом:

— нейро-мышечные;

— эндокринопатии;

— печеночные;

— соединительной ткани;

— кишечные (синдром нарушенного кишечного всасывания);

— эритроцитарные (гемоглинопатии);

— иммунодефициты;

— репарации ДНК;

— лизосомные — болезни накопления;

— митохондриальные;

— пероксисомные.

Патогенез ферментопатий складывается из нескольких звеньев (рис. 6.10). При отсутствии или снижении активности фермента, превращающего вещество А в В, наблюдается:

1. Накопление субстрата А. Избыток субстрата обнаруживается в крови, моче или накапливается в клетках и тканях.

2. Увеличение количества метаболитов субстрата А (метаболиты Е, F) и появление его ано-

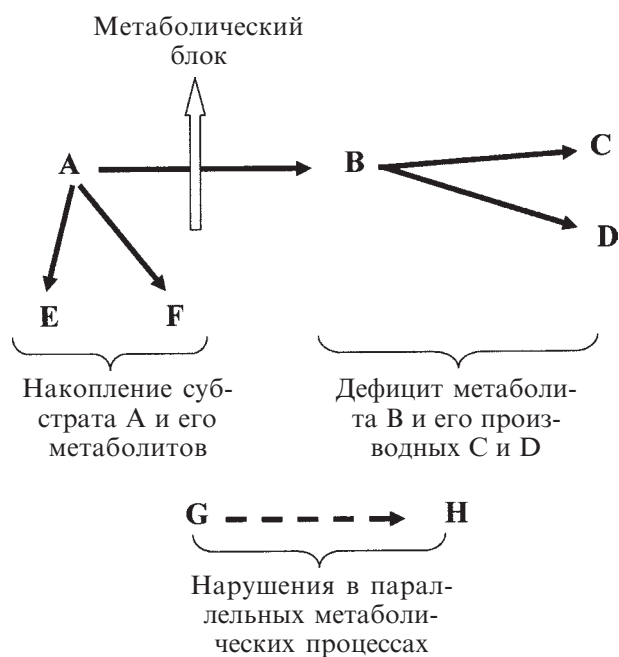


Рис. 6.10. Патогенез ферментопатий (пояснения в тексте)

мальных метаболитов, которые также могут обнаруживаться в моче и крови.

3. Недостаток нормального метаболита В и его производных (С и D).

4. Нарушения в смежных метаболических путях из-за изменения концентраций веществ А и В (в данном случае нарушение реакции G-H).

В зависимости от того, на каком этапе блокируется метаболический путь, возможно развитие разных симптомов наследственных болезней обмена.

Диагностика НБО по клиническим признакам затруднительна, так как клиническая картина наследственных болезней обмена полиморфна и перекрывается. Точный диагноз НБО можно установить с помощью лабораторных методов (скрининговые биохимические методы с последующим уточнением диагноза). Однако при разных наследственных нарушениях метаболизма есть общие симптомы, которые позволяют заподозрить эту группу заболеваний.

Таблица 6.5. Необычный запах мочи при наследственных болезнях обмена

Врожденные нарушения метаболизма	Запах мочи
Фенилкетонурия	Мышиный запах
Болезнь кленового сиропа (лейциноз) — нарушение обмена лейцина, изолейцина, валина	Кленового сиропа
Тирозинемия	Прогорклый рыбный или капустный («кипящей капусты»)
Изовалериановая ацидемия (из лейцина образуется изовалериановая кислота, вместо 3-метилкротоновой)	Запах потных ног или сыра
Мальабсорбция метионина	Капустный
β-метилкротонилглицинурия	Кошачьей мочи
Цистинурия, гомоцистинурия	Сернистый

Общие симптомы наследственных нарушений обмена веществ

А. Данные анамнеза.

1. В семейном анамнезе смерть детей в раннем возрасте.

2. Нормальное течение настоящей беременности. Дети, как правило, рождаются доношенными и здоровыми. Это связано с компенсацией биохимического дефекта ферментными системами матери, выделением продуктов обмена через плаценту и поступлением недостающих веществ.

3. Отличительной особенностью НБО служит наличие бессимптомного периода (в зависимости от заболевания от 2–3 дней до нескольких лет). Это связано с постепенным накоплением патологических изменений и их фенотипическим проявлением после превышения определенного порогового уровня.

Б. Клинические признаки.

1. Признаки поражения нервной системы. Судороги неясного генеза, эпизоды обмороков и другая неврологическая симптоматика (вялость, раздражительность, гипо- и гипертонус мышц, вялое сосание и др.) наблюдаются при аминокислотах, нарушении обмена органических кислот. Могут наблюдаться атетозы, атаксия и другая неврологическая симптоматика.

2. Задержка психомоторного развития у детей раннего возраста, умственная отсталость у старших характерны для аминокислотов (фенилкетонурии), болезней накопления (мукополисахаридозов), для гипотиреоза, нарушения обмена углеводов (галактоземии) и др. Для болезней накопления характерна утрата приобретенных навыков.

3. Рецидивирующие приступы рвоты, диарея, нарушение прибавки в весе. Рвота и ацидоз после начала кормления грудным молоком или молочными смесями могут указывать на нарушение метаболизма аминокислот или углеводов (галактоземия). Диспептические расстройства могут появляться после введения нового продукта питания.

4. Необычный запах мочи и пота. Этот признак характерен для аминокислотов и связан с

выведением с мочой и потом аномальных метаболитов (табл. 6.5).

5. Необычный цвет мочи. Например, при алькаптонурии моча становится черно-коричневой при отстаивании или добавлении щелочей; при нарушении обмена билирубина (желтуха с выделением биливердина) — зеленая; при порфирии она красная или коричневая; при наследственных дефектах транспорта триптофана — голубая; при метгемоглобинурии, порфирии — коричневая; при липидурии — молочно-белая.

6. Изменения волос и кожи — склонность к опрелостям, дерматитам, нарушение пигментации.

7. Гепато- и спленомегалия возможны при болезнях накопления (гликогенозы), когда метаболиты откладываются в клетках печени и селезенки.

8. Отставание в росте характерно для муковисцидоза и других нарушений обмена веществ, деформация скелета — для мукополисахаридозов, витамин-D-резистентном рахите и др.

9. Катаракта — один из симптомов галактоземии, мукополисахаридозов.

10. Тугоухость характерна для мукополисахаридоза.

В. Лабораторные показатели:

1. Ацидоз с анионным провалом развивается при аминокислотах.

2. Гипераммониемия обычно связана с нарушениями обмена мочевины и органических кислот.

3. Стойкие отклонения от нормы других показателей — гипогликемия, кетонурия, положительная реакция мочи на редуцирующие вещества, гипербилирубинемия (табл. 6.6).

Среди НБО выделяют группу заболеваний, сопровождающихся острым состоянием и бурным течением в неонатальном периоде после короткого бессимптомного периода. Ребенок, который кажется здоровым в течение нескольких дней, отказывается от приема пищи, становится вялым, сонливым или, наоборот, крайне возбудимым и беспокойным, отмечается угнетение рефлекторной деятельности, изменение тонуса мышц (мышечная гипотония или гипертония), судороги. Могут наступить летаргия и кома. Локальная неврологическая симптоматика обнаруживается редко. Наряду с этим могут отмечаться такие симптомы, как рвота, анорексия, гепатомегалия, респираторные расстройства, геморрагический синдром, сосудистая недостаточность, дегидратация, ацидоз, кетоз, гипераммониемия. Может наблюдаться внезапная смерть.

Примерами НБО, имеющих острую симптоматику в неонатальном периоде, могут быть неклеточная гиперглицинемия, наследственные дефекты биосинтеза мочевины (недостаточность орнитинтранскарбамилазы, аргининянтарная ацидурия, цитруллинемия), органические ацидемии (тирозинемия, болезнь с запахом мочи кленового сиропа, изовалериановая ацидемия), нарушения обмена углеводов (галактоземия) и др.

Таблица 6.6. **Примеры изменения лабораторных показателей при наследственных болезнях обмена**

Изменения лабораторных показателей	Наследственные болезни обмена
Ацидоз с анионным провалом	Аминоацидурии
Гипогликемия	Нарушение углеводного обмена, органические ацидемии, лейциноз
Гипераммониемия	Органические ацидемии, нарушение синтеза мочевины
Редуцирующие вещества в моче	Галактоземия, фруктоземия

Очень часто у детей раннего возраста с врожденным нарушением обмена веществ выставляют диагноз сепсиса, перинатальной энцефалопатии, пилоростеноза, печеночной недостаточности и др. В пользу врожденного нарушения обмена веществ в этом случае будут свидетельствовать отсутствие эффекта от обычной терапии, прогрессирование симптомов без убедительных доказательств инфекции или поражения ЦНС.

Подозрение на НБО влечет за собой необходимость целенаправленного лабораторного обследования. Окончательный диагноз НБО можно установить с помощью лабораторных методов.

НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА

Нарушения обмена аминокислот. Фенилкетонурия (ОММ 261600)

Фенилкетонурия (ФКУ) — одно из самых известных заболеваний, связанных с нарушением аминокислотного обмена. Выделено в самостоятельную нозологическую форму А. Фелингом (1934). Частота в европейских популяциях 1:10 000–1:17 000, в Украине составляет в среднем 1:6000 живорожденных. Соотношение полов М1:Ж1. Частота гетерозигот в европейских популяциях 1:50–1:100.

Классическая форма заболевания (фенилкетонурия I — 261600) связана с дефицитом фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, превращающего фенилаланин (ФА) в тирозин. Ген ФКУ (фенилаланин-4-гидроксилазы) находится в длинном плече 12-й хромосомы (12q22-24). Ген секвенирован, в большинстве семей возможна молекулярно-генетическая пренатальная диагностика (ДНК-диагностика). В гене описано более 250 мутаций, которые обуславливают развитие заболевания. Самая частая мутация — R408W (замена аргинина на триптофан в 408-м кодоне). Частота этой мутации в Украине составляет 61–66 %.

Патогенез фенилкетонурии — классический пример нарушения метаболизма при ферменто-

патиях. Активность фермента фенилаланин-4-гидроксилазы у больных может составлять 1 % от нормы, что приводит к нарушению превращения фенилаланина в тирозин (см. рис. 6.9). В патогенезе фенилкетонурии можно выделить четыре патогенетических звена.

1. Поскольку больные не способны превращать фенилаланин в тирозин, то он накапливается в крови и экскретируется с мочой. В норме концентрация фенилаланина в крови составляет 1–2 мг/дл. У больных уровень ФА достигает 15 мг/дл и выше. Наблюдается увеличение содержания фенилаланина и в спинномозговой жидкости.

2. Образуются другие метаболиты фенилаланина (фенилпировиноградная, фенилуксусная, фенилмолочная кислоты), токсичные для ЦНС. Большая часть фенилуксусной кислоты соединяется в печени с глутамином и экскретируется с мочой в форме фенилацетилглутамина. Метаболиты фенилаланина выделяются с мочой, потом. Наличие в моче фенилпировиноградной кетокислоты дало название болезни — фенилкетонурия. Выделение аномального метаболита — фенилуксусной кислоты — вызывает специфический «мышинный» запах мочи, тела и особенно головы ребенка.

3. Уменьшение содержания тирозина приводит к нарушению синтеза меланина (слабая пигментация глаз, волос, депигментация структур нервной системы, содержащих в норме меланин), адреналина, тироксина.

4. Высокие концентрации фенилаланина угнетают метаболизм других соединений:

— нарушается превращение триптофана в серотонин, что способствует нарастанию умственной отсталости;

— угнетается превращение глутатионовой кислоты в (гамма)-аминомасляную (ГАМК); последняя является нейромедиатором и антиконвульсантом; нарушение синтеза ГАМК приводит к судорогам;

— нарушается синтез никотиновой кислоты, что приводит к дерматитам и стойким опрелостям.

Клиника. Новорожденные дети с ФКУ внешне не отличаются от здоровых, так как обменные процессы в период беременности компенсируются за счет организма матери. С 6–7 сут содержание ФА в крови у больных превышает нормальный уровень 1–2 мг/дл.

Первые признаки болезни обнаруживаются на втором месяце жизни. К ранним клиническим симптомам относят стойкие опрелости, специфический «мышинный» запах мочи и тела (рис. 6.11). Ребенок вздрагивает во сне, часто срыгивает. В большинстве случаев четкие симптомы заболевания наблюдаются на 4–6-м месяцах жизни. Характерны потеря ранее приобретенных навыков, в дальнейшем — прогрессирующая задержка психомоторного развития. Ребенок не реагирует на окружающих, не фиксирует взгляд на ярких игрушках, не сидит, не переворачивается на живот. Фенилкетонурия проявляется повышенной

возбудимостью, гиперактивностью, нарушением мышечного тонуса, тремором, судорожными эпиплептиформными реакциями (часто «кивательные» судороги, «задумчивость», психомоторные и глобальные пароксизмы и др.), иногда генерализованными судорогами, дерматитами. Наблюдается «выцветание» — волосы и глаза светлеют (светлые волосы, голубой и серый цвет глаз), кожа слабопигментированная.

Течение болезни прогрессирующее. При отсутствии лечения ребенок продолжает отставать в психомоторном и речевом развитии. В дальнейшем наблюдается вторичная метаболическая микроцефалия, умственная отсталость от дебильности до тяжелых форм идиотии (старое название заболевания — фенилпировиноградная идиотия).

В клинической картине на первый план выступают изменения нервной системы, что связано с вторичным повреждением мозга высокими концентрациями фенилаланина и его метаболитов (фенилпировиноградной, фенилмолочной и фенилуксусной кислот), а также с нарушением обмена тирозина, триптофана, серотонина. Нарушаются процессы миелинизации в ЦНС, уменьшается число нейронов в коре головного мозга и наблюдаются другие гистологические изменения.

Ранняя диагностика фенилкетонурии и профилактическое лечение предупреждают развитие клинической картины болезни.

Диагностика основана на специфической клинической картине и результатах биохимического исследования мочи (фенилпировиноградная кислота) и крови (гиперфенилаланинемия).

Ранняя диагностика и профилактическое лечение с первого месяца жизни позволяют предупредить развитие клинических признаков болезни, поэтому в настоящее время проводится массовый скрининг новорожденных на фенилкетонурию. Повышенное содержание ФА может не наблюдаться до 3–4-го дня жизни, пока не произойдет поступления белков с пищей. Для скрининга у всех новорожденных на 4–5-й день жизни перед выпиской из роддома проводят забор крови на специальные бланки хроматографической бумаги. Пятна крови высушиваются и затем пере-



Рис. 6.11. Фенилкетонурия (бледная кожа, экзема)

сылаются в специальную лабораторию. Для скрининговых исследований могут использоваться флюорометрический метод с нингидразином, тонкослойная хроматография аминокислот, микробиологический тест Гатри (см. п. 10.6). В случае получения результата анализа с уровнем фенилаланина в крови выше допустимого (2 мг/дл) необходим срочный вызов ребенка в генетическую лабораторию для повторного обследования и проведения медико-генетической консультации семьи. При уточнении диагноза фенилкетонурии назначается специфическое лечение.

Ложноположительные результаты могут наблюдаться у недоношенных новорожденных вследствие замедленного созревания ферментов, участвующих в метаболизме фенилаланина.

Со второго месяца становится положительной проба с треххлорным железом (реакция Фелинга): к 3 мл мочи добавляют 1 каплю 1 М раствора HCl, встряхивают и добавляют несколько капель 10%-го раствора FeCl₃. Если в моче содержится фенилпировиноградная кислота, появляется стойкая окраска зеленого цвета. Фенилпировиноградная кислота в моче определяется только после того, как уровень ФА в крови превышает 10–15 мг/дл, поэтому тест становится информативным только со второго месяца жизни и не используется у новорожденных.

Для уточнения диагноза могут использоваться флюорометрический метод, тонкослойная хроматография аминокислот в моче и крови (ТСХ), а также количественные высокотехнологические методы — количественная жидкостная хроматография, аминокислотный аминокислотный анализатор, молекулярно-генетические методы.

Лечение ФКУ основано на низкофенилаланиновой диете. Ограничивается поступление фенилаланина и белка до минимальной возрастной потребности (фенилаланин — незаменимая аминокислота, она должна поступать с пищей в возрастных нормах). В пищевой рацион больных входят овощи, фрукты, соки, а также специальные малобелковые продукты (саго, приготовленные на крахмальной основе хлеб, вермишель, крупа). Высокобелковые продукты (мясо, рыба, молоко, хлеб) исключаются. Для коррекции питания и обеспечения нормального белкового обмена используются специальные белковые гидролизаты, лишенные фенилаланина, но содержащие все другие необходимые аминокислоты («Лофенолак», «Фенил-фри», «Тетрафен», «РКУ-1», «РКУ-2» и др.). Лечение проводится под контролем уровня фенилаланина.

Больные нуждаются в дополнительном введении витаминов, минеральных веществ, микроэлементов. В случае необходимости проводится симптоматическое лечение ноотропными средствами, антиконвульсантами, препаратами с нейромедиаторным действием и др. Необходимы курсы массажа и лечебной физкультуры.

Диета обязательна до тех пор, пока не пройдет дифференцировка нервной ткани (до окончания подросткового периода), в некоторых странах диетотерапия проводится в течение всей жизни.

Особенно важно соблюдение диеты для женщины детородного возраста. Беременность должна быть плановой, с постоянным контролем уровня фенилаланина. В противном случае гиперфенилаланинемия матери приводит к рождению детей с гипоплазией, микроцефалией, врожденными пороками сердца, умственной отсталостью (материнская фенилкетонурия). Пороки обусловлены тератогенным действием фенилаланина и его метаболитов в крови матери.

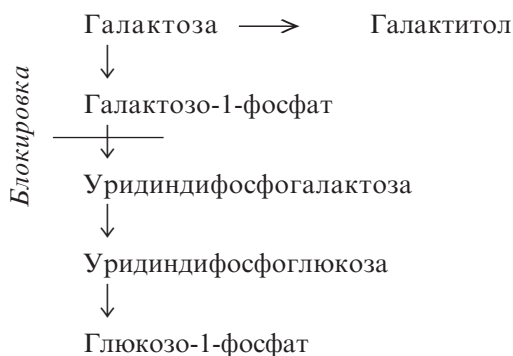
Пренатальная диагностика инвазивная, с последующим ДНК-анализом.

Другие типы фенилкетонурии. Описаны другие варианты фенилкетонурии, при которых наблюдается не недостаточная активность фермента ФА-гидроксилазы (фенилкетонурия I типа, или классическая фенилкетонурия), а ферментов синтеза тетрагидробиоптерина — дигидробиоптеринредуктазы (злокачественная гиперфенилаланинемия типа II и III) или дигидробиоптеринсинтетазы (типы IV и V). Дефицит тетрагидробиоптерина (кофактора фенилаланингидроксилазы) приводит не только к нарушению гидроксилирования фенилаланина в печени, но и к нарушению синтеза тирозина и триптофана, недостаточности нейротрансмиттеров (ДОФА, серотонин, норэпинефрин). Злокачественная гиперфенилаланинемия, связанная с дефицитом тетрагидробиоптерина, имеет поэтому более тяжелое течение, диетотерапия малоэффективна. Для лечения этих типов используют тетрагидробиоптерин (BH₄), L-ДОФА, 5-гидрокситриптофан. Даже при своевременно установленном диагнозе и назначении лечения сохранность интеллекта и отсутствие неврологической симптоматики достигается только у части больных.

Нарушения обмена углеводов. Галактоземия (ОМIM 230400)

Галактоземия — нарушение обмена моносахарида галактозы. Частота заболевания 1:35 000–1:150 000 новорожденных. Заболевание обусловлено дефектом гена галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (9p13), который катализирует превращение галактозо-1-фосфата в уридиндифосфогалактозу.

Схема метаболизма галактозы



При блоке фермента галактоза, галактозо-1-фосфат и галактитол накапливаются в тканях, крови, выделяются с мочой. Эти соединения токсически действуют на метаболизм мозга, печени, почек, кишечника и ответственны за развитие большинства симптомов заболевания. Наблюдается ингибция бактерицидной активности лейкоцитов, способствующая развитию сепсиса. Галактитол откладывается в хрусталике и вызывает развитие катаракты. Одновременно нарушается использование глюкозы в печени, почках, головном мозге, наблюдается гипогликемия. Нарушается обмен аминокислот, в моче появляются цистатион, метионин и др.

Клиника. Заболевание развивается после начала вскармливания новорожденного молоком. Появляются рвота, диарея, желтуха, наблюдается гепато- и спленомегалия, быстро развивается печеночная недостаточность. Обычно возникает катаракта, которая может развиться в первые дни жизни. Прогрессирует задержка психомоторного развития. Может быть почечно-тубулярная дисфункция вплоть до синдрома токсической почки. При отсутствии специфической диетотерапии смерть наступает в неонатальный период вследствие печеночной и церебральной недостаточности, частой причиной смерти является сепсис. В некоторых случаях небольшая активность фермента сохраняется, тогда катаракта и гепатомегалия развиваются постепенно на первом году жизни ребенка.

Диагностика: повышенное содержание галактозы в крови и моче, отсутствие активности фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы в эритроцитах. Если дети грудного возраста по каким-либо причинам (гипербилирубинемия и др.) молоко не получали, галактоза с мочой не экскретируется.

В некоторых странах проводится скрининг новорожденных на галактоземию.

Лечение: безгалактозная диета пожизненно. Грудное молоко и молочные смеси заменяют на гидролизат казеина и соевое молоко. Несмотря на лечение, у части больных наблюдаются снижение интеллекта, катаракта, отставание в росте.

Пренатальная диагностика инвазивная. Возможно определение активности фермента галактозо-1-уридилтрансферазы в культуре клеток амниотической жидкости, биоптате и культуре хориона, обнаружение галактитола в амниотической жидкости, а также ДНК-анализ.

Гликогенозы

Это результат нарушения катаболизма гликогена, болезнь накопления. Выделяют 13 типов гликогенозов в зависимости от дефекта ферментов, участвующих в сложном процессе катаболизма гликогена. Различные типы отличаются друг от друга тем, в каких системах органов откладывается гликоген, и по строению гликогена. Тип II связан с дефектами лизосомальных ферментов, участвующих в катаболизме гликогена. Другие типы обусловлены низкой активностью цитоплазматических ферментов в клетках печени, почек, мышц, эритроцитах, стенке тонкой

кишки. С клинической точки зрения различают преимущественно мышечную и печеночную формы гликогенозов. К печеночным формам гликогенозов относят болезнь Гирке (тип 1, OMIM 232200), болезнь Кори (тип 3, OMIM 232400), болезнь Андерсона (тип 4, OMIM 232500); болезнь Помпе (тип 2, OMIM 232300) и Мак Ардле (тип 5, OMIM 232600) характеризуются преимущественным поражением скелетных мышц.

Клиника: заболевание проявляется у новорожденных. В период новорожденности ведущие симптомы — гипогликемические судороги и гепатомегалия. В дальнейшем — задержка роста, прогрессирующая гепато- и спленомегалия (рис. 6.12), нефромегалия, кардиомегалия, мышечная гипотония, дизморфии лица, описываемые как «кукольное лицо», или лицо Рубенса (пухлые щеки, маленький нос, рот, подбородок).

Редко поражается ЦНС, поэтому при большинстве типов интеллект не страдает. При синдроме Гирке наблюдается задержка психомоторного развития вследствие гипогликемии и гипогликемических судорог. При большинстве форм больные погибают на 1–2-м году жизни от сердечной или печеночной недостаточности, или респираторных расстройств из-за слабости дыхательных мышц, или присоединяющейся респираторной инфекции. При некоторых формах продолжительность жизни значительная.

Диагностика: гипогликемия, нечувствительная к действию глюкагона или адреналина, гиперкетонемия, стойкая гипергликемия и повышение уровня лактата после введения глюкозы. Повышено содержание пирувата, триглицеридов, фосфолипидов, холестерина и мочевой кислоты. Биопсия печени, мышц, определение активности ферментов, определение содержания гликогена.

Лечение: целью лечения является поддержание нормального уровня глюкозы в крови — частые кормления с высоким содержанием углеводов (глюкоза, крахмал), повышенным содержанием белка, ночью постоянное кормление новорожденных через зонд, антибиотикотерапия бактериальных инфекций, назначение аллопурина при высоком содержании мочевой кислоты. Предложена трансплантация печени.

Пренатальная диагностика — инвазивная диагностика с последующим ДНК-анализом, а



Рис. 6.12. Гепатомегалия у больного с гликогенозом (болезнь Гирке)

также исследование биоптата печени плода (18–22 нед) для определения активности ферментов.

Муковисцидоз (кистозный фиброз, ОММ 219700)

Это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением транспорта ионов Cl^- и Na^+ через клеточные мембраны. В Европе средняя частота заболевания 1:2500, в Одесской области — 1:1600. Частота гетерозигот 1:20 в популяции Юга Украины. Считают, что накопление гетерозигот в популяции связано с устойчивостью к холере или туберкулезу.

Болезнь возникает при мутации гена *CFTR* (7q31-32), кодирующего транспортный мембранный белок для хлоридов (CFTR — муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости). Размер гена около 250 т. п. н., он содержит 27 экзонов и кодирует белок, состоящий из 1480 аминокислот. Функция белка — перенос хлоридов через мембраны эпителиальных клеток. Также *CFTR* играет роль регуляторного белка для других ионных каналов клеточной мембраны. Белок обнаружен в мембранах эпителиальных клеток экзокринных желез (слюнных, поджелудочной, потовых), семенниках, кишечнике, легких. В гене обнаружено более 1000 мутаций, из них около 300 дают патологический эффект. Наиболее частая патологическая мутация (70 % всех случаев) — делеция фенилаланина в 508-м положении (ΔF508). Мутации приводят к полному или частичному прекращению синтеза белка, мешают его включению в клеточную мембрану (ΔF508) или нарушают его функцию.

Нарушение транспорта ионов хлора через апикальную мембрану эндотелиальных клеток, имеющих секреторную функцию, приводит к нарушению транспорта натрия в клетки и изменению их электролитного состава, а это, в свою очередь, — к обезвоживанию секрета экзокринных желез. Вследствие этого экзокринные железы слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и бронхов секретируют очень густую слизь. Основные проявления муковисцидоза — хроническая обструкция мелких бронхов, что сопровождается хронической бактериальной инфекцией, и нарушения пищеварительной системы с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы. Поскольку выводные протоки поджелудочной железы закупориваются густой слизью, то образуются кисты (отсюда второе название заболевания — кистофиброз), ферменты поджелудочной железы не поступают в просвет кишечника, нарушается пищеварение, развивается гипотрофия. Выделяется большое количество кала с непереваренным жиром. У мужчин наблюдается обструктивная азооспермия и бесплодие вследствие врожденной аплазии семявыносящих протоков. В поте повышено содержание Na^+ и Cl^- , поэтому кожа больных соленая на вкус, что используется в диагностике заболевания.

Клиника. Согласно старой классификации, которая еще встречается в медицинской литературе, выделяют такие формы муковисцидоза:

1. Кишечная форма (5 %) — проявляется в грудном возрасте (часто при переводе на искусственное вскармливание), обусловлена нарушением поступления панкреатических ферментов в кишечник. У ребенка, несмотря на нормальный аппетит, гипотрофия (рис. 6.13). Характерен обильный зловонный стул с большим количеством жира. В дальнейшем наблюдается отставание в физическом развитии, холестатический гепатит, цирроз, жировая инфильтрация печени. Может нарушаться и эндокринная функция поджелудочной железы с развитием сахарного диабета.

Около 5 % случаев муковисцидоза проявляются мекониальным илеусом у новорожденных. Фактически заболевание начинает проявляться внутриутробно. Густой замазкообразный меконий накапливается в терминальных отделах подвздошной кишки, что приводит к увеличению проксимальных отделов кишечной трубки, в то время как дистальные отделы спадаются (*pencil colon*). Перфорация расширенной части кишечника приводит к мекониальному перитониту внутриутробно или вскоре после рождения. Смертность очень высокая. В ряде случаев эффективно промывание кишечника. В других проводится оперативное лечение с удалением мекониальных масс.

2. Бронхолегочная форма (10–15 %) обусловлена закупоркой мелких бронхов вязкой слизью. Признаки поражения органов дыхания доминируют в клинической картине муковисцидоза у большинства больных. В первые месяцы жизни развивается воспаление с продукцией густого бронхиального секрета и обструкция мелких бронхов. Затем присоединяются хронические инфекционно-воспалительные заболевания: тяжелый бронхит, пневмония (чаще всего вызваны *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*). Характерны хронический кашель с выделением вязкой мокроты, свистящие хрипы и прерывистое дыхание, синуситы. Позже появляются бронхоэктазы, эмфизема, легочное сердце, пневмосклероз. Дети умирают от сердечной и дыхательной недостаточности.

3. Смешанная легочно-кишечная форма (у 80–85 % всех больных).

4. У лиц мужского пола встречаются атрезия семенных канатиков, приводящая к азооспермии, поражение предстательной железы и семенных пузырьков.

Согласно современной классификации, принятой в Украине еще в 1999 г., различают такие формы муковисцидоза:

— муковисцидоз с панкреатической недостаточностью, что соответствует кишечной и смешанной формам по старой классификации;

— муковисцидоз без панкреатической недостаточности, что соответствует легочной форме по старой классификации. Сюда относят также врожденную билатеральную аплазию семявыносящих протоков (генитальная форма муковисцидоза);

— атипичные формы муковисцидоза. Атипичный фенотип при муковисцидозе включает



Рис. 6.13. Новорожденный с муковисцидозом

хронические заболевания дыхательной системы разной степени тяжести с характерными для муковисцидоза проявлениями, нормальной экзокринной функцией поджелудочной железы и нормальным или на границе нормы содержанием хлоридов в поте. К атипичным формам относятся также случаи, когда пациент имеет лишь единичные клинические проявления заболевания (синусит, панкреатит, поражения печени и др.).

Клиническая форма заболевания коррелирует со степенью нарушения функции белка. При активности белка менее 3 % наблюдается тяжелая «классическая» форма заболевания, 3–8 % — форма с преимущественным поражением легких и сохраненной панкреатической функцией, 8–12 % — наименьшие клинические проявления муковисцидоза (например бесплодие у мужчин).

Диагностика. Основной тест — определение концентрации Na^+ и Cl^- (или только хлоридов) в порции пота, полученной с помощью ионофораза с пилокарпином. Положительной проба считается при концентрации хлоридов больше 60 мэкв/л у детей и 70 мэкв/л у взрослых и подростков (норма — 40, результат 40–60 расценивается как пограничное состояние, требующее повторного исследования). Диагностическое значение имеют положительные результаты двух или большего числа тестов с интервалом в 2 нед. У детей до 3 мес диагностический уровень концентрации хлоридов пота ниже и составляет 40 мэкв/л (сомнительный уровень — 25–40 мэкв/л).

Ориентировочным тестом может служить снижение активности протеолитических ферментов мекония. Уровень трипсина можно определить

биохимическим методом или иммунореактивным методом, а также по способности разведенной мекония растворять желатиновый слой проявленной рентгеновской пленки (проба Швахмана). В норме переваривание наблюдается при разведении 1/40 и выше (1/40, 1/80, 1/160, 1/320). При муковисцидозе проба отрицательная. Уровень альбумина в меконии у больных повышен — более 20 мг/г (норма — меньше 3 мг/г).

Разработана молекулярно-генетическая диагностика — идентификация мутаций в гене *CFTR*. Предложены методики скрининга новорожденных: он основан на определении содержания иммунореактивного трипсина в каплях крови, высушенных на хроматографической бумаге. Раннее лечение не предупреждает развития симптомов заболевания, но существенно увеличивает продолжительность жизни больных.

Лечение. Принципы диетотерапии заключаются в назначении высококалорийной диеты с содержанием белков и жиров (преимущественно растительного происхождения) соответственно возрастной норме, повышенным количеством углеводов (125 % от возрастной нормы) и повышенным количеством хлорида натрия. Заместительная терапия ферментами поджелудочной железы (креон, панзитрат и др.) должна сопровождать каждый прием пищи. Доза препаратов, содержащих протеолитические ферменты, подбирается индивидуально с учетом динамики массы и прекращением стеатореи. Возможно использование лечебных смесей, обогащенных белком. Наряду с приемом поливитаминов и микроэлементов в возрастной дозировке рекомендуется регулярный прием жирорастворимых витаминов. Проводятся курсы антибактериальной терапии для профилактики и лечения легочных инфекций. Постоянно используют муколитики (ацетилцистеин и др.) в ингаляциях или перорально, бронхолитики, для удаления мокроты необходимы вибрационный массаж, дыхание в дренажном положении, ЛФК и др. Разрабатываются методы генной терапии.

Прогноз очень серьезный. Раньше больные умирали в раннем возрасте, сейчас продолжительность жизни до 30 лет.

Пренатальная диагностика муковисцидоза инвазивная, с последующим молекулярно-генетическим исследованием материала.

Нарушения обмена липидов

Плазматические липидозы характеризуются повышением уровня липидов сыворотки крови и сопровождаются риском развития коронарной болезни сердца, атеросклероза, инсульта. Из плазматических липидов наибольшее значение в развитии заболевания имеет холестерин.

Выделяют несколько форм плазматических липидозов, наследующихся моногенно и мультифакториально. Одна из форм — **семейная гиперхолестеринемия (тип II)**, наследующаяся аутосомно-доминантно. Болезнь связана с дефектом рецепторов липопротеинов низкой плотности

(ЛПНП) (19p13.2). Нарушение связывания и поглощения ЛПНП приводит к гипер-бета-липопротеинемии и повышению уровня холестерина плазмы. При этом время циркуляции ЛПНП до их катаболизма повышается от 2,5 дней (норма) до 4,5 дней (у гетерозигот *Aa*) и более (у гомозигот *AA*).

Клиника. В популяции чаще встречаются гетерозиготы (1:200–1:500). Уровень сывороточного холестерина у взрослых гетерозиготных больных составляет 9–14 ммоль/л. Характерны сухожильные ксантомы (отложение холестерина), в первую очередь, ахиллова сухожилия и сухожилий кисти, а также в мягких тканях век, роговнице, коже (рис. 6.14). Ранний атеросклероз (в 30–40 лет) приводит к инфаркту миокарда и смерти больных до 60-летнего возраста.

У гомозигот те же симптомы появляются в более раннем возрасте. Характерны атероматозные бляшки устья аорты и аортальных клапанов, что может привести к аортальному стенозу и внезапной смерти. Лечение малоэффективно, гомозиготные больные погибают в возрасте до 30 лет (описан случай смерти девочки 3 лет от инфаркта миокарда).

Диагностика основана на повышении уровня сывороточного холестерина (более 6,7 ммоль/л до 16 лет и 7,5 ммоль/л — у взрослых) и семейном анамнезе.

Лечение. Диета с ограничением содержания холестерина и насыщенных жиров, препараты, снижающие содержание липидов и предупреждающие абсорбцию холестерина в желудочно-кишечном тракте. Проходят клинические испытания методы генной терапии.

Лизосомные болезни накопления

Это группа ферментопатий, при которых нарушается катаболизм высокомолекулярных соединений. В результате нерасщепившиеся макромолекулы откладываются в клетках и межклеточном веществе разных тканей и органов, нарушая их функцию. В том случае, когда нарушение катаболизма обусловлено мутациями генов ферментов лизосом, болезни называют лизосомными. Болезни накопления характеризуются прогрессирующим течением, значительной тяжестью, быстрой инвалидизацией и ранней смертью.

Они классифицируются в зависимости от аккумулирующихся макромолекул. К болезням накопления относятся мукополисахаридозы (нарушения обмена гликозаминогликанов), гликогенозы (нарушения катаболизма гликогена) и сфинголипидозы (нарушения обмена сфинголипидов).

Мукополисахаридозы

Для мукополисахаридоза (МПС) характерно отложение в различных тканях организма полимерных углеводов, называемых гликозаминогликанами (ГАГ).

Гликозаминогликаны — это полимеры, состоящие из аминокислот и глюкуроновой кислоты. Входят в состав внеклеточного вещества соединительной ткани. Выделяют несколько фракций ГАГ (7 типов), отличающихся по строению мономеров, гликозидным связям, наличию и локализации сульфата (табл. 6.7).

При МПС наибольшее значение имеют нарушения катаболизма гепарансульфатов, кератан- и дерматансульфатов. В норме ГАГ быстро расщепляются (период полураспада — 7–10 дней). Это многоступенчатый процесс, в котором участвуют несколько ферментов — лизосомальных гидролаз, гены которых локализованы в разных хромосомах (3, 5, 7, 22, X и др.). Мутации генов этих ферментов приводят к развитию разных форм мукополисахаридоза (всего 9 типов с подтипами; в общей сложности их сегодня описано 14). Каждое заболевание обусловлено дефектом специфической лизосомной гидролазы, принимающей участие в последовательном расщеплении гли-



Рис. 6.14. Множественные ксантомы на коже больного с гиперхолестеринемией



Рис. 6.15. Мукополисахаридоз тип 4, синдром Моркио (короткая шея, кифосколиоз, вальгусная деформация коленных суставов, широкие и распластанные кисти и стопы)



Рис. 6.16. Грубое лицо при мукополисахаридозе (синдром Хантера)

Таблица 6.7. Типы гликозаминогликанов и их тканевая локализация

Тип	Локализация
Несульфатированные	
1. Гиалуроновая кислота	Практически во всей соединительной ткани, включая стекловидное тело глаза, рыхлую соединительную ткань, синовиальную жидкость
2. Хондроитин	
Сульфатированные	
3. Хондроитин-4-сульфат	Хрящ, кожа, кости, роговица Хрящ, кожа, аорта, пульпа зуба Кожа, связки, сухожилия, клапаны сердца, кровеносные сосуды; антикоагулянт стабилизирует волокна коллагена Легкие, артерии, клеточные мембраны Скелет, роговица, хрящ Тучные клетки (легкие, кожа, печень, кишечник); антикоагулянт
Хондроитин-6-сульфат	
4. Дерматансульфат	
5. Гепарансульфат	
6. Кератансульфат	
7. Гепарин	

козаминогликанов. Все мукополисахаридозы, кроме синдрома Моркио (тип 4), обусловлены дефектом фермента, принимающего участие в расщеплении дерматансульфата и гепаран(гепарин)-сульфата (в отдельности или обоих). При синдроме Моркио нарушается катаболизм кератансульфата.

Нерасщепившиеся ГАГ накапливаются в клетках и межклеточном веществе различных тканей и органов — печени, селезенке, почках, нейронах, хрящевой, костной ткани, роговице и др. Различные фракции ГАГ выделяются с мочой.

Большинство типов мукополисахаридоза наследуются как рецессивные признаки, а синдром Хантера (тип 2) — как X-сцепленный рецессивный признак.

Клиника. Поскольку ГАГ — важнейший компонент межклеточного вещества соединительной ткани, для МПС прежде всего характерны поражения скелета. Отмечаются задержка роста (после нормального роста в грудном периоде), очень короткая шея, макроцефалия, деформации грудины, ребер, позвоночника, укорочение конечностей, деформации конечностей, тугоподвижность крупных и мелких суставов, камптодактилия (рис. 6.15). Кисти и стопы широкие и распластаные. Специфическое лицо с грубыми чертами по типу «гаргоилизм»: седловидный нос, гипертелоризм, экзофтальм, толстые губы, макроглоссия, редкие зубы, множественный кариес, гипертрофия альвеолярных отростков и десен, низко расположенные ушные раковины (рис. 6.16). Гипертрихоз, волосы на голове густые и жесткие. Брови широкие, кустистые, синопсиз.

Другие клинические признаки (в зависимости от типа мукополисахаридоза): паховые или пупочные грыжи, гепато- и спленомегалия, поражение ЦНС (снижение интеллекта), глаз (катаракта, глаукома), слуха (тугоухость), сердечно-сосудистой системы (кардиомегалия, поражение клапанов сердца).

Биохимические признаки заболевания проявляются сразу после рождения. Клинические при-

знаки появляются позже, в разном возрасте — в зависимости от типа болезни (на втором году жизни и до 4–5-летнего возраста). Заболевание неуклонно прогрессирует. Больные, как правило, погибают от респираторных расстройств или нарастающей сердечной недостаточности в возрасте до 10 лет (синдром Гурлера) или на втором–третьем десятилетии жизни. Известны случаи, когда больные жили до 60 лет.

Диагностика основана на клинических симптомах и биохимических изменениях — в моче в 5–10 раз повышается содержание дерматансульфата, гепарансульфата, кератансульфата и других ГАГ, снижается содержание оксипролина. Тип мукополисахаридоза может быть установлен только после определения активности различных ферментов в сыворотке крови, фибробластах кожи, лейкоцитах и других клетках (в зависимости от типа заболевания).

Лечение симптоматическое. При необходимости оказывается ортопедическая и сурдологическая помощь.

Пренатальная диагностика возможна для некоторых типов мукополисахаридоза путем определения спектра ГАГ в амниотической жидкости, по определению активности ферментов в биоптате хориона, культуре клеток амниотической жидкости и путем ДНК-анализа, если идентифицированы мутации у пробанда.

Внутриклеточные липидозы

Заболевания связаны с накоплением липидов внутри клеток. Примером являются **сфинголипидозы** — заболевания, обусловленные нарушением обмена сфинголипидов (производные аминокислоты сфингозина (C₁₈), жирных кислот и углеводов), болезни накопления. К сфинголипидам относятся цереброзиды, сфингомиелины, ганглиозиды и др. Это главный компонент цитоплазматической мембраны. Очень большое количество сфинголипидов содержится в головном мозге (особенно в миелиновых оболочках). Расщепление сфинголипидов происходит за счет ферментов лизосом. Дефект того или иного фермента приводит к накоплению внутри клеток соот-

ветствующего липида и развитию заболевания. Описано более 15 типов сфинголипидозов.

Заболевания проявляются в первые месяцы жизни больного отставанием в психомоторном развитии, висцеромегалией и, по крайней мере, одним из следующих симптомов: вакуолизацией лимфоцитов, появлением «пенистых» вакуолизованных клеток в красном костном мозге (вакуоли — это лизосомы клеток, наполненные сфинголипидами), симптомом «вишневой косточки» на глазном дне и замедлением проведения нервного импульса. Наиболее часто встречающиеся внутриклеточные липидозы — болезнь Ниманна — Пика, Гоше и Тея — Сакса (табл. 6.8).

Болезнь Тея — Сакса (GM₂-ганглиозидоз) развивается вследствие дефекта фермента гексозаминидазы А в лизосомах клеток. Ген картирован на 15q23-q24. Заболевание называется также инфантильной семейной амавротической идиотией. Наблюдаются дегенеративные процессы в сером веществе головного мозга, приводящие к слепоте, глухоте, спастическому тетрапарезу и децеребральной ригидности.

Клиника. Заболевание развивается в возрасте 5–6 мес. У ранее здорового ребенка появляется гипотония, затем развиваются гипертонус, параличи, судороги, потеря слуха и зрения (рис. 6.17). Утрачиваются приобретенные навыки, развивается тяжелая умственная отсталость вплоть до идиотии. На глазном дне, в области центральной ямки, определяется вишнево-красное пятно, окруженное белым венчиком, — симптом «вишневой косточки». Дети погибают на втором году жизни. Болезнь чаще встречается у евреев-ашкенази (частота заболевания 1:3600, носительства — 1:25) и канадских французов. Высокая частота гетерозигот объясняется изоляцией, дрейфом генов и селективным преимуществом гетерозигот, которые, предположительно, реже болеют туберкулезом.

Диагностика основана на определении активности фермента (гексозаминидазы А) в лейкоцитах и культуре фибробластов, сыворотке крови (последнее может использоваться и для определения гетерозиготного носительства). Специ-

фический клинический признак — симптом «вишневой косточки» на глазном дне.

Пренатальная диагностика — определение активности соответствующего фермента в клетках ворсинок хориона и культуре клеток амниотической жидкости, а также методы ДНК-диагностики. Необходим скрининг на гетерозиготное носительство у супружеских пар при их принадлежности к евреям-ашкенази.

Пероксисомные болезни

Пероксисомы — округлые или овальные клеточные органеллы, окруженные одной мембраной, которые содержат около 40 ферментов, принимающих участие в окислительном метаболизме клетки. Функции пероксисом — предохранение клетки от образующихся активных соединений кислорода, разложение перекиси водорода, окисление жирных кислот и синтез фосфолипидов. Пероксисомные болезни связаны с нарушением формирования и функции пероксисом. Открытые в начале 80-х гг. XX ст., они дополнили группу наследственных болезней обмена клеточных органелл, вслед за лизосомными и митохондриальными болезнями. Генерализованные пероксисомные болезни связаны с полным отсутствием пероксисом.

К генерализованным пероксисомным болезням относят **синдром Целльегера** (генетически гетерогенное заболевание). Болезнь характеризуется черепно-лицевыми дизморфиями: высокий лоб, плоский затылок, гипоплазия надбровных дуг, широкая переносица, эпикант, «готическое небо», микрогнатия, деформация наружного уха. Аномалии глаз включают пятна Брушфильда, катаракту, глаукому, помутнение роговицы, пигментную ретинопатию. Выражены мышечная гипотония, гипорефлексия, задержка психомоторного развития, эпилептические припадки, гепатомегалия. Гипотония и «монголоидное лицо» часто дают повод заподозрить синдром Дауна. Прогноз заболевания неблагоприятен, больной ребенок живет не более нескольких месяцев. Схожая клиническая картина характерна и для других пероксисомных болезней.

Таблица 6.8. Характеристика внутриклеточных липидозов

Болезнь (ОМIM)	Дефектный фермент	Накапливаемое соединение	Клинические признаки
Болезнь Ниманна — Пика (257220)	Сфингомиелиназа	Сфингомиелин	Увеличение печени и селезенки, коричневая пигментация кожи, умственная отсталость
Болезнь Тея — Сакса (GM ₂ -ганглиозидоз) (272800)	Гексозаминидаза А	GM ₂ -ганглиозид	Утрата приобретенных навыков, слепота, судороги, мышечная ригидность
Болезнь Гоше (231000)	Глюкоцереброзидаза (β-глюкозидаза)	Глюкоцереброзид	Гепатоспленомегалия, остеопороз, частые переломы, гипохромная анемия, тромбоцитопения, кровотечения, умственная отсталость. При хронической форме интеллект сохранен. Разработана патогенетическая заместительная терапия ферментом цередазой

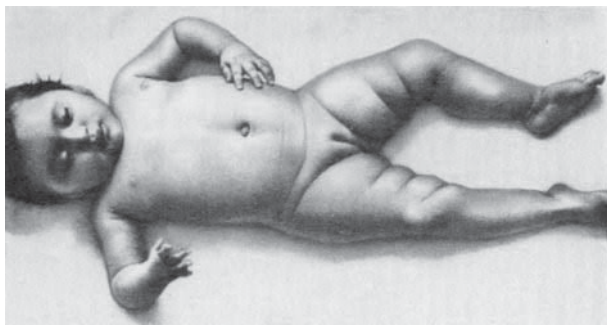


Рис. 6.17. Болезнь Тея — Сакса

Морфологический маркер болезни Цельвегера — отсутствие пероксисом в биоптате печени и других тканях. Диагностика пероксисомных болезней основана на сочетании характерного фенотипа, поражения глаз, неврологической симптоматики, определении активности пероксисомных ферментов, содержания жирных кислот и других биохимических показателей.

Нарушения синтеза гормонов

Врожденный гипотиреоз

Популяционная частота 1:3500–1:4000; частота врожденного гипотиреоза в Украине 1:4200; соотношение полов М1:Ж1.

Этиология. Причины врожденного гипотиреоза различны. Это могут быть:

1. Дисгенезия щитовидной железы (аплазия, гипоплазия, эктопия). Обычно встречается спорадически, существуют семейные случаи с предполагаемым аутосомно-рецессивным типом наследования. У лиц женского пола заболевание встречается в 4 раза чаще. Дисгенезия является результатом эмбрионального дефекта развития, иногда обусловлена аутоиммунным процессом.

2. Аутосомно-рецессивное нарушение синтеза гормонов щитовидной железы (10–15 % всех случаев врожденного гипотиреоза). Синтез тиреоидных гормонов идет в несколько этапов, каждый из которых контролируется соответствующим ферментом. Мутации генов этих ферментов приводят к недостаточному или аномальному синтезу гормонов. Отличительная особенность таких вариантов гипотиреоза — увеличение щитовидной железы как результат ответной реакции органа на гиперстимуляцию тиреотропином.

3. Дефицит тиреотропного гормона (ТТГ) или тиреотропин-релизинг гормона (ТРГ). Встречается редко.

4. Нечувствительность щитовидной железы к ТТГ.

5. Периферическая нечувствительность к гормонам щитовидной железы (симптомы гипотиреоза развиваются при повышенных уровнях T_4 и ТТГ).

6. Воздействия препаратов во время беременности (радиоактивный йод, йодиды, тиюрацил, метимазол и др.).

7. Дефицит йода (эндемический кретинизм).

8. Идиопатический врожденный гипотиреоз.

Клиника. В тяжелых случаях заболевание может быть диагностировано в период новорожденности. Характерны макросомия, зятянувшаяся желтуха новорожденного (часто с увеличением уровня прямого билирубина), увеличены роднички. Кожа бледная, холодная, сухая. Слизистый отек приводит к увеличению языка, сужению носовых ходов, отеку гортани и голосовых связок, отеку век. Это способствует формированию специфического фенотипа: грубые черты лица, отек век, макроглоссия, из-за которой рот обычно открыт (рис. 6.18). Дыхание может быть затруднено, голос хриплый, низкий. Выражены гипорефлексия, брадикардия, гипотония. Наблюдаются снижение аппетита, срыгивания, вялость, запоры, нарушения периферической микроциркуляции, снижение кожной температуры. Выражена мышечная гипотония, увеличение живота, пупочные грыжи. При более легких формах болезнь проявляется на 1–2-м месяце жизни.

При отсутствии адекватной терапии отмечается задержка оксификации, неравномерный рост костей с укорочением конечностей и шеи при крупном черепе, седловидный нос, отставание в росте и психическом развитии, вплоть до идиотии.

Диагностика. Диагноз ставится на основании повышения уровня тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) и снижения уровня тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3). Норма T_4 — 0,006 мг/дл и ТТГ — 20 МЕ/мл. В Украине с 2005 г. проводится массовый скрининг гипотиреоза у новорожденных.

Лечение. Заместительная терапия L-тироксином в дозе 0,01 мг/(кг·сут) сразу же после установления диагноза. Прогноз зависит от времени начала и адекватности заместительной терапии. При начале терапии в возрасте до 6 нед интеллект сохраняется у 70 % больных. В тяжелых случаях, когда происходит внутриутробное поражение мозга, даже своевременно начатая терапия может не дать желаемого эффекта.

Пренатальная диагностика. Если семейный анамнез подтверждает возможность врожденного гипотиреоза, показано измерение ТТГ в амниотической жидкости. Иногда у плода можно увидеть зоб при УЗИ.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (адреногенитальный синдром)

Это группа синдромов, в основе которых лежит дисфункция коры надпочечников. Название «адреногенитальный синдром» связано с тем, что гипофункция коры надпочечников сопровождается нарушением характера и темпа полового развития. Блок в метаболическом пути стероидогенеза может возникнуть на любом из 5 этапов превращения холестерина в кортизол, что определяет вариативность клинических проявлений.

В 95 % случаев заболевание обусловлено дефицитом фермента 21-гидроксилазы и последующим снижением продукции кортизола или кортизола и альдостерона, в зависимости от типа мутации гена. Ген стероид-21-гидроксилазы локализован в коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3) и является частью суперсемейства генов цитохромов P450.



Рис. 6.18. Гипотиреоз (отек век, седловидный нос, макроглоссия, пупочная грыжа)

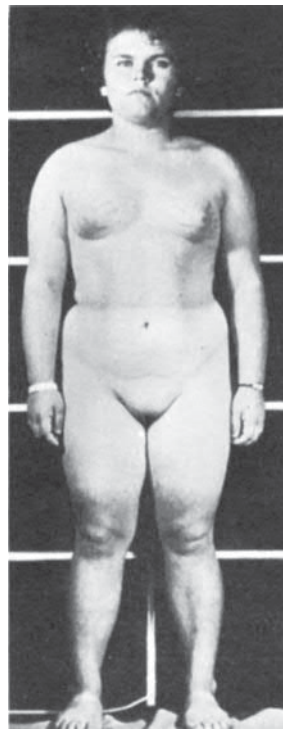
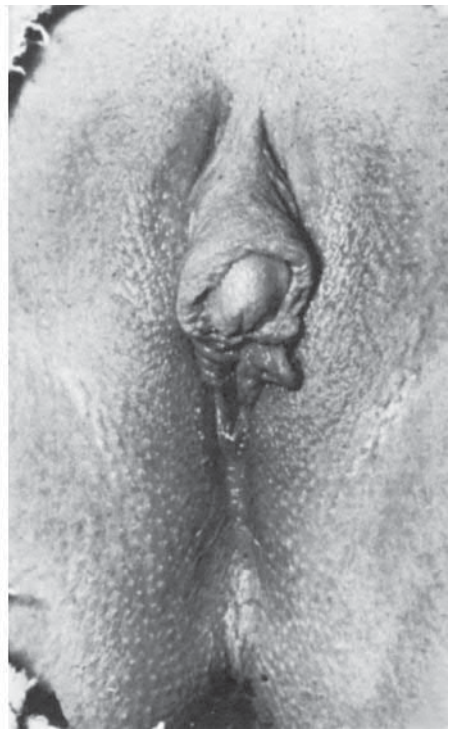


Рис. 6.19. Вирильная форма адреногенитального синдрома у девочки (увеличение клитора, сращение губно-мошоночных складок, гиперпигментация гениталий)



Развитие заболевания начинается внутриутробно. Уменьшение содержания кортизола приводит к гиперпродукции АКТГ гипофиза, что, в свою очередь, ведет к гиперплазии коры надпочечников у плода и увеличению количества синтезированных стероидов до метаболического блока. Наибольшее значение среди них имеют половые стероиды — андрогены. Они вызывают вирилизацию и гермафродитное строение гениталий у девочек и преждевременное половое и соматическое созревание у мальчиков.

Клиника. Болезнь встречается в трех основных формах: вирильной, сольтеряющей и смешанной. При вирильной форме нарушена продукция глюкокортикоидов при сохраненном синтезе минералокортикоидов. У девочек при рождении наблюдается маскулинизация наружных половых органов разной степени (рис. 6.19) — гипертрофия клитора, сращение больших половых губ, образование губно-мошоночной складки, гиперпигментация наружных половых органов. При крайних степенях вирилизации новорожденные женского генетического пола нередко регистрируются как мальчики. Если патогенетическая терапия не была начата, то половое развитие в дальнейшем идет по мужскому типу. У новорожденных мальчиков нормальное строение половых органов, но с 5–6-летнего возраста начинается преждевременное половое созревание.

Сольтеряющая форма характеризуется блокадой образования как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов. Дефицит минералокортикоидов приводит к нарушению водно-со-

левого обмена (гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия). Синдром потери соли обычно проявляется на второй неделе жизни, но иногда наблюдается сразу после рождения или позже, до конца второго месяца жизни. Основные признаки — срыгивания, рвота, отказ от пищи, диарея, дегидратация, летаргия, судороги, артериальная гипотония. Тяжелые метаболические нарушения ведут к задержке физического развития. Без лечения болезнь часто заканчивается летально.

Смешанная форма проявляется комбинированной симптоматикой.

Диагностика основана на определении повышенной суточной экскреции 17-кетостероидов с мочой. Дополнительные лабораторные критерии — гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия. При сольтеряющей форме резко снижен уровень альдостерона. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости может быть выявлена гиперплазия надпочечников. Разработаны методы скрининга новорожденных.

Лечение — пожизненная заместительная терапия кортикостероидами, поддерживающая терапия гидрокортизоном. Маскулинизированные женские гениталии корригируются хирургическим путем.

Пренатальная диагностика. Основной метод — инвазивная пренатальная диагностика с последующим молекулярно-генетическим исследованием. Другой метод — определение 17-оксипрогестерона в крови беременной и амниотической жидкости (см. п. 11.6.2.3).

Таблица 6.9. Наследственные заболевания, сцепленные с X-хромосомой

Название заболевания (№ ОМIM)	Частота в популяции	Локализация гена	Минимальные диагностические признаки
X-сцепленные рецессивные			
Гемофилия А — нарушение синтеза VIII фактора свертывания крови (306700)	1:2500 мальчиков	Xq28	Длительные кровотечения при травмах, гемартрозы (кровоизлияния в крупные суставы — коленный, локтевой, голеностопный), удлинение времени свертывания крови
Дальтонизм (303800)	В Западной Европе около 8 % мужчин (ОМIM)	Xq28	Неразличение красного и зеленого цветов
Мышечная дистрофия (псевдогипертрофическая) Дюшенна — Беккера (Дюшенна — 310200, Беккера — 300376)	Дюшенна — 1:3500 мальчиков, Беккера — 1:20 000 мальчиков	Xp21.2	Мышечная слабость преимущественно в проксимальных группах мышц, псевдогипертрофия мышц (икроножных, ягодичных, дельтовидных и т. д.), повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови
Синдром умственной отсталости с ломкой X-хромосомой (309550)	1:2000–1:2500, мальчиков в 2–3 раза больше чем девочек	Xq27.3	Продолговатое лицо, макротия, умственная отсталость, у подростков появляется макроорхидизм
Синдром Криста — Сименса — Турена (ангидротическая эктодермальная дисплазия) (305100)	—	Xq12-q13.1	Гипогидроз (гипоплазия потовых желез), нарушение терморегуляции. Олигодонтия, шиловидные зубы. Гипотрихоз. Сухая кожа и слизистые оболочки
Доминантное сцепленное с X-хромосомой наследование			
Фосфат-диабет (витамин-D-резистентный рахит) — нарушение реабсорбции фосфатов в канальцах почек (307800)	—	Xp22.2-22.1	Рахит, не поддающийся лечению витамином D. Симптомы рахита появляются в конце 1-го – на 2-м году жизни. Характерна варусная деформация нижних конечностей. Гипофосфатемия. Повышен уровень щелочной фосфатазы в крови, уровень кальция в норме

6.7.3. СЦЕПЛЕННОЕ С ПОЛОМ НАСЛЕДОВАНИЕ

Если ген находится в половых хромосомах, то наследование называется сцепленным с полом. Признаки, определяемые генами X-хромосомы, называют X-сцепленными, Y-хромосомы — Y-сцепленными, или голандрическими.

Сцепленные с X-хромосомой заболевания могут быть доминантными и рецессивными (табл. 6.9).

6.7.3.1. Рецессивные сцепленные с X-хромосомой заболевания

Рецессивные сцепленные с X-хромосомой гены обозначают X^a . Заболевания, обусловленные этими генами, чаще встречаются у мужчин (X^aY), так как мужчина имеет только одну X-хромосому. Гены многих заболеваний, локализованные в X-хромосоме, у мужчин не имеют пары и сразу проявляются фенотипически. Рождение больного сына, как правило, связано с гетерозиготным но-

сительством патологического гена у матери. Характеристика родословной дана в п. 4.2.3.

Женщины чаще всего являются здоровыми гетерозиготными носительницами (X^AX^a). Редкие случаи клинического проявления X-сцепленных заболеваний у женщин можно объяснить несколькими причинами:

1. Если отец болен (X^aY), а мать носитель гена (X^AX^a), их дочь может быть больной гомозиготой (X^aX^a). Такая ситуация может встречаться в случае родственных браков.

2. Женщины могут иметь легкую форму заболевания из-за случайной преимущественной инактивации X-хромосомы с нормальным доминантным геном (образование телец Барра). В этом случае в части клеток функционирует мутантный ген, что и объясняет клинические проявления болезни.

3. Наличие только одной X-хромосомы, например, при синдроме Шерешевского — Тернера (45,X) и синдроме тестикулярной феминизации (46,XY). В этом случае развитие болезни, как и у мужчин, связано с наличием только одного аллеля патологического гена.



Рис. 6.20. Мышечная дистрофия Дюшенна (псевдогипертрофия икроножных мышц)



Рис. 6.21. Мышечная дистрофия Дюшенна (трудность при распрямлении после наклона)

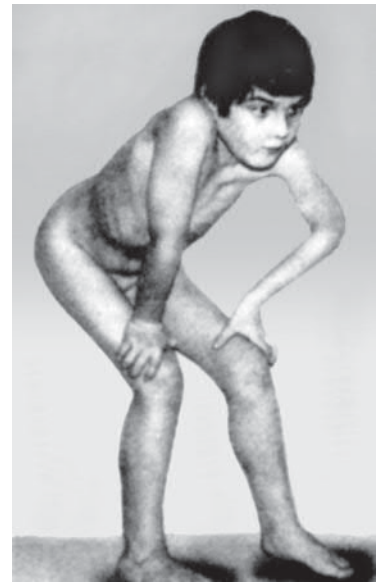


Рис. 6.22. Мышечная дистрофия Беккера (псевдогипертрофия икроножных мышц)

Мышечная дистрофия Дюшенна — Беккера

Мышечная дистрофия Дюшенна — Беккера (МДБ) вызвана мутацией гена, ответственного за синтез белка дистрофина (Хр21.2). Этот белок локализуется на цитоплазматической поверхности сарколеммы и обеспечивает связь между актиновыми волокнами и сарколеммой. Структурные изменения в клеточной мембране приводят к нарушению обмена веществ и гибели мышечных клеток. Происходит замещение скелетной мускулатуры соединительной и жировой тканью.

Ген мышечной дистрофии рецессивный и локализован в коротком плече X-хромосомы. Это самый длинный ген из всех изученных. В нем более $2 \cdot 10^6$ пар нуклеотидов, а иРНК имеет длину 16 000 нуклеотидов. Большая длина гена обуславливает высокую частоту мутаций. Доля «свежих мутаций» составляет 30 %. Различают более злокачественную форму — мышечную дистрофию Дюшенна (МД) и доброкачественную мышечную дистрофию Беккера (МБ). Мышечная дистрофия Дюшенна объясняется полной остановкой синтеза белка, а форма Беккера — синтезом аномальной формы белка.

Мышечная дистрофия Дюшенна (ОМIM 310200)

Популяционная частота 1:3500 новорожденных мальчиков.

Клиника. Заболевание начинается в возрасте 2–5 лет с неуверенной походки. Во многих случаях дети начинают поздно ходить. Быстро наступает утомляемость при физической нагрузке. Иногда до 3–7 лет походка не изменена. В более поздних стадиях появляется утиная походка, с широко расставленными стопами, разведенными носками, отведенными назад плечами и поднятым подбородком. Характерный симптом — псевдогипертрофия икроножных мышц (рис. 6.20), которая развивается рано и имеет тенденцию к уменьшению по мере прогрессирования миодистрофии. Процесс атрофии мышц приобретает следующее направление:

мышцы бедра → тазовый пояс → плечевой пояс → руки

Развивается слабость мышц плечевого пояса. Затруднено поднятие руки до горизонтального уровня. Подъем со стула или после наклона вызывает значительные затруднения (рис. 6.21). Во многих случаях развивается сгибательная мышечная контрактура бедренных, коленных суставов и суставов верхних конечностей вследствие атрофии мышц. Рано снижаются глубокие сухожильные рефлексы. Деформации скелета связаны с мышечной атрофией и включают искривление длинных трубчатых костей, остеопороз, тяжелое искривление позвоночника.

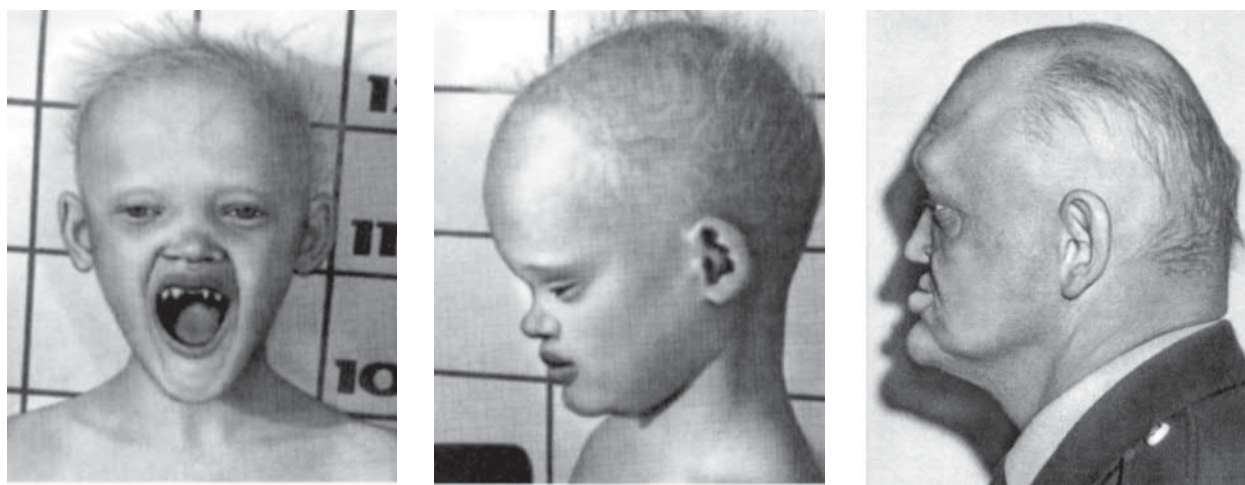


Рис. 6.23. Ангидротическая эктодермальная дисплазия: *а* — шиловидные зубы, гипотрихоз, периорбитальная пигментация; *б, в* — выступающие лобные бугры, седловидный нос, полные вывернутые губы

Имеется тенденция к некоторому снижению умственных способностей, хотя у многих детей интеллект нормальный или даже выше среднего. Заболевание неуклонно прогрессирует, дети прикованы к постели с 10–11 лет, продолжительность жизни больных в среднем 20 лет. Смерть обычно наступает от легочной инфекции или сердечной недостаточности, так как на последней стадии атрофия захватывает мышцы лица, глотку, дыхательную мускулатуру, сердечную мышцу.

Диагностика основана на характерной неврологической симптоматике. При лабораторном исследовании определяется увеличение концентрации креатинфосфокиназы в 10–100 раз, на электромиограмме (ЭМГ) наблюдаются признаки миопатии, на ЭКГ — изменения миокарда и нарушения проводимости. Возможна молекулярно-генетическая диагностика.

У 70 % гетерозиготных женщин увеличены икроножные мышцы, быстрая утомляемость при физической нагрузке, изменения на ЭМГ, высокий уровень мышечного фермента креатинфосфокиназы в крови.

Лечение пока не эффективно. Разрабатываются методы генотерапии и лечения с помощью трансплантации мышечных клеток.

Пренатальная диагностика инвазивная, с молекулярно-генетическим исследованием.

Мышечная дистрофия Беккера (ОММ 300376)

Болезнь более доброкачественная (рис. 6.22). Частота у мальчиков 1:20 000. Заболевание начинается поздно (в 12–15 лет), до 20–30 лет больные сохраняют трудоспособность, могут иметь детей. Активность креатинфосфокиназы повышена, но в меньшей степени.

Синдром ангидротической эктодермальной дисплазии (синдром Криста — Симменса — Турена) (ОММ 305100)

Заболевание обусловлено мутацией гена, кодирующего эктодисплазин-А. Ген картирован на длинном плече X-хромосомы (Xq12-13.1). Популяционная частота неизвестна. Характерна гипо-

плазия кожных желез, в первую очередь потовых. В результате нарушенного потоотделения у больных развивается гипертермия, что может быть причиной умственной отсталости и даже привести к летальному исходу. Сальные и апокриновые железы поражены в меньшей степени. Слезные, бронхиальные железы, а также железы желудочно-кишечного тракта и носовой полости атрофичны, гипоплазия молочных желез и сосков.

Клиника. У больного характерное лицо (*facies anhidroticus*): большой лоб с выступающими надбровными дугами и лобными буграми, запавшая переносица, маленький седловидный нос с гипоплазией крыльев, полные вывернутые губы, запавшие щеки, большие деформированные уши (рис. 6.23). Характерны олигодонтия, адонтия, аномальная (шиловидная) форма зубов. Волосы тонкие, сухие, светлые, редкие, иногда наблюдается алопеция. Кожа истонченная и сухая. Отмечаются периорбитальная пигментация, тонкие морщинистые веки, папулезные изменения на лице, экзема, гиперкератоз ладоней. У некоторых больных наблюдаются конъюнктивиты, кератиты, риниты, отиты и легочные инфекции. У гетерозиготных женщин отдельные участки кожи могут быть сухими, без потовых желез (из-за случайной инактивации X-хромосомы с нормальным геном в клетках этих участков).

Диагностика на основании характерного фенотипа.

Лечение симптоматическое. Недопустимы перегревания.

Пренатальная диагностика — биопсия кожи плода.

Синдром умственной отсталости с ломкой X-хромосомой (синдром Мартина — Белла, синдром хрупкой X-хромосомы) (ОММ 309500)

Это одна из наиболее часто встречающихся форм умственной отсталости после болезни Дауна. Популяционная частота 1:2000–1:2500 новорожденных. Больных мальчиков в 2–3 раза больше, чем девочек, и болеют они тяжелее.



Рис. 6.24. Синдром фрагильной X-хромосомы (удлиненное лицо, макротия). На фотографиях два пациента в разном возрасте



Рис. 6.25. Макроорхидизм у больного с синдромом фрагильной X-хромосомы



а



б

Рис. 6.26. Фрагильный участок в длинном плече X-хромосомы: а — гетерозиготная женщина; б — больной мужчина

Заболевание обусловлено мутацией гена *FMR-1* (*fragile mental retardation*), который локализуется в длинном плече X-хромосомы (Xq27.3). Патологический ген имеет большое количество тринуклеотидных повторов (ЦГГ) в нетранслируемой области гена (норма 6–42 повтора, 50–200 повторов считается премутацией, более 200 — мутация). Тяжесть заболевания зависит от числа повторов. Число повторов увеличивается

при прохождении через овогенез, что объясняет феномен антиципации (нарастание тяжести заболевания в поколениях).

Клиника. Внешность больных не всегда специфична. Характерно удлиненное лицо (рис. 6.24), высокий выступающий лоб, макро- и долихоцефалия, гипоплазия средней части лица. Губы толстые, нижняя губа часто вывернута. Характерна макротия, большие кисти и стопы. Типичный симптом — макроорхидизм — появляется у подростков (рис. 6.25). Яички увеличены за счет развития соединительной ткани. Половая активность минимальная. Наблюдаются симптомы врожденной дисплазии соединительной ткани — слабость связок суставов, плоскостопие, иногда деформация позвоночника и др.

Умственная отсталость чаще умеренная, редко глубокая (10–15 %). Большинство больных социально адаптированы, могут выполнять несложную физическую работу. У женщин-носительниц гена IQ снижен. Если женщина унаследовала большое число повторов, то она тоже будет болеть, но это встречается редко.

Диагностика. Основной метод диагностики — кариотипирование. Лимфоциты больного культивируют в среде без фолиевой кислоты. В длинном плече X-хромосомы обнаруживают «ломкий» («фрагильный») участок, внешне напоминающий вторичную перетяжку, и спутник (рис. 6.26). Хромосома повреждается в области большого числа тринуклеотидных повторов. Возможна молекулярно-генетическая диагностика.

Пренатальная диагностика инвазивная, с последующим молекулярно-генетическим исследованием материала.

6.7.3.2. Доминантные сцепленные с X-хромосомой заболевания

Доминантные сцепленные с X-хромосомой признаки встречаются у мужчин и женщин. От больной матери-гетерозиготы заболевание наследуют и сыновья, и дочери с вероятностью 50 %. От больного отца признак наследуют 100 % дочерей и никогда — сыновья. Характеристика родословной дана в п. 4.2.3.

При многих доминантных X-сцепленных заболеваниях патологический ген дает летальный эффект у эмбрионов мужского пола. Так, гибель плодов мужского пола с доминантным геном болезни наблюдается при синдроме недержания кожного пигмента (синдром Блоха — Сульцбергера).

Фосфат-диабет (гипофосфатемия)

Тип наследования X-сцепленный доминантный (Xp22.2-p22.1). Заболевание обусловлено снижением реабсорбции фосфатов в канальцах почек.

Клиника. Гипофосфатемию можно выявить сразу после рождения, а признаки рахита появляются в конце первого–начале второго года жизни, когда дети начинают ходить. Больше выражены изменения нижних конечностей: варусное искривление длинных трубчатых костей. Характерны низкий рост, ограничение подвиж-

ности в крупных суставах (тазобедренных, коленных, локтевых), долихоцефалия, дисплазия ногтей (рис. 6.27). В отличие от витамин-D-дефицитного рахита, общее состояние не нарушено. У женщин скелетные нарушения менее выражены.

Диагностика. Рентгенологически выявляются типичные для рахита изменения — грубоволокнистая структура губчатого вещества костей. В крови повышен уровень щелочной фосфатазы и снижен уровень фосфора, уровень кальция в норме. Пренатальная диагностика инвазивная.

6.7.3.3. Наследование, сцепленное с Y-хромосомой

Y-хромосома — наименьшая по размеру из хромосом человека, содержит около 2–3 % ДНК гаплоидного генома человека. На конце короткого и длинного плеч хромосомы расположены псевдоаутосомные участки (гомологичные X-хромосоме). В них в процессе мейоза может происходить обмен генетическим материалом с X-хромосомой. Соответственно, гены этих участков наследуются как аутосомные (частичное сцепление с полом). Это явление объясняет некоторые наследственные заболевания, для которых описано в одних семьях сцепление с X-хромосомой, в других — сцепление с Y-хромосомой («смешанный тип наследования»). К частично сцепленным с полом относятся полная цветовая слепота (полная неспособность различать цвета — черно-белое зрение) и некоторые генодерматозы. В родословных бывает сложно отличить частичное сцепление с полом от аутосомного наследования.

Большая часть Y-хромосомы не принимает участия в рекомбинации и представляет собой гаплоидную часть генома человека. Она включает большой гетерохроматиновый участок, варьирующий по длине у разных мужчин, и эухроматиновый район. Основные гены этого района — гены, определяющие пол (SRY), рост (GCY), контролирующие гаметогенез (AZF).

На Y-хромосоме картировано более 40 генов, из них только 7 вызывают наследственные болезни, в том числе пигментный ретинит, нарушение дифференцировки пола, азооспермию, дисхондротез, гонадобластому. В прошлом предполагали, что Y-сцепленно могут наследоваться одна из форм ихтиоза («кожа дикобраза»), гипертрихоз ушных раковин и синдактилия пальцев на ноге. Дальнейшие исследования подтвердили голландрическое наследование только гипертрихоза ушных раковин (рис. 6.28).

Сцепленные с Y-хромосомой признаки встречаются только у мужчин, наследуются от отца всеми сыновьями и никогда не наследуются дочерьми. Характеристика родословной приведена в п. 4.2.3. Мутации участка Y-хромосомы, ответственного за сперматогенез, не наследуются, поскольку больные бесплодны. Современные методы экстракорпорального оплодотворения одним сперматозоидом позволяют таким мужчинам иметь потомков, но все их сыновья в этом случае будут иметь ту же мутацию.

6.7.4. МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

Это болезни, обусловленные генетическими и структурно-биохимическими дефектами митохондрий и сопровождающиеся нарушением тканевого дыхания. Митохондриальные болезни могут быть связаны с мутациями как ядерного, так и митохондриального генома (см. рис. 1.8).

Главная функция митохондрий — кислородный этап энергетического обмена и синтез АТФ. Большинство белков митохондрий закодировано в ядерном геноме, однако митохондрии животных и растительных клеток имеют свою собственную кольцевую ДНК (мтДНК). У человека митохондриальная ДНК содержит 16 569 п. н. Каждая митохондрия содержит от 2 до 10 копий митохондриальной ДНК, а общее количество молекул мтДНК в клетке может достигать десятков тысяч. Отсутствие связи с белками-гистонами, несовершенный механизм репарации и высокий уровень свободных радикалов, образующихся при аэробном окислении в митохондриях, приводят к относительно высокой частоте мутаций мтДНК. Возникновение мутантной митохондриальной ДНК вызывает гетероплазмию — состояние, когда в клетке существуют две популяции мтДНК. Поскольку репликация мтДНК идет автономно и распределение митохондрий по до-

черным клеткам носит случайный характер, уровень гетероплазмии может быть разным в одной и той же ткани в разные периоды жизни.

Митохондриальные болезни могут иметь разные типы наследования, что зависит от характера генетического дефекта при конкретном заболевании. Мутации митохондриальной ДНК характеризуются цитоплазматическим типом наследования. Митохондрии передаются в зиготу только с цитоплазмой ооцитов. Следовательно, все митохондрии во всех клетках индивида имеют материнское происхождение и наследуются от матери всеми детьми (материнский тип наследования). Характеристика родословной приведена в п. 4.2.4. Если мутация происходит в ядерном гене, кодирующем митохондриальный белок, заболевание наследуется как аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный или X-сцепленный признак.

Клиническая картина митохондриальных болезней зависит от энергетических потребностей тканей. В первую очередь поражаются максимально энергозависимые органы: ЦНС, скелетная мускулатура, сердечная мышца, глаза, эндокринные железы, печень, почки. Кроме того, существует зависимость от процентного содержания мутантной ДНК. Так, в клетках ЦНС пороговым значением будет уровень содержания мутантной ДНК больше 60 %.



а



б



в

Рис. 6.27. Гипофосфатемия: а — варусная деформация нижних конечностей; б — мраморность кожи, плоскостопная деформация стоп; в — дисплазия ногтей



Рис. 6.28. Гипертрихоз ушных раковин

Для митохондриальных болезней характерно сочетание разнообразных мультисистемных и мультиорганных проявлений: мышечная слабость, невропатии, атаксия, деменция, поражение сердечной мышцы, диабет и др. Множественность поражений объясняется близким порогом чувствительности к энергетическому дефициту в органах-мишенях. Классическими проявлениями митохондриальных болезней считают миопатии и энцефалопатии.

Тяжесть митохондриальных болезней неуклонно нарастает, что в детстве связано с повышенной энергопотребностью тканей, а в зрелом возрасте объясняется снижением активности процессов окислительного фосфорилирования и накоплением мутаций мтДНК.

У человека примерами митохондриальных заболеваний являются энцефаломиелопатия Лея, невропатия зрительных нервов Лебера, мио- и кардиомиопатии (табл. 6.10).

Прямая биохимическая диагностика этой группы заболеваний затруднена. Повышение уровня лактата и ацидоз (лактат-ацидоз) — главный маркер многих митохондриальных болезней. В культуре фибробластов дефекты митохондрий не манифестируются, так как может по-

ражаться только один орган (мышцы или головной мозг). Практически эти заболевания диагностируются с помощью биопсии и детального изучения гистологических препаратов, молекулярно-генетических и цитохимических методов.

6.8. ДИАГНОСТИКА МОНОГЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

В диагностике моногенных болезней могут использоваться следующие методы:

1. Синдромологический анализ (портретная диагностика) — для диагностики моногенных синдромов, проявляющихся пороками развития.

2. Биохимические методы — для диагностики наследственных нарушений обмена веществ. Основные принципы биохимической диагностики рассмотрены в п. 10.6. Биохимическая диагностика двухэтапная, включает первичный селективный скрининг и уточняющую диагностику. Некоторые заболевания диагностируются при массовом скрининге новорожденных (фенилкетонурия, гипотиреоз, адреногенитальный синдром,

Таблица 6.10. Примеры митохондриальных заболеваний, связанных с мутацией мтДНК

Название заболевания (№ OMIM)	Вид мутации	Минимальные диагностические признаки
Подострая некротизирующая энцефаломиелопатия Лея (256000)	Ген АТФазы 6 мтДНК, уровень мутантной ДНК больше 90 %	Дыхательные нарушения, атаксия, отставание психомоторного развития, атрофия зрительных нервов. Продолжительность жизни до 5 лет
Наследственная атрофия зрительных нервов Лебера (535000)	Гены комплексов I, III, IV дыхательной цепи мтДНК	Острое снижение остроты зрения на втором–третьем десятилетии жизни. Разнообразная неврологическая симптоматика — тремор, атаксия, спастические парезы и др. Заболевание прогрессирует, но возможны ремиссии
Синдром MERRF (Myoclonus Epilepsy with Ragged-Red Fibers) — миоклонус-эпилепсия с рваными красными волокнами (545000)	Ген лизинового тРНК мтДНК	Миоклонус-эпилепсия с мозжечковой атаксией, деменцией, миопатией, нейро-сенсорной тугоухостью, задержкой физического развития. Начало в возрасте 3–65 лет. В биоптатах скелетных мышц — феномен «рваных красных волокон» (миофибриллы с измененными краями)
Синдром Кернса — Сейра (530000)	Делеция мтДНК в районе гена АТФазы 8 длиной от 2 до 10,4 т. п. н. с уровнем мутантной ДНК в клетках мышц больше 80 %	Начало заболевания в возрасте 4–18 лет. Прогрессирующая внешняя офтальмоплегия, пигментная дегенерация сетчатки, атаксия, атриовентрикулярная блокада сердца, эндокринные расстройства, миопатия
Синдром Пирсона (557000)	Та же делеция с высоким содержанием мутантной ДНК в кроветворных клетках	Начало заболевания с момента рождения или в первые месяцы жизни. Гипопластическая анемия, панцитопения, нарушения эндокринной функции поджелудочной железы, иногда энцефалопатия, атаксия и др.

муковисцидоз, галактоземия и др.). Раннее начало лечения предупреждает появление клинических симптомов заболевания или существенно продлевает жизнь больных.

3. Молекулярно-генетические методы (ДНК-диагностика) — группа методов, направленных на выявление первичного генетического дефекта. ДНК-диагностика возможна для заболеваний, гены которых изучены и картированы. Молекулярно-генетические методы используются для диагностики моногенных болезней, выявления гетерозиготных носителей и пренатальной диагностики (табл. 6.11). Перечень заболеваний постоянно расширяется. В перспективе диагностика может стать реальной для всех моногенных заболеваний.

4. Цитогенетический метод используется для диагностики синдрома хрупкой Х-хромосомы. Он основан на обнаружении ломкого сайта на длинном плече Х-хромосомы при культивировании без фолиевой кислоты.

6.9. ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МОНОГЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ И СИНДРОМОВ

Для пренатальной диагностики могут использоваться следующие методы.

1. Неинвазивный метод — ультразвуковая диагностика для выявления пороков развития.

2. Инвазивные методы (хориоцентез, плацентоцентез, амниоцентез, кордоцентез, биопсия тканей плода) используют для диагностики моно-

генных заболеваний, которые не выявляются с помощью УЗИ (ферментопатии, нервно-мышечные заболевания).

Показание для инвазивной диагностики — высокий риск рождения ребенка с моногенным заболеванием в таких случаях:

1) доминантно наследуемое заболевание у одного из родителей. Этот метод применяется, если заболевание не может быть выявлено с помощью ультразвуковой диагностики (миотоническая дистрофия, хорей Гентингтона и др.);

2) оба родителя — гетерозиготные носители одного и того же патологического гена;

3) мать — носитель Х-сцепленного рецессивного гена.

Доказательством носительства рецессивного гена может быть рождение больного ребенка или результаты лабораторного обследования родителей.

Полученный при инвазивных методиках материал может исследоваться с помощью следующих методов:

— молекулярно-генетическими методами (примеры заболеваний приведены в табл. 6.11);

— биохимическими методами (определение активности лизосомальных ферментов для диагностики мукополисахаридозов, сфинголипидозов и др.). Активность ферментов может определяться в амниотической жидкости или культуре клеток;

— гистологическими (наследственные болезни кожи и др.).

Инвазивная пренатальная диагностика целесообразна для тяжелых моногенных заболеваний, приводящих к инвалидизации и ранней смерти. Оптимальным для пренатальной диагностики является I триместр беременности, поскольку при неблагоприятном результате иссле-

Таблица 6.11. Примеры моногенных заболеваний, диагностируемых молекулярно-генетическими методами (в скобках приведена локализация генов) (Ю. И. Барашнев, В. А. Бахарев, П. В. Новиков, 2004)

Болезни с аутосомным типом наследования	Болезни, сцепленные с X- и Y-хромосомами
Адреногенитальный синдром (недостаточность 21-гидроксилазы) (6p21.3)	Агаммаглобулинемия (Xq21.3-q22)
Атаксия-телеангиэктазия (11q23.1)	Болезнь Леша — Нихана (Xq26-q27.2)
Атаксия Фридрейха (9q13-q21.1)	Болезнь Хантера (Xq28)
β-Талассемия (11p15.5)	Гемофилия А (Xq28)
Болезнь Верднига — Гофмана (5q13)	Гемофилия В (Xp27.1-27.2)
Болезнь Виллебранда (12pter-p12)	Миодистрофия Дюшенна — Беккера (Xp21.2)
Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона — Коновалова) (13q14.3-q21.1)	Синдром ломкой Х-хромосомы (Xq27.3)
Дефицит α-1-антитрипсина (14q31-q32.3)	Спинально-бульбарная амиотрофия (Xq11-q12)
Миотоническая дистрофия (19q13.2-q13.3)	Х-сцепленная невральная амиотрофия (Xq13.1)
Муковисцидоз (7q31.2)	Чистая дисгенезия гонад, XX-мужчины и некоторые другие нарушения полового развития (Yp)
Недостаточность ацил-коэнзим-А-дегидрогеназы (1p31)	
Семейная гиперхолестеринемия (19p13.2-p13.1)	
Фенилкетонурия (12q22-24.1)	
Хорей Гентингтона (4pter-p16.3)	

дования беременность может быть прервана обычным медицинским абортom.

6.10. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

При определении вероятности рождения больного ребенка учитываются такие факторы:

- тип наследования болезни;
- генотип родителей;
- пенетрантность гена (для доминантно-наследуемых болезней);
- распространенность заболевания в популяции (для рецессивных заболеваний).

Если генотип родителей известен, то для расчета риска используют законы Менделя (табл. 6.12).

Если генотипы родителей точно не известны, то расчет более сложен, основан на законах вероятности и учитывает распространенность болезни в популяции. Например, муковисцидоз наследуется как аутосомно-рецессивное заболевание. Вероятность рождения больного ребенка с муковисцидозом у гетерозиготных родителей ($Aa \times Aa$) составит $1/4$, или 25 %. Для любой здоровой пары вероятность рождения ребенка с муковисцидозом будет определяться частотой гетерозиготного носительства гена в популяции ($1/20$). Вероятность того, что оба родителя будут гетерозиготами, составит $1/20 \cdot 1/20 = 1/400$; вероятность рождения в этом случае больного ребенка составит $1/4$. Суммарная вероятность для пары, не имеющей в семейном анамнезе муковисцидоза, составит $1/20 \cdot 1/20 \cdot 1/4 = 1/1600$ (общепопуляционный риск).

Выявление гетерозигот при медико-генетическом консультировании. По некоторым заболеваниям гетерозиготные носители могут быть выявлены с высокой степенью вероятности. Следует помнить, что каждый человек — гетерозиготный носитель не менее 10 рецессивных патологических генов, в том числе 4–5 летальных. Выявление гетерозигот целесообразно проводить при высоком риске гетерозиготного носительства:

1) у сестер мальчиков, страдающих рецессивным, сцепленным с X-хромосомой заболеванием (мышечная дистрофия Дюшенна, гемофилия, синдром Леша — Нихана и др.);

2) у здоровых sibсов в семьях, где есть больные с аутосомно-рецессивным заболеванием;

3) среди групп населения с относительно высокой популяционной частотой рецессивного патологического гена (у евреев-ашкенази — болезнь Тея — Сакса, в определенных регионах Африки — серповидно-клеточной анемии, у населения Средиземноморского бассейна — бета-талассемии и др.).

Существует несколько способов выявления гетерозиготного носительства:

1. По клинической симптоматике у гетерозигот. Иногда носители определенных патологи-

ческих генов имеют минимальные клинические проявления болезни, выявляемые только при детальном обследовании. Это наблюдается при некоторых X-сцепленных заболеваниях у гетерозиготных женщин за счет случайной инактивации X-хромосомы с нормальным геном. Так, у носительниц гена фрагильной X-хромосомы часто несколько снижен интеллект, у гетерозиготных женщин по гену ангидротической эктодермальной дисплазии определяются участки кожи без потовых желез. У гетерозиготных носительниц гемофилии часто образуются гематомы, но это же может наблюдаться и у нормальных женщин.

2. Биохимическая диагностика. При некоторых заболеваниях биохимические изменения — результат прямого действия генов. Активность ферментов у носителей занимает промежуточное положение по сравнению со здоровыми и больными (снижена примерно вдвое по сравнению с нормой).

3. Молекулярно-генетические методы являются наиболее точными.

Методы диагностики гетерозиготного носительства рецессивных генов некоторых заболеваний приведены в табл. 6.13.

Таблица 6.12. Вероятность рождения больного ребенка в зависимости от типа наследования и генотипа родителей

Тип наследования	Генотип родителей	Риск рождения больного ребенка
Аутосомно-доминантный A — болезнь a — норма	$AA \times AA$	100 %
	$AA \times Aa$	100 %
	$Aa \times Aa$	75 %
	$Aa \times aa$	50 %
	$aa \times aa$	0 %
Аутосомно-рецессивный A — норма a — болезнь	$AA \times AA$	0 %
	$AA \times Aa$	0 %
	$Aa \times Aa$	25 %
	$Aa \times aa$	50 %
	$aa \times aa$	100 %
X-сцепленный доминантный X^A — болезнь X^a — норма	$X^A X^A \times X^A Y$	100 %
	$X^A X^A \times X^a Y$	100 %
	$X^A X^a \times X^A Y$	100 % дочерей, 50 % сыновей
	$X^A X^a \times X^a Y$	50 % дочерей, 50 % сыновей
	$X^a X^a \times X^A Y$	100 % дочерей, 0 % сыновей
X-сцепленный рецессивный X^A — норма X^a — болезнь	$X^A X^A \times X^A Y$	0 %
	$X^A X^A \times X^a Y$	0 %
	$X^A X^a \times X^A Y$	50 % сыновей
	$X^A X^a \times X^a Y$	50 % дочерей, 50 % сыновей
	$X^a X^a \times X^A Y$	100 % сыновей, 0 % дочерей
	$X^a X^a \times X^a Y$	0 %
	$X^a X^a \times X^a Y$	100 %

Таблица 6.13. Методы диагностики гетерозиготного носительства отдельных заболеваний

Заболевание	Тип наследования	Методы диагностики носительства
Миопатия Дюшенна	ХР	Быстрая утомляемость, повышен уровень креатинфосфокиназы, изменения на электромиограмме, ДНК-диагностика
Гемофилия А и В	ХР	Уровень антигемофильного глобулина и тромбопластина плазмы снижен, ДНК-диагностика
Синдром Леша — Нихана	ХР	Активность гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы в фибробластах кожи снижен, ДНК-диагностика
Серповидно-клеточная анемия	АР	Электрофорез гемоглобина, ДНК-диагностика
Бета-талассемия	АР	Аномалии эритроцитов, количество гемоглобина А ₂ , ДНК-диагностика
Болезнь Тея — Сакса	АР	Активность гексозаминидазы А снижена, ДНК-диагностика
Фенилкетонурия	АР	Нагрузочная проба с L-фенилаланином, ДНК-диагностика

6.11. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МОНОГЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

В настоящее время благодаря успехам всех разделов генетики и прогрессу теоретической и клинической медицины можно твердо утверждать, что многие моногенные заболевания уже успешно лечатся.

Можно выделить следующие подходы к лечению наследственных заболеваний:

- этиологическое лечение;
- патогенетическое лечение;
- симптоматическое лечение.

Этиологическое лечение основано на коррекции первичного генетического дефекта путем изменения генотипа (генная терапия). По сути, *генная терапия* — это исправление специфического наследственного заболевания путем введения в клетку-мишень функционирующей генетической конструкции. *Позитивная генотерапия* направлена на введение нормального гена для замещения неактивного мутантного гена. *Негативная генотерапия* направлена на подавление функции гиперэкспрессированного гена. Генотерапия может проводиться *ex vivo* и *in vivo*.

Генотерапия *ex vivo* — исправление генетического дефекта в изолированных из органа соматических клетках. Она включает в себя следующие этапы: 1) получение клеток от больного; 2) исправление генетического дефекта с помощью переноса нужного гена. Для введения гена предложены ретровирусные и аденовирусные векторы, липосомы, физические методы (электропорация, ультразвук, лазерные микроинъекции, генные пистолеты — микрочастицы золота, покрытые ДНК, выстреливаются в ткани); 3) отбор и увеличение числа генетически исправленных клеток; 4) введение этих клеток пациенту.

Первая успешная попытка генотерапии *ex vivo* была проведена в США 14 сентября 1990 г. у двух девочек с редкой наследственной болезнью — тяжелым комбинированным первичным иммунодефицитом, обусловленным мутацией в гене аденозиндезаминазы А (АДА). Этот день считают датой рождения генной терапии. У больных были выделены Т-лимфоциты. Затем в условиях *in vitro* в них ввели ген АДА с помощью ретровирусного вектора. Модифицированные таким образом «генно-инженерные» лимфоциты культивировали и в течение двух лет с определенной периодичностью вводили больным. У обеих пациенток наблюдалась экспрессия гена АДА и клиническое улучшение. Лечение оказалось эффективным, пациентки живы и поныне, но введение лимфоцитов необходимо повторять каждые 3–6 мес. В настоящее время при наследственном комбинированном иммунодефиците успешно проводится модификация кроветворных стволовых клеток даже пренатально (у плода).

Долгосрочная генотерапия была впервые успешно проведена при наследственной семейной гиперхолестеринемии у женщины 29 лет. Больной была сделана частичная (около 15 %) гепатэктомия. Клетки печени культивировали *in vitro*. С помощью ретровирусного вектора в культуру клеток был введен ген рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Трансгенные гепатоциты были возвращены пациентке через катетер в воротную вену и достигли печени. В результате содержание ЛПНП в крови больной уменьшилось на 15–30 %, что значительно улучшило ее состояние.

К сожалению, не во всех случаях можно выделить клетки у пациента для генетической модификации с последующим возвращением их в организм.

Генотерапия *in vivo* — генетическая модификация клеток непосредственно в организме боль-

ного. Основная проблема генотерапии *in vivo* — проблема доставки гена в необходимую ткань и обеспечение его экспрессии. Так, генотерапия муковисцидоза возможна только *in vivo*. Однако более 20 клинических попыток генотерапии муковисцидоза окончились неудачей из-за плохого включения гена в неделящиеся клетки и кратковременной экспрессии введенного гена. Кроме того, возможно развитие иммунного ответа на вирусный вектор, провокация опухоли и непредсказуемое влияние на геном клетки при встраивании вектора в несоответствующий участок ДНК.

В связи с неизученными последствиями вмешательства в геном человека генотерапия половых клеток в большинстве стран запрещена. В то же время, генотерапия соматических клеток — одно из самых передовых направлений лечения наследственных болезней. Его развитие тесно связано с расшифровкой строения генов, с осуществлением программы «Геном человека». На 2003 г. было предложено более 600 протоколов генной терапии разных заболеваний, из них на моногенные заболевания приходится только 12 % (табл. 6.14). Большая часть исследований касается генотерапии онкологических, терапевтических, инфекционных заболеваний и создания генных вакцин. В перспективе генотерапия станет основным методом лечения многих моногенных заболеваний.

Патогенетическое лечение базируется на коррекции отдельных звеньев патогенеза и используется при лечении многих нарушений обмена веществ — ферментопатиях, эндокринопатиях. Такая терапия является достаточно эффективной, но для ее использования нужно знать патогенез развития болезни. Патогенетическая терапия в зависимости от уровня и характера биохимического дефекта может быть направлена на следующее:

1. Ограничение поступления веществ, метаболизм которых нарушен. Например, при фенилкетонурии диета с резким ограничением фенилаланина позволяет уменьшить содержание этой аминокислоты и ее метаболитов в крови. Больной ребенок развивается нормально.

При галактоземии диета без лактозы на основе специальных смесей предупреждает накопление галактозо-1-фосфата и развитие тяжелых симптомов заболевания.

2. Модуляция функции фермента:

— стимуляция образования недостающего фермента. Например, введение больших доз кофермента (как правило, витаминов) позволяет преодолеть метаболический блок, если дефицит фермента связан с нарушением образования комплекса апофермент-кофермент или снижением синтеза кофермента. Так, большие дозы витамина B6 и B12 эффективны при лечении гомоцистинурии, витамин B1 используют при лечении лейциноза; введение тетрагидроптерина — для лечения фенилкетонурии, связанной с недостаточностью птерина;

— подавление синтеза фермента. Примером может быть использование аллопуринола для

Таблица 6.14. Моногенные заболевания, для которых проводятся клинические испытания и экспериментальные разработки генотерапии

Моногенные болезни	Клетки-мишени
Дефицит аденозиндезаминазы А (врожденный тяжелый комбинированный иммунодефицит)	Лимфоциты, клетки красного костного мозга
Семейная гиперхолестеринемия	Гепатоциты
Муковисцидоз	Эпителий бронхов, носовой полости
Фенилкетонурия	Гепатоциты
Мышечная дистрофия Дюшенна	Миобласты
Синдром Леша — Нихана	Нервные клетки
Гемофилия А, гемофилия В	Фибробласты
Серповидно-клеточная анемия, талассемия	Эритроциты
Сфинголипидоз (болезнь Гоше)	Макрофаги, стволовые клетки

снижения активности ксантиноксидазы (фермент, который катализирует синтез мочевой кислоты) при подагре и мочекишечной диатезе.

3. Замещение недостающих веществ. Заместительная терапия широко используется при наследственных эндокринопатиях (гипофизарный нанизм, гипотиреоз, аденогенитальный синдром). Введение антигемофильного глобулина предупреждает кровоточивость при гемофилии. Лечение болезни Гоше (один из типов сфинголипидозов) проводится с помощью введения недостающего фермента глюкоцереброзидазы (препарат церезада).

К сожалению, не всегда можно обеспечить доставку недостающих ферментов в соответствующие клетки, поэтому эффективная заместительная терапия ферментами пока не распространена. Установлено, например, что при внутримышечном или подкожном введении ферментов их можно обнаружить в печени, однако ферменты не проникают в головной мозг. Разрабатываются методы введения ферментов с помощью липосом и нагруженных ферментами эритроцитов.

4. Связывание и выведение накапливающихся соединений или детоксикация токсических продуктов обмена. Так, при гепатолентикулярной дегенерации (болезнь Вильсона — Коновалова) используют D-пеницилламин и унитиол для выведения меди из тканей. При тяжелых формах гиперхолестеринемии проводят плазмаферез. В лечении гемохроматоза эффективны кровопускания для выведения избытка железа.

Примером детоксикации токсических продуктов обмена может быть лечение изовалериановой ацидемии. При этом заболевании наблюдается

блок в окислении изовалерил-СоА и, вследствие этого, накопление изовалериановой кислоты. У больных развиваются кетоацидоз и умственная отсталость. Введение глицина приводит к связыванию изовалерил-СоА с образованием нетоксических соединений, которые выводятся с мочой. По аналогичному механизму действует карнитин, используемый для лечения пропионовой, глутаровой, метилмалоновой ацидемий.

5. Модуляция экспрессии генов. Лечение пациентов с серповидно-клеточной анемией гидроксимочевинной реактивирует синтез фетального гемоглобина, который предупреждает образование серповидных эритроцитов.

Для выключения избыточно экспрессированного гена предложены антисмысловые олигонуклеотиды РНК (микроРНК), комплементарные информационной РНК. Связываясь по принципу комплементарности с иРНК, они образуют двухцепочечную структуру, что, в свою очередь, блокирует трансляцию и предупреждает синтез соответствующего белка. Предполагается, что антисмысловые РНК будут эффективны в лечении болезней, связанных с избыточным количеством продукта гена или его токсическим действием. Так, в эксперименте антисмысловые микроРНК селективно инактивировали аллель бокового амиотрофического склероза, но не выключали нормальный аллель гена. Терапия с помощью антисмысловых РНК — одно из самых перспективных направлений терапии не только моногенных болезней, но и опухолей, вирусных инфекционных болезней.

6. Хирургическое лечение. Так, для лечения анемии Минковского — Шафара удаляют селезенку. Прекращается разрушение эритроцитов, уменьшаются симптомы гемолитической анемии.

7. Трансплантация органов и тканей. При тяжелом комбинированном иммунодефиците проводят трансплантацию красного костного мозга, при первичной кардиопатии — сердца, при болезни Вильсона — Коновалова — печени, при адренокортикальной недостаточности — надпочечников, при муковисцидозе — легких и печени и т. д.

Перспективный метод лечения — введение стволовых клеток. По сути, трансплантация — это вариант генотерапии, так как вместе с трансплантатом вводится нормальный донорский ген.

Симптоматическое лечение применяется при лечении всех видов наследственных заболеваний. Такая терапия не требует знания первичного генетического дефекта и патогенеза заболевания. Например, при мукополисахаридозе вследствие накопления в клетках гликозаминогликанов развиваются тугоподвижность суставов, гиббательные контрактуры. Грязелечение, бальнеотерапия, разные виды электротерапии, теплотечение значительно улучшают общее состояние таких больных и объем движений в суставах. Важную роль в симптоматическом лечении наследственных болезней играет реконструктивная хирургия, применяемая при незаращении верх-

ней губы, пороках опорно-двигательного аппарата и т. п.

К сожалению, даже успешное лечение моногенных заболеваний не решает всех проблем. Это связано с сохранением патологического генотипа. Так, при клинически компенсированной галактоземии у взрослых женщин часто наблюдается дисфункция яичников. Больные, успешно вылеченные от ретинобластомы, с высокой степенью вероятности заболевают остеосаркомой. У больных с митохондриальным синдромом Пирсона (панцитопения) можно компенсировать дефект кроветворения с помощью повторных гемотрансфузий. В течение жизни доля мутантных митохондрий в клетках костного мозга снижается и дефект кроветворения компенсируется. Однако одновременно увеличивается доля мутантной мтДНК в клетках скелетных мышц. Это неизбежно приводит к развитию летального митохондриального синдрома Кернса — Сейра. Поэтому для всех наследственных болезней, в частности моногенных, справедливо общее правило — предупреждение лучше, чем лечение. Профилактика моногенных болезней включает массовый скрининг новорожденных, генетическое консультирование и пренатальную диагностику.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ 6

1. Каковы этиология и патогенез моногенных болезней, частота в популяции?

2. Как классифицируют моногенные болезни?

3. В чем причины генетической гетерогенности?

4. В чем особенности клинической картины моногенных заболеваний?

5. Каталог генов и генных болезней В. МакКьюсика.

6. Моногенные болезни и синдромы с ауто-сомно-доминантным типом наследования: ахондроплазия, синдром Марфана, акроцефалосиндактилия (синдром Апера), синдром Элерса — Данло. Клиника, диагностика, ведение и лечение больных, пренатальная диагностика, медико-генетическое консультирование, определение генетического риска.

7. Моногенные болезни и синдромы с ауто-сомно-рецессивным типом наследования: фенилкетонурия, муковисцидоз, галактоземия, гипотиреоз, аденогенитальный синдром.

8. Наследственные болезни обмена веществ, их классификация. Симптомы, указывающие на наследственное нарушение обмена веществ.

9. Что такое болезни накопления? Приведите примеры болезней накопления.

10. Что такое пероксисомные болезни? Приведите примеры пероксисомных болезней.

11. Моногенные болезни и синдромы, сцепленные с X-хромосомой: мышечная дистрофия Дюшенна — Беккера, синдром fragile X-хромосомы, фосфат-диабет, гемофилия, ангидротическая эктодермальная дисплазия.

12. Приведите примеры митохондриальных болезней. Каковы особенности клиники митохондриальных болезней? В чем особенности исследования этих заболеваний?

13. Какие методы используют для диагностики моногенных болезней?

14. В каких случаях необходима диагностика гетерозиготного носительства рецессивных патологических генов? Как она проводится?

15. Пренатальная диагностика моногенных болезней. Принципы медико-генетического консультирования.

16. Принципы лечения моногенных болезней: этиологическое, патогенетическое, симптоматическое.

Контрольно-обучающие вопросы

Задание 1

Выберите один наиболее правильный ответ

- К болезням накопления относится:
 - Фенилкетонурия
 - Муковисцидоз
 - Гипотиреоз
 - Мукополисахаридоз
 - Адреногенитальный синдром
- В медико-генетический центр обратились двое здоровых молодых родителей, первый ребенок которых родился с муковисцидозом. Наиболее вероятное заключение врача-генетика о риске рождения другого больного ребенка:
 - Общепопуляционный риск 0 %, так как это является результатом новой мутации
 - 25 %
 - 50 %
 - 50 % всех сыновей
 - Около 100 %
- От двух глухонемых родителей (аутосомно-рецессивный тип наследования) родились двое детей с нормальным слухом. Это можно объяснить:
 - Локусной гетерогенностью заболевания
 - Аллельной гетерогенностью
 - Аллельными сериями
 - Неполной пенетрантностью гена
 - Варьирующей экспрессивностью
- Симптомами, при наличии которых следует заподозрить у больного ферментопатию, являются все, за исключением:
 - В анамнезе случаи смерти детей в раннем возрасте, которые невозможно объяснить
 - Отставание в психомоторном развитии
 - Необычный цвет или запах мочи, пота
 - Врожденные пороки сердца
 - Гепатомегалия
- С первых недель жизни клинически манифестируется:
 - Фенилкетонурия
 - Галактоземия
 - Мукополисахаридоз
 - Сфинголипидоз
 - Болезнь Вильсона — Коновалова
- Фенилкетонурия (ФКУ) — одно из врожденных нарушений обмена аминокислот. Какое утверждение справедливо для этого заболевания?
 - ФКУ — аутосомно-доминантное заболевание
 - Характерна гиперпигментация
 - Раннее назначение диеты (на первом месяце жизни) позволяет предупредить задержку умственного развития
 - Часто наблюдаются врожденные пороки развития
 - Первые симптомы заболевания проявляются в первые сутки после рождения
- У мальчика 15 лет «птичье лицо», высокое «готическое» небо, воронкообразная грудина, гиперподвижность суставов, повышенная экскреция оксипролина и гликозаминогликанов с мочой. Ваш диагноз:
 - Ахондроплазия
 - Мукополисахаридоз
 - Синдром Клайнфельтера
 - Синдром Марфана
 - Синдром Эдвардса
- У девочки 12 лет карликовость вследствие укорочения проксимальных отделов конечностей, изодактилия, лордоз в поясничном отделе, варусная деформация нижних конечностей. Этот симптомокомплекс характерен для:
 - Ахондроплазии
 - Эктродактилии
 - Синдрома Дауна
 - Синдрома Шерешевского — Тернера
 - Адреногенитального синдрома
- У новорожденной девочки гипертрофия клинтора, сращение больших половых губ, образование губно-мошоночной складки, гиперпигментация наружных половых органов, рвота, дегидратация, гиперкалиемия и гипонатриемия. Кариотип 46,XX. Для какого наследственного заболевания характерен такой симптомокомплекс?
 - Ахондроплазии
 - Эктродактилии
 - Синдрома Дауна
 - Синдрома Шерешевского — Тернера
 - Адреногенитального синдрома
- В медико-генетический центр обратилась семья в связи с умственной отсталостью у двух сыновей 14 и 16 лет. В семье также две здоровые девочки. У мальчиков удлиненное лицо, макротия, макроорхидизм. При кариотипировании лимфоциты больных культивировали в среде без фолиевой кислоты. В длинном плече X-хромосомы обнаружен участок, напоминающий вторичную перетяжку, и спутник. О каком наиболее вероятном диагнозе необходимо подумать в первую очередь?

- A. Фенилкетонурия
- B. Синдром Дауна
- C. Синдром Клайнфельтера
- D. Синдром фрагильной X-хромосомы
- E. Синдром Марфана

11. У мальчика 14 лет большой лоб с выступающими надбровными дугами и лобными буграми, запавшая переносица, маленький седловидный нос с гипоплазией крыльев, полные вывернутые губы, запавшие щеки, большие деформированные уши, периорбитальная пигментация. Кожа истонченная и сухая, гиперкератоз ладоней. Волосы тонкие, сухие, светлые, редкие. Олигодонтия, шиловидные зубы. Частые риниты и отиты. Такой фенотип характерен для:

- A. Синдрома фрагильной X-хромосомы
- B. Мышечной дистрофии Дюшенна
- C. Ангидротической эктодермальной дисплазии
- D. Фенилкетонурии
- E. Муковисцидоза

12. Прогрессирующая вирилизация, ускоренное соматическое развитие, повышенный уровень гормонов коры надпочечников характерны для:

- A. Муковисцидоза
- B. Аденогенитального синдрома
- C. Синдрома Клайнфельтера
- D. Синдрома Марфана
- E. Акроцефалосиндактилии

13. Грубые черты лица, кифосколиоз, деформация грудины, тугоподвижность суставов, катаракта, повышение экскреции гликозаминогликанов с мочой характерны для:

- A. Мукополисахаридоза
- B. Ахондроплазии
- C. Синдрома фрагильной X-хромосомы
- D. Фенилкетонурии
- E. Нейрофиброматоза

14. У мужчины бесплодие, азооспермия. При каком моногенном заболевании может быть такая симптоматика?

- A. Фенилкетонурия
- B. Муковисцидоз
- C. Мукополисахаридоз
- D. Мышечная дистрофия Дюшенна
- E. Гликогенозы

15. У ребенка рецидивирующая пневмония, обильный зловонный стул, задержка роста. Этот симптомокомплекс характерен для:

- A. Фенилкетонурии
- B. Муковисцидоза
- C. Гипотиреоза
- D. Аденогенитального синдрома
- E. Синдрома Марфана

16. В медико-генетическом центре консультируется мальчик 9 лет. По клинической симптоматике заподозрена мышечная дистрофия Дюшен-

на. Окончательный диагноз ставится на основании:

A. Определения концентрации ионов Na и Cl в поте

B. Характерной неврологической симптоматики и определения уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови

C. Результатов гистологического исследования мышечной ткани

D. Характерного фенотипа и определения суточной экскреции оксипролина и гликозаминогликанов с мочой больного

E. Генетического исследования и определения концентрации аминокислот в моче и крови больного

17. У голубоглазой, светловолосой девочки 9 мес мышинный запах мочи и пота, задержка психомоторного развития. Для этого заболевания наиболее характерно следующее:

- A. Высокая концентрация хлоридов в поте
- B. Высокая экскреция оксипролина с мочой
- C. Высокая экскреция гликозаминогликанов с мочой
- D. Положительный тест с треххлорным железом
- E. Редуцирующие вещества в моче

18. Моча больных фенилкетонурией имеет запах:

- A. Отвара корнеплодов
- B. Кленового сиропа
- C. Мышиный
- D. Ацетона
- E. Кислой капусты

19. У мальчика 14 лет высокий рост, астеническое телосложение, гиперподвижность суставов, воронкообразная грудина, спонтанный пневмоторакс, повышена экскреция оксипролина и гликозаминогликанов с мочой. Кариотип 46,XY. Ваш диагноз:

- A. Галактоземия
- B. Фенилкетонурия
- C. Муковисцидоз
- D. Синдром Марфана
- E. Синдром Клайнфельтера

20. Показанием к проведению биохимического генетического исследования является:

- A. Гипогенитализм, гипогонадизм, бесплодие
- B. Умственная отсталость, врожденные пороки развития
- C. Повторные случаи хромосомных перестроек
- D. Множественные врожденные пороки развития
- E. Задержка психомоторного развития в сочетании с гипопигментацией, необычным запахом мочи

21. Показанием к проведению биохимического генетического исследования является все, за исключением:

- А. Судороги, повышенная возбудимость, отставание в психомоторном развитии
- В. Хроническая пневмония, нарушение всасывания в кишечнике, гипотрофия
- С. Катаракта, гепатоспленомегалия, отставание в развитии
- Д. Микроцефалия, гипертония, гипопигментация, задержка моторного и речевого развития
- Е. Монголоидный разрез глаз, эпикант, макроглоссия, отставание в психомоторном развитии, порок сердца

22. Для диагностики синдрома хрупкой Х-хромосомы используют методы:

- А. Синдромологический анализ, кариотипирование
- В. Синдромологический анализ, биохимические методы, ДНК-диагностика
- С. Генеалогический метод, портретная диагностика
- Д. Кариотипирование, ДНК-диагностика, портретная диагностика
- Е. Портретная диагностика, биохимический метод, кариотипирование

23. В медико-генетическом центре наблюдают ребенка 8 лет с отставанием в росте, кифосколиозом, короткой шеей (голова «сидит» на плечах), скафоцефалией, тугоподвижностью суставов, камптодактилией, катарактой, снижением слуха. Интеллект относительно сохранен. С мочой выделяется большое количество гликозаминогликанов (кератансульфатов). Какой наиболее вероятный диагноз заболевания?

- А. Мукополисахаридоз
- В. Сфинголипидоз
- С. Гликогеноз
- Д. Синдром Марфана
- Е. Ахондроплазия

24. У мальчика в месячном возрасте рвота, тахикардия, сонливость, признаки дегидратации, гиперпигментация околососковой области и гениталий, гипонатриемия, гиперкалиемия, кариотип 46,XY. Ваш предварительный диагноз?

- А. Пилоростеноз
- В. Галактоземия
- С. Муковисцидоз
- Д. Аденогенитальный синдром
- Е. Фенилкетонурия

25. У 6-летней девочки с отставанием в развитии, деформированной грудной клеткой, асимметричным туловищем, кифосколиозом, скафоцефалией, гепатоспленомегалией, жесткими волосами установлен предварительный диагноз — мукополисахаридоз. Какие исследования будут

наиболее информативными для уточнения диагноза?

- А. Исследование глазного дна
- В. Определение экскреции гликозаминогликанов
- С. Определение аминокацидурии
- Д. Тест с треххлорным железом
- Е. Кариотипирование

Задание 2

В таблице перечислены клинические ситуации. Укажите, какие из перечисленных генетических терминов лучше всего определяют их.

Клинические ситуации	Генетические термины
<p>1. Мужчина здоров, а его отец и две дочери страдают ретинобластомой (злокачественная опухоль сетчатки глаза с аутосомно-доминантным типом наследования)</p> <p>2. При буллезном эпидермолизе (буллезные изменения кожи и слизистых) описаны аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные формы</p> <p>3. Фенилкетонурия в большинстве случаев обусловлена мутацией гена фенилаланин-4-гидроксилазы. В гене описано более 250 мутаций, которые обуславливают развитие заболевания</p> <p>4. В семье у отца типичная эктродактилия с поражением только правой кисти (кость имеет форму «клешни рака»), у дочери поражены четыре конечности</p> <p>5. Три разных заболевания (спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди, синдром тестикулярной феминизации и одна из форм бесплодия у мужчин) обусловлены разными мутациями одного и того же гена — гена, кодирующего рецептор к андрогенам (Xq11.2-q12)</p>	<p>А. Локусная гетерогенность</p> <p>В. Варьирующая экспрессивность</p> <p>С. Неполная пенетрантность</p> <p>Д. Аллельная гетерогенность</p> <p>Е. Аллельные серии</p>

7.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ

Любой фенотипический признак, как нормальный, так и патологический, — результат взаимодействия генотипа и факторов окружающей среды. В зависимости от степени вклада генотипа и средовых факторов в формирование патологических признаков, все болезни человека условно можно разделить на три группы.

Первая группа — это наследственные болезни, обусловленные изменением генотипа. Влияние внешней среды — один из факторов клинического полиморфизма этой группы болезней, но само заболевание строго детерминировано генотипом.

Другая группа — ненаследственные болезни, определяемые преимущественно средой (травмы, ожоги, инфекции). От генотипа, однако, зависит восприимчивость организма к инфекционным болезням, скорость репарации, исход заболевания и другие факторы.

Среднее положение между этими противоположными по своей этиологии группами заболеваний занимают мультифакториальные болезни, или болезни с наследственной предрасположенностью (рис. 7.1). Это группа заболеваний, возникающих у лиц с определенным генотипом под действием провоцирующих факторов внешней среды. Гены, ответственные за развитие мультифакториального заболевания, называются *генами предрасположенности* — это мутантные аллели, которые совместимы с рождением и жизнью в постнатальном пе-

риоде, но при определенных неблагоприятных условиях могут способствовать развитию того или иного заболевания. В зависимости от природы провоцирующих факторов такие гены можно разделить на гены детоксикации (запускаются определенным экзогенным фактором) и гены-триггеры, обуславливающие патологический процесс только при сочетании в организме ряда неблагоприятных условий.

Наследственная предрасположенность к заболеванию может определяться моногенно или полигенно.

Моногенная предрасположенность связана с патологической мутацией одного гена (гены детоксикации), который проявляется фенотипически только под действием определенного провоцирующего фактора внешней среды. Примерами могут быть:

— фармакогенетические реакции — генетически обусловленные патологические реакции на медикаменты;

— экогенетические реакции — генетически обусловленные патологические реакции на факторы внешней среды.

Полигенная наследственная предрасположенность определяется сочетанием мутантных аллелей нескольких генов. Их совокупность для каждой патологии получила название генных сетей. В каждой генной сети существуют главные гены (гены-кандидаты), координирующие функцию других элементов, и вспомогательные гены (гены-модификаторы), которые ускоряют или замедляют развитие патологического процесса.

Как правило, гены предрасположенности — это генетически полиморфные рецессивные аллели,

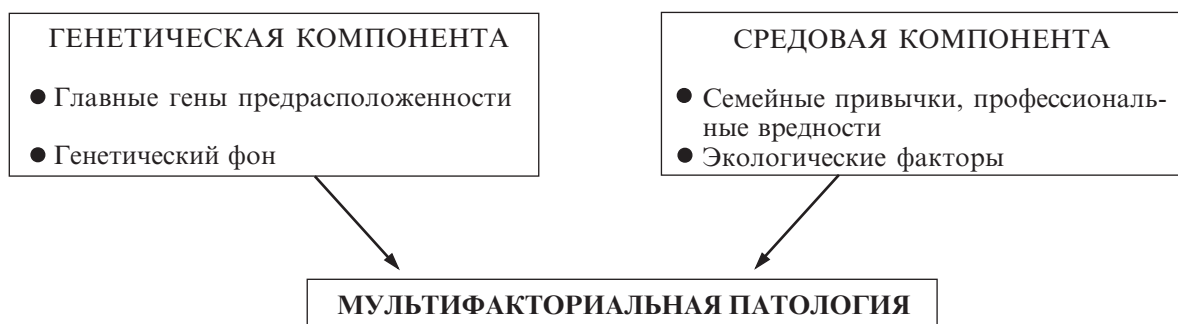


Рис. 7.1. Схема развития мультифакториальной патологии

ли, каждый из которых по отдельности не является патологическим и не приводит к развитию болезни. Гены предрасположенности часто отличаются от нормальных генов однонуклеотидными заменами (SNP — Single Nucleotide Polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм). Однонуклеотидный полиморфизм может приводить к небольшим функциональным отличиям соответствующих белков и определять разную степень предрасположенности к заболеванию.

Существуют две основные модели развития мультифакториальных заболеваний. Модель, согласно которой в процессе развития заболевания один или несколько генов могут играть ведущую роль (гены-кандидаты), а другие создают благоприятный генетический фон, называется моделью наследования с эффектом главного гена. По второй, «пороговой», модели развития мультифакториальных заболеваний, совокупность генетических и средовых факторов определяют предрасположенность каждого человека к развитию болезни. Если эта суммарная предрасположенность превышает определенный порог, развивается заболевание.

Согласно двух моделей, риск развития заболевания будет тем больше, чем больше выражена наследственная предрасположенность и более интенсивные факторы окружающей среды действуют на человека. В неблагоприятных условиях болезнь может развиваться при меньшем количестве генов предрасположенности; с другой стороны, при оптимальных условиях болезнь не развивается даже при высокой степени генетической предрасположенности. Таким образом, влияя на средовую компоненту, создавая адаптивную среду обитания, можно снизить риск развития мультифакториального заболевания или отсрочить время его проявления.

Для изучения мультифакториального полигенного характера наследования используют клинико-генеалогический, близнецовый и популяционно-статистический методы медицинской генетики, молекулярно-генетические методы (генетический анализ сцепления). Получены модели многих мультифакториальных заболеваний на лабораторных животных.

Мультифакториальные болезни с полигенной наследственной предрасположенностью можно условно разделить на 3 группы:

1. Врожденные пороки развития. К ним относятся наиболее часто встречающиеся пороки: дефекты закрытия нервной трубки (анэнцефалия, спинномозговая и черепно-мозговая грыжи), расщелина губы и неба, пороки сердца (тетрада Фалло, септальные дефекты и др.), врожденный пилоростеноз, гипоспадия, врожденный вывих бедра, врожденная косолапость и др.

2. Распространенные психические и нервные болезни — шизофрения, эпилепсия, маниакально-депрессивный психоз и др.

3. Распространенные болезни среднего возраста: ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, сахарный диабет, язвенная болезнь, псориаз и др.

Каждое заболевание с наследственной предрасположенностью с генетической точки зрения является группой заболеваний с одинаковым клиническим проявлением. Развитие молекулярной генетики позволило выделить среди них отдельные моногенно наследуемые формы (табл. 7.1).

Мультифакториальные заболевания характеризуются следующим:

1. Встречаются в популяции чаще, чем моногенные заболевания. Если для моногенных заболеваний высокой считается частота 1/10 000 и выше, то мультифакториальные болезни встречаются с частотой 1/1000 и чаще (табл. 7.2).

2. В популяции наблюдается непрерывный ряд значений признака от нормы до тяжелой патологии. Так, можно выделить группу людей с нормальным обменом углеводов, группу лиц с патологическими сахарными кривыми и, наконец, группу больных сахарным диабетом с легкой, средней и тяжелой формами. Вариационный ряд от легких до тяжелых форм характерен и для других болезней среднего возраста (гипертония, ИБС и др.).

3. Характерна повышенная частота заболеваний в отдельных семьях (семейное накопление), но характер наследования в поколениях не соответствует законам Менделя.

4. Коэффициент наследственности, по данным близнецовых исследований, должен быть меньшим 100 %. Так, для бронхиальной астмы он равен 60–70 %, гипертонии — 62 %, коронарной болезни сердца — 65 %, шизофрении — 80 %, заячьей губы и/или волчьей пасти — 76 %, анэнцефалии и *spina bifida* — 60 %.

5. Особенности клинической картины заболевания у близких родственников схожи. В нисходящих поколениях наблюдается более раннее начало заболевания и некоторое усиление клинических проявлений (феномен антиципации). Это связано с накоплением генов предрасположенности и специфическими семейными привычками.

6. Некоторые мультифакториальные болезни встречаются чаще у лиц определенного пола.

Таблица 7.1. Примеры моногенных заболеваний, выделенных из группы мультифакториальных

Заболевание	Моногенные формы
Гиперлипидемия	Семейная гиперхолестеринемия
Эссенциальная гипертония	Альдостеронизм, коррегируемый глюкокортикоидами (семейный гиперальдостеронизм, тип 1) Синдром Лиддла (псевдоальдостеронизм) Семейный гиперальдостеронизм, тип 2 (синдром Гордона)
Инсулиннезависимый сахарный диабет	MODY (диабет взрослых у молодых)

Таблица 7.2. Популяционная частота болезней с наследственной предрасположенностью (Н. П. Бочков, 2001)

Группы и нозологические формы	Распространенность на 1000 человек (в соответствующей возрастной группе)
Врожденные пороки развития	
Расщелина губы и неба	1–2
Спинномозговая грыжа	1
Стеноз привратника	0,5–3
Анэнцефалия и черепно-мозговая грыжа	1
Вывих бедра	2–5
Гидроцефалия	0,5
Гипоспадия	3
Косолапость	5
Психические и нервные болезни	
Шизофрения	10–20
Эпилепсия	8–10
Маниакально-депрессивный психоз	2–5
Рассеянный склероз	0,02–0,7
Соматические болезни среднего возраста	
Псориаз	10–20
Бронхиальная астма	2–5
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	20–50
Ишемическая болезнь сердца	50–100
Гипертоническая болезнь	100–200
Диабет	10–20

Так, у мужского пола чаще встречается язвенная болезнь, стеноз привратника, расщелина губы и неба; у женского пола — анэнцефалия, черепно- и спинномозговые грыжи, врожденный вывих бедра, системная красная волчанка и др.; шизофрения начинается в более раннем возрасте и имеет худший прогноз у мужчин.

7. Наблюдается ассоциация заболеваний с определенными генетическими маркерами (группами крови системы АВ0, HLA-антигенами). Ассоциация — это неслучайное сочетание в популяции двух случайных признаков, которые не являются причиной заболевания. Например, у людей с I (0) группой крови чаще встречается язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (табл. 7.3). У лиц с группой крови II (A) достоверно чаще, чем у лиц с группой крови I (0), наблюдается рак желудка, толстой кишки, яичника, шейки матки и др. Риск для обладателей определенной группы крови повышается на 10–30 %. Причины обнаруженных ассоциаций с группами крови АВ0 в настоящее время выясняются. Так, ассоциация I (0) группы крови с язвенной болезнью объясняется тем, что антиген H, обнаруживаемый у людей с этой группой кро-

Таблица 7.3. Примеры ассоциации мультифакториальных заболеваний с группами крови АВ0

Группа крови	Болезнь
I (0)	Язвенная болезнь Бронхит, бронхиальная астма, тяжелое течение туберкулеза легких Аллергия на антибиотики Рак языка, молочных желез, легких
II (A)	Ревматизм Ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, инфаркт миокарда Гипертоническая болезнь Желчнокаменная болезнь, холецистит Рак слюнных желез, желудка, поджелудочной железы, яичника, матки
III (B)	Рак полости рта, пищевода
IV (AB)	Остеохондроз позвоночника

ви в большом количестве в клетках различных тканей, входит в состав рецептора к *Helicobacter pylori* (основной этиологический фактор язвенной болезни).

Ассоциация некоторых мультифакториальных заболеваний с HLA-антигенами оказалась весьма существенной. Например, анкилозирующий спондилит и болезнь Рейтера чаще встречаются у носителей антигена B27, псориаз — DR7 и т. д. (табл. 7.4). Эти данные следует учитывать при расчете генетического риска развития заболеваний.

7.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА

Расчет генетического риска при мультифакториальных заболеваниях достаточно сложен, поскольку учесть все генетические и средовые факторы невозможно. Так, формирование врожденного вывиха бедра зависит от:

— формы вертлужной впадины, контролирующейся полигенно;

Таблица 7.4. Примеры ассоциации мультифакториальных болезней с антигенами HLA (по Ф. Фогелю, А. Мотульски, 1990)

Болезнь	Антиген HLA
Анкилозирующий спондилит	B27
Болезнь Рейтера	B27
Псориаз	DR7
Инсулинзависимый сахарный диабет	DR3/4
Язвенный колит	DR2
Системная красная волчанка	B8, DR2/3

- повышенной подвижности суставов, которая наследуется аутосомно-доминантно;
- уровня эстрогенов, который влияет на подвижность суставов.

В связи со сложностью определения риска при мультифакториальной патологии, пользуются специальными эмпирическими таблицами риска. Для их составления используют данные близнецовых исследований, клинико-генеалогический и популяционно-статистический методы.

Генетический прогноз при мультифакториальных заболеваниях зависит от количества генов предрасположенности. На величину риска влияют следующие факторы, косвенно позволяющие оценить число генов предрасположенности:

1. Частота встречаемости заболевания в популяции. Для сибсов или детей больного риск рассчитывается как квадратный корень из частоты болезни в популяции. При мультифакториальных пороках развития, частота которых в популяции около 1/1000, генетический риск составляет в среднем 2–4 %. Если частота заболевания в популяции превышает 1 % (распространенные болезни среднего возраста), то риск составляет около 5–10 % (по J. M. Friedman).

2. Степень родства с пораженным членом семьи. Генетический риск одинаков для всех родственников, имеющих одинаковую долю общих с больным генов (табл. 7.5). Чем дальше степень родства, тем меньше общих генов имеют родственники и тем меньше вероятность заболевания. Так, например, риск расщелины губы и неба составляет 4 % для сибсов (1-я степень родства), а для двоюродных сибсов (2-я степень родства) — 0,5 %.

Среди родственников 4-й и более дальних степеней родства вероятность заболевания соответствует среднепопуляционной.

Мультифакториальные болезни чаще встречаются в родственных браках, так как в этих случаях количество генов предрасположенности у потомков больше.

3. Число больных родственников. Чем больше в родословной больных, тем выше риск развития заболевания. Так, если в семье расщелину губы и неба имеет один ребенок, риск для сибсов составляет 4 %, если больных детей двое — 10 %. Риск развития сахарного диабета у ребенка составляет 1,8 %, если болеет один родитель, и 12 % — если болеют оба. При дефектах закрытия нервной трубки риск для сибсов составляет 2–5 %, если болен один ребенок, и 10 % — после рождения двух больных. Это связано с потенциально большим количеством генов предрасположенности в семье.

4. Степень тяжести заболевания. У лиц с более тяжелыми проявлениями болезни число генов предрасположенности должно быть больше. Так, при односторонней расщелине губы и неба риск для сибсов составляет 2,5 %, а при двусторонней расщелине — 4 %.

Таблица 7.5. Процент одинаковых генов в генотипе у родственников разных степеней родства

Степень родства	Доля общих генов
Монозиготные близнецы	100 % (1,0)
1-я степень родства (родители — дети; родные братья — сестры, т. е. сибсы)	50 % (1/2)
2-я степень родства (дядя, тетя — племянник, племянница; дедушка, бабушка — внуки; сводные братья и сестры, т. е. полусибсы)	25 % (1/4)
3-я степень родства (двоюродные братья и сестры)	12,5 % (1/8)
4-я степень родства (троюродные братья — сестры)	3,125 % (1/32)

Рис. 7.2. Родословная семьи с язвенной болезнью. Риск для детей пробанда повышен, поскольку они мужского пола (пол, который поражается преимущественно) и язвенной болезнью страдает мать (пол, который поражается меньше, следовательно, большее количество генов предрасположенности)

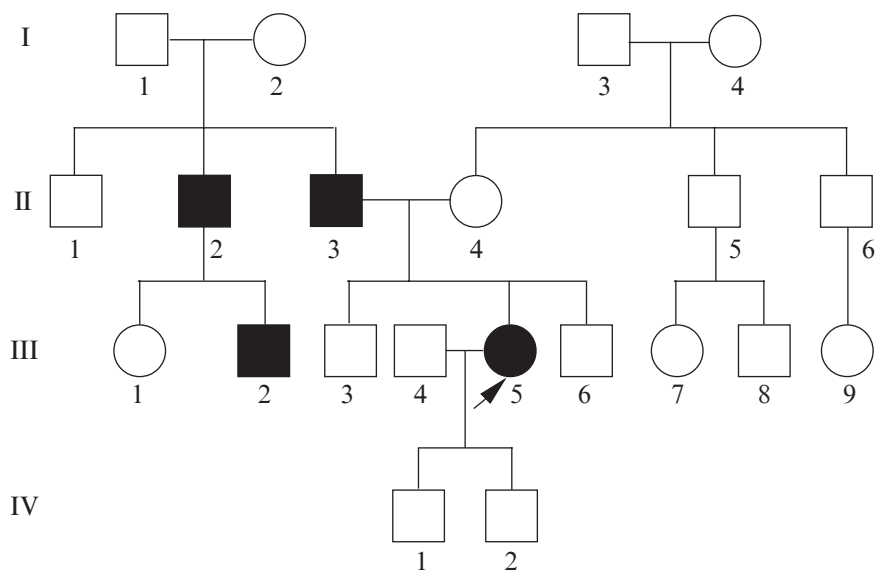


Таблица 7.6. Эмпирический риск при некоторых мультифакториальных заболеваниях и пороках развития (С. И. Козлова и соавторы, 1996)

Заболевания, пороки	Эмпирический риск, %	
	для sibсов	для потомства
Анэнцефалия	2–5	–
Расщелина губы и/или неба	4	4
Расщелина неба	2	6–7
Косолапость	2	–
Гипоспадия	10 (для братьев)	–
Неосложненная миопия высокой степени	10–15	10–15
Язвенная болезнь	9	–
Псориаз	16	20
Атопический дерматит	16	–
Бронхиальная астма	8–9	–
Эпилепсия	3–12	–
Шизофрения:		
— если болен один из родителей	–	10
— если больны оба родителя	–	40
Аффективные психозы	5–10	–

5. В случае разницы в частоте заболевания по полу риск для родственников будет выше, если больной относится к менее поражаемому полу, так как он должен иметь больше генов предрасположенности. Например, стеноз привратника встречается в 5 раз чаще у мальчиков, чем у девочек. Риск для sibсов мужского пола составляет 4 %, если больной ребенок в семье мальчик, и 9 % — если девочка. Другой пример — врожденный вывих бедра. Он чаще встречается у девочек. Если врожденный вывих бедра определен у девочки, риск для sibсов мужского пола составит 1 %, для sibсов женского пола — 5 %; если больной ребенок — мальчик, то риск для его братьев составит 5 %, а для сестер — 7 %. Это характерно также для язвенной болезни (рис. 7.2).

Эмпирический риск для некоторых мультифакториальных заболеваний представлен в табл. 7.6.

При медико-генетическом консультировании семьи по поводу мультифакториальной патологии следует помнить о подобных заболеваниях, наследуемых моногенно (см. табл. 7.1), а также хромосомных и тератогенных синдромах. Значения эмпирического риска неприменимы, если болезнь наследуется не мультифакториально. Так, расщелина губы и неба может быть симптомом около 200 моногенных, хромосомных и тератогенных синдромов. В каждом из этих случаев риск различен и будет зависеть от характера наследования. Мультифакториально наследуемые пороки можно отличить по изолированности поражения.

7.3. ГЕНЕТИКА НЕКОТОРЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫХ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Развитие молекулярной генетики привело к идентификации генов предрасположенности к наиболее частым мультифакториальным заболеваниям. В разных этнических группах распространенность аллелей генов предрасположенности и их вклад в развитие заболеваний могут отличаться.

7.3.1. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Развитие ишемической болезни сердца (ИБС) связано, в первую очередь, с гиперхолестеринемией. Генетические причины гиперхолестеринемии различны. Так, выделены моногенно и полигенно наследуемые формы. К моногенным относятся семейная первичная гиперхолестеринемия, вызванная мутацией гена рецептора к липопротеидам низкой плотности (*LDRL*, 19p13.2) или гена аполипопротеина В100 (*ApoB-100*), и гипобеталипопротеинемия, обусловленная мутацией гена *ApoB-100* (2p24) (мутация R3500Q — замена глутамина на аргинин в положении 3500). Важную роль в развитии полигенной гиперхолестеринемии играют гены аполипопротеина Е (*ApoE*, 19q13.2), гены рецепторного комплекса, участвующего в интернализации липопротеидов низкой плотности (*OLR1*, 2p13-p12), генетически обусловленная избыточная продукция липопротеидов очень низкой плотности в печени. Для развития гиперхолестеринемии необходимы и дополнительные средовые факторы — большое количество насыщенных жиров в рационе и ожирение.

Нелипидный фактор, связанный с высоким риском ИБС, — повышение уровня гомоцистеина в крови. Гипергомоцистеинемия связана с 50%-м снижением активности фермента редуктазы метилентетрагидрофолата (*MTHFR*, 1p36.3) из-за мутации С677Т (замена цитозина на тимин в 677-м положении). В результате в белке происходит замена валина на аланин и он становится более термолабильным. Распространение мутации С677Т среди европейцев составляет 5–15 %.

Нарушение функции *MTHFR* связано также с дефектом закрытия нервной трубки. Матери с функционально неполноценным аллельным вариантом гена имеют повышенный (в 7,2 раза) риск рождения детей с анэнцефалией, спинномозговыми и черепно-мозговыми грыжами.

7.3.2. ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Гипертоническая болезнь — полигенное заболевание, в развитии которого принимают учас-

тие несколько генетических локусов и имеют значение особенности диеты (высокое содержание соли), образа жизни (переедание, употребление алкоголя, малые физические нагрузки), психоэмоциональные и социальные стрессы. Одним из важнейших регуляторов артериального давления и водно-солевого баланса служит ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Она включает несколько основных звеньев — ангиотензиноген, ренин, ангиотензинпревращающий фермент (*АПФ*, или *ACE* — Angiotensin Converting Enzyme), рецепторы ангиотензина, ферменты биосинтеза стероидов, генетические варианты которых могут играть роль в развитии гипертонической болезни.

Из всех компонентов системы наибольший интерес в настоящее время вызывает ангиотензин, образующийся из неактивного ангиотензиногена в результате действия на него ренина и ангиотензинпревращающего фермента. Связываясь со специфическими рецепторами, он способствует сужению сосудов, стимулирует выработку альдостерона, обуславливает задержку натрия и воды. Для гена ангиотензина (*AGT*, 1q42-q43) описано более 15 видов полиморфизма. Среди них наибольшее значение имеет однонуклеотидный полиморфизм этого гена, в результате которого в белок в 235-м положении включается метионин или треонин (M235T). В популяции возможно существование трех генотипов: ТТ (оба аллельных гена кодируют треонин), ММ (оба аллельных гена кодируют метионин) и МТ (один аллельный ген кодирует метионин, второй — треонин). У гомозигот по аллелю Т уровень данного пептида почти на 20 % выше, чем у гомозигот по аллелю М. Исследования, проведенные в конце 90-х гг. XX ст., показали увеличение риска развития артериальной гипертонии на 20–40 % у носителей аллеля Т, принадлежащих к европеоидной расе. Вопрос об ассоциации полиморфизма M235T с артериальной гипертонией пока остается открытым, поскольку эта связь обнаружена не всеми исследователями.

Ренин является ключевым ферментом в образовании ангиотензина I и рассматривается как один из генов-кандидатов при поиске генетических детерминант артериальной гипертонии, однако связь артериальной гипертонии с определенными генетическими вариантами ренина пока не обнаружена.

Ангиотензинпревращающий фермент (*АПФ*, или *ACE*) определяет превращение ангиотензина I в ангиотензин II, а также брадикинина в кинин. Ген *АПФ* (17q24) характеризуется полиморфизмом типа «вставка» — «отсутствие вставки». «Вставка (форма I)» — присутствие Alu повтора длиной 287 п. н. в 16-м интроне, а «отсутствие вставки (форма D)» — отсутствие этого повтора в гене. У лиц, гомозиготных по аллелю D, активность фермента вдвое выше по сравнению с гомозиготами I и повышен риск поражения сердечно-сосудистой системы. Обнаружена ассоциация аллеля D с артериальной гипертонией, гипертрофией левого желудочка и возникновением инфаркта миокарда, развитием диабетической

нефропатии. Частота гомозигот DD среди европейцев составляет приблизительно 30 %.

Полиморфизм гена рецептора к ангиотензину II ассоциируется с артериальной гипертонией, изменением стенки сосудов, сопровождающейся развитием их «жесткости» и повышенным риском развития инфаркта миокарда.

Обнаружена связь с артериальной гипертонией генетических вариантов синтазы альдостерона и генов системы оксида азота.

Гены ангиотензин-рениновой системы важны и в развитии патологии почек. Генетическими факторами, предрасполагающими к неблагоприятному течению нефропатий и развитию хронической почечной недостаточности, являются аллель D ангиотензинпревращающего фермента и аллель T ангиотензиногена.

В настоящее время выделены также моногенно наследуемые формы гипертонической болезни (см. табл. 7.1).

7.3.3. ТРОМБОФИЛИЯ

Это предрасположенность к повышенной свертываемости крови и тромбозам. Генетически обусловленная программа тромбозов запускается средовыми факторами, такими как длительная иммобилизация, травма, хирургическое вмешательство, инфекция, у женщин — беременность и прием гормональных контрацептивов. Аномалии свертывающей системы крови, приводящие к тромбозам, могут быть обусловлены дисфибриногемией, недостаточностью ингибиторов коагуляции, фибринолитических факторов и избыточным уровнем прокоагулянтных факторов. В европейской популяции 30–50 % всех тромбозов связаны с недостаточностью ингибиторов коагуляции: антитромбина III (*AT3*), протеинов C и S и APC-резистентностью (устойчивость к антикоагулянтному действию протеина C).

Антитромбин III (*AT3*, 1q23-q25) — первичный естественный ингибитор свертывания крови, на долю которого приходится 75 % антикоагулянтной активности. Известно около 80 мутаций гена антитромбина, которые наследуются аутосомно-доминантно и приводят к количественным и качественным дефектам белка. Гомозиготы по дефициту антитромбина III нежизнеспособны либо имеют тяжелые венозные и артериальные тромбозы. Гетерозиготное носительство мутации имеет большое значение во время беременности, когда в норме биологическая активность *AT3* снижается. У гетерозиготных женщин с исходно сниженным уровнем активности фермента во время беременности, после родов или кесарева сечения возникают мигрирующие тромбозы и тромбоблебиты.

Протеины C (*PROC*, 2q13-q14) и S (*PROS1*, 3p11.1-q11.2) являются витамин-K-зависимыми гликопротеинами плазмы. Недостаточность этих протеинов наследуется аутосомно-доминантно. Известно более 100 мутаций, приводящих к недостаточности протеина C, и более 30 мутаций гена протеина S. Гомозиготное состояние дефи-

цита этих белков проявляется молниеносной пурпурой новорожденных и ДВС-синдромом (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания). Гетерозиготное состояние проявляется при терапии непрямыми антикоагулянтами тромбозом мелких сосудов кожи и некрозом отдельных ее участков, чаще в области молочных желез и боковой поверхности живота. Тромбозы, вызванные недостаточностью протеина С, нередко имеют выраженный посттромботический синдром с трофическими язвами нижних конечностей.

АРС-резистентность — устойчивость к антикоагулянтному действию протеина С. Она связана с мутацией гена V фактора (*F5*, 1q23) свертывания крови (мутация R506Q — замена аргинина на глутамин в 506-м положении). Эта мутация получила название лейденской мутации (по названию города Лейден). АРС-резистентность — более легкая патология по сравнению с другими дефектами антитромбинового гемостаза, однако встречается в популяции в 4–6 раз чаще других генетических дефектов. Среди здорового европейского населения распространенность гетерозиготного носительства лейденской мутации составляет от 1,4 до 13 %. Мутация обнаружена у 20 % пациентов с тромбофилией и у 50 % семей с наследственной формой тромбофилии. На фоне носительства мутации другие факторы риска (например прием пероральных контрацептивов) существенно увеличивают вероятность тромбозов, как правило, нижних конечностей. Тромбы чаще плотно фиксированы к сосудистой стенке, и поэтому лейденская мутация не повышает риск тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Повышение риска ТЭЛА отмечено при мутации гена фактора II — протромбина (*F2*, 11p11-q12).

Определение носительства лейденской мутации рекомендовано в случаях наследственной тромбофилии.

7.3.4. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) типа 1 начинается в юношеском возрасте и представляет собой аутоиммунное заболевание, при котором происходит деструкция бета-клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин. Генетическая компонента ИЗСД изучена пока недостаточно. Анализ сцепления генов с ИЗСД выявил один из генов-кандидатов *NQO1* (16q22.1), который ответственен за синтез NAD(P)H — фермента, катализирующего детоксикацию хиноинов и защищающего клетку от оксидативного стресса. Обнаружен полиморфизм P183S (замена серина на пролин в положении 183). Гомозиготы по этой мутации вообще не обнаруживают активности белка, а у гетерозигот активность белка в половину снижена. Низкая активность фермента может быть причиной гибели бета-клеток поджелудочной железы. Частота гомозигот (P183S/P183S) в европейской популяции составляет 3,3 %.

Установлено тесное генетическое сцепление ИЗСД с генами HLA. Более 90 % пациентов имеют в геноме аллели DR3 и DR4, что учитывается при расчете генетического риска в семьях с наследственной предрасположенностью (табл. 7.7).

Инсулиннезависимый сахарный диабет типа 2 (ИНЗСД) начинается в зрелом возрасте и связан с резистентностью клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина. Метаболизм глюкозы и сохранение нормальной толерантности к ней определяется секрецией инсулина бета-клетками, скорость которой зависит от уровня глюкозы в крови, и действием инсулина на периферии. На чувствительность тканей к инсулину влияют возраст, избыточная масса тела, артериальное давление, ИБС, дислипидемия, курение, тренированность организма.

Генетические механизмы развития инсулинорезистентности при сахарном диабете типа 2 гетерогенны. Причиной могут быть различные мутации генов инсулинового рецептора (выявлено более 30 мутаций), гликогенсинтетазы, протеинфосфокиназы, факторы транскрипции и др. (табл. 7.8). При изучении генов-кандидатов удалось выделить моногенно наследуемые формы сахарного диабета MODY (maturity-onset diabetes of young) — диабет взрослых у молодых. Он обнаруживается у 2–3 % больных сахарным диабетом.

7.3.5. ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

Генетическую предрасположенность к развитию хронического панкреатита связывают с мутацией гена катионического трипсинагена (*PRSSI*, 7q35) и гена серинпротеазного ингибитора Казал типа 1 (*SPINK1*, 5q32) — это неболь-

Таблица 7.7. Генетический риск при диабете (R. F. Mueller, I. D. Young, 2001)

Группа	Генетический риск, %
ИЗСД	
Популяция	0,2
Один аллель DR3 или DR4	0,25
HLA DR3/DR3 DR4/DR4	0,75
HLA DR3/DR4	2,5
Для родственников	
Сибсы	7
Нет антигенов предрасположенности	1
1 антиген	5
2 антигена	16
2 антигена DR3/DR4	20–25
Потомки	4
Больна мать	2–2,5
Болен отец	5
ИНЗСД	
Популяция	4–5 (возраст 20–74)
Для родственников первой степени родства	10–15

Таблица 7.8. Гены предрасположенности к сахарному диабету типа 2 (Jean Marx, 2002)

Ген	Функция	Эффект
<i>HNF-4-α, HNF-1-β, IPF-1, NeuroD1</i>	Факторы транскрипции	Снижение секреции инсулина, MODY
<i>HNF-1-α</i>	Фактор транскрипции	Снижение секреции инсулина, MODY
Глюкокиназа	Метаболизм глюкозы	MODY
Калпаин-10	Протеаза	Неизвестен, диабет типа 2 у мексиканцев и афроамериканцев
<i>PPAR-γ</i>	Фактор транскрипции	Снижение чувствительности к инсулину
Инсулиновый рецептор	Передача сигнала в клетку	Снижение секреции и чувствительности к инсулину
<i>IRS1</i> и <i>2</i>	Сигнальный путь инсулина	Снижение чувствительности к инсулину
<i>Akt2</i>	Сигнальный путь инсулина	Снижение чувствительности к инсулину
<i>11-β-HSD</i>	Синтез глюкокортикоидов	Повышение уровня липидов, снижение чувствительности к инсулину
<i>UCP2</i>	Снижение синтеза АТФ	Снижение секреции инсулина
Резистин	«Гормон» жировых клеток	Снижение чувствительности к инсулину

шой пептид, функцией которого является физиологическое ингибирование трипсина. Он вырабатывается клетками поджелудочной железы вместе с трипсином в соотношении 1:5. При возникновении интрапанкреатической активации трипсиногена и запуске процесса аутолиза поджелудочной железы нормальная форма белка SPINK1 способна ингибировать до 20 % трипсина. В случае, если белок неактивен из-за мутации или активация трипсина более интенсивна, включается вторая линия защиты — расщепление трипсина. В случае мутации гена трипсиногена R122H (замена аргинина на гистидин в 122-м положении) этот механизм защиты оказывается несостоятельным и запускается процесс разрушения клеток поджелудочной железы с формированием панкреатита.

7.3.6. БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

В развитии этого заболевания важную роль играют иммунологическая и воспалительная компоненты. Картировано более 11 генных локусов в шести хромосомах, участвующих в развитии заболевания. Главными генами-кандидатами, в которых описан значимый однонуклеотидный полиморфизм, являются гены интерлейкинов — *IL9* (5q31.1), *IL4* (5q31.1), *IL5* (5q31.1), *IL12B* (5q31.1-q33.1) и гены ферментов системы детоксикации ксенобиотиков *NAT2* (N-ацетилтрансфераза 2, 8p23.1-p21.3), *CYP1A1* (арилгидроксилаза, 15q22-q24), *GSTM1* (1p13.3), *GSTT1* (22q11.2) (глутатионтрансферазы). Среди больных преобладают медленные ацетиляторы (ген *NAT2*) и лица с нулевыми аллелями (отсутствие соответствующего белка) ферментов глутатионтрансфераз.

Другим важным геном-кандидатом является ген *CC16* (11q13), кодирующий белок — основной компонент бронхиальной жидкости. У людей, гомозиготных по мутации A38G (замена адени-

на на гуанин в 38-м положении), риск развития бронхиальной астмы в 6–9 раз выше, чем в среднем в популяции, а у гетерозигот — в 4,2 раза. Другими генами, задействованными в развитие бронхиальной астмы, являются гены антитрипсина (*AAT*, 14q32.1), α-фактора некроза опухоли (6p21.3), общего иммуноглобулина E (14q32.33), ген невральной синтазы окиси азота и др. — *IL9* (5q31.1), *IL4* (5q31.1), *IL5* (5q31.1), *IL12B* (5q31.1-q33.1).

Тестирование полиморфных вариантов генов *IL9*, *IL4*, *CC16*, *AAT* и генов детоксикации позволяет определить индивидуальный риск развития бронхиальной астмы.

7.3.7. ЭПИЛЕПСИЯ

При большинстве форм эпилепсии характерна полигенная наследственная предрасположенность, а возникновение заболевания — результат взаимодействия генетических и средовых факторов. В развитии эпилепсии установлена роль генов ионных каналов (калиевых, натриевых, кальциевых, хлорных), имеющих отношение к механизмам поляризации мембраны нейронов, и генов нейротрансмиттерных рецепторов.

Мутации генов калиевых каналов *KCNQ2* (20q13.3), *KCNQ3* (8q24) приводят к доброкачественным семейным неонатальным судорогам; риск развития генерализованной эпилепсии впоследствии составляет 16 %.

С мутациями генов натриевых каналов *SCN1A* (2q24), *SCN1B* (19q13) связано развитие генерализованной эпилепсии с фибрильными судорогами. Идентификация генетического дефекта важна с клинической точки зрения, поскольку механизм действия многих антиконвульсантов основан на модулировании функции ионных каналов. Так, противосудорожный эффект карбамазепина и фентионина связан с потенцированием инактивации натриевых каналов.

7.3.8. ШИЗОФРЕНИЯ

Шизофрения, вероятно, представляет собой группу заболеваний с различными генетическими дефектами и общей симптоматологией. Определено несколько главных генов-кандидатов.

1. Ген катехол-*O*-метилтрансферазы (*COMT*, 22q11). Этот фермент участвует в деградации катехоламинов, включая допамин, является главным ферментом деградации допамина в префронтальной области коры. Описан генетический полиморфизм *COMT*, связанный с присутствием валина или метионина в 108-м положении (короткая форма *COMT*) или в 158-м положении (длинная форма *COMT*). Вал-*COMT*-аллель у больных шизофренией встречается достоверно чаще.

2. Второй ген-кандидат — ген серотонинового рецептора *5-HT2A* (13q32). Отмечена связь между шизофренией и полиморфизмом гена T102C.

3. Третий ген-кандидат — *DISC-1* (Disrupted in schizophrenia, 1q32), был выявлен в шотландской семье с высокой частотой психических заболеваний и сбалансированной транслокацией, ведущей к разрыву этого гена. Участие гена *DISC-1* в развитии шизофрении подтвердилось и в исследованиях финских семей. Белковый продукт гена пока не охарактеризован, как и механизм его вклада в развитие шизофрении.

Исследования последних лет показали, что средовыми предрасполагающими факторами к развитию шизофрении могут быть родовая травма и неонатальные вирусные инфекции. Так, в спинномозговой жидкости у 29 % больных шизофренией были обнаружены нуклеотидные последовательности, гомологичные ретровирусным генам *pol*. Косвенным доказательством роли вирусных инфекций служит большая частота больных шизофренией среди рожденных зимой.

7.4. ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ИНФЕКЦИОННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

Предрасположенность к инфекционным заболеваниям определяется генетическим полиморфизмом клеточных рецепторов и генов, участвующих в формировании иммунного ответа. Так, клиническая картина туберкулеза развивается менее чем у 10 % инфицированных людей с неподавленным иммунитетом. Генами-кандидатами, полиморфизм которых связан с развитием туберкулеза и может быть также ассоциирован с предрасположенностью к другим инфекциям, считают следующие гены:

1. *NRAMP1* (natural resistance-associated macrophage protein gene, 2q35) — белковый продукт гена связан с мембраной фагосомы, активирует макрофаг. Ген также определяет устойчивость к сальмонелле, лейшмани и разным видам микобактерий.

2. *MBL* (10q11.2-q21) — ген манноза-связывающего сывороточного лектина, который участвует в опсонизации бактерий, инициирует фагоцитоз, может активировать комплемент. Высокое содержание *MBL* в сыворотке предрасполагает к инфицированию лепрой и развитию висцерального лейшманиоза. Низкий или нулевой уровень сывороточного *MBL* ассоциируется с повышенной восприимчивостью к пневмококковой инфекции и повышенной частотой острых респираторных инфекций.

3. *SP-A* (10q22.2-q23.1) и *SP-B* (2p12-p11.2) — гены белков сурфактанта.

4. *VDR* (12q12-q14) — ген рецептора витамина D, активный метаболит которого может стимулировать клеточно-опосредованный иммунитет.

5. Гены интерлейкина-1-альфа (*IL1 α* , 2q14) и интерлейкина-1-бета (*IL1 β* , 2q14).

6. Развитие заболевания при инфицировании непатогенными микобактериями и BCG ассоциирует с мутациями гена интерферона (*IFNG*, 12q14).

Другим примером может быть генетически обусловленная устойчивость к ВИЧ-инфекции. Решающее значение для проникновения вируса в лимфоциты имеет хемокиновый корецептор CCR-5 на поверхности макрофагов и Т-лимфоцитов (3p21). При делеции участка гена размером 32 п. н. синтезируется дефектный нефункциональный белок. Гомозиготы по этой мутации — около 1 % европейцев, они характеризуются устойчивостью к ВИЧ-инфекции. Гетерозиготные носители мутации заболевают при массивном инфицировании, но болезнь развивается медленнее (плотность рецепторов на поверхности клеток вдвое меньше, чем у нормальных гомозигот).

7.5. ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ

Формирование каждого признака, как нормального, так и патологического, определяется множеством генов. Группа координировано экспрессирующихся генов, контролирующая выполнение определенной функции организма, получила название генной сети. Любая генная сеть включает: группу экспрессирующихся генов (ядро генной сети); пути передачи сигналов от клеточных мембран к этим генам; отрицательные и положительные обратные связи; факторы, обеспечивающие переключение функции генных сетей в ответ на внешнее воздействие. Расшировка генных сетей позволит понять механизм формирования заболевания на молекулярно-генетическом уровне и вмешиваться в процесс экспрессии генов для лечения, предотвращения или отсрочки развития болезни.

Таблица 7.9. Частоты некоторых генов предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям (В. С. Баранов и др., 2000)

Заболевание	Ген предрасположенности	Частота неблагоприятных генотипов в популяции
Бронхиальная астма	<i>AAT</i>	1:3000
Наследственная тромбофилия	<i>FV</i> (лейденовская мутация)	Гетерозиготы 6 % Гомозиготы 2·10 ⁻⁴ %
Инфаркт миокарда	<i>ACE</i>	30 %
	<i>ApoB-100</i>	0,5 %
Ишемическая болезнь сердца	<i>MTHFR</i>	Гомозиготы 5 % Гетерозиготы 57 %
Атеросклероз	<i>ApoE</i>	15 %
Дефект нервной трубки	<i>MTHFR</i>	Гомозиготы 5 % Гетерозиготы 57 %
Постменопаузный остеопороз	<i>VDR3</i> (рецептор витамина D3)	16 %

В настоящее время проводится работа по созданию диагностических систем для выявления генетической предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям (табл. 7.9). Например, определение полиморфизма генов рецептора липопротеидов низкой плотности, *ApoB-100*, *ApoE*, *MTHFR* и *АПФ* могут быть информативны для выявления предрасположенности к ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда, гипертонической болезни.

С клинической точки зрения определение генов предрасположенности имеет огромное значение, поскольку, создавая адаптивную среду, можно влиять на развитие болезни. Например, при высоком риске развития сахарного диабета необходимо с раннего возраста контролировать уровень глюкозы крови, рекомендовать диету с ограничением углеводов, контролировать массу тела и др. Выполнение этих рекомендаций позволяет снизить риск развития заболевания, его тяжесть.

7.6. ЭКОГЕНЕТИКА

7.6.1. ПРЕДМЕТ ЭКОГЕНЕТИКИ

Любой организм развивается и существует в тесном взаимодействии с окружающей средой. В метаболизме любых чужеродных химических веществ (ксенобиотиков) и в ответных реакция на другие факторы среды участвуют многочисленные белки: ферменты, рецепторы, транспортные белки и др. Полиморфизм генов может быть причиной изменения активности белков и, следовательно, измененной реакции организма на факторы среды. Кроме того, факторы среды могут вызывать изменения генетического материала (индуцированные мутации). *Экогенетика* — это раздел генетики, который изучает генетически обусловленные реакции организма на различные

факторы окружающей среды. Концепция экогенетики впервые была предложена Джорджем Брюэром (G. Brewer, 1971).

Экогенетика изучает 2 типа эффектов:

— изменение проявления действия определенных аллелей при влиянии на организм специфических факторов (экогенетические синдромы);

— изменение генетического материала под действием факторов внешней среды (индуцированный мутагенез).

В этом разделе будет рассмотрен первый тип эффектов.

На протяжении эволюции среда обитания человека постепенно менялась. К этим изменениям организм приспосабливался за счет широкой нормы реакции, с одной стороны, и изменения генотипов в результате мутаций и последующего отбора, с другой стороны. В процессе эволюции возникло относительное соответствие условий среды и видовых характеристик человека.

В популяциях под влиянием отбора сформировался широкий наследственный полиморфизм генов, обеспечивающих взаимодействие со средой. Не менее 25 % генов, детерминирующих антигены, ферменты, рецепторы, представлены полиморфными системами, имеющими более 2 аллелей. Многие из них распространились в определенных популяциях из-за какого-либо селективного преимущества, другие — в результате дрейфа генов. Часть из них не проявляется фенотипически.

Современный период характеризуется большим темпом и интенсивностью изменения среды обитания. В окружающую среду поступает огромное количество химических веществ, входящих в состав продуктов (вкусовые добавки, консерванты, красители и др.), предметов бытовой химии, отходов производства. Со многими из них человек в процессе эволюции не сталкивался. В связи с появлением новых факторов среды гены, которые были «молчащими» в прежних условиях, начинают проявляться фенотипически в новых условиях и подвергаются действию естественного отбора.

В ряде случаев эти реакции могут быть патологическими и вызывают так называемые *экогенетические болезни* (экогенетические патологические реакции). Это генетически обусловленные патологические реакции на факторы окружающей среды (табл. 7.10). В большинстве случаев потенциально токсические факторы окружающей среды вызывают патологические реакции не у всего населения, а только у его части, генетически предрасположенной к такому воздействию.

7.6.2. ПРИМЕРЫ ЭКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

7.6.2.1. Недостаточность α_1 -антитрипсина

Классический пример экогенетической реакции — реакция на загрязнение атмосферного воздуха при недостаточности α_1 -антитрипсина, являющегося ингибитором протеаз. Даже при незначительных повреждениях легочной ткани, возникающих при курении и вдыхании запыленного воздуха, протеолитические ферменты начинают разрушать поврежденные участки. В норме сразу же включается синтез ингибитора протеаз, который нейтрализует действие протеолитических ферментов и останавливает разрушение легочной ткани. При мутантном генотипе ингибиторы протеаз не синтезируются, протеолитические ферменты полностью разрушают поврежденные участки, что приводит к эмфиземе легких.

Ген антитрипсина (*AAT*) локализован в длинном плече 14-й хромосомы (14q32) и входит в семейство генов антитрипсина. Сейчас известно более 100 аллельных вариантов гена *AAT*. Гене-

тические варианты белка отличаются по антитрипсиновой активности, электрофоретической подвижности и, как правило, функционально менее активны (аллели M, S, Z). Неактивность белка («нулевой аллель») чаще всего обусловлена рецессивным аллелем Z. В европейской популяции частота гомозигот по этому аллелю составляет 0,05 %, гетерозигот — 4,5 %. Рецессивные гомозиготы склонны к развитию хронических воспалительных процессов и эмфиземы легких (в 30 раз чаще, чем в среднем в популяции). Гетерозиготы практически здоровы, но при высоком уровне загрязнения вдыхаемого воздуха у них быстро развиваются хронические бронхолегочные и профессиональные заболевания. Анализ системы антитрипсина рекомендован у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, эмфиземой, бронхиальной астмой, при профессиональных осмотрах и отборах на работу на соответствующие производства.

7.6.2.2. Полиморфизм фермента параоксоназы

Экогенетические реакции могут быть связаны с особенностями метаболизма поступающих извне химических агентов. Параоксоназа (*PAN1*, 7q21.3) — это фермент, участвующий в расщеплении фосфорорганических соединений. Многие из них используются в сельском хозяйстве как инсектициды. Так, инсектицид паратионин превращается в печени в параоксон, который далее окисляется параоксоназой сыворотки. У европейцев наблюдается четкое распределение на лиц с высокой и низкой активностью этого фермента. Рецессивный аллель, кодирующий низкую активность фермента, встречается в популяции с

Таблица 7.10. Примеры экогенетических патологических реакций (по R. F. Mueller, I. D. Young, 2001 с изменением)

Факторы внешней среды	Генетическая предрасположенность	Заболевание
УФ-лучи	Дефекты ферментов репарации ДНК	Рак кожи
Пыль	Дефицит антитрипсина	Эмфизема легких
Паратионин (фосфорорганический инсектицид)	Низкая активность фермента параоксоназы	Симптомы отравления
Тяжелые металлы (свинец, ртуть, кадмий)	Гетерозиготы по гену цистиноза или анемии Фанкони	Симптомы отравления при низких концентрациях металлов
Алкоголь	Атипичная алкогольдегидрогеназа	Алкоголизм Патологические реакции на алкоголь
Пищевые агенты: Конские бобы	Дефицит Г6ФДГ	Фавизм
Соль	Дефект К-На насоса	Гипертония
Молоко	Дефицит лактазы	Непереносимость лактозы
Жиры	Гиперхолестеринемия	Атеросклероз
Шоколад	Снижение активности моноаминоксидазы	Мигрень

частотой 0,7. Гомозиготы по гену низкой активности имеют более высокий риск отравиться паратионином (острая или хроническая неврологическая симптоматика).

7.6.2.3. Экогенетические патологические реакции у носителей генов цистиноза и анемии Фанкони

Гетерозиготные носители генов цистиноза и анемии Фанкони могут быть предрасположены к токсическому действию тяжелых металлов (свинец, ртуть, кадмий). Повышенный, но не достигающий до токсического уровня свинца может быть причиной гиперреактивного поведения у детей с наследственной предрасположенностью.

7.6.2.4. Полиморфизм генов метаболизма канцерогенов

Принципы экогенетики справедливы и для потенциально канцерогенных веществ. Выраженное канцерогенное действие многих химических агентов проявляется чаще у людей с определенными особенностями метаболизма.

Большинство канцерогенов поступают в организм человека в неактивной форме, затем под действием ферментов подвергаются биоактивации и превращаются в активные канцерогены. Так, полициклические углеводороды, которых много в сигаретном дыме, под действием фермента арилгидроксилазы (CYP1A2) превращаются в более канцерогенные активные эпокисиды (см. п. 7.7.1). До 30 % больных раком легких относятся к группе с высоким содержанием фермента (гомозиготы), в то время как в общей популяции этот признак встречается очень редко.

Фермент глутатион-S-трансфераза (GSTM1) участвует в конъюгации глутатиона с электрофильными соединениями, включая такой канцероген, как бензпирен. В результате канцероген инактивируется. Низкая активность фермента («нулевой аллель» *GSTM1*) ассоциируется с повышенной частотой аденокарциномы легких.

7.6.2.5. Экогенетические реакции на продукты питания

Наиболее яркий пример генетических различий в реакции на пищевые продукты — гиполактазия у взрослых. У всех детей в кишечнике имеется фермент лактаза, необходимый для всасывания лактозы. У большинства людей кишечная лактаза исчезает после прекращения питания грудным молоком. Существует мутация, при которой способность всасывать лактозу сохраняется. Эта мутация имеет селективное преимущество в сельскохозяйственных районах, где молоко является обычным продуктом питания (Центральная и Северная Европа, скотоводческие популяции Африки и Азии).

При употреблении в пищу молока или других продуктов, содержащих лактозу, люди, не способные к ее усвоению, страдают метеоризмом, кишечными расстройствами.

Мигрень может вызываться катехоламинами сыра у лиц с пониженной конъюгацией тирамина. При низкой активности моноаминоксидазы мигрень может провоцировать шоколад.

Специфическая реакция на малые дозы алкоголя в виде немедленного покраснения лица, тахикардии, жжения в желудке, мышечной слабости часто наблюдается у лиц в монголоидных популяциях. Она связана с отсутствием изоформы-1 печеночного фермента алкогольдегидрогеназы, расщепляющего спирт.

7.7. ФАРМАКОГЕНЕТИКА

7.7.1. ЧТО ТАКОЕ ФАРМАКОГЕНЕТИКА? ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ

Важнейшим разделом экогенетики, изучающим значение наследственности в реакции организма на лекарственные препараты, является фармакогенетика. Возникла фармакогенетика раньше, чем экогенетика, в состав которой она вошла. Термин «фармакогенетика» был предложен Ф. Фогелем (1959).

Судьба лекарства в организме обусловлена его всасыванием, распределением по клеткам, взаимодействием с рецепторами, превращением и выведением из организма. Все ступени этого процесса происходят с помощью ферментов, которые контролируются генетически. Так, расчеты с помощью близнецового метода показывают, что для многих лекарственных веществ (аспирин, дикumarол) коэффициент наследственности скорости выведения лекарства близок к единице (0,98), т. е. полностью контролируется генотипом. Уникальность генотипа каждого организма определяет различия между индивидами по характеру и скорости метаболизма лекарственного вещества. Это может проявляться своеобразным терапевтическим эффектом и побочными явлениями различной степени тяжести в ответ на введение лекарственного препарата.

Большинство лекарств являются малыми липофильными молекулами, которые для выведения с мочой и желчью подвергаются биотрансформации ферментными системами. Процесс превращения катализируется, в основном, ферментами печени и состоит из двух последовательных фаз.

Фаза I. Поступающие в организм ксенобиотики активируются с помощью ферментов семейства цитохромов P450 или других ферментов (алкогольдегидрогеназой, флавиномоноксигеназой) с образованием короткоживущих промежуточных электрофильных форм с генотоксическими свойствами. Цитохромы P450 — большая группа белков, кодирующихся суперсемейством генов, произошедших от общего гена предшественника (у человека 57 генов, распределенных в 18 семейств и 42 подсемейства, локализованных в нескольких локусах в 1, 7, 11, 15, 19-й хромосо-

мах). Для обозначения цитохромов P450 используют аббревиатуру CYP (cytochrom P450). Эти ферменты играют двойную роль в метаболизме ксенобиотиков. С одной стороны, они инактивируют лекарственные препараты и чужеродные химические вещества. С другой — активируют промутагены и канцерогены, превращая их в продукты, повреждающие ДНК. Таким образом, цитохромы могут участвовать в процессах мутагенеза и канцерогенеза.

Фаза II. Промежуточные метаболиты с помощью реакций конъюгации, включающих сульфатирование, ацелирование, глюкуронирование, превращаются в водорастворимые нетоксические продукты и выводятся из организма. В этих реакциях участвуют ферменты следующих семейств: глутатион-S-трансферазы, O- и N-ацетилтрансферазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы, сульфотрансферазы. В результате реакций II фазы детоксикации образуются водорастворимые метаболиты, легко выводимые из организма. Ферменты обеих фаз могут играть роль в развитии некоторых мультифакториальных заболеваний (например бронхиальной астмы) и в канцерогенезе.

Все ферменты системы детоксикации характеризуются низкой субстратной специфичностью, высоким полиморфизмом и индуцибельностью, т. е. увеличением концентрации при действии специфических субстратов. В настоящее время известно более 200 генов детоксикации, причем для многих из них выявлены полиморфизмы, существенно влияющие на функциональную активность их аллелей.

Генетический полиморфизм обмена ксенобиотиков определяет разделение людей на группы, различающиеся по своей способности метаболизировать лекарственные средства, от недостаточных до сверхбыстрых метаболизаторов.

Генетически обусловленные модификации ферментов I и II фаз детоксикации определяют следующие возможные варианты терапевтического эффекта при приеме лекарственных средств:

— отсутствие ожидаемого эффекта из-за сверхбыстрого метаболизма и выведения препарата из организма (быстрые метаболизаторы);

— отсутствие активации пролекарства;

— чрезмерное терапевтическое действие при низкой активности трансформирующих ферментов (медленные метаболизаторы);

— токсические побочные эффекты вследствие аккумуляции препарата (медленные метаболизаторы);

— метаболическое превращение в токсические продукты в различных, отличающихся от главного, путях метаболизма.

Примером генетического полиморфизма ферментов I фазы детоксикации является полиморфизм CYP2 (табл. 7.11). Низкая активность ферментов семейства CYP2 (медленные метаболизаторы) среди населения Европы встречается с частотой 5–10 %.

Многие ферменты II фазы также являются полиморфными. Полиморфизм семейства N-ацетилтрансфераз (*NAT2*, 8p23.1-p21.3) приводит к индивидуальным отличиям в ацелировании и выведении из организма многих лекарственных препаратов, включая изониазид, рифампицин и ряд сульфаниламидных препаратов (сульфасалазин и др.). Медленные ацелираторы характеризуются высоким риском токсических осложнений при стандартной фармакотерапии. Скорость ацелирования также влияет на риск развития злокачественных опухолей (рак мочевого пузыря, пищевода, прямой кишки, легких, молочной железы). Так, у женщин, гомозиготных по медленному аллелю этого гена, курение в молодые годы почти в 20 раз увеличивает риск развития рака молочной железы по сравнению с курящими женщинами, относящимися к группе быстрых ацелираторов.

Установлены четкие этнические отличия в распространении аллельных вариантов многих ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков. Так, «восточные аллели» CYP2D6 отличаются пониженной активностью по сравнению

Таблица 7.11. Примеры фармакогенетических реакций, связанных с генетическим полиморфизмом семейства CYP2 (Ю. И. Бажора, 2003)

Препарат	Смена метаболизма	Фармакологический эффект
Нортриптилин (трициклический антидепрессант)	Интенсивный метаболизм	Отсутствие терапевтического эффекта от обычной дозировки
Пропафенон, мексилетин (антиаритмические препараты)	Медленный метаболизм	Тошнота, рвота, аритмии
Трамадол	Замедление активации пролекарства	Снижение анальгезирующего действия
Кодеин (метаболитом в организме является морфин)	Быстрый метаболизм Медленный метаболизм	Абдоминальные боли Отсутствие анальгезирующего эффекта. Может быть фактором стойкости к опиатам
Варфарин	Медленный метаболизм	Кровотечения
Диазепам	Медленный метаболизм	Сонливость

с преобладающими в Европе «западными аллелями». Поэтому антидепрессанты, являющиеся субстратами для CYP2D6, на Востоке обычно назначаются в более низких дозах. Существует значительное межэтническое различие и в частоте «сверхбыстрых» метаболитов, имеющих более двух активных аллелей CYP2D6: 20 % в Эфиопии по сравнению с 1,5 % в скандинавской популяции. Этнические различия между популяциями по ферментам лекарственного метаболизма должны учитываться при подборе адекватных доз лекарственных препаратов.

7.7.2. ПРИМЕРЫ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

7.7.2.1. Гемолиз эритроцитов, связанный с недостаточностью фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах

Ген, кодирующий Г6ФДГ, локализован в длинном плече X-хромосомы (*G6PD*, Xq28). В популяции варианты фермента кодируются серией множественных аллелей. В настоящее время различают около 400 вариантов Г6ФДГ, но развитие патологических реакций вызывают только некоторые из них. Например, аллель *G6PDB* контролирует вариант В фермента с нормальной активностью. Аллель *G6PDA* кодирует вариант А с резко сниженной активностью. Патологический фермент (вариант А) по своим биохимическим и электрофоретическим свойствам близок к нормальному, но значительно менее стабилен. Период полураспада в эритроцитах фермента А около 13 дней, а фермента В — 62 дня. Таким образом, недостаточная активность варианта А фермента является результатом значительно более быстрой, чем в норме, денатурации фермента в эритроцитах.

При аномальном варианте фермента нарушается поддержание стабильности мембраны эритроцита и прием некоторых лекарственных препаратов может привести к гемолитическому кризу. Таких препаратов около сорока, среди них сульфаниламиды, фуразолидон, нитрофуран, хинидин, примахин. Некоторые лекарственные препараты обладают гемолитическим действием, но не вызывают клинически выраженный гемолиз в «нормальных» условиях (например при отсутствии инфекции). Среди таких препаратов аскорбиновая и ацетилсалициловая кислоты, хлорамфеникол, метиленовый синий.

Первое описание острого гемолиза эритроцитов среди американских негров в результате приема противомаларийного препарата примахина было сделано Черманом (1937). Активность фермента в этом случае не превышала 15 % нормы. Другая форма недостаточности Г6ФДГ была описана у жителей Средиземноморского бассейна и Ближнего Востока. При этой форме активность фермента составляет около 4 % нормы, гемолитический криз вызывают

не только многочисленные препараты, но и обычный в этом регионе продукт питания — конские бобы. В связи с этим заболевание было названо от латинского названия бобов — фавизм. Болезнь, как правило, начинается внезапно, возникает озноб, резкая адинамия, число эритроцитов падает до $(1-2) \cdot 10^{12}$ г/л, затем наступает коллапс. Часто болезнь возникает у детей 2–4 лет, иногда заболевают грудные дети, матери которых ели конские бобы, сами оставаясь здоровыми. К гемолизу эритроцитов может привести и употребление крыжовника, красной смородины.

Различные популяции чрезвычайно полиморфны по генам Г6ФДГ. Частота разных типов недостаточности фермента колеблется в разных странах и варьирует от 0 до 15 %, а в некоторых популяциях достигает 30 % (среди афроамериканцев, в странах Средиземноморского бассейна и др.), поскольку лица с дефицитом фермента Г6ФДГ устойчивы к заболеванию малярией и имеют селективное преимущество.

7.7.2.2. Повышенная чувствительность к дитилину

Повышенная чувствительность к дитилину возникает в связи с мутацией фермента сывороточной псевдохоллинэстеразы (*CHE1*, 3q26.1-q26.2). Этот фермент гидролизует миорелаксанты (дитилин, суксаметоний и другие вещества с курареподобным действием), которые широко применяются в хирургической практике. При введении дитилина или его аналогов наступает обездвижение и остановка дыхания на 2–5 мин, затем дитилин разрушается до холина и янтарной кислоты, не обладающих курареподобным действием. Активность аномальной сывороточной холинэстеразы в 4 раза меньше, чем нормальной, в связи с этим скорость гидролиза дитилина резко снижена, и у больных наступает длительная остановка дыхания.

Синтез фермента определяется несколькими аллельными вариантами гена. Ген *CHE^U₁* определяет синтез нормального фермента; *CHE^P* — наиболее часто встречающийся аллель, определяющий синтез фермента со сниженной активностью. У лиц, гомозиготных по гену сниженной активности, расщепление дитилина не происходит, и спасти больного после применения дитилина может только переход на управляемое дыхание и срочное введение свежей крови, содержащей фермент. Около 3–4 % людей европейской популяции — гетерозиготные носители мутантного гена. Частота клинически значимых гомозигот по этому гену в европейской популяции составляет 1:3500.

7.7.2.3. Злокачественная гипертермия

Это генетически гетерогенная фармакогенетическая реакция. В ряде случаев может быть связана с мутацией гена саркоплазматического рибонуклеопротеина рецептора (*RYR1*, 19q13.1). При применении ингаляционных анестетиков (фторо-

тан, этиловый эфир, метоксифлуран), особенно в комбинации с некоторыми мышечными релаксантами (например с сукцинилхолином), начинается неконтролируемый выход кальция из саркоплазматического ретикулума, что приводит к метаболическому ацидозу. У больных температура тела повышается до 42 °С и более, наблюдается тахикардия, учащение дыхания, гипоксия, возможна смерть из-за остановки сердца. Патологическая реакция наследуется как аутосомно-доминантный признак.

Приведенные выше и другие фармакогенетические реакции иллюстрирует табл. 7.12.

7.7.3. ИЗМЕНЕНИЕ РЕАКЦИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ У БОЛЬНЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Некоторые наследственные заболевания сопровождаются измененной реакцией организма на введение лекарственных препаратов (табл. 7.13). Так, печеночные порфирии детерминированы аутосомно-доминантными генами, определяющими повышение активности митохондриального фермента печени синтетазы альфа-аминолевулиновой кислоты. Прием барбитуратов приводит к резкому увеличению содержания в печени и моче этой кислоты и порфобилиногена, что влечет за собой приступ болезни. Основные симптомы — резкие абдоминальные боли, полиневрит, расстройства психики, эпилептиформные припадки. Приступ болезни провоцируется не только барбитуратами, но и сульфаниламидами, эстрогеном, мепробаматом, гризеофульвином. Назначение таким больным барбитуратов с целью терапии может привести к смерти.

При наследственных метгемоглобинемиях в крови больных концентрация метгемоглобина повышена до 30 % вместо 1 % в норме. Причины метгемоглобинемии — аномалии гемоглобина (аутосомно-доминантный тип наследования) либо снижение активности метгемоглобинредуктазы (аутосомно-рецессивный тип наследования). При метгемоглобинемиях слабые окислители (метиленовый синий, аскорбиновая кислота, сульфаниламиды, нитроглицерин, ПАСК, хинин и др.) вызывают превращение нормального гемоглобина в метгемоглобин. У больных возникает выраженный цианоз, метгемоглобинемия сохраняется до 12 ч. Одно из следствий метгемоглобинемии — выраженная устойчивость к действию синильной кислоты и ее солей. Больные могут без особых последствий принять дозу цианида К, в 40 раз превышающую смертельную.

Экогенетика и фармакогенетика — одно из самых перспективных направлений современной профилактической медицины. Определение индивидуальных особенностей метаболизма ксенобиотиков даст возможность рекомендации оптимального питания, подбора адекватной лекарственной терапии, станет одним из критериев выбора профессии.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ 7

1. Что такое мультифакториальные заболевания? Их классификация.
2. Дайте общую характеристику мультифакториальных заболеваний.
3. Как рассчитывают генетический риск при мультифакториальных заболеваниях? Какие

Таблица 7.12. Примеры генетического полиморфизма, ассоциированного с измененным лекарственным ответом

Белок	Лекарственные препараты	Результат
Варианты Г6ФДГ	Сульфаниламиды, фуразолидон, нитрофуран, хинидин, примахин	Гемолиз
Ферменты гидроксилирования (слабое окисление)	Дебрисохин Спартеин β-блокаторы (пропранолол, метапролол)	Гипотония Сердечная недостаточность Брадикардия, пониженное давление
Рецепторы кальциевых каналов	Ингаляционный наркоз галотаном	Злокачественная гипертермия до 42 °С
Варианты псевдохолинэстеразы	Дитилин, суксаметоний	Длительная остановка дыхания
Полиморфизм по катехол-О-метилтрансферазе	L-DOPA	Неэффективность
Полиморфизм по тиопуринометилтрансферазе	Меркаптопуридин	Неэффективность
Рецептор активации и пролиферации пероксисом	Инсулин	Вариации чувствительности к инсулину
Дофаминовый рецептор DD3R	Нейролептики	Развитие поздней дискинезии у больных шизофренией

Таблица 7.13. Необычные реакции на лекарственные препараты у больных с наследственными заболеваниями

Заболевание	Препарат	Реакция
MODY (моногенно наследуемая форма сахарного диабета)	Хлорпропамид (гипогликемический препарат) в сочетании с алкоголем	Покраснение лица (может использоваться как тест для определения наследственной предрасположенности)
Подагра	Салицилаты, хлортиазид	Обострение заболевания
Первичная глаукома	Эфедрин	Парадоксальное действие
Порфирия	Барбитураты	Острый приступ заболевания
Метгемоглобинемия	Аскорбиновая кислота, нитроглицерин, хинин и др.	Цианоз
Несовершенный остеогенез	Дитилин, фторотан	Гипертермия
Синдром Дауна	Атропин	Повышенная чувствительность

факторы необходимо учитывать при расчете генетического риска?

4. Генетика некоторых распространенных мультифакториальных заболеваний: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, тромбофилия, сахарный диабет, хронический панкреатит, бронхиальная астма, эпилепсия, шизофрения.

5. Полиморфизмом каких генов обусловлена генетическая предрасположенность к инфекционным заболеваниям?

6. Что такое экогенетика? Приведите примеры экогенетических патологических реакций.

7. Что такое фармакогенетика?

8. Какие ферменты участвуют в I и II фазах биотрансформации лекарственных препаратов и других ксенобиотиков?

9. Приведите примеры фармакогенетических патологических реакций.

Контрольно-обучающие вопросы

(выберите один правильный ответ)

1. Какие методы используются для доказательства мультифакториальной природы болезни?

А. Клинико-генеалогический, близнецовый, популяционно-статистический

В. Цитогенетические и молекулярно-цитогенетические

С. Цитогенетические и молекулярно-генетические

Д. Цитогенетические, молекулярно-генетические и биохимические

Е. Клинико-генеалогический, цитогенетические и молекулярно-генетические

2. Максимальный генетический риск развития мультифакториального заболевания наблюдается у родственников первой степени родства. Какой процент общих генов они имеют?

А. 3,125 %

В. 5 %

С. 12,5 %

Д. 25 %

Е. 50 %

3. Генетическая предрасположенность к наиболее распространенным мультифакториальным болезням среднего возраста определяется:

А. Аутосомно-доминантно

В. Аутосомно-рецессивно

С. Генами, сцепленными с X-хромосомой

Д. Полигенно

Е. Генами митохондрий

4. Какие болезни могут быть отнесены к мультифакториальным?

А. Синдром Марфана и синдром Элерса — Данло

В. Полидактилия, эктродактилия

С. Сахарный диабет, гипертоническая болезнь

Д. Семейная гиперхолестеринемия

Е. Мукополисахаридозы

5. Если у первого ребенка мультифакториальный порок развития, эмпирический риск рождения больного ребенка при каждой последующей беременности составляет (для большинства пороков):

А. Около 0 %

В. 1–2 %

С. 2–4 %

Д. 5–7 %

Е. 5–10 %

6. Назовите тип наследования анэнцефалии и *spina bifida*:

А. Аутосомно-рецессивный

В. Аутосомно-доминантный

С. Сцепленный с X-хромосомой рецессивный

Д. Сцепленный с X-хромосомой доминантный

Е. Мультифакториальный

7. Для мультифакториальных болезней характерно все, за исключением:

А. Не наследуются по законам Менделя

В. Риск рождения ребенка с мультифакториальной патологией повышается при увеличении числа больных родственников

С. Наблюдается одинаковая частота патологии у лиц разного пола

Д. Риск рождения ребенка снижается при уменьшении степени родства с пораженным индивидумом

Е. Риск рождения ребенка с мультифакториальной патологией увеличивается при большей тяжести заболевания у больного родственника

8. У двух здоровых родителей родился сын с расщелиной верхней губы (заячья губа). Риск рождения второго ребенка с этим пороком составит:

- А. Около 0 %
- В. 1–2 %
- С. 2–4 %
- Д. 5–7 %
- Е. 5–10 %

9. К мультифакториальным заболеваниям относятся:

- А. Гемофилия, серповидно-клеточная анемия
- В. Полидактилия, эктродактилия
- С. Фенилкетонурия, муковисцидоз
- Д. Шизофрения, эпилепсия, маниакально-депрессивный психоз
- Е. Дефекты соединительной ткани (синдром Марфана и др.)

10. Установлена ассоциация многих мультифакториальных заболеваний с группами крови АВ0. Риск развития заболевания для обладателей определенной группы крови повышается на 10–30 %. В медико-генетический центр обратился мужчина в возрасте 21 года по поводу прогноза развития у него язвенной болезни желудка. Язвенной болезнью страдает мать пробанда. При какой группе крови по системе АВ0 у мужчины риск развития заболевания будет выше?

- А. I (0)
- В. II (A)
- С. III (B)
- Д. IV (AB)

11. Какой метод является основным при формировании группы повышенного генетического риска в отношении сахарного диабета?

- А. Клинико-генеалогический
- В. Близнецовый
- С. Цитогенетический
- Д. Биохимический
- Е. Молекулярно-генетический

12. В медико-генетическую консультацию обратилась женщина 20 лет, страдающая псориазом, по поводу прогноза рождения детей с этим заболеванием. Ее муж здоров, в его семье случаев болезни у родственников не было. Риск рождения больного ребенка составляет:

- А. 0 %
- В. 1–2 %
- С. 2–4 %
- Д. 5–10 %
- Е. 20 %

13. В медико-генетический центр обратилась семья по поводу прогноза развития у ребенка 6 мес псориаза. У матери ребенка псориаз, отец здоров. Генетический риск заболевания будет высоким, если ребенок является носителем HLA-антигена:

- А. DR2
- В. DR3
- С. DR7
- Д. B8
- Е. B27

14. Наблюдается ассоциация мультифакториальных заболеваний с определенными генетическими маркерами (группами крови АВ0, HLA-антигенами). Укажите, что означает эта ассоциация?

- А. Более высокую частоту маркера у больных, чем у здоровых
- В. Расположение гена, обуславливающего болезнь, и гена маркера на одной хромосоме
- С. Наличие рекомбинации между геном болезни и геном маркера

15. Для работы с ВИЧ-инфицированными целесообразно отбирать людей, устойчивых к этому заболеванию. Для этого с помощью молекулярно-генетических методов необходимо определить мутации гена, кодирующего:

- А. Белки калиевых каналов (20q13.3)
- В. Фермент, участвующий в деградации катехоламинов (22q11)
- С. Рецептор на поверхности макрофагов и Т-лимфоцитов (3p21)
- Д. MBL — манноза-связывающий сывороточный лектин
- Е. SP-A- и SP-B-белки сурфактанта

16. В настоящее время выявлена генетическая предрасположенность к развитию хронических бронхо-легочных профессиональных заболеваний у шахтеров. Эта предрасположенность связана с мутацией гена, кодирующего:

- А. SP-A- и SP-B-белки сурфактанта
- В. Белки калиевых каналов
- С. α 1-антитрипсин
- Д. Глутатион-S-трансферазы
- Е. Моноаминоксидазу

17. У жителей стран Средиземноморского бассейна и Ближнего Востока часто встречается мутантный ген недостаточности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах (рецессивный сцепленный с X-хромосомой признак). У мужчин с мутантным геном могут наблюдаться патологические фармакогенетические реакции (гемолиз эритроцитов) на прием:

- А. Сульфаниламидов
- В. Дитилина
- С. Изониазида
- Д. Ингаляционных анестетиков
- Е. Кодеина

18. Какие препараты способны вызвать гемолитический криз у лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы?

- A. Нитрофураны
- B. Антибиотики тетрациклинового ряда
- C. Оральные контрацептивы
- D. Анитидепрессанты
- E. Антациды

19. После введения противотуберкулезного препарата изониазида в стандартной дозе у некоторых людей наблюдаются побочные реакции, связанные с поражением периферических нервов. Такая фармакогенетическая реакция обусловлена мутацией гена, кодирующего фермент:

- A. Холинэстеразу
- B. N-ацетилтрансферазу печени
- C. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу
- D. Глутатион-S-трансферазу
- E. Репарации ДНК

20. 35-летняя женщина в процессе подготовки к плановой хирургической операции сообщила анестезиологу, что у ее матери и брата матери были патологические реакции во время хирургического вмешательства на анестезию в виде высокой температуры (выше 40 °С). Это позволило предположить наличие в семье гена злокачественной гипертермии. Для этой ситуации справедливо все, кроме:

- A. Злокачественная гипертермия — сцепленный с полом признак
- B. Риск развития злокачественной гипертермии у женщины составляет 50 %
- C. Патологическая реакция может быть обусловлена мутацией гена, кодирующего рианодиновый рецептор
- D. Противопоказаны ингаляционные анестетики (фторотан, этиловый эфир и др.)
- E. Возможно развитие реакции на введение мышечных релаксантов

8.1. ГЕНЕТИКА И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Онкогенетика — это раздел генетики, изучающий генетические механизмы развития опухолей.

Опухоли относятся к мультифакториальным заболеваниям. В их развитии имеют значение как факторы окружающей среды — канцерогенные факторы (физические, химические и биологические — онкогенные вирусы, некоторые бактерии, гельминты), так и большое количество генов — вирусные и клеточные онкогены, гены-супрессоры клеточного роста и гены-мутаторы.

Опухоли также могут быть отнесены к генетическим болезням соматических клеток, поскольку каждая опухоль — результат цепи соматических мутаций разных генов.

Канцерогенез — это длительный многостадийный процесс. Для превращения нормальной клетки в опухолевую необходима цепь из 6–7 и даже большего числа соматических мутаций разных генов, происходящих в определенной последовательности. Так, рак толстой кишки — это результат мутаций многих генов: мутация генов *APC* (5q21-q22), *KRAS* (12p12.1), *DCC* (18q21.3), *p53* (17p13.1), генов-мутаторов (*MLH1*, *MSH2* и

др.), нарушение метилирования ДНК и другие генетические события (рис. 8.1).

В развитии некоторых солидных опухолей может быть несколько десятков генетических событий. Мутации затрагивают гены, ответственные за деление клеток, апоптоз, репарацию ДНК, межклеточные взаимодействия, рост сосудов и т. п. Иногда первая мутация может быть передана от родителей через половые клетки (наследственные формы опухолей). Но, как правило, одной мутации недостаточно для превращения нормальной клетки в клетку злокачественной опухоли. Поэтому и в случае наследственных форм опухолей должна произойти еще цепь соматических мутаций определенных генов. Теоретически шанс таких последовательных мутаций чрезвычайно мал, но есть два механизма, делающих эти события более вероятными: во-первых, некоторые мутации ускоряют пролиферацию клеток, это ведет к увеличению числа клеток для последующей мутации; во-вторых, мутации могут нарушать стабильность генома, что повышает вероятность других мутаций.

Опухолевые клетки отличаются от клеток нормальных тканей несколькими признаками.

1. Способность к неконтролируемому размножению. Обе дочерние клетки раковой опухоли способны делиться. Этим они отличаются от нормальных быстро пролиферирующих тканей, в которых одна клетка делится, а вторая дочерняя клетка идет на дифференцировку.

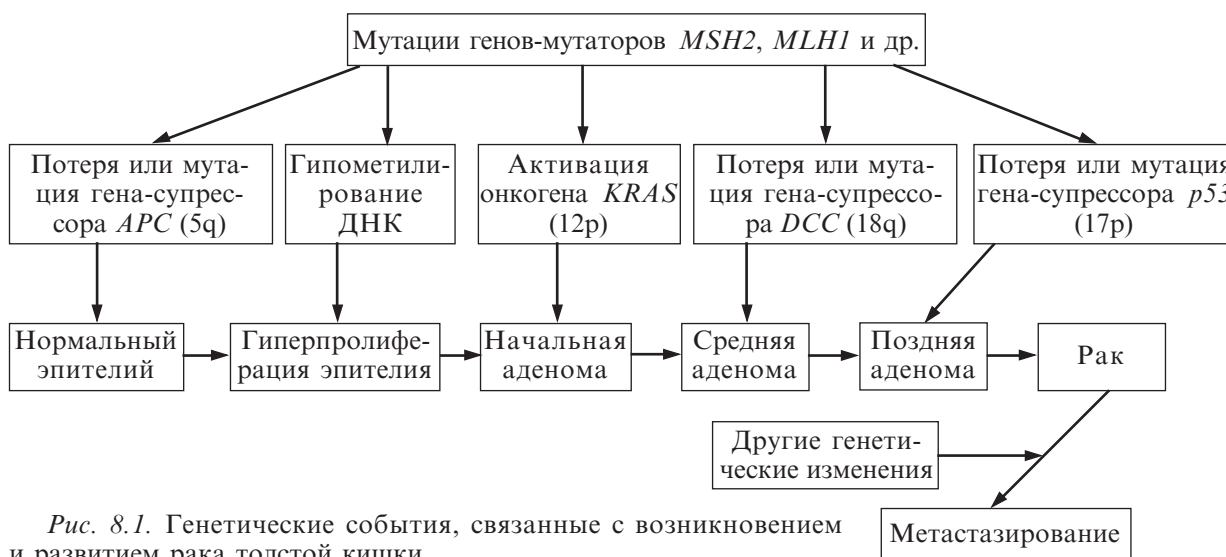


Рис. 8.1. Генетические события, связанные с возникновением и развитием рака толстой кишки

2. Самообеспеченность стимулами к митозу. Злокачественные опухоли автономны, т. е. независимы от окружающих тканей различных контролирующих факторов организма. Раковые клетки могут быть трансплантированы в ткани здоровых животных и сохранять там способность к неконтролируемому росту.

3. Нечувствительность к антимиотическим стимулам.

4. Подавление апоптоза. Нормальные клетки смертны, их жизненный цикл включает запрограммированную смерть — апоптоз. Американский генетик Л. Хейфлик (1965) показал, что нормальные фибробласты человека в культуре дают 50–60 делений, а затем погибают. Клетки злокачественных опухолей становятся бессмертными. Примером этому могут быть клетки раковой опухоли шейки матки женщины, умершей в 1951 г. Культуру ее клеток HeLa (от имени женщины Henrietta Lacks) культивируют и сегодня во многих лабораториях. Клетки становятся бессмертными, если в них активируется теломераза или появляются альтернативные пути редупликации теломерного конца хромосомы.

5. Способность к инвазивному росту (прорастанию в соседние ткани и органы) и метастазированию.

6. Способность индуцировать ангиогенез (рост сосудов).

7. Клетки опухолей морфологически отличаются от нормальных. Как правило, они более округлые, так как теряют адгезию с соседними клетками, и мембраны их более жидкие, что ускоряет транспорт веществ в клетку. Раковые клетки менее дифференцированы, чем нормальные клетки, они похожи на эмбриональные. Если нормальные клетки при делении *in vitro* образуют монослой, то раковые способны при делении накладываться друг на друга, что и позволяет им формировать опухоль.

8. Очень важный и обязательный признак опухоли — ее клональность. Опухоль является потомством (клоном) одной первичной генетически измененной клетки, которая приобрела способность к нерегулируемому росту. В дальнейшем в череде поколений в опухоли возникают мутации, которые порождают новые, вторичные клоны, создающие генетическую разнородность внутри опухоли (клональную гетерогенность). Но эта разнородность уже вторична. Клональная гетерогенность опухоли — это ее кардинальное свойство и движущая сила всех последующих изменений. Популяция опухолевых клеток постоянно находится под контролем естественного отбора. Селективным преимуществом обладают клоны, наиболее быстро растущие и резистентные к защитным средствам организма. Благодаря действию отбора генотип и фенотип клеток опухолей постоянно меняется, становясь все более агрессивным и злокачественным. Нестабильность генома и, как следствие, клональная гетерогенность опухоли наделяют ее особой живучестью, приспособляемостью к условиям среды, сопротивляемостью к терапевтическим воздействиям.

8.2. РЕГУЛЯЦИЯ МИТОТИЧЕСКОГО ЦИКЛА

РОЛЬ ЦИКЛИН-CDKS В РЕГУЛЯЦИИ МИТОТИЧЕСКОГО ЦИКЛА

Главная особенность клеток опухоли — неконтролируемое деление (пролиферация) клетки, что связано с нарушением регуляции митотического цикла.

Митотический цикл включает следующие стадии:

1. Интерфаза: пресинтетический период интерфазы (G_1 -период), синтетический (S-период), постсинтетический (G_2 -период).

2. Митоз (M).

Клетки, которые вышли из митотического цикла на дифференцировку (это происходит, как правило, в G_1 -периоде), находятся в так называемом G_0 -периоде.

Ключевую роль в поочередной смене фаз митотического цикла играют два семейства белков:

— специфические ферменты протеинкиназы — так называемые циклинзависимые киназы (Cdk — cyclin dependent kinase). Протеинкиназы — это ферменты, которые фосфорилируют определенные белки, изменяя их функции;

— белки-циклины (A, B, D, E), которые связываются с Cdk и не только активируют их, но и придают им субстратную специфичность в отношении тех или иных белков.

Активными являются комплексы циклин-Cdk, где циклин служит активатором, а Cdk — каталитической субъединицей. Каждая фаза митотического цикла характеризуется активностью определенных циклин-Cdks. Запускают митотический цикл комплексы циклин D-Cdk4 и (или) циклин D-Cdk6. Они функционируют на начальной стадии G_1 -периода. Эти же комплексы приводят к возврату спящей G_0 -клетки в митотический цикл. Вторая половина G_1 -периода проходит под управлением комплекса циклин E-Cdk2. В синтетическом периоде действуют циклин A-Cdk2 и циклин B-Cdk2, в постсинтетическом периоде — комплекс циклин B-Cdk1. Он вводит клетку в митоз и «руководит» этим процессом, поэтому его называют митоз-стимулирующим фактором — MPF (mitosis-promoting factor).

Почти все сигнальные пути, регулирующие пролиферацию клеток, нацелены на комплексы G_1 -периода — в основном, циклин D-Cdk4, 6 и в меньшей степени — циклин E-Cdk2.

Принципы передачи митогенных сигналов

Сигналом к пролиферации клетки может быть соединение фактора роста с рецептором мембраны, соединение особых мембранных белков интегринов с внеклеточным матриксом (базальной мембраной, коллагеновыми волокнами) и другие сигналы.

Перенос митогенного сигнала от периферии клетки к ее ядру (генетическому аппарату) осуществляется в виде каскада реакций фосфорилирования посредством ферментов протеинкиназ (ферментов, фосфорилирующих белки). Существуют три типа протеинкиназ (тирозиновые, сериновые и треониновые) в зависимости от их способности фосфорилировать определенные аминокислоты. Фосфатные группы играют роль молекулярных переключателей: меняя конфигурацию определенных белковых структур (доменов), они могут «включать» и «выключать» их активность (имеются в виду ферментативная активность, ДНК-связывающая способность и способность образовывать белок-белковые комплексы). В упрощенном виде сигнал о пролиферации клетки передается от мембранных структур с помощью фосфатной группы от одной протеинкиназы к другой, наподобие эстафетной палочки. В конечном итоге волна фосфорилирования достигает ядерных регуляторных белков (транскрипционных факторов), активирует их (также посредством фосфорилирования) и тем самым индуцирует перепрограммирование генома. Необходимо отметить, что активность протеинкиназ практически на любом этапе переноса митогенного сигнала уравновешивается активностью противодействующих им ферментов фосфатаз (ферменты, дефосфорилирующие белки). Баланс позитивных и негативных эффектов — фундаментальное свойство регуляции клеточного деления, проявляемое на любом его уровне.

Сигнальные пути от рецепторов факторов роста

В качестве примера рассмотрим передачу митогенного сигнала от рецепторов факторов роста (рис. 8.2). Факторы роста — это белки, которые секретируются одними клетками и действуют на другие, стимулируя или подавляя их деление. Примерами могут быть эпидермальный фактор роста (стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток), фактор роста фибробластов, фактор роста нейронов, тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста и др. Все факторы роста, за исключением инсулиноподобного фактора роста, способствуют переходу клеток из G_0 -фазы в G_1 -фазу, а последний — из G_1 -фазы в S-фазу.

Действие каждого фактора роста опосредуется через специфический рецептор. Факторы роста связываются со специфическими рецепторами в мембране клеток, что служит сигналом к началу митоза. Рецепторы обладают тирозинкиназной активностью или активируют цитоплазматическую тирозинкиназу. Например, при связывании эпидермального фактора роста с рецептором происходит его аутофосфорилирование (одна субъединица фосфорилирует другую по тирозинам). С фосфотирозином рецептора связываются сигнальные белки цитоплазмы (синонимы: адаптерные белки, или факторы трансдукции). Сигнальные белки, в свою очередь, обладают протеинкиназной активностью. В цито-



Рис. 8.2. Сигнальные пути от рецепторов факторов роста

плазме возникает целый каскад реакций фосфорилирования. В передаче сигнала от этого рецептора участвуют такие сигнальные белки, как GRB, SOS, белок Ras.

В конечном итоге сигнальные белки (Ras и другие) активируют каскад цитоплазматических белков МАР-киназ (от англ. Mitogen activated protein — митогенактивируемые белки). Последние перемещаются в ядро клетки и фосфорилируют ряд факторов транскрипции. Факторы транскрипции активируют гены семейства *FOS* и *JUN*. Продукты этих генов являются, в свою очередь, факторами транскрипции, которые активируют гены циклина D, Cdk4 и 6, а также активируют ген *MYC*. Продукт этого гена (белок Мус) инактивирует целый ряд ингибиторов Cdk и активирует Cdk2 и 4. Он также активирует теломеразу (фермент, катализирующий редупликацию теломерных концов хромосом). Клетка начинает делиться.

Сигнальные пути от интегринов и кадгеринов

Многие клетки способны делиться, только будучи прикрепленными к внеклеточной структуре — базальной мембране (эпителиоциты), коллагеновым волокнам (фибробласты), поверхности флакона (при культивировании *in vitro*) и т. д. Информация о связи клетки с такой структурой поступает от мембранных белков интегринов. При связывании интегрина с внеклеточным матриксом в клетке возникает аналогичный каскад реакций фосфорилирования сигнальных белков, которые передают митогенный сигнал на каскад МАР-киназ. Конечный этап сигнального пути от МАР-киназ такой же, как описан

выше. Важную роль в передаче митогенного сигнала от интегринов играет сигнальный белок Src.

Большое значение в регуляции пролиферации играет так называемое контактное торможение. Если клетка устанавливает контакты не с внеклеточным матриксом, а с другими клетками, то ее деление прекращается. Считают, что сигнал о межклеточных контактах идет от кадгеринов — белков мембраны, участвующих в образовании таких контактов.

В клетках существуют и другие сигнальные пути к каскаду комплексов циклин-Cdk (мотору митотического цикла). Только согласованное действие всех факторов позволяет клетке выбрать путь дифференцировки либо деления. Нарушение любого фактора может привести к неконтролируемому делению клетки.

Все гены, которые кодируют факторы роста, адаптерные белки и другие белки сигнальных путей и активируют митоз клетки, называются протоонкогенами. Мутации этих генов, повышающие активность белков, могут привести к неконтролируемому делению клетки. Такие мутантные аллели называются онкогенами.

Контрольно-пропускные пункты (checkpoints)

В клеточном цикле существуют так называемые контрольные (сверочные) точки (checkpoints), прохождение которых возможно лишь в случае нормального завершения предыдущих этапов и отсутствия повреждения генетического аппарата. Во время этих остановок активируются клеточные системы белков, способных: 1) обнаружить повреждение ДНК; 2) заблокировать митотический цикл; 3) активировать систему репарации ДНК; 4) запустить программу апоптоза, если повреждение невозможно репарировать. Дефекты этих механизмов могут привести к появлению дочерних клеток с поврежденным геномом.

Выделяют, по меньшей мере, четыре такие сверочные точки: в G_1 -, S-, G_2 -периодах и «точку проверки сборки веретена деления» в митозе.

1. Сверочная точка в G_1 -периоде. Основное требование к клетке, вступающей в S-фазу, — нормальное строение ДНК, так как репликация поврежденной ДНК приведет к передаче мутаций потомству. Поэтому клетки, подвергшиеся мутагенным воздействиям, останавливаются в G_1 - и не входят в S-фазу.

2. Сверочная точка в S-периоде контролирует правильность репликации ДНК.

3. Сверочная точка в G_2 -периоде. Выявляются повреждения ДНК, пропущенные при прохождении предыдущих сверочных точек либо полученные на последующих стадиях. Проводится проверка полноты репликации ДНК в клетке.

4. Сверочная точка сборки веретена деления в метафазе митоза. Во избежание неправильного распределения хромосом клетки задерживаются в метафазе до тех пор, пока все кинетохоры не будут прикреплены к микротрубочкам.

В механизме checkpoints участвует большая группа белков — pRb, p53 и др. Их совокупность

образует в клетке систему «тормозов», не позволяющих клетке делиться в случае повреждения генетического материала или при других стимулах. Кодирующие эти белки гены получили название генов-супрессоров опухолевого роста. Трансформация нормальной клетки в клетку злокачественной опухоли возможна только при нарушении активности генов-супрессоров, участвующих в регуляции механизмов сверочных точек.

8.3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА РАЗВИТИЕ ОПУХОЛЕЙ

Формирование злокачественных опухолей связано с несколькими группами генов — онкогенами и протоонкогенами, супрессорами опухолевого роста и генами-мутаторами.

Онкогены — это клеточные или вирусные (вносимые вирусом в клетку) гены, экспрессия которых может привести к развитию новообразования.

Протоонкогены — нормальные клеточные гены, усиление или модификация функций которых превращает их в онкогены. В норме протоонкогены активируют митоз клетки. Активированные или модифицированные протоонкогены (онкогены) существенно ускоряют пролиферацию клеток. Такого рода мутации являются доминантными, т. е. одного онкогена достаточно для изменения фенотипа.

Опухолевые супрессоры (антионкогены) — гены, подавляющие пролиферацию клеток. Инактивация этих генов увеличивает вероятность возникновения новообразования, а восстановление функции, наоборот, может подавить рост опухолевой клетки. Мутации, снижающие активность генов, являются рецессивными, поэтому для изменения фенотипа необходима мутация двух генов.

Лауреат Нобелевской премии в 1989 г. J. M. Bishop писал по поводу протоонкогенов и генов-супрессоров: «Два типа генов управляют размножением клеток: протоонкогены, играющие роль акселераторов (ускорителей) деления, и гены-супрессоры, выполняющие функцию тормозов. Заклиньте акселератор и уберите тормоза — и клетка, будто спущенная с цепи, начнет безостановочно делиться».

Гены-мутаторы могут не влиять непосредственно на рост клеток, но нарушение их функции увеличивает темп возникновения мутаций и/или других генетических изменений. Значительно повышается вероятность различных онкогенных мутаций. В результате образование опухоли становится лишь делом времени.

8.4. МИШЕНИ ДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

8.4.1. ВИРУСНЫЕ ОНКОГЕНЫ

Открытие вирусных онкогенов было связано с изучением вируса саркомы Рауса. В 1911 г. американский ученый Раус открыл вирус, вызывающий у кур саркому, — вирус саркомы Рауса. В конце 70-х гг. XX ст. появилась возможность изучить геном вируса. Вирус саркомы Рауса относится к РНК-содержащим ретровирусам.

Геном вируса состоит из четырех генов, один из которых вызывает трансформацию нормальной клетки хозяина в опухолевую. Этот трансформирующий ген был выделен и назван вирусным онкогеном *v-src*.

Вскоре было показано, что искусственное введение гена *v-src* в генетический аппарат клетки хозяина трансформирует ее в опухолевую и без вируса. Стало ясно, что опухолевые вирусы вызывают опухоль не сами по себе, а потому что вносят в генетический аппарат клетки онкоген. Если удалить онкоген из генетического аппарата вируса, то он утратит возможность вызывать формирование злокачественной опухоли.

Изучение других онкогенных вирусов позволило выделить и другие вирусные онкогены (*v-onc* — от англ. viral oncogenes — вирусные онкогены). Их принято обозначать аббревиатурой из трех букв, указывающих на их происхождение или тип опухоли, который они вызывают. Примеры вирусных онкогенов представлены в табл. 8.1.

Предполагают, что вирусные онкогены — это модифицированные гены высших организмов (протоонкогенов), когда-то попавшие в вирусный геном. Однако не для всех вирусных онкогенов обнаружены аналоги в эукариотических клетках. Вирусы не обязательно содержат готовые активные онкогены, их действие может быть связано также с активацией протоонкогенов клетки или инактивацией опухолевых супрессоров.

В настоящее время открыто большое количество онкогенных вирусов — ДНК- и РНК-содержащих. У человека к ДНК-содержащим относятся вирус папилломы человека 16-го и 18-го типов

(может индуцировать рак шейки матки, пениса, а также рак кожи), вирус Эпштейна — Барр (рак носоглотки, лимфому Беркитта), вирус гепатита В (рак печени), вирус герпеса (ассоциируют с саркомой Капоши). Идентифицирован также один РНК-содержащий ретровирус — вирус Т-клеточного лейкоза человека (HTLV1), — вызывающий Т-клеточный лейкоз.

Общей и характерной особенностью всех вирус-ассоциированных опухолей человека является то, что опухоли у таких людей возникают после длительного латентного периода — от 5 до 30 и более лет. Это свидетельствует о том, что даже в случаях вирусных онкогенов для полной трансформации нормальной клетки в опухолевую необходимо несколько генетических событий, связанных с соматическими мутациями.

8.4.2. ПРОТООНКОГЕНЫ

Протоонкогены — это нормальные гены клетки, которые ускоряют пролиферацию клеток, т. е. активируют митоз.

Мутации протоонкогенов или изменение их экспрессии, способствующие увеличению активности, превращают их в клеточные онкогены, вызывающие нерегулируемое деление клетки и приводящие к формированию опухоли. Иногда протоонкогены называют просто клеточными онкогенами, а их активированные копии — активными онкогенами. Но лучше нормальные гены обозначать как протоонкогены, а активированные копии — как клеточные онкогены.

Открытие первых протоонкогенов и клеточных онкогенов было связано с изучением онкогенных вирусов. В исследованиях по гибридизации с использованием ДНК-зондов на основе генов *v-onc* было показано, что во всех нормальных эукариотических клетках есть гены, очень близкие по структуре к известным вирусным онкогенам. Однако в норме они не приводят к злокачественной трансформации. Эти гены и получили название протоонкогенов, или клеточных онкогенов — *c-onc* (от англ. cellulae oncogenes — клеточные онкогены).

Как правило, название протоонкогенов происходит от названий аналогичных вирусных онкогенов. Иногда их называют по функции белков. Гены обычно обозначают курсивом в латинской транскрипции (в случае генов человека все

Таблица 8.1. Примеры вирусных онкогенов (подчеркнуты буквы, от которых произошло название онкогена)

Вирус	От животных, поражаемых вирусом	Опухоль, индуцируемая вирусом	Онкоген
Rous sarcoma	Куры	Sarcoma	<i>v-src</i>
Avian myelocytoma	Куры	Myelocytoma Sarcoma	<i>v-myc</i>
Harvey murine sarcoma	Rat (Крысы)	Sarcoma	<i>v-Ha-ras</i>
Simian sarcoma	Обезьяны	Sarcoma	<i>sis</i>

Таблица 8.2. Примеры протоонкогенов и их функции (Б. П. Копнин, 2000)

Протоонкогены	Функции белков	Изменения гена, ведущие к онкогенезу	Примеры опухолей, при которых активируются протоонкогены
<i>EФP-R (EGF-R, ERBB1)</i> (7p12.3-p12.1)	Рецептор ЭФР (эпидермального фактора роста); обладает тирозинкиназной активностью	Амплификация и гиперэкспрессия гена	Нейрогенные опухоли: глиобластома и др.
<i>RAS</i> (различают гены <i>R, H, N-RAS</i>) 19-я хромосома и др.	Сигнальный белок, передающий сигнал от рецепторов факторов роста на каскады ферментов MAP-киназ (митогенаактивирующие протеинкиназы, стимулирующие выделение факторов транскрипции)	Мутации в трех кодонах гена	Указанные мутации наблюдаются в 70 % рака поджелудочной железы и в других опухолях
<i>SRC</i> (20q12)	Нерецепторная тирозинкиназа — передает сигнал от интегринов (при прикреплении клетки к опоре) на каскады MAP-киназ	Мутации в кодоне 531	Некоторые опухоли толстой кишки на поздних стадиях
		Аналогичное строение имеет ген саркомы Рауса <i>v-src</i>	Саркома Рауса
<i>c-MYC</i> (8q24)	Фактор транскрипции — стимулирует клеточный цикл и активность теломеразы	Хромосомные транслокации, перемещающие ген под контроль генов иммуноглобулинов; амплификация и/или гиперэкспрессия	Лимфома Беркитта, другие формы опухолей

буквы заглавные, для генов животных все буквы маленькие), а белки — продукты гена — обычным латинским шрифтом с большой буквы.

В настоящее время открыто около 100 различных протоонкогенов. Они контролируют многие процессы клетки, связанные с регуляцией митоза, апоптоза и др. Мишенями действия протоонкогенов являются:

1. Различные сигнальные пути от факторов роста, интегринов, кадгеринов и других структур. Они кодируют:

- факторы роста — эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов, фактор роста нейронов, тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста и др.;

- рецепторы к факторам роста и другие мембранные структуры;

- группу адаптерных белков, передающих сигнал от рецепторов или других мембранных структур на каскады MAP-киназ (белки Ras, Src, c-Abl и др.);

- компоненты каскада MAP-киназ (Raf, PAK, JNK и др.);

- транскрипционные факторы, которые, влияя на активность соответствующих генов, увеличивают содержание либо активность комплексов Циклин-Cdk — β -катенин, Fos, Jun, Мус и др.;

- циклин D;

- циклинзависимые киназы (Cdk).

Таким образом, протоонкогены стимулируют пролиферацию клеток. Их избыточная активность не дает клетке перейти в G₀-фазу и способствует активному делению клетки.

2. Подавление реакций апоптоза. Обычно программа апоптоза запускается в клетках с поврежденными ДНК. Подавление апоптоза уве-

личивает вероятность сохранения генетических нарушений. Примерами протоонкогенов такого действия являются гены *BCL2*, *MDM2*.

3. Для развития злокачественных форм солидных опухолей (раков, саркомы и т. п.) требуются и другие изменения клетки, нарушающие взаимодействие клеток со своими соседями и внеклеточным матриксом (потеря зависимости от субстрата и контактного торможения размножения). Необходима повышенная локомоторная активность, ответственная за инвазию в окружающие ткани. Неопластические клетки стимулируют прорастание сосудов (ангиогенез) в ткани опухоли для обеспечения ее питания. За эти и другие процессы также отвечают многие протоонкогены. Число мутаций разных генов в клетках солидных опухолей достигает иногда нескольких десятков.

Примеры некоторых протоонкогенов и их функции приведены в табл. 8.2.

Пути превращения протоонкогенов в онкогены

Мутации, которые активируют протоонкогены и превращают их в онкогены, являются доминантными. То есть мутации одного гена достаточно для стимуляции пролиферации клеток. Такие мутации, как правило, не наследуются, так как они летальны (нарушается деление клеток в эмбриональном периоде развития). В большинстве случаев мутации протоонкогенов происходят в соматических клетках. Исключением является наследование онкогена *RET*, приводящее к множественным эндокринным неоплазиям и семейному раку щитовидной железы.

Мутации, уменьшающие активность протоонкогенов, могут наследоваться и вызывают различные наследственные заболевания. Такие мутантные гены не являются онкогенами. Например, мутация гена *RET* приводит к болезни Гиршпрунга (АД тип наследования с очень низкой пенетрантностью).

Таким образом, активация онкогенов возникает чаще в результате соматических мутаций. Возможны следующие механизмы активации протоонкогенов и превращения их в активные онкогены (см. табл. 8.2):

1. Активация путем амплификации (многократной редупликации гена). Опухолевые клетки могут содержать большое число копий нормального гена, что приводит к увеличению синтеза соответствующего белка. Например, злокачественная опухоль молочной железы часто обусловлена амплификацией гена *ERBB2* (17q21) и иногда — гена *MYC* (8q24). Дополнительные копии могут быть в виде маленьких хромосом или инсерцироваться в нормальные хромосомы.

2. Активация путем точечной мутации (замена, делеция, дупликация нуклеотидов). Такие мутации в генах семейства *RAS* встречаются в среднем в 30 % всех случаев злокачественных опухолей.

3. Хромосомные aberrации различного типа (транслокации, делеции, инверсии и др.). Транслокации могут приводить к появлению химерных генов, активации протоонкогенов и превращению их в онкогены. Например, 90 % больных с хроническим миелолейкозом и 20 % больных с острым лимфобластным лейкозом взрослых имеют филадельфийскую хромосому Ph — это продукт реципрокной транслокации между 9-й и 22-й хромосомами. В хромосоме 9 при этом повреждается интрон внутри онкогена *ABL*. Большая часть онкогена *ABL* транслоцирована на ген *BCR* в хромосоме 22. В результате образуется новый химерный ген (*BCR-ABL*). Он синтезирует тирозинкиназу (ее кодирует ген *ABL*), но с измененными свойствами. При лимфоме Беркитта у 75–85 % больных наблюдается специфическая транслокация между 8-й и 14-й хромосомами, у остальных больных — транслокация между 2-й и 8-й хромосомами (или 8-й и 22-й). В 8-й хромосоме находится онкоген *MYC*. При любой

транслокации этот онкоген перемещается к локусу, кодирующему иммуноглобулины (гены иммуноглобулинов находятся во 2, 14, 22-й хромосомах). Транслокация переносит онкоген в область активно транскрибируемого гена в В-клетках, продуцирующих антитела. Хромосомные перестройки, как правило, встречаются при лейкемиях и лимфомах, они менее характерны для солидных опухолей.

4. Активация онкогенными вирусами. Например, ДНК вируса Эпштейна — Барр встраивается непосредственно в клеточный протоонкоген *MYC* или рядом с ним. Вирусная ДНК начинает действовать как промотор гена, вызывая его избыточную экспрессию, превращая протоонкоген в онкоген. Это приводит к развитию лимфомы Беркитта у человека.

8.4.3. СУПРЕССОРЫ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Продукты этих генов подавляют пролиферацию клеток. Они кодируют:

1. Ингибиторы протоонкогенов — компонентов сигнальных путей: NF1 (ингибитор белка RAS); p16 (ингибитор комплекса циклин D-Cdk4); pRb (ингибитор транскрипционных факторов).

2. Рецепторы антимитогенных факторов (ТФР_β-R).

3. Адаптерные белки, передающие сигнал от этих факторов (SMAD₂ и SMAD₃).

4. Активатор антимитогенного гена (SMAD₄).

5. Гены, способствующие апоптозу (*p53*, Е-кадгерина, *WT1* — в хромосоме 11).

Пример одного из наиболее важных генов-супрессоров — ген *p53* (17p13.1). Он играет центральную роль в запуске программы апоптоза в генетически измененных клетках, в том числе в клетках, подвергшихся опухолевой трансформации. Если в клетках появляются разнообразные повреждения ДНК и клеточных структур: нерепарированные разрывы и другие повреждения ДНК, нарушается расхождение хромосом в митозе, разрушаются микротрубочки и т. д., ген *p53* активируется. Он задерживает митотический цикл на той или иной стадии до исправления этих повреждений. При невозможности репара-

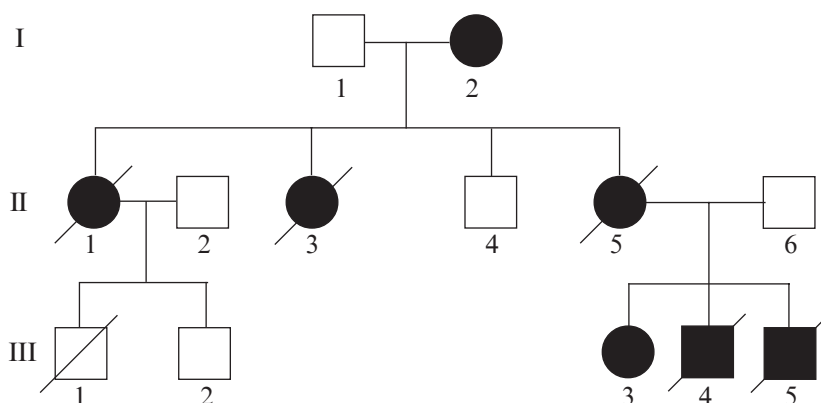


Рис. 8.3. Родословная семьи с синдромом Ли — Фраумени:

I, 2 — двусторонний рак молочной железы, диагностированный в 40 лет;

II, 1 — опухоль мозга в 35 лет;

II, 3 — саркома в 19 лет и рак молочной железы в 33 года;

II, 5 — рак молочной железы в 32 года;

III, 3 — остеосаркома в 8 лет;

III, 4 — лейкемия в 2 года;

III, 5 — саркома в 3 года

ции останавливает деление клетки (клетка вступает в процесс клеточного старения) либо (при потенциальной опасности поврежденной клетки для ее окружения) запускает программу апоптоза. В связи со столь важными функциями ген *p53* получил название «стража (защитника, опекуна) генома».

Мутации гена могут наследоваться и приводят к появлению синдрома Ли — Фраумени. Это редкий синдром семейных множественных первичных опухолей. У носителей гена в раннем возрасте развиваются опухоли многих органов (саркомы, остеосаркомы, рак молочной железы, мозга, коры надпочечников, толстой кишки, лейкемии). На рис. 8.3 представлена родословная семьи с синдромом Ли — Фраумени. Пенетрантность гена высокая. К возрасту 70 лет у 90 % носителей мутантного гена развиваются злокачественные опухоли. Соматические мутации гена *p53* обнаружены примерно в 50 % всех опухолей у человека.

Мутации гена *p53* играют важную роль в обеспечении множественной лекарственной устойчивости злокачественных опухолей. Механизм действия ряда противоопухолевых препаратов связан с повреждением генетического аппарата клетки. При нормальной активности гена *p53* действие противоопухолевых препаратов проявляется через активацию (в связи с повреждением генетического материала) этого гена и запуском программы апоптоза. Если ген инактивирован, то этот эффект исчезает. Клетки становятся нечувствительными ко многим химиопрепаратам.

8.4.4. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ И ОНКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Мутантные гены-супрессоры рецессивные, поэтому для изменения фенотипа необходима

Таблица 8.3. Наследственные опухоли и онкогенетические синдромы (в основном обусловленные мутацией генов-супрессоров)

Заболевания	Основные виды опухолей	Ген (локализация)	
Наследственный рак молочной железы	Карциномы молочной железы в раннем возрасте, часто двусторонние, опухоли яичников	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> <i>p53</i> (редко) <i>ATM</i> (редко)	17q21 13q12.3 17p13.1 11q22.3
Наследственный полипоз толстой кишки	Множественные полипы толстой кишки, склонность к злокачественному перерождению	<i>APC</i>	5q21-q22
Наследственный неполипозный рак толстой кишки (синдром Линча)	Множественные карциномы толстой кишки, часто в сочетании с опухолями другой локализации	<i>MSH2</i> <i>MLH1</i> <i>PMS1</i> (реже) <i>PMS2</i> (реже) <i>DCC</i> (гены-мутаторы)	2p22-p21 3p21.3 2q31.3 7p22 18q21.3
Синдром Ли — Фраумени	Саркомы, лейкозы, опухоли молочной железы, мозга и других органов	<i>p53</i>	17p13.1
Синдром Хиппеля — Линдау	Двусторонние опухоли почек, поражение головного мозга	<i>VHL</i>	3p26-p25
Ретинобластома	Двусторонние опухоли сетчатки, саркомы	<i>RBI</i>	13q14.1-q14.2
Множественная эндокринная неоплазия I типа	Поражение гипофиза, паращитовидных желез, поджелудочной железы и т. д.	<i>MEN1</i>	11q13
Множественная эндокринная неоплазия II типа	Поражение щитовидной железы, часто в сочетании с опухолями других эндокринных органов	<i>RET</i> (онкоген)	10q11.2
Синдром Горлина	Множественные базалиомы, реже опухоли мозга	<i>PTCH</i>	9q22.3
Опухоль Вильмса	Билатеральное поражение почек	<i>WT1</i>	11p13
Нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингхаузена)	Нейрофибросаркомы, глиомы, феохромоцитомы, лейкоз	<i>NF1</i>	17q11.2
Нейрофиброматоз II типа	Менингиомы, двустороннее поражение слухового нерва	<i>NF2</i>	22q12.2
Семейная меланома	Множественные меланомы	<i>CDK4</i> <i>CDKN2A (p16)</i>	12q14 9p21

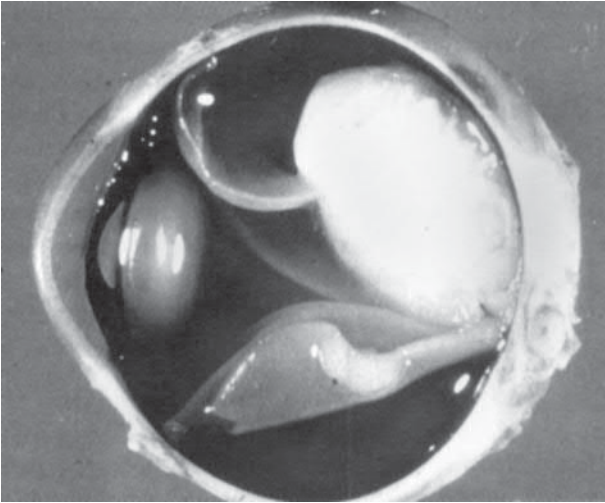


Рис. 8.4. Ретинобластома (злокачественная опухоль сетчатки глаза)

мутация двух генов. Они могут наследоваться и определяют большое число наследственных форм опухолей (табл. 8.3).

Классическим примером опухоли, обусловленной мутацией гена-супрессора, является ретинобластома (рис. 8.4). Ген ретинобластомы находится в 13-й хромосоме (*RBI*, 13q14.1-q14.2). Ген кодирует ядерный белок, который блокирует митотический цикл в G_1 -периоде, т. е. не дает клетке перейти в S -период. Ретинобластома в 60 % случаев является спорадической с поражением одного глаза, а в 40 % случаев наследуется, и при этом поражаются оба глаза. Мутации генов-супрессоров рецессивные. Если ребенок наследует мутантный ген от одного родителя, то он становится гетерозиготным. Нормальный доминантный ген способен обеспечить нормальную функцию, однако при наследовании одного мутантного гена-супрессора риск развития опухоли чрезвычайно высок. Каким же образом это происходит?

В 1971 г. Knudson предложил гипотезу, объясняющую это явление. Согласно этой гипотезе, для развития опухоли необходима инактивация двух генов-супрессоров. При наследственной форме первая мутация наследуется от родителей, вторая возникает в результате соматической мутации в сетчатке глаза. Таким образом, у большинства гетерозигот к генеративной мутации добавляется соматическая мутация и происходит гомозиготизация, вероятность которой чрезвычайно высока (в случае ретинобластомы — 90 %). Это свидетельствует о том, что наличие одного мутантного гена-супрессора повышает вероятность мутации другого гена. У 10 % гетерозиготных носителей опухоль не развивается, но они все равно передают мутантный ген 50 % своих потомков. Таким образом, ретинобластома наследуется как аутосомно-доминантный признак с пенетрантностью 90 %. При спорадической ретинобластоме обе мутации происходят в соматических клетках.

Гипотеза Кнудсена получила название *гипотезы двухударного механизма гомозиготизации*.

В настоящее время раскрыты различные механизмы гомозиготизации — генетические и эпигенетические.

1. Генетические механизмы:

- потеря целой хромосомы с нормальным доминантным геном;

- делеция нормального аллеля;

- точечная мутация, инактивирующая ген-супрессор;

- митотическая рекомбинация может приводить к попаданию двух хроматид с геном ретинобластомы в клетки.

2. Эпигенетические механизмы — метилирование промоторов генов-супрессоров, что приводит к их инактивации.

Современные молекулярно-генетические методы исследования позволили обнаружить все описанные механизмы гомозиготизации.

Таким образом, большинство наследственных форм опухолей обусловлены наследованием мутантных генов-супрессоров, реже наследуются онкогены или гены-мутаторы. Они наследуются как доминантные признаки с неполной пенетрантностью. В целом о наследственных онкогенетических синдромах можно думать в следующих ситуациях: 1) широко распространенные злокачественные опухоли у близких родственников (I и II степени родства); 2) сходные формы рака у нескольких близких родственников (например, рак молочной железы и яичников, кишечника и эндометрия); 3) два члена семьи со сходными редкими формами рака; 4) необычно ранний возраст начала; 5) двусторонние опухоли парных органов; 6) синхронность или непрерывность возникновения опухолей; 7) опухоли в органах двух разных систем у одного индивида.

8.4.5. ГЕНЫ-МУТАТОРЫ

Гены-мутаторы кодируют ферменты репарации ДНК. При мутации этих генов из-за нарушения репарации ДНК частота мутаций в клетках повышается в тысячи раз. Появление мутаций, ведущих к формированию опухолей, становится делом времени.

Наиболее известная патология, связанная с мутацией этих генов, — пигментная ксеродерма. Это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных мутацией генов ферментов эксцизионной репарации ДНК. Под действием ультрафиолетовых лучей в ДНК могут возникать тиминовые димеры. Ферменты эксцизионной репарации вырезают часть цепи ДНК и восстанавливают по второй комплементарной неповрежденной. При заболевании нарушается репарация ДНК. Пигментная ксеродерма характеризуется развитием множественных опухолей кожи в местах, подвергающихся солнечному облучению.

Ферменты эксцизионной репарации ДНК исправляют дефекты, вызванные не только УФ-облучением, но и другими мутагенами/канцероген-

нами. Но частота возникновения других форм опухолей при пигментной ксеродерме не увеличивается. Считают, что это указывает на незначительную роль химических факторов, загрязняющих окружающую среду, в развитии новообразований у человека.

Примерами других наследственных синдромов, обусловленных нарушениями репарации ДНК, являются синдромы Линча, Блума, атаксия — телеангиэктазия и др.

Мутации генов-супрессоров, контролирующих апоптоз, также повышают генетическую нестабильность, поскольку сохраняют клетки с нерепарированными мутациями.

8.5. КАНЦЕРОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ

Канцерогенные факторы — это факторы окружающей среды, вызывающие образование опухолей. Большинство канцерогенов являются мутагенами и вызывают мутации генов, ответственных за канцерогенез. Различают такие группы канцерогенов:

1. Физические канцерогены — ионизирующая радиация, ультрафиолетовые лучи.

2. Химические канцерогены — химические вещества (асбест, бенз(а)пирен, бензол, диметилбенз(а)трацен, нитрозамины и др.), смеси (табачный дым, продукты сгорания угля, минеральные масла); вещества, образующиеся при производственных процессах (алюминиевая, литейная промышленность, газификация угля, обувная, резиновая промышленность и др.).

3. Биологические канцерогены — онкогенные вирусы, некоторые бактерии (*Helicobacter pylori*), гельминты (кошачий и кровяные сосальщики).

В метаболизме химических канцерогенов (как и других ксенобиотиков) принимают участие специальные ферментные системы I и II фаз детоксикации (см. п. 7.7.1).

В каждой группе ферментов, участвующих в процессе детоксикации, выявлены мутантные изоформы, функция которых может отличаться от функции нормальных аллелей. Эти функционально неполноценные аллели могут быть генами предрасположенности к определенным формам опухолей.

Наиболее изученными ферментами, влияющими на метаболизм канцерогенов, являются ферменты цитохрома P450, активирующие ряд канцерогенов. Так, одна из форм цитохрома P450 (*CYP1A1*) активирует полициклические ароматические углеводороды табачного дыма. У людей с повышенной активностью фермента повышается риск рака легкого.

Фермент CYP2D6 (22q13.1) участвует в метаболизме содержащихся в табачном дыме нитрозосоединений, таких как нитрозонорникотин (*NNK*), понижая его активность. Соответственно

у людей с нуль-фенотипом по гену, кодирующему этот фермент, понижен риск развития рака легкого, связанного с курением.

Отсутствие активности фермента глутатион-S-трансферазы M1 (ген *GSTM1*, 1p13.3), участвующего в детоксикации канцерогенных веществ, также повышает риск рака легкого, рака мочевого пузыря.

По активности фермента N-ацетилтрансферазы (*NAT2*, 8p23.1-p21.3), участвующего в детоксикации канцерогенных веществ, вся популяция может быть разделена на быстрых и медленных ацетиляторов. У медленных ацетиляторов повышен риск рака мочевого пузыря и рака легкого, связанных с профессиональным воздействием ароматических аминов. Этот ген может существенно влиять на возникновение рака молочной железы, причем данный эффект зависит от курения женщин в постменопаузальном периоде. У женщин — медленных ацетиляторов курение в молодые годы и особенно в постменопаузальном периоде почти в 20 раз увеличивает риск рака молочной железы.

Носительство мутантных генов детоксикации канцерогенов имеет большое значение для развития спорадических форм опухолей, поскольку их частота в популяции может достигать 50 %.

8.6. ПРИМЕНЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ОНКОЛОГИИ

Одна из главных задач онкологии — раннее выявление опухоли (лечение тем эффективнее, чем раньше оно начато). Первопричина и движущая сила канцерогенеза — мутации протоонкогенов, генов-супрессоров, генов-мутаторов и некоторых других функционально значимых генов. Эти мутации являются не только факторами патогенеза, но и маркерами опухоли. Поиск надежных маркеров опухоли, разработка методов диагностики — предмет интенсивной клинической и экспериментальной проверки. В настоящее время эта работа проводится в нескольких направлениях.

Во-первых, диагностика наследственных форм злокачественных опухолей в так называемых раковых семьях. Некоторые формы злокачественных опухолей наследуются. Наследственные формы злокачественных новообразований встречаются практически при всех локализациях опухолей и в среднем составляют 5–15 % всех случаев рака. При эмбриональных опухолях у детей доля наследственных форм достигает 30–40 %. Большинство наследственных форм обусловлены мутациями генов-супрессоров. Эти гены в настоящее время секвенированы, изучены наиболее распространенные их мутации. В раковых семьях можно проводить выявление носителей патоло-

гических генов у сибсов, детей больного и других родственников, диагностируя опухоли в доклинической стадии. Носителей наследственной мутации гена включают в группу риска для последующего клинико-генетического мониторинга.

Так, в формировании наследственной предрасположенности к раку молочной железы и яичников большое значение имеют два гена — *BRCA1* (17q21) и *BRCA2* (13q12-13). Риск рака молочной железы у носительниц мутантного гена составляет 85 % до 70-летнего возраста. Тестирование всего населения на носительство этого гена в настоящее время экономически не оправданно, поскольку частота мутаций *BRCA1* или *BRCA2* в популяции невелика. Она колеблется от 1:500 до 1:2000 по данным разных исследователей.

Другое серьезное онкологическое заболевание — семейный аденоматозный полипозный рак толстой кишки. Его частота составляет 1:8000 новорожденных. Заболевание обусловлено мутацией гена-супрессора *APC* (5q21-22). Обнаружено более 300 мутаций этого гена. У 95 % носителей мутантного гена рано или поздно развивается рак, причем в 60 % именно данная форма рака, а в остальных — рак других отделов желудочно-кишечного тракта. Описаны и опухоли других локализаций.

Наследственный неполипозный колоректальный рак обусловлен мутацией одного из четырех генов-мутаторов, участвующих в репарации ДНК — *MSH2* (2p22-p21), *MLH1* (3p21.3), *PMS1* (2q31-q33), *PMS2* (7p22). Риск развития рака у носителей гена в возрасте до 70 лет составляет 91 % у мужчин и 69 % — у женщин. У носителей гена описаны не только рак толстой кишки, но и опухоли другой локализации (рак эндометрия, молочной железы, яичников, желудка, тонкой кишки и др.).

Возможна также молекулярно-генетическая диагностика и других наследственных форм опухолей.

Относительный риск рака у людей с унаследованными мутациями в генах-супрессорах увеличен в 1000–10 000 раз, а в ряде случаев вероятность развития опухолей составляет 100 %. Однако частота самого этого явления (наследуемой мутации) крайне редка — не чаще 1–5 случаев на 100 000 живорожденных. Соответственно низка и доля наследственных форм злокачественных опухолей.

Во-вторых, поиск генетических маркеров спорадических форм злокачественных опухолей. Для некоторых форм опухолей выявлены надежные маркеры. Так, ключевую роль в развитии рака шейки матки играют вирусы папиллом человека (HPV) типов 16, 18 и им родственные. Обнаружение ДНК вируса может быть основным маркером этой опухоли.

Однако молекулярно-генетическая диагностика большинства опухолей — это достаточно сложная проблема. У разных больных один и тот же тип опухоли может быть вызван мутациями

разных генов (или разными мутациями одних и тех же генов), иногда не мутациями, а эпигенетическими процессами — нарушениями процесса метилирования, т. е. каждая опухоль имеет уникальный «генетический портрет». Поэтому для диагностики необходимо использовать не один, а группу маркеров. Важно то, что ДНК-маркеры опухоли могут быть обнаружены в выделениях человека (в моче — при раке мочевого пузыря и почек, в фекалиях — при раке толстой кишки, в соке поджелудочной железы — при раке этого органа, в слюне — при опухолях ротовой полости, в мокроте и смывах бронхов — при раке легких). Часто генодиагностика более чувствительна, чем обычные клинические методы. Например, при переходо-клеточной карциноме мочевого пузыря характерные изменения микросателлитных маркеров обнаруживаются в моче за несколько месяцев до цистоскопического подтверждения рецидива опухоли.

Установлено, что при опухолях разной локализации ДНК-маркеры очень рано обнаруживаются в крови и моче больных. Современные высокочувствительные методы ДНК-диагностики позволяют выявить их. Именно с этим направлением могут быть связаны надежды в отношении ранней диагностики и скрининга.

Третье важное направление — изучение «генетического портрета» опухоли (имеется в виду детальный анализ посредством ДНК-чипов совокупности поврежденных и экспрессирующихся генов опухоли). Это важно для дальнейшего прогноза заболевания, определения чувствительности к химиопрепаратам и облучению, оценки склонности опухоли к рецидивам и метастазированию.

В ряде случаев генотипирование позволяет подобрать патогенетическую терапию. Например, при раке молочной железы у некоторых больных может быть активирован онкоген *ERBB2*, кодирующий рецептор к эпидермальному фактору роста. Высокий уровень белка *ERBB2* указывает на неблагоприятное течение заболевания. Высокая экспрессия гена коррелирует с устойчивостью опухоли к химиопрепаратам. В настоящее время получен препарат герцептин, который используется для лечения рака молочной железы с повышенной экспрессией *ERBB2*. Препарат приготовлен на основе мышинных антител к домену рецептора, внедренному в G1-иммуноглобулин. Использование препарата повышает чувствительность опухолей к химиотерапии.

Четвертое направление — поиск генов предрасположенности к опухолям. К генам предрасположенности относятся гены репарации ДНК, а также гены, ответственные за метаболизм канцерогенов, их активацию, детоксикацию (табл. 8.4). Неблагоприятный генотип может встречаться у 30–50 % населения. Скрининг населения на носительство генов предрасположенности — это перспективное направление профилактической медицины будущего.

Таблица 8.4. Гены предрасположенности к опухолям

Ген	Мутация/ полиморфизм	Первичный дефект	Частота в популяции, %	Заболевание
<i>GSTM1</i>	Del/del	Нарушение фазы II детоксикации	40	Рак легких, эндометриоз
<i>NAT2</i>	Миссенс-мутация	Нарушение фазы II детоксикации из-за уменьшения количества белка или его быстрого распада	50	Рак легких, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак толстой кишки
<i>P4501A1</i> (<i>CYP1A1</i>)	Эхон 7 А-С Ile-Val	Нарушение фазы I детоксикации	7	Рак легких

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ 8

1. Почему опухоли относятся к мультифакториальным болезням и болезням, обусловленным мутациями соматических клеток?

2. Чем отличаются клетки опухолей от клеток нормальных тканей?

3. Как осуществляется в клетке регуляция митотического цикла? Что такое контрольно-пропускные пункты?

4. Как осуществляется передача сигнала к пролиферации клетки от белков мембраны?

5. Дайте общую характеристику генов, ответственных за развитие опухолей.

6. Как были открыты вирусные онкогены? Приведите примеры онкогенных вирусов.

7. Что такое протоонкогены? Каковы механизмы действия протоонкогенов?

8. Перечислите основные пути превращения протоонкогенов в онкогены.

9. Какова роль генов-супрессоров опухолевого роста в клетке?

10. Приведите примеры наследственных опухолей и онкогенетических синдромов. Мутациями каких генов они обусловлены?

11. В чем суть гипотезы Knudson? Каковы возможные механизмы гомозиготизации?

12. Что такое гены-мутаторы?

13. Что такое канцерогенные факторы? Как они классифицируются?

14. Приведите примеры генов детоксикации, мутации которых ассоциируют с повышенным риском развития опухолей.

15. Каковы основные направления использования молекулярно-генетических методов в онкологии?

Контрольно-обучающие вопросы

(выберите один правильный ответ)

1. Формирование злокачественной опухоли связано с определенными клеточными генами, которые в норме активируют митоз клеток. Активация или модификация их функций существенно ускоряет пролиферацию клеток. Эти гены называются:

- А. Протоонкогены
- В. Опухолевые супрессоры
- С. Гены, участвующие в репарации ДНК
- Д. Гены-мутаторы
- Е. Гены-энхансеры

2. Мишенями действия протоонкогенов являются:

- А. Гены, способствующие апоптозу
- В. Факторы роста, рецепторы к факторам роста
- С. Рецепторы антимитогенных факторов
- Д. Активатор антимитогенного гена
- Е. Ингибиторы факторов, стимулирующих митоз

3. Большинство наследственных форм опухолей обусловлено наследованием:

- А. Онкогенов
- В. Мутантных генов-супрессоров
- С. Мутантных генов-мутаторов

4. У больного диагностирован синдром Ли — Фраумени (множественные первичные опухоли). Мутацией какого гена обусловлен синдром?

- А. *p53*
- В. *RAS*
- С. *SRC*
- Д. *c-MYC*
- Е. *BRCA (1, 2)*

5. В 50 % всех спорадических опухолей наблюдается мутация гена *p53*. Какие процессы в клетке он контролирует в норме?

- А. Возвращает дифференцированные клетки из G₀-периода в митотический цикл
- В. Кодировывает рецепторы к фактору роста
- С. Адаптерный белок, передающий сигнал от рецепторов факторов роста в ядро
- Д. Запускает программу апоптоза при повреждении генетического аппарата клетки
- Е. Кодировывает ферменты репарации ДНК

6. У 10-летнего мальчика открыты участки кожи гиперпигментированы, с веснушками, телеангиэктазиями, кератозом. На губе злокачественная опухоль. Симптомы связаны с нарушением репарации ДНК, поврежденной ультрафиоле-

товыми лучами. Диагноз заболевания:

- A. Семейная меланома
- B. Синдром Линча
- C. Ретинобластома
- D. Пигментная ксеродерма
- E. Синдром Хиппеля — Линдау

7. Одна из форм наследственных опухолей толстой кишки человека (наследственный полипоз) обусловлена инактивацией гена *APC*, который кодирует фермент убиквитинлигазу, ускоряющую распад стимуляторов митоза циклина В и β -катенина. К какой группе генов относится этот ген?

- A. Онкоген
- B. Протоонкоген
- C. Ген-супрессор
- D. Ген-мутатор

8. В молекулярно-генетической лаборатории обследуется здоровая женщина 22 лет, у матери и бабушки которой был рак молочной железы. У женщины обнаружен мутантный ген *BRCA1*. Вероятность развития рака молочной железы у женщины составляет:

- A. 0 %
- B. 5 %

- C. 25 %
- D. 50 %
- E. 85 %

9. На одном из предприятий химической промышленности обследована группа рабочих, контактирующих с ароматическими аминами, с целью определения активности фермента N-ацетилтрансферазы. Выявлена группа лиц — медленных ацетиляторов. Какие патологические состояния могут развиваться у этой группы рабочих?

- A. Эмфизема легких
- B. Рак молочной железы
- C. Рак мочевого пузыря
- D. Множественные эндокринные неоплазии
- E. Ретинобластома

10. В 1971 г. Knudson предложил гипотезу двухударного механизма гомозиготизации. Эта гипотеза объясняет:

- A. Механизм действия онкогенов
- B. Механизм превращения протоонкогенов в онкогены
- C. Развитие опухоли при наследовании мутантного гена-супрессора
- D. Репарацию ДНК
- E. Механизм действия протоонкогенов

9.1. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ: ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ, ПОПУЛЯЦИОННАЯ ЧАСТОТА И УДЕЛЬНЫЙ ВЕС В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ

Наука о врожденных пороках развития называется тератологией (греч. *teratos* — урод). Тератология изучает этиологию, патогенез, клинические проявления, методы диагностики, лечения и профилактики врожденных пороков развития.

По определению Г. И. Лазюка и соавторов (1991), «врожденный порок развития (ВПР) — стойкое морфологическое изменение органа или всего организма, выходящее за пределы нормальной вариации его строения, нарушающее функцию органа и (или) вызывающее косметический дефект». Это пороки, возникшие внутриутробно в результате нарушения гистогенеза и органогенеза. Как правило, они диагностируются при рождении, но иногда фенотипически проявляются уже после рождения ребенка (результат нарушения постнатального формирования органа). Примерами пороков, проявляющихся после рождения, могут быть незаращение боталлова протока, пороки развития зубов.

Как синонимы врожденного порока развития в медицинской литературе используются также термины: врожденный порок и порок развития. Термин «уродство» как синоним пороков развития в настоящее время не используется из принципов деонтологии. Понятие «врожденная аномалия» является более широким. Оно включает не только пороки развития (морфологические изменения органа), но и наследственные болезни обмена.

Таким образом, ВПР — это грубый морфологический (анатомический) дефект развития с нарушением функции органа (или всего организма) или большая аномалия развития (БАР).

Следует дифференцировать термины: врожденные пороки развития и микроаномалии развития. Микроаномалии развития (МАР), или стигмы дизэмбриогенеза, — морфологические изменения органа, которые выходят за пределы нормальной вариации строения, но не нарушают его функцию и не вызывают косметические дефекты. Можно дать другое определение: МАР — это морфологические изменения органа, не требующие косметической или любой другой медицинской коррекции. В норме у здорового человека может быть от 0 до 6 микроаномалий развития (приросшая мочка уха, эпикант, готическое небо, клинодактилия мизинцев и др.). Большое их количество или специфическое сочетание может быть симптомом наследственной патологии, в этом случае больной должен пройти тщательное генетическое обследование.

Если микроаномалии развития могут быть вариантами нормы, то врожденные пороки развития — это патология.

Различия в показателях частоты врожденных пороков имеют региональные особенности, зависят от полноты учета, четкости понятия (что именно относится к ВПР), численного, национального и возрастного состава исследуемой популяции, исторических, этнических и демографических факторов, географических и экологических условий. Средняя частота врожденных пороков развития у новорожденных составляет 20–30 на 1000 новорожденных. Многие пороки диагностируются в более позднем периоде, поэтому число детей с пороками к двухлетнему возрасту может достигать 50 на 1000 и к пятилетнему — 80 на 1000.

В Украине в 1993–2001 гг. средняя частота врожденных пороков развития на 1000 живых новорожденных была 27,34 (табл. 9.1). В 2001 г. частота врожденных пороков развития составила 30,5 на 1000 живых новорожденных. В 2001 г. врожденные пороки развития составили 2,9 % в структуре заболеваемости и 3,1 % — в структуре смертности детей первого года жизни.

На частоту многих пороков развития влияют возраст родителей, сезонные факторы.

Таблица 9.1. Частота врожденных пороков развития в Украине (1993–2001 гг., на 1000 живых новорожденных)

Год	Частота врожденных пороков развития
1993	22,3
1994	24,6
1995	24,8
1996	27,3
1997	27,9
1998	29,9
1999	28,2
2000	30,6
2001	30,5
За 9 лет	27,34

Частота пороков и возраст матери. Синдром Шерешевского — Тернера, синдром Дауна, пороки развития опорно-двигательной системы и органов дыхания чаще встречаются у детей, родившихся у юных матерей (моложе 19 лет), чем у матерей в возрасте 22–35 лет. Это может быть связано с недостаточной зрелостью гормонального контроля овуляции и феноменом «перезревания половых клеток». У матерей старше 35 лет увеличена частота детей с хромосомными синдромами (Дауна, Патау, Эдвардса), пороками развития ЦНС (особенно случаи анэнцефалии плода у первородящих женщин). Увеличение частоты хромосомных трисомий с возрастом объясняется большим сроком от начала овогенеза до его завершения.

Частота пороков и возраст отца. С возрастом отца увеличивается частота рождения детей с расщелинами губы и неба, моногенными доминантными пороками развития (ахондроплазия, синдром Апера и др.). Это объясняют особенностями сперматогенеза. Сперматогенез длится около 70 сут, и каждые 70 сут предшественники половых клеток проходят все стадии развития (размножения, роста, созревания и формирования). Размножение — это митотические деления сперматогониев. Чем старше мужчина, тем большее число митозов проходят сперматогонии и тем больше раз происходят редупликации ДНК. Редупликация ДНК — это тот процесс, при повреждении которого чаще всего возникают генные мутации. Таким образом, с возрастом у мужчин повышается шанс генных мутаций (не только доминантных, а и рецессивных, но доминантные проявляются сразу в первом поколении).

Сезонные изменения в частоте врожденных пороков развития. Нерасхождение хромосом в первом делении мейоза при овогенезе чаще наблюдается в тех случаях, когда зачатие происходит в феврале, марте, апреле, мае и октябре. Это приводит к большей частоте спонтанных абортов и хромосомных болезней у новорожденных. Минимальна частота нерасхождений, если зачатие происходит в июне, июле, августе, ноябре и

декабре. Сезонные различия объясняются задержкой овуляции у женщин в зимне-весенний и осенний периоды и феноменом «перезревания половых клеток».

9.2. КЛАССИФИКАЦИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Врожденные пороки развития разделяют по этиологии, последовательности возникновения, локализации и распространенности в организме (табл. 9.2).

1. По этиологии различают следующие группы врожденных пороков:

— наследственные пороки — возникают в результате мутаций (генных, хромосомных или геномных); причинами могут быть также унипарентная изодисомия или дисомия, эпигенетические процессы. Хромосомные и геномные мутации приводят к хромосомным болезням, которые проявляются синдромами множественных врожденных пороков развития. Моногенные пороки могут быть изолированными, системными и множественными. Примеры моногенных пороков развития с разными типами наследования приведены в табл. 9.3. Для многих пороков характерна генетическая гетерогенность (мутации разных генов могут привести к формированию одного и того же порока);

— экзогенные (тератогенные) пороки развития — обусловлены действием тератогенных факторов непосредственно на эмбрион или плод (тератогенные факторы — это факторы среды, которые нарушают эмбриональное развитие и приводят к формированию пороков);

— мультифакториальные пороки — это пороки, вызванные совместным действием генетичес-

Таблица 9.2. Классификация врожденных пороков развития

Принципы классификации	Группы пороков
По этиологическому признаку	Наследственные Экзогенные (тератогенные) Мультифакториальные Пороки неустановленной этиологии
В зависимости от последовательности возникновения	Первичные Вторичные
По объему поражения и распространенности в организме	Изолированные Системные Множественные
В зависимости от времени возникновения в онтогенезе	Гаметопатии Бластопатии Эмбриопатии Фетопатии

Таблица 9.3. Моногенные врожденные пороки развития с разными типами наследования

Примеры моногенных пороков	Тип наследования
Изолированные пороки	
Нервной системы: — гидроцефалия, обусловленная стенозом сильвиева водопровода; — микроцефалия	ХР АР
Глаз: — аниридия; — катаракта; — микрофтальмия; — анофтальмия	АД АД/АР АД/АР АР
Конечностей: — брахидактилия; — полидактилия; — эктродактилия;	АД АД АД
Другие: — поликистоз почек (взрослый тип) — проявляется после 30 лет	АД
Системные пороки — ахондроплазия; — несовершенный остеогенез (повышенная ломкость костей, голубые склеры, отосклероз)	АД АД/АР
Множественные врожденные пороки развития — синдром Апера (акроцефалия, микроцефалия, синдактилия костей и стоп, умственная отсталость); — синдром Меккеля (энцефалоцеле, полидакти- лия, поликистоз почек) (рис. 9.1); — синдром Смита — Лемли — Опитца (гипотрофия при рождении, микроцефалия (рис. 9.2), синдактилия, полидактилия, пороки сердца, почек, легких, умственная отсталость); — синдром Ленца (односторонняя анофтальмия или микрофтальмия (рис. 9.3), микроцефалия, синдактилия, полидактилия, пороки сердца, желудочно-кишечного тракта, почек и др.)	АД АР АР (мутация гена, участвующего в метаболизме холестерола) ХР

Примечание. АД — аутомно-доминантный тип наследования; АР — аутомно-рецессивный тип наследования; ХР — рецессивный, сцепленный с Х-хромосомой тип наследования.



Рис. 9.1. Синдром Меккеля (живот увеличен вследствие поликистоза почек, полидактилия, энцефалоцеле)

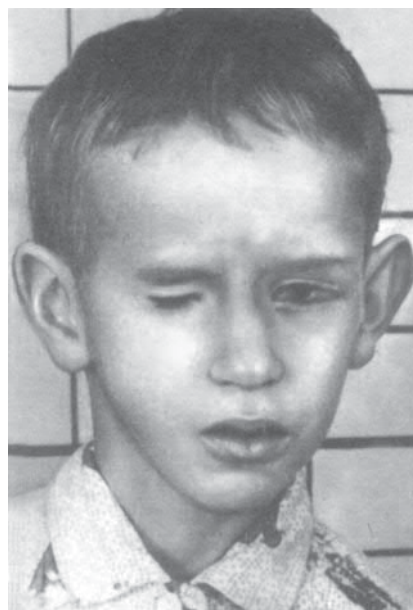
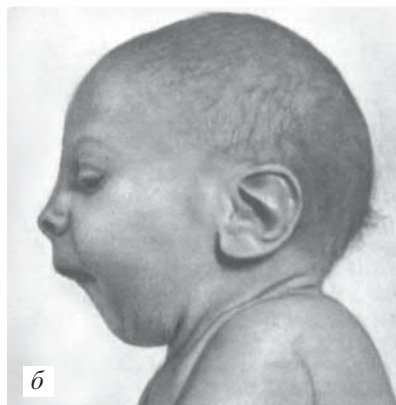
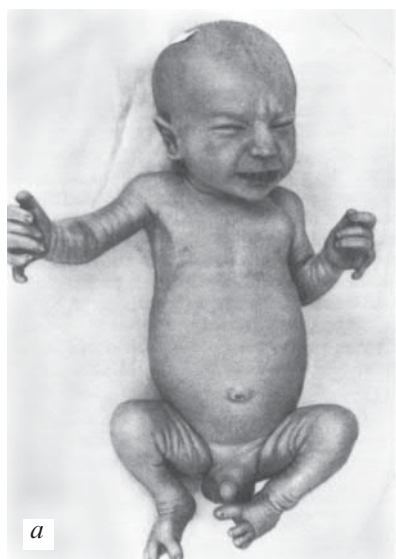


Рис. 9.2. Синдром Смита — Лемли — Опитца: а — внешний вид больного, сандалевидная щель на стопе; б — специфическое лицо: короткий курносый нос, птоз, длинный фильтр, микрогенения, макротия; в, г — постаксиальная полидактилия кисти и стопы

Рис. 9.3. Синдром Ленца (аннофтальмия, оттопыренные ушные раковины, узкое лицо)



Рис. 9.4. Анэнцефалия



Рис. 9.5. Черепно-мозговая грыжа



Рис. 9.6. Спинномозговая грыжа

Таблица 9.4. Примеры мультифакториальных пороков развития (изолированные и системные)

Система органов	Примеры пороков
Сердечно-сосудистая система	Дефект межпредсердной перегородки Дефект межжелудочковой перегородки Тетрада Фалло Персистенция артериального протока
Центральная нервная система — дефекты закрытия нервной трубки	Анэнцефалия (рис. 9.4) Черепно-мозговая грыжа (энцефалоцеле) (рис. 9.5, 11.3) Спинномозговая грыжа (менингомиелоцеле) (рис. 9.6) <i>Spina bifida</i>
Мочеполовая система	Гипоспадия (рис. 9.7) Агенезия почек
Желудочно-кишечный тракт	Гипертрофический пилоростеноз
Другие	Расщелина губы и/или неба (см. рис. 3.4) Врожденный вывих бедра Косолапость



Рис. 9.7. Гипоспадия (уретра у мальчика открывается на промежности)

ких и экзогенных факторов, ни один из которых в отдельности не является причиной порока (табл. 9.4);

— пороки неустановленной этиологии (пороки, точную причину которых установить не удается).

Согласно данным разных авторов, наследственные пороки составляют примерно 20–30 %, экзогенные (тератогенные) — 2–5 %, мультифакториальные — 30–40 %, неустановленной этиологии — 25–50 % (Н. П. Бочков, 2001).

Однако фактически роль генотипа в формировании пороков значительно большая. Многие пороки неясной этиологии, по-видимому, обусловлены такими генетическими факторами, как новые доминантные мутации, микроделеции, унипарентная дисомия или изодисомия, потеря импринтинга. Уточнение генетического диагно-

за таких пороков требует использования специальных методов диагностики.

2. В зависимости от последовательности возникновения различают первичные и вторичные врожденные пороки. Первичные пороки возникают непосредственно от действия этиологического фактора (мутации и/или тератогенного фактора). Вторичные пороки являются осложнением первичных пороков и всегда патогенетически с ними связаны, т. е. это «пороки пороков». Так, следствием такого первичного порока развития, как диафрагмальная грыжа (рис. 9.8), является вторичный порок — гипоплазия легких. Генетический риск всегда рассчитывают для первичного порока.

3. По объему поражения и распространенности в организме пороки подразделяются на такие группы:

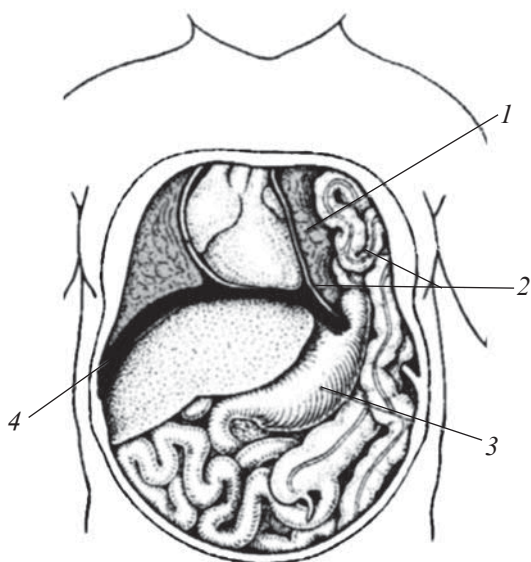


Рис. 9.8. Диафрагмальная грыжа: 1 — левое легкое; 2 — петли кишечника в грудной полости; 3 — желудок; 4 — диафрагма

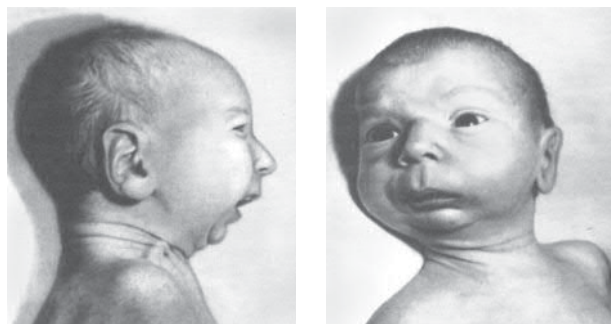


Рис. 9.9. Аномалад Пьера Робена (резко выраженная гипоплазия нижней челюсти)

— изолированные (одиночные) — локализованные в одном органе (пилоростеноз, полидактилия и т. д.);

— системные — пороки в пределах одной системы органов (тетрада Фалло);

— множественные (МВПР) — комплекс из двух или более не индуцируемых друг другом пороков развития в разных системах. Множественные врожденные пороки развития могут быть причинно (или патогенетически) связаны или происходить чисто случайно.

Для выделения группы множественных врожденных пороков развития учитывают первичные пороки. Например, при синдроме Дауна наблюдаются микроцефалия, пороки сердца, пищеварительного тракта, иногда мочевыделительной системы. Это синдром множественных врожденных пороков развития.

В то же время комплекс из диафрагмальной грыжи, гипоплазии легких, нарушения лобуляции печени не следует называть множественными пороками, поскольку диафрагмальная грыжа обусловила развитие соответствующих вторичных пороков (гипоплазия легких, нарушение ло-

Таблица 9.5. Частота отдельных групп пороков в популяции

Группы пороков	Частота, %
Множественные врожденные пороки развития	7,9–18,2
Изолированные и системные ВПР:	
пороки нервной трубки	8,4–22,3 (пороки ЦНС — 30 % всех пороков)
пороки сердечно-сосудистой системы	10,9–21,0
пороки конечностей	7,4–24,5
пороки половых органов	2,4–7,5

буляции печени). Такой комплекс пороков, вызванных одним первичным пороком, называют аномаладом. Другой пример — аномалад Пьера Робена (рис. 9.9). Первичный порок микрогенеза вызывает вторичный порок палатосхиз (волчья пасть).

Изолированные и системные пороки развития классифицируются по анатомо-физиологическому принципу. Выделяют такие группы пороков:

1. Пороки ЦНС и органов чувств.
2. Пороки лица и шеи.
3. Пороки сердечно-сосудистой системы.
4. Пороки дыхательной системы.
5. Пороки органов пищеварения.
6. Пороки костно-мышечной системы.
7. Пороки мочевой системы.
8. Пороки половых органов.
9. Пороки эндокринных органов.
10. Пороки кожи и ее производных.
11. Пороки последа.
12. Прочие пороки.

Частота отдельных групп пороков суммирована в табл. 9.5.

Множественные врожденные пороки развития классифицируют по этиологическому принципу:

1. Хромосомные синдромы.
2. Генные синдромы.
3. Синдромы, обусловленные тератогенными факторами.
4. Синдромы неустановленной этиологии.
5. МВПР неустановленной этиологии.

В международной программе мониторинга врожденных пороков развития в настоящее время отсутствует показатель «множественные врожденные пороки развития», поскольку современные методы исследования позволяют установить точный генетический диагноз определенно-го синдрома МВПР.

В зарубежной литературе изолированные и системные пороки классифицируются следующим образом:

Мальформации (malformation) — ВПР, возникающие при неправильном формировании эмбриональных структур. Подразумевается, что зачаток органа изначально аномален и его развитие не может идти по нормальному пути. Приме-

рами мальформаций могут быть такие пороки сердца, как дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, заячья губа и/или волчья пасть, пороки нервной трубки (анэнцефалия, спинномозговая грыжа) и др. Большинство изолированных мальформаций являются мультифакториальными. Могут быть также следствием генных, хромосомных и геномных мутаций, эффекта тератогенов.

Дизрупции (*disruption*) — разрушения — это ВПР, возникающие в нормально развивающихся органах под воздействием инфекционных агентов, механических повреждений (амниотические перетяжки) или нарушения кровообращения. Примером дизрупции может быть ампутация пальцев вследствие амниотических перетяжек.

Деформация (*deformation*) — аномальная форма или положение части тела вследствие воздействия внешних механических (недизруптивных) сил. Примерами могут быть дисплазия тазобедренных суставов, косолапость, которые могут формироваться при маловодии, опухолях матки, пороках матки, при многоплодной беременности и вследствие других причин. Как правило, деформации возникают в поздние периоды беременности.

Дисплазия (*displasia*) — системные пороки, являющиеся следствием нарушения строения ткани. Эффект дисплазии наблюдают во всех органах, в состав которых входит данная ткань. Примером может быть ангидротическая эктодермальная дисплазия, при которой наблюдаются поражения многих производных эктодермы (волосы, потовые железы, зубы, ногти), *osteogenesis imperfecta* (повышенная ломкость костей). Большинство дисплазий обусловлены генными мутациями.

Множественные врожденные пороки развития в зарубежной литературе классифицируются как синдромы, последовательности и ассоциации.

Синдром — комплекс множественных врожденных пороков развития, объединенных единым этиологическим фактором. Примерами могут быть хромосомные болезни, которые проявляются синдромами множественных врожденных пороков развития, моногенные синдромы МВПР, синдромы, вызванные тератогенными факторами.

Последовательность (*siquence*) — МВПР, которые являются «каскадом» одного первичного порока (связь патогенетическая, а не причинная). Так, первичный порок спинномозговая грыжа может привести к последовательности: паралич нижних конечностей, атрофия мышц, косолапость и др. Другой пример — аномалия Пьера Робена. Первичный порок — микрогения (гипоплазия нижней челюсти), а его следствием является последовательность других пороков: уменьшение ротовой полости, нарушение формирования неба, волчья пасть.

Ассоциации — неслучайное сочетание нескольких врожденных пороков развития у разных индивидов, неизвестное как синдром или последовательность. Причины ассоциаций, как правило, недостаточно выяснены. Примером может быть VATER-ассоциация (пороки позвоноч-

ника, атрезия ануса, трахеопищеводные свищи, гипоплазия лучевых костей и первых пальцев кисти и др.). VATER-ассоциация — акроним от первых английских слов:

Vertebral anomalies — нарушение строения позвонков

Anal atresia — атрезия ануса

Tracheo Esophageal fistula — трахеопищеводный свищ

Radial and/or Renal anomalies — пороки лучевой кости и/или почек.

4. Классификация врожденных пороков в зависимости от времени возникновения в онтогенезе. С учетом того, какой объект был подвергнут воздействию повреждающего фактора, выделяют гаметопатии, бластопатии, эмбриопатии и фетопатии.

Гаметопатии — это наследственные врожденные пороки развития, в основе которых лежат мутации в половых клетках родителей пробанда (независимо от того, наследуются мутации или возникли впервые).

Бластопатии — это пороки, которые формируются в первые 15 дней после оплодотворения. Эта стадия развития называется бластогенезом (отсюда название пороков — бластопатии). Этот период является **первым критическим периодом эмбрионального развития**, когда тератогенные факторы действуют по принципу «все или ничего», т. е. зародыш либо гибнет, либо (в силу большой репаративной способности его клеток) продолжает развиваться без пороков. Частота гибели зародыша в первые 15 дней после оплодотворения наибольшая и достигает 35–50 % от всех оплодотворенных яйцеклеток.

Однако некоторые пороки развития в этот период все-таки формируются. К ним относятся:

— пузырный занос (развитие производных трофобласта и нарушение формирования эмбриобласта) — как правило, пузырный занос является следствием полиплоидии или однородительской диплоидии, иногда другой хромосомной патологии;

— двойниковые пороки (полностью или частично неразделившиеся близнецы) — краниопаги, торакопаги (рис. 9.10), ишиопаги и др.;

— сиреномелия — сращение нижних конечностей (рис. 9.11);

— циклопия — порок головного мозга, лица, один из симптомов которого — наличие одного глаза (рис. 9.12);

— нарушения имплантации;

— гипоплазия или аплазия везародышевых органов (амниона, желточного мешка) и др.

К бластопатиям относятся также мозаичные формы хромосомных болезней, возникающие вследствие нерасхождения хромосом на ранних стадиях дробления зиготы.

Эмбриопатии — это пороки, которые формируются в период с 16-го дня после оплодотворения до конца 8-й недели. В этот период идет закладка тканей и органов зародыша (гистогенез и органогенез), поэтому большинство пороков независимо от этиологии формируются в этот период. Некоторые тератологи относят к эмбриопа-

тиям лишь пороки тератогенной природы, не смотря на то, что наследственные пороки морфологически проявляются тоже в этот период.

В этот период зародыш максимально чувствителен к действию тератогенных факторов. На 3–8-ю неделю после оплодотворения приходится **второй критический период эмбрионального развития** (наиболее опасный с точки зрения формирования пороков). Спонтанными абортами в этот период заканчиваются более 10 % всех зарегистрированных беременностей.

Фетопатии — пороки, которые формируются с 9-й недели внутриутробного развития до родов (фетальный, или плодный период). В это время истинные пороки развития могут возникнуть лишь в том случае, если орган не закончил своего развития. К таким органам относятся мозг, легкие, зубы, половые органы. Вместе с тем, могут развиваться вторичные пороки, тканевые дисплазии, гипоплазии органов и плода в целом. На 5–6-м месяце беременности у плода появляется способность к воспалительным реакциям и могут возникнуть пороки развития вследствие воспалительного процесса (гидроцефалия при токсоплазмозе). К фетопатиям относят пороки, связанные с некоторыми эндокринными болезнями (например сахарным диабетом).

Для каждого органа можно назвать **терминационный тератогенный период** — это предельный период внутриутробного развития, в течение которого этиологический фактор может вызвать в органе развитие порока. Например, закладка почки верхней конечности происходит на 24-е сутки, почки нижней конечности — на 28-е сутки. Конечности формируются до 56-го дня, когда идет формирование ногтевых фаланг. Следовательно, терминационный тератогенный период большинства пороков конечностей — 24–56-е сутки.

9.3. СЕМЕЙСТВА ГЕНОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ. ГЕНЕТИКА МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

В настоящее время несмотря на то, что расшифровано большое количество генов человека, генетический контроль процесса развития изучен не полностью. Вместе с тем выяснены группы генов, ответственных за определенные этапы эмбриогенеза. Многие гены, контролирующие эмбриогенез, кодируют так называемые факторы транскрипции (контролируют транскрипцию определенных генов, активируя или подавляя ее). Считают, что факторы транскрипции контролируют экспрессию генов, вовлеченных в регуляцию фундаментальных процессов эмбриогене-

за, — сегментацию, эмбриональную индукцию, миграцию клеток, дифференцировку клеток, программируемую гибель клеток (апоптоз). Эмбриональное развитие регулируется также факторами роста, рецепторами клеток к факторам роста, генами сигнальных путей от факторов роста и другими факторами.

Гены, контролирующие ранние этапы эмбрионального развития, чрезвычайно консервативны. Несколько семейств генов, идентифицированных у позвоночных, оказались гомологичны генам, контролирующим развитие мухи дрозофилы и других беспозвоночных. Мутации многих генов из этих семейств приводят к изолированным или множественным порокам развития. Рассмотрим примеры семейств генов, вовлеченных в регуляцию процесса развития.

1. Гены сегментации — группа генов, контролирующих сегментацию у насекомых. У млекопитающих идентифицированы три гомолога этих генов, известные как Sonic Hedgehog, Desert Hedgehog, Indian Hedgehog. Они определяют полярность в центральной нервной системе, контролируют образование скелета, конечностей. Sonic Hedgehog (*SHH*)-ген играет ведущую роль в развитии нервной трубки. Мутации этого гена приводят к голопрозэнцефалии (неразделение переднего мозга на полушария) (рис. 9.13).

2. Гомеобоксные гены — homeobox (*HOX*)-гены. У мухи дрозофилы *HOX*-гены контролируют специфическое развитие сегментов. Мутации этих генов у мухи дрозофилы приводят ко многим порокам развития (так, вместо антенны могут формироваться конечности). Гены содержат консервативную последовательность из 180 пар нуклеотидов, известную как homeobox. Гены кодируют факторы транскрипции. У человека идентифицировано четыре кластера *HOX*-генов (табл. 9.6).

Мутации гена *HOXA13* (7p15-p14) вызывают редкую наследственную патологию — синдром «кисть — стопа — гениталии». Синдром наследуется как аутосомно-доминантный признак и характеризуется укорочением первого и пятого пальцев, гипоспадией у мальчиков или двурогой маткой у девочек. Мутация гена *HOXD13* приводит также к редкой патологии, известной как полисиндактилия (аутосомно-доминантный порок, характеризующийся наличием дополнительного пальца между третьим и четвертым пальцами, которые срастаются).

Несколько других генов, контролирующих развитие, также содержат структуру, подобную homeobox (гены *MSX2* и *EMX2*). Мутация гена *MSX2* (5q34-q35) может вызвать краниосиносто́з (преждевременное срастание костей черепа), увеличение большого затылочного отверстия, а мутация гена *EMX2* (10q26.1) вызывает тяжелый порок головного мозга — шизэнцефалию.

3. Спаренные гены — paired-box (*PAX*)-гены. Это гены, содержащие высоко консервативную последовательность ДНК — так называемый paired-box. Последовательность кодирует фактор транскрипции, состоящий из 130 аминокислот. У человека и мыши идентифицировано девять



Рис. 9.10. Торакопаги



Рис. 9.11. Сиреномелия



Рис. 9.12. Циклопия

PAX-генов. У мыши они играют ведущую роль в развитии нервной системы и позвоночника. У человека идентифицированы четыре мутации *PAX*-генов, ассоциированных с пороками развития. Мутация гена *PAX3* приводит к развитию синдрома Ваарденбурга (тип 1) — нейросенсорная глухота, белая прядь волос надо лбом, гетерохромия радужек, аутосомно-доминантный тип наследования (рис. 9.14). Ген локализован во 2-й хромосоме (2q35).

Мутации гена *PAX2* (10q24.3-q25.1) вызывают синдром почка — колобома (пороки почек в ассоциации с пороками глаз, преимущественно радужки и зрительного нерва). Мутации гена *PAX6* (11p13) приводят к аниридии (отсутствию радужки), мутации гена *PAX8* (2q12-q14) — к эктопии или аплазии щитовидной железы.

4. SOX-гены. Это группа генов, содержащих структуру, гомологичную домену *SRY*-гена (ген, который локализован в Y-хромосоме и играет центральную роль в регуляции пола). Этот гомологичный домен получил название HMG box

(high mobility group), а гены, его содержащие, — *SOX*-гены (SRY-type HMG box). Гены кодируют факторы транскрипции и экспрессируются во многих тканях в процессе эмбриогенеза.

Мутация гена *SOX9* (17q24.3-q25.1) приводит к развитию кампомелической дисплазии. Это аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся кампомелией (изогнутостью костей голени, а иногда и бедренных костей), непропорциональной карликовостью, гермафродитизмом, мужским кариотипом у больных с женским фенотипом.

Этот ген экспрессируется в развивающемся скелете, где кодирует коллаген II типа, а также в гонадах и закладке гениталий. Мутации гена *SOX10* (22q13) приводят к редкой форме синдрома Ваарденбурга, при котором больные имеют высокий риск развития болезни Гиршпрунга (синдром Ваарденбурга — Шаха).

5. Гены *T-BOX (TBX)*. Гены *T* играют ведущую роль в развитии мезодермы у мышей. Гетерозиготные носители этого гена имеют короткий хвост и пороки крестцового отдела позвоночни-

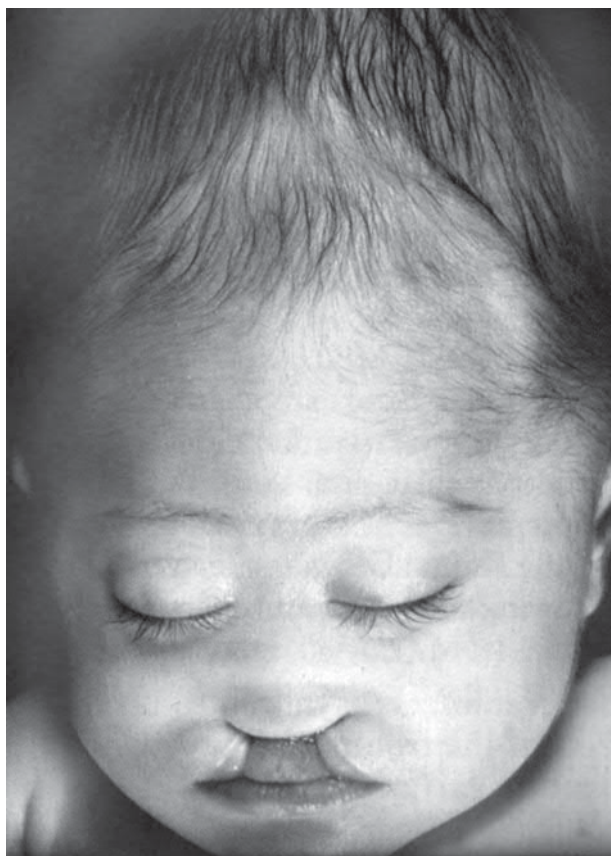


Рис. 9.13. Голопрозэнцефалия (гипотелоризм, срединная расщелина губы и неба, неразделение переднего мозга на большие полушария)

ка. Ген кодирует фактор транскрипции. Гомологи гена *T* обнаружены в геноме человека (гены *TBX*). Один из кластеров этих генов локализован в хромосоме 12 (гены *TBX3* и *TBX5*). Мутация гена *TBX5* (12q24.1) приводит к синдрому Холт — Орама (синдром рука — сердце) — ауто-сомно-доминантному заболеванию, для которого характерны врожденные пороки сердца и пороки верхних конечностей, варьирующие от гипоплазии I пальца кисти (рис. 9.15) и гипоплазии лучевой кости до фокомелии. Мутации гена *TBX3* (12q24.1) вызывают синдром локтевой кости — молочной железы (пороки развития локтевой кости и гипоплазия молочной железы).

6. Гены цинковых пальцев. Это группа генов, которые содержат цинк и кодируют факторы транскрипции. Мутации этих генов ответственны за развитие многих моногенных пороков развития. Так, большие делеции или транслокации

Таблица 9.6. Кластеры *HOX*-генов у человека

Кластер	Число генов	Локализация в хромосомах
<i>HOXA (HOX1)</i>	11 (1–7, 9–11, 13)	7p
<i>HOXB (HOX2)</i>	10 (1–9, 13)	17q
<i>HOXC (HOX3)</i>	9 (4–6, 8–13)	12q
<i>HOXD (HOX4)</i>	9 (1, 3, 4, 8–13)	2p

гена *GLI3*, локализованного в 7-й хромосоме (7p13), приводят к развитию цефалополисиндактилии Грейга. Синдром характеризуется синдактилией, полидактилией, аномалиями черепа. Мутации со сдвигом рамки считывания этого же гена наблюдаются при синдроме Паллистера — Холла (полидактилия, гамартомы гипоталамуса, неперфорированный анус).

Мутации гена *WT1* (11p13) вызывают опухоль Вильмса и синдром Дениса — Драша (гермафродитизм, нефрит, прогрессирующая почечная недостаточность). Мутации гена *ZIC2* (13q32) приводят к голопрозэнцефалии.

7. Факторы роста. Играют важную роль в регуляции эмбриогенеза. Примером может быть фактор роста фибробластов. Передача сигнала от этого фактора роста осуществляется с помощью четырех рецепторов — тирозинкиназ (*FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4*). Мутации гена *FGFR1* (8p11.2-p11.1) ответственны за синдром Пфайфера (одна из форм акроцефалосиндактилии), разные мутации гена *FGFR2* (10q26) — синдромы Апера, Пфайфера (разные формы акроцефалосиндактилии), синдром Крузона (черепно-лицевой дизостоз — брахицефалия, оксифакия, экзофтальм, мелкие орбиты, гипоплазия верхней челюсти); мутации гена *FGFR3* (4p16.3) — за синдромом Крузона, другие мутации гена *FGFR3* — за ахондроплазией, гипохондроплазией, танатофорную дисплазией.

Генетика мультифакториальных пороков развития

В настоящее время выявлены многие гены предрасположенности к мультифакториальным порокам развития. Например, предрасположенность к порокам нервной трубки может быть связана с мутацией гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу (*MTHFR*, 1p36.3). Назначение фолиевой кислоты до планируемой беременности и в первые 12 нед беременности существенно снижает риск развития этих пороков. Предполагают, что пороки нервной трубки не связаны непосредственно с дефицитом фолиевой кислоты в пище, а обусловлены метаболическими дефектами, которые могут корригироваться большими дозами фолиевой кислоты. Нарушение метаболизма гомоцистеина может быть таким примером. Фермент *MTHFR* катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилгидрофолат, который принимает участие в метаболизме гомоцистеина (реметирует гомоцистеин и превращает его в метионин, тем самым снижая уровень гомоцистеина). Полиморфизм этого гена, связанный с заменой аланина на валин в 222-м положении (A222V), ассоциирует с повышенным в 7,2 раза риском развития пороков нервной трубки.

Пороки нервной трубки ассоциируют с полиморфизмом других генов, участвующих в метаболизме гомоцистеина. В экспериментах на мышах доказана также роль *PAX*-генов в формировании пороков нервной трубки.

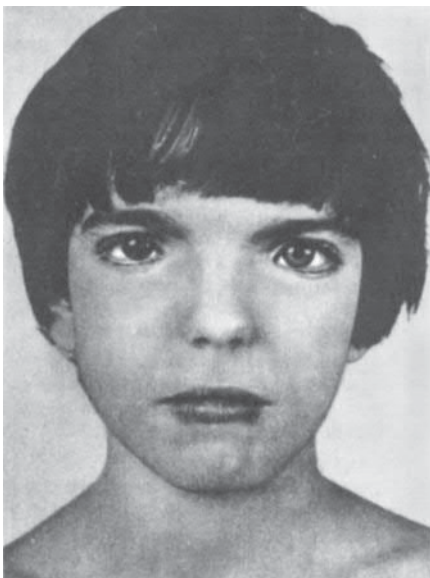


Рис. 9.14. Синдром Ваарденбурга (гипертелоризм, телекант, широкая переносица, гетерохромия радужных оболочек, белая прядь надо лбом)



Рис. 9.15. Гипоплазия первых пальцев кисти при синдроме Холт — Орама

9.4. ПОРОКИ РАЗВИТИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕЙСТВИЕМ ТЕРАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

Тератогенными называют любые факторы, воздействие которых на зародыш индуцирует врожденные пороки развития.

Тератогенный эффект зависит от таких факторов:

1. Вид тератогена, определяющего специфичность пороков развития.

2. Стадия развития эмбриона и плода, на которую приходится воздействие тератогена.

Как уже отмечалось, зародыш наиболее чувствителен к действию тератогенов в первые 15 дней развития (особенно конец первой и начало второй недели) и на 3–8-й неделе (соответственно первый и второй критические периоды). Пороки формируются и в фетальном периоде. В целом первые 10 нед после оплодотворения (первые 12 нед беременности) — наиболее опасный период с точки зрения возможности формирования пороков. Воздействие тератогенных факторов в это время может привести к гибели зародыша или формированию ВПР. Фенотипически проявляются в этот период и большинство наследственных и мультифакториальных пороков. Следует отметить, что как не существует периодов, когда эмбрионы были бы одинаково чувствительны к различным агентам, так и нет стадий, когда эмбрион был бы стоек ко всем повреждающим воздействиям.

3. Доза тератогена. В большинстве случаев существует пороговая доза, ниже которой тератоген не действует.

4. Генотип матери и плода. Он определяет активность ферментов, участвующих в метаболизме тератогенов. Например, только у 20 % беременных, принимавших талидомид в одни и те же сроки, возникали пороки развития у плода. У 11 % матерей, принимавших гидантоин, рождались дети с фетальным гидантоиновым синдромом.

5. Комбинация тератогенов с другими неблагоприятными условиями.

КЛАССИФИКАЦИЯ ТЕРАТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ (Г. И. Лазюк, 1991)

А. Эндогенные причины:

1. Эндокринные заболевания и метаболические нарушения у матери.
2. «Перезревание половых клеток».

Б. Экзогенные причины:

1. Физические факторы:
 - а) радиация;
 - б) механические факторы;
 - в) гипертермия;
 - г) неионизирующее излучение.
2. Химические факторы:
 - а) лекарственные вещества;
 - б) химические вещества, применяемые в быту, промышленности, сельском хозяйстве;
 - в) гипоксия;
 - г) неполноценное питание.
3. Биологические факторы (TORCH-инфекции):
 - а) вирусы;
 - б) микоплазмы;
 - в) бактерии;
 - г) простейшие.

Эндокринные заболевания и метаболические нарушения у матери

Различные гормональные нарушения и метаболические расстройства у беременных нередко приводят к спонтанным абортam или порокам развития. Тератогенный эффект наблюдается при сахарном диабете, гипотиреозе, вирилизирующих опухолях, фенилкетонурии, галактоземии и гистидинемии у беременных. Наибольшее значение имеют такие заболевания, как сахарный диабет и фенилкетонурия.

При инсулинозависимом сахарном диабете у беременных частота врожденных пороков развития в 2–3 раза больше, чем в популяции. Описаны диабетические эмбриопатии и фетопатии. Диабетическая эмбриопатия проявляется комплексом пороков костно-мышечной системы (рис. 9.16), сердца и сосудов, ЦНС. Наиболее характерна каудальная дисплазия (отсутствие или гипоплазия крестца и копчика, иногда — поясничных позвонков и бедренных костей). Среди пороков сердца преобладают дефекты межжелудочковой перегородки, среди пороков ЦНС и органов чувств — микро- и гидроцефалия, микрофтальмия, колобомы. Пороки сочетаются с гипотрофией.

Диабетическая фетопатия проявляется макросомией, гипертрофией поджелудочной железы, жировой дистрофией печени, микроангиопатиями. Впоследствии дети часто отстают в развитии.

Причиной развития ВПР при диабете могут быть гипoinsулинемия, гипоксия, сосудистые расстройства в плаценте, нарушение обмена жиров и аминокислот.

Фенилаланиновая эмбриофетопатия развивается у плодов женщин, страдающих фенилкетонурией и не соблюдающих диету в период беременности. Поражение плода происходит при содержании фенилаланина в крови матери выше 30 мг/л. Проявляется спонтанными абортam или (при вынашивании беременности) микроцефалией, пороками сердца, пренатальной гипоплазией. В дальнейшем у таких детей развивается умственная отсталость.

«Перезревание половых клеток»

Под этим термином понимают изменения в гаметах от момента их выделения до образования зиготы. Чем продолжительнее это время, тем ниже будет способность к оплодотворению и выше количество аномальных эмбрионов и плодов.

При овуляции из фолликула выходит овоцит на стадии метафазы II деления мейоза. Мейоз завершается после оплодотворения. После овуляции овоцит сохраняет способность к оплодотворению 12–24 ч. Сперматозоид способен к оплодотворению через 1 ч после попадания в половые пути женщины и сохраняет жизнеспособность 24–72 ч, высокофертильным остается 12–24 ч. Оптимальные сроки для оплодотворения — 12 ч после овуляции для овоцита и 12–24 ч — для сперматозоидов. Если оплодотворение происходит в более поздний период, то в яйцеклетке и



Рис. 9.16. Диабетическая эмбриопатия (заячья губа, отсутствие верхних конечностей, гипоплазия таза, крестца и бедренных костей)

сперматозоиде накапливаются метаболиты, способные вызвать соматические мутации у зародыша, нарушить эмбриональное развитие. Считают, что основной результат перезревания — нерасхождение хромосом.

Причинами перезревания могут быть:

- интрафолликулярные причины (гормональные расстройства, например, в пременопаузальном периоде, и задержка овуляции);
- экстрафолликулярные причины (плохая проходимость маточных труб, приводящая к задержке прохождения сперматозоида, недостаточная подвижность сперматозоидов и др.);
- десинхронизация полового акта и овуляции;
- задержка овуляции в зимне-весенний и осенний периоды.

Физические факторы

1. Радиация. Последствия воздействия на зародыш зависят от вида ионизирующего излучения (наиболее эффективны рентгеновские лучи и гамма-излучения), суммарной дозы (менее 5 сГр не индуцируют пороки), срока и длительности воздействия, индивидуальной чувствительности и др. Суммарная доза ионизирующего излучения в 10 сГр, полученная в период blastogenesis, приводит к прекращению развития. Эта же доза в период эмбриогенеза индуцирует пороки развития (микроцефалия, пороки глаз, умственная отсталость), а в фетальный период — вызывает пренатальную гипоплазию и функциональное расстройство (преимущественно ЦНС). Ионизи-

рующее излучение дает также мутагенный и канцерогенный эффекты.

Радиоактивные изотопы могут проникать через плаценту и накапливаться в тканях плода. Так, щитовидная железа плода активно поглощает изотопы йода ^{131}I , ^{125}I , что может привести к гипоплазии щитовидной железы и гипотиреозу.

2. Механические факторы — наибольшее значение имеют амниотические перетяжки, маловодие, фибромиомы матки и др. Амниотические перетяжки (тяжи Симонара) — это тяжи и нити, формирующиеся из-за механической травмы, воспаления или раннего разрыва амниона, эндометрита. Они сдавливают конечности и другие части плода, нарушая их развитие. Амниотические перетяжки могут привести к появлению на коже конечности странгуляционной борозды, иногда происходит полная ампутация пальца или конечности (рис. 9.17, 9.18). Ампутированные части обнаруживаются в амниотической жидкости. Сочетание амниотических дефектов конечностей с дефектами лица, черепа и головного мозга (экзэнцефалия, энцефаломиелоцеле), брюшной стенки (эвентрация органов брюшной полости) получило название АДАМ — комплекса или синдрома амниотических перетяжек (рис. 9.19). Встречаются с частотой от 1:5000 до 1:10 000.

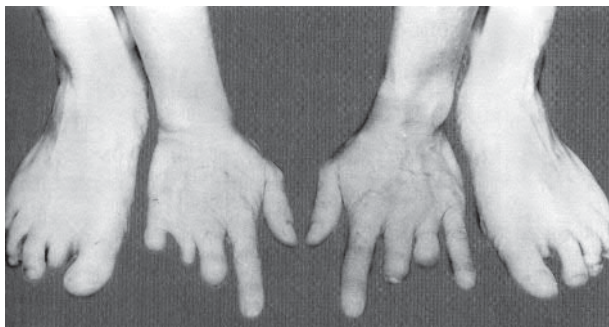


Рис. 9.17. Ампутация пальцев кисти и стоп вследствие амниотических перетяжек

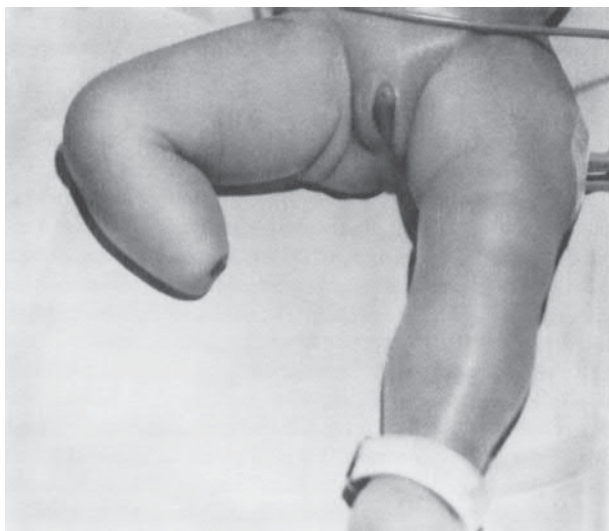


Рис. 9.18. Ампутация нижней конечности вследствие амниотических перетяжек

При маловодии плод испытывает давление со стороны матки, повышается частота косолапости.

Резко выраженное маловодие наблюдается при агенезии почек у плода. Формируется комплекс вторичных пороков развития, названных синдромом Поттера (гипоплазия легких, атрезия ануса, пищевода, двенадцатиперстной кишки, специфическое лицо с приплюснутым носом, гипертелоризмом, эпикантом, узкими глазными щелями, бороздками под нижними веками, микрогнатией и др.) (рис. 9.20).

При миомах матки часто наблюдается односторонняя амелия и каудальная дисплазия.

3. Гипертермия, вызванная каким-либо заболеванием беременных, а также перегреванием в горячих ваннах, банях и саунах, может привести к микроцефалии, микрофтальмии, дефектам нервной трубки и нарушению дифференцировки нервной ткани. Оправданы рекомендации избегать перегревания в первом триместре беременности.

4. Неионизирующее излучение — тератогенным действием обладает ультразвук высокой частоты. Ультразвук низкой частоты, применяемый в диагностических целях, считается безопасным.

Химические факторы

1. Терапевтическое действие лекарственных препаратов (табл. 9.7). Тератогенность препаратов зависит от их химического строения, способности проникать через плацентарный барьер, от дозы, способа введения и других факторов.

Доказано тератогенное действие **транквилизаторов** (талидомида и диазепама).

Талидомид был первым препаратом, тератогенный эффект которого был описан. Он широко использовался в Западной Европе и Японии в период с 1958 по 1962 гг. как седативное средство при лечении токсикозов у беременных. В 1961 г. W. Briede впервые установил, что прием талидомида в период с 20-го по 35-й день после оплодотворения (34–50-й день беременности) приводит к талидомидной эмбриопатии. Для нее типична фокомелия — аплазия или гипоплазия длинных костей конечностей, в результате чего конечность напоминает плавник тюленя (рис. 9.21, б). Наблюдаются также другие пороки конечностей (рис. 9.21, а), пороки уха, глаз, сердечно-сосудистой системы, почек, желудочно-кишечного тракта. За короткий период родилось более 10 000 детей с талидомидной эмбриопатией.

В настоящее время показано эффективность талидомида при лечении ВИЧ-инфекции, лепры, опухолей, поэтому следует помнить о его тератогенном эффекте.

Тератогенный эффект талидомида имеет видовую специфичность — он действует по-разному на лабораторных животных и человека. Так, у мышей и крыс токсическое действие не выявляется даже при действии в дозах более 4000 мг/кг. У человека и мартышек талидомид вызывал тератогенный эффект даже в тех случаях, когда применялся однократно в дозах 0,5–1,0 мг/кг.

Диазепам, по данным финских и норвежских исследователей, увеличивает частоту рождения детей с расщелиной губы и неба.



◀ *Рис. 9.19.* Синдром амниотических перетяжек



Рис. 9.20. Синдром Поттера ▶

Противосудорожные препараты (вальпроат натрия, триметин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин), которые используются для лечения эпилепсии, вызывают эмбриопатии: расщелины губы и неба, пороки сердца, гипоплазию терминальных фаланг. Некоторые антиконвульсанты приводят к образованию спинномозговой грыжи, задержке психомоторного развития.

Тератогенный эффект обусловлен снижением содержания фолиевой кислоты в крови беременных, принимавших противосудорожные препараты. Фолиевая кислота активно участвует в синтезе нуклеиновых кислот и нуклеотидов. Беременным, принимающим антиконвульсанты, необходимо назначить фолиевую кислоту и контролировать возможные пороки развития (УЗИ-диагностика, определение АФП).

Антикоагулянты. Тератогенным действием обладает варфарин. В случае приема его в первом триместре беременности возникают гипоплазия носа, стеноз хоан, гипоплазия зрительных нервов, очаговая хондродисплазия и задержка развития.

Противоопухолевые алкилирующие средства (эмбихин, миелосан, милеран, эндоксан) взаимодействуют с нуклеиновыми кислотами и ферментами, нарушают редупликацию ДНК и биосинтез белка, оказывают цитостатический эффект на опухоли. Они также подавляют размножение клеток эмбриона. При использовании их в I триместре беременности у детей развиваются расщелины неба, аномалии глаз, печени и почек, паховые грыжи, пороки головного мозга. Дети отстают в психомоторном развитии.

Описан тератогенный эффект и других противоопухолевых препаратов — антиметаболитов (аминоптерин, метиламиноптерин), антимитотических средств (колхицин, актиномицин и др.). Они обладают также мутагенными свойствами.

Антибиотики. Тетрациклин накапливается в ткани зубов, нарушает окраску и вызывает гипоплазию эмали. Поражаются не только молочные, но и постоянные зубы. Если тетрациклин

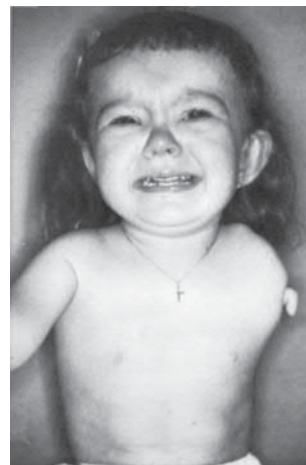
используется в I триместре беременности, у ребенка могут возникнуть катаракта и дефекты верхних конечностей.

Витамины. Синтетический аналог витамина А (изотретиноин, или аккутан) используется в косметических кремах для лечения угрей (акне). Большие дозы препарата приводят к порокам мозга (гидро- и микроцефалия, гипоплазия или аплазия червя мозжечка), микрофтальмии, микропии, аномалии, атрезии наружного слухового прохода, реже — к порокам сердца и сосудов. Тератогенный эффект дает и сам витамин А в больших дозах.

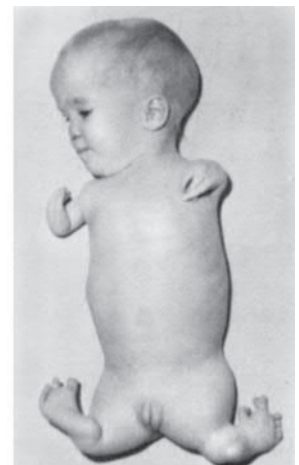
Из **гормональных препаратов** следует рассмотреть тератогенное действие тиреоидных и противотиреоидных препаратов, половых гормонов.

Тиреоидные и антитиреоидные препараты вызывают задержку развития. У детей может быть как гипо-, так и гипертиреозидизм.

Синтетические аналоги андрогенов приводят к маскулинизации плодов женского пола от гипертрофии клитора до псевдогермафродитизма.



a



б

Рис. 9.21. Пороки конечностей: *a* — амелия; *б* — фокомелия

Эстроген диэтилстильбэстрол индуцирует аденоматоз влагалища и эктопию шейки матки у девочек, у мальчиков — гипоплазию наружных половых органов, варикоцеле и др.

Половые стероиды входят в состав многих оральных контрацептивов. Женщины могут их принимать, ничего не зная о беременности. В первую очередь это касается прогестагенов (синтетических аналогов желтого тела) и их комбинаций с эстрогенами. Установлено, что употребление в первые 4 мес беременности прогестагенов, особенно медроксипрогестерона, и их комбинаций с эстрогенами в 6 раз увеличивает частоту рождения детей с пороками сердечно-сосудистой системы.

Тератогенный эффект описан у **препаратов, используемых в анестезиологической практике**. У женщин — работников анестезиологической службы чаще возникают спонтанные аборт, в 1,5–2 раза чаще встречаются пороки развития у детей (пороки сердечно-сосудистой, костно-мышечной систем, ЦНС), чем у медиков других специальностей.

Более высокая частота спонтанных абортов и пороков отмечена и у женщин, мужья которых работали в операционных блоках (правда, меньше, чем у непосредственно работающих). Это дает основание считать, что комплекс вредностей операционных блоков оказывает как тератогенный, так и мутагенный эффект.

Полный перечень лекарственных препаратов, обладающих тератогенной активностью, приведен в табл. 9.7.

2. Химические вещества, применяемые в быту, промышленности, сельском хозяйстве. Наибольшее значение имеют прием беременными алкоголя, наркотиков, курение.

Алкоголь. Алкогольная эмбриофетопатия развивается в случае хронического употребления беременными алкоголя. Наблюдается корреляция между количеством потребляемого алкоголя и степенью поражения плода. Однако безопасной доли алкоголя, которую можно применять в период беременности, не существует. Для алкогольной эмбриофетопатии характерна врожденная гипоплазия и постнатальный дефицит роста и массы тела, умеренно выраженная микроцефалия, короткие и узкие глазные щели, эпикант, узкий скошенный лоб, длинный фильтр, гипоплазия нижней челюсти (рис. 9.22) и др. Из неврологических нарушений отмечают гиперрефлексию, тремор, изменение мышечного тонуса. Дети отстают в психомоторном развитии, у старших умственная отсталость, наблюдаются поведенческие реакции. Описаны пороки других систем: сердца, мочеполовой системы, тугоподвижность суставов и др.

Развитие пороков связано со снижением количества в тканях эмбриона и плода фолиевой кислоты, возникающим под воздействием неполных продуктов метаболизма этанола — ацетальдегида и др. Ацетальдегид легко проходит через плацентарный барьер и долго циркулирует у плода, т. к. активность фермента ацетальдегиддегидрогеназы у плода составляет всего 10 % от нормы для взрослых.

Наркотики. Употребление беременными наркотиков приводит к отставанию во внутриутробном развитии, преждевременным родам, годовичному предлежанию и токсемии. У 65–75 % новорожденных развивается синдром «отмены», что может привести к летальному исходу.

Кокаин. Использование кокаина в период беременности ассоциируется с отслойкой плаценты и повреждением сосудов головного мозга у плода.

Органические растворители (такие как толуен) при ингаляции повреждают головной мозг плода.

Курение. При курении развивается пренатальная гипоплазия. Ее объясняют прямым воздействием никотина на сосуды матки, а также повышением концентрации карбоксигемоглобина в крови матери. Чаще наблюдается акушерская патология — разрывы плодных оболочек, преждевременная отслойка плаценты.

Химические вещества, применяемые в промышленности и сельском хозяйстве. Многие химические вещества, применяемые в промышленности, обладают эмбриотоксическим действием: бензин, бензол, фенолы, диметилдиоксан, хлоропрен, формальдегид, нитросоединения фурана, окись азота, многие ядохимикаты, свинец, пары ртути и др. Практически все вещества в эксперименте приводят к возникновению врожденных пороков развития у млекопитающих. У человека чаще наблюдаются самопроизвольные аборты, внутриутробная гибель плода.

В Японии в 1977 г. описано рождение детей с болезнью Минамата, проявляющейся микроцефалией, атрофией коры головного мозга и/или гидроцефалией. Источником отравления оказались употребляемые в пищу рыба и моллюски, которые обитали в водах залива, загрязненных солями ртути.

3. Гипоксия — важный тератогенный фактор. В преемплантационном периоде она приводит к гибели части потомков. Гипоксия в собственно эмбриональном периоде тормозит плацентацию, развитие зародыша, в ряде случаев приводит к развитию ВПР и гибели плода. При хронической гипоксии задерживается развитие, возникает пренатальная гипоплазия, иногда — умеренная гидроцефалия.

Гипоксия — следствие декомпенсированных пороков сердца, анемии, маточных кровотечений, хронических заболеваний органов дыхания и других заболеваний у беременных.

4. Неполюценное питание — значение имеет дефицит микроэлементов (цинка, меди, марганца).

Цинкдефицитная эмбриофетопатия развивается при низком содержании цинка в пище (безмясная диета), связывании цинка салицилатами, нарушении адсорбции цинка при хронических колитах. При снижении содержания цинка в сыворотке крови матери ниже 1,3 мкмоль/л в 13–18 % случаев наступает цинкдефицитная эмбриопатия. Она проявляется гидроцефалией, микро- и анофтальмией, расщелиной неба, искривлением позвоночника, грыжами разной локализации,

Таблица 9.7. Лекарственные препараты с тератогенными свойствами (А. М. Сердюк с соавторами, 2003)

Лекарственные препараты (торговое название)	Патология
Антигипертензивные	
Резерпин (адельфан, аценозин, синепрес) Каптоприл (эналаприл, квинаприл, лизиноприл, рамиприл) Диазоксид (гиперстат)	Микроцефалия, гидронефроз, гидроуретер, паховая грыжа Омфалоцеле, гипоплазия легких
Лозартан (козаар) Метилдопа (альдомат, допегит, экибар)	В экспериментальных исследованиях на животных отмечены аномалии скелета и поджелудочной железы Гипоплазия черепа В некоторых случаях атрезия пищевода, пороки сердечно-сосудистой системы
Влияющие на мозговое кровообращение	
Цинаризин (веризин, стугерон, цинедил, цинабене) Нимодипин (нимотоп, немотан)	В экспериментальных исследованиях на животных выявлен тератогенный эффект В экспериментальных исследованиях на животных выявлен тератогенный эффект
Антиагреганты и антикоагулянты	
Варфарин (пелентан) Надропарин (фраксипарин)	Микроцефалия, микрофтальмия, атрофия сетчатки, врожденные пороки сердечно-сосудистой системы, энцефалоцеле, хондродисплазия В экспериментальных исследованиях на животных увеличивает частоту аномалий конечностей
β-адреноблокаторы	
Бетаксоллол (локрен)	В экспериментальных исследованиях отмечены скелетные аномалии
Антиаллергические	
Дифенгидрамин (димедрол, бетадрин)	Гипоспадия, палатосхиз, пороки сердечно-сосудистой системы
Снижающие уровень сахара	
Хлорпропамид	В экспериментальных исследованиях на животных выявлены дефекты конечностей, кишечника, микроцефалия
Регулирующие деятельность щитовидной железы	
Пропилтиоурацил (пропицил 50) Тиамазол (метизол, мерказолил, тирозол)	Синдактилия, гипоспадия, атрезия ануса, атрезия аорты Атрезия ануса, гипоспадия, аплазия костей черепа, катаракта
Антигонадотропные	
Даназол (дановал, данол) Кломифен (кломид, серофен, клостильбегит)	Спонтанные выкидыши Синдактилия, пороки сердечно-сосудистой системы, микроцефалия, гемангиомы, аплазия сетчатки глаза
Препараты половых гормонов	
Медроксипрогестерон (провера, фарлутал) Эстроген (клиогест, климонорм, овестин, микрофолин, фемоден) Диэтилстильбестрол (DES)	Пороки гениталий, патология сердечно-сосудистой системы Пороки гениталий, патология сердечно-сосудистой системы, уха, глаз, повышение частоты синдрома Дауна Аномалии половой системы
Амфетамины	
Амфетамин (фенамин)	Пороки сердечно-сосудистой системы, желчных путей, расщелины губы и неба
Антиконвульсанты	
Вальпроат натрия (ацедипрол, депакин, конвулекс, эвериден, энкорат)	Дефекты закладок нервных волокон сердечно-сосудистой системы, гидроцефалия, микроцефалия, пороки скелета

Лекарственные препараты (торговое название)	Патология
Карбамазепин (зептол, карбадак, карбамен, карбапин, новокарбамоз, стазепин, тегретол, финлепсин) Триметадион (триметин) Дифенилгидантоин (фенитойн)	Пороки сердечно-сосудистой системы, дефекты развития костной ткани Расщелина неба, пороки мочеполовой системы Дефекты лица, мочеполовой системы, умственная отсталость
Витамины	
Изотретиноин (роаккутан) Витамин А в дозах выше 8000 МЕ	Гидроцефалия, расщелина неба, пороки сердечно-сосудистой системы Тератоген
Антидепрессанты	
Амитриптилин (амизол, дамилена малеинат, ново-триптин, триптизол, эливел) Имипрамин (депсопил, имизин, импрамин, мелипрамин)	Скелетные аномалии, билатеральная анофтальмия Скелетные аномалии, расщелина неба
Барбитураты	
Амобарбитан (эстимал) Фенобарбитал (андипал, беласпон, валокордин, корвалол, пенталгин, пливалгин, седалгин, спазмовералгин, теофедрин Н)	Пороки сердца, анэнцефалия, гидроцефалия, полидактилия Пороки сердца, анэнцефалия, гидроцефалия, полидактилия
Бензодиазепины	
Алпразолам (алзолан, золдак, касадон, неурол) Диазепам (апаурин, валиум рош, дикам, калмпоуз, реланиум, седуксен, сибазон, фаустан, реладорм) Темазепам (сигнопам) Празепам (деметрин) Триазолам (хальцион) Хлоразепат (транекс, транксен) Хлордiazэпоксид (либриум, напотон, хлзепид, элениум, амиксид, либракс) Эстазолам	Синдром Дауна, гидроцефалия Пороки сердца, расщелины губы и неба Врожденные пороки сердца Расщелины губы и неба Гидроцефалия, пороки сердечно-сосудистой системы, расщелины губы и неба, эктопия почек Гидроцефалия, пороки сердечно-сосудистой системы, расщелины губы и неба Глухота, атрезия двенадцатиперстной кишки Гидроцефалия, пороки сердечно-сосудистой системы, расщелины губы и неба, эктопия почек
Литий	
Литий (квилониум, контеинол, лития карбонат, литосан СР, микалит)	Пороки сердца и сосудов
Нейролептики	
Галоперидол (галопер, ново-перидол, сенорм, транкодол) Трифлуоперазин (стелазин, тразин, трифтазин, стелабид, эспазин плюс) Флуфеназин (лиоген, лиородин-депо, миренил, модитен, пролинат)	Дефекты конечностей, пороки сердечно-сосудистой системы Может повышать перинатальную смертность, в высоких дозах является тератогеном у животных Нарушения развития костей черепа, расщелины неба
Седативные	
Бромиды	Микроцефалия, пороки желудочно-кишечного тракта

Лекарственные препараты (торговое название)	Патология
Мепробамат	Пороки сердечно-сосудистой системы, синдром Дауна, пороки конечностей
Глюкокортикоиды	
Кортизон	Катаракта, пороки сердечно-сосудистой системы, гидроцефалия, пороки конечностей
Нестероидные противовоспалительные	
Ацетилсалициловая кислота (аспирин, ацесал, ацетилин, новандол, плидол 300, аспирин-С, плидол С, форталгин С, финрексин С, алка-зельтцер)	Пороки сердечно-сосудистой системы
Антибиотики	
Доксициклин (вибрамицин, доксибене, доксициклин, медомицин, моноclin, юнидокс)	Дефекты костной системы
Рифампицин (бенемидин, римактан, рифадин, рифамор, рифампин, рифампицин, тубоцин)	В экспериментальных исследованиях на животных выявлены пороки позвоночника и расщелины неба
Канамицин	Влияет на слух
Противотуберкулезные	
Изониазид	Гипоспадия, менингоцеле, влияние на психическое развитие
Противогрибковые	
Гризеофульвин (фульцин) Миконазол (дактарин) Флуконазол (дифлюкан)	Повышает частоту спонтанных выкидышей Расщелины неба, пороки сердечно-сосудистой системы Дефекты костной системы
Противовирусные	
Ацикловир (виroleкс, герпекс, зовиракс)	Полидактилия, гипоспадия, нарушения функции центральной нервной системы
Рибавирин (виразол)	В экспериментальных исследованиях на животных выявлен тератогенный эффект

пороками сердца. У женщин дефицит цинка проявляется акродермитом, снижением обоняния и слуховых восприятий, диареей, преждевременными родами, слабой родовой деятельностью, атоническими кровотечениями.

Тератогенный эффект дефицита цинка связывают с торможением активности цинкзависимых ферментов синтеза ДНК (ДНК-полимеразы, тимидинкиназы), в результате чего нарушается метаболизм нуклеиновых кислот, клеточный цикл, тормозится дробление.

Биологические тератогены — вирусы, некоторые бактерии, микоплазмы, простейшие. Многие инфекционные агенты проходят через плаценту, вызывая инфицирование плода. Наибольшее значение имеют возбудители заболеваний, объединенных общим названием **TORCH-инфекции**. Акроним TORCH происходит от первых букв следующих слов:

1. **Toxoplasma (T)** — влияет на развитие плода и особенно ЦНС.

2. **Other (O)** — другие возбудители (вирусы гриппа, Коксаки, кори, ВИЧ-инфекции, гепатита А и В, энтеровирусные инфекции, ветряная



Рис. 9.22. Фетальный алкогольный синдром (микроцефалия, характерное лицо — эпикант, узкие глазные щели, птоз, удлинённый фильтр, узкая верхняя губа, микрогения, макротия)

оспа, бледная трепонема — возбудитель сифилиса, микоплазмы и др.). Нарушают развитие головного мозга и скелета.

3. **Rubella (R)** — краснуха, поражает ЦНС, органы зрения, слуха, сердце.

4. **Cytomegalovirus (C)** — развиваются микроцефалия, внутримозговые кальцификаты, микрофтальмия, поражение органа слуха, отставание в психомоторном развитии.

5. **Herpes (H)** — вирус простого герпеса I и II — вызывает поражение ЦНС.

Инфекционные агенты влияют непосредственно на плод и могут вызывать его гибель, задержку внутриутробного развития, врожденные пороки, отставание в умственном развитии. Действием внутриутробных инфекций обусловлено примерно 4–9 % случаев умственной отсталости у детей, приводящей к инвалидизации.

Тяжесть клинических проявлений внутриутробных инфекций преимущественно зависит от того, в каком сроке произошло заражение. Если оно происходит в первые 8 нед после оплодотворения, то нередко формируются грубые пороки развития плода, несовместимые с жизнью, и беременность заканчивается самопроизвольным выкидышем. При инфицировании после 8–12 нед гестации плод чаще всего выживает, однако до момента рождения в его организме происходят связанные с внутриутробной инфекцией изменения, которые могут стать причиной мертворождения, тяжелого заболевания или смерти в неонатальном периоде. Воспалительные изменения органов могут привести к формированию пороков. При возникновении инфекции во второй половине беременности в неонатальном периоде могут выявляться как признаки генерализованной инфекции, так и воспалительные изменения в отдельных органах (гепатит, миокардит, менингит, менингоэнцефалит, хориоретинит и др.).

Наиболее типичными симптомами внутриутробной инфекции, выявляемыми в раннем неонатальном периоде, являются:

1. Гиперплазия или гипотрофия новорожденного.
2. Петехии или экхимозы.
3. Гепатоспленомегалия.
4. Желтуха.
5. Хореоретиниты.
6. Анемия, тромбоцитопения.
7. Поражение скелета.

Совокупность данных клинических симптомов встречается при внутриутробных инфекциях различной этиологии. В англоязычной литературе для обозначения клинических проявлений внутриутробной инфекции используется термин «TORCH-синдром».

У плода развитие иммунной системы начинается в I триместре беременности. Любые внутриутробные инфекции вызывают повышение образования IgM. Определение уровня IgM в пуповинной крови может быть ценным скринирующим тестом. Если уровень IgM выше 20 мг/мл, можно предполагать внутриутробную инфекцию.

9.5. ПОНЯТИЕ О «БОЛЬШОМ» И «МАЛОМ» (СИСТЕМНОМ) ТЕРАТОГЕНЕЗЕ

Тератогенез — процесс формирования пороков развития, которые могут вызвать тератогенные факторы. Это называется «большим» тератогенезом. Однако иногда тератогенные факторы воздействуют на эмбрион или плод, но не приводят к выраженным морфологическим порокам развития. Они могут вызвать функциональные нарушения нервной и иммунной систем. Такое явление называется «малым» («системным») тератогенезом.

«Системный» тератогенез может быть индуцирован разнообразными экологическими факторами (радиация, воздействие химических тератогенов в дозах, которые не приводят к формированию пороков развития, гипоксия, небольшие дозы алкоголя, курение, наркотики, голодание, гипохолестериновая диета и другие факторы).

В малом тератогенезе особое место занимают функциональные нарушения центральной нервной системы ребенка, проявляющиеся в виде врожденных отклонений от нормы его нервной реактивности. Снижается способность ребенка к обучению вплоть до тяжелой умственной отсталости. Интеллект может быть в пределах нормы, но ребенок, подвергшийся воздействию тератогенного фактора, будет менее способным, чем мог бы быть при нормальной беременности.

Воздействие тератогенных факторов на иммунную систему плода проявляется повышенной готовностью ребенка к аллергии.

Таким образом, снижение интеллекта ребенка, иногда умственная отсталость, склонность к неврозам и аллергии могут быть следствием воздействия небольших доз тератогенов в антенатальном периоде, которые не приводят к развитию пороков, но нарушают функционирование нервной и иммунной систем. Для профилактики «малого» тератогенеза большое значение имеют планирование беременности, отказ от вредных привычек, ограничение приема лекарственных препаратов в период беременности, предупреждение гипоксии, полноценная диета, защита беременных от воздействия тератогенов, природоохранные мероприятия.

9.6. ПРИНЦИПЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Врожденные пороки развития — это морфологические изменения органов, которые могут быть диагностированы пренатально с помощью методов ультразвуковой диагностики. Оптимальные

сроки для скрининга врожденных пороков — 16–20 и 24–26 нед. Для диагностики пороков нервной трубки определяют содержание α -фетопротеина (АФП) в сыворотке крови беременной. При пороках нервной трубки концентрация АФП существенно выше нормы. Если концентрация белка повышена, то для уточнения диагноза порока нервной трубки проводят подробное УЗИ, иногда амниоцентез с последующим определением концентрации АФП в амниотической жидкости.

9.7. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ

Врожденные пороки развития имеют разную этиологию. Следует помнить о генетической гетерогенности многих пороков развития. Так, гидроцефалия может быть моногенной (гидроцефалия вследствие стеноза синусов водопровода наследуется как рецессивный сцепленный с X-хромосомой признак), мультифакториальной, следствием воздействия тератогенных факторов. Такой порок, как микроцефалия, может наследоваться как аутосомно-рецессивный признак, быть симптомом генных синдромов МВГП (синдром Апера), наблюдается при многих хромосомных болезнях (синдромы Дауна, Патау, Эдвардса и др.), может быть симптомом тератогенных синдромов (например, алкогольный синдром плода, фенилпировиноградная эмбриофетопатия и др.).

Уточнение диагноза наследственной патологии имеет большое значение для прогноза потомства. Генетический риск рассчитывают в зависимости от типа наследования. Например, дефекты закрытия нервной трубки (анэнцефалия, черепно-мозговая, спинномозговая грыжи) в большинстве случаев — мультифакториальные пороки. Генетический риск для сибсов и потомков составляет 4–5 %. Эти пороки могут наблюдаться при синдромах Патау, Эдвардса, полиплоидии. В этих случаях генетический риск не превышает 1 %. Черепно-мозговая грыжа может быть симптомом синдрома Меккеля (черепно-мозговая грыжа, полидактилия, поликистоз почек). Он наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Если родители гетерозиготы, то риск для сибсов составляет 25 %.

В ряде случаев разработаны методы медикаментозной профилактики пороков развития. Так, назначение в период беременности фолиевой кислоты предупреждает рождение детей с пороками нервной трубки. Согласно рекомендациям ВОЗ, каждая женщина детородного возраста должна принимать суточную профилактическую дозу фолиевой кислоты 400 мкг (таблетированные препараты или мультивитаминные комплексы с фолиевой кислотой) за 2–3 мес до планируемой беременности и в течение первых 3 мес текущей беременности. Если в семье были случаи рож-

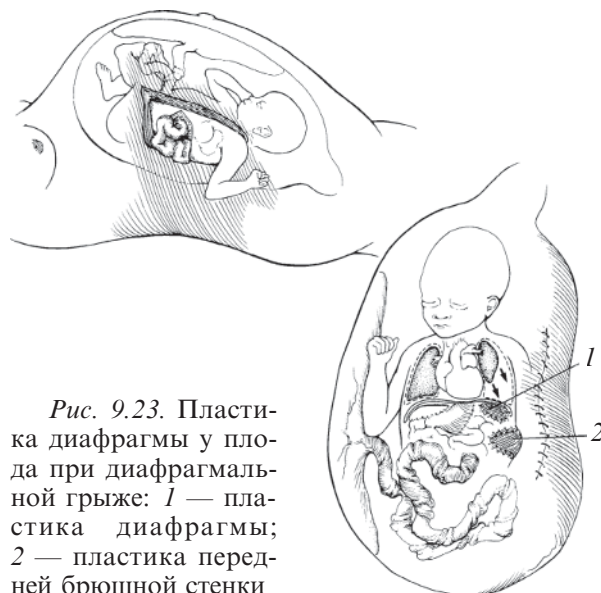


Рис. 9.23. Пластика диафрагмы у плода при диафрагмальной грыже: 1 — пластика диафрагмы; 2 — пластика передней брюшной стенки

дения детей с пороками нервной трубки, то профилактическая доза может увеличиваться. Фолиевая кислота снижает также риск других пороков развития (расщелин губы и неба, редуцированных пороков развития), а у взрослых — коронарной болезни сердца и рака толстой кишки.

Разработаны методы профилактического лечения симптомов гермафродитизма при вирильной форме адреногенитального синдрома у девочек. Если в результате пренатальной диагностики у плода обнаружено это заболевание, то беременным назначают глюкокортикоиды. Лечение препятствует гиперплазии надпочечников и избыточному синтезу андрогенов. После рождения ребенку необходима заместительная гормональная терапия.

Известны случаи внутриутробного хирургического лечения плодов с летальными пороками развития. Например, возможна пластика диафрагмы при диафрагмальной грыже (рис. 9.23).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ 9

1. Что такое врожденные пороки развития (ВПР)? Назовите частоту ВПР в популяции и факторы, влияющие на частоту ВПР.
2. Как классифицируют ВПР по этиологии, объему поражения и последовательности возникновения? Что такое аномалад?
3. Что такое гаметопатии, бластопатии, эмбриопатии и фетопатии?
4. Что такое критические периоды эмбрионального развития? Назовите их.
5. Приведите примеры семейств генов, контролирующих эмбриональное развитие, мутации которых могут привести к наследственным порокам.
6. Что такое тератогенные факторы? Как их классифицируют? От чего зависит эффект тератогенного фактора?

7. Приведите примеры физических, химических и биологических тератогенов.

8. Приведите примеры пороков развития, связанных с действием тератогенных факторов.

9. Что такое «большой» и «малый» тератогенез?

10. Какие методы используются для пренатальной диагностики ВПР?

11. Каковы принципы расчета генетического риска при врожденных пороках?

Контрольно-обучающие вопросы

Задание 1.

Выберите один правильный ответ

1. В каком периоде эмбрионального развития тератогенные факторы действуют по принципу «все или ничего»?

- А. До имплантации
- В. В первые 15 дней
- С. В срок от 15 дней до 8 нед
- Д. В срок 9–10 нед
- Е. В срок с 11 нед до конца беременности

2. В некоторых стадиях эмбрионального периода эмбрион наиболее чувствителен к действию тератогенных факторов. Первый критический период эмбрионального развития соответствует такому периоду эмбрионального развития:

- А. Оплодотворение
- В. 1–2 нед
- С. Имплантация
- Д. 3–8 нед
- Е. 10–12 нед

3. У мертворожденного ребенка диагностирована циклопия. Это служит примером:

- А. Бластопатии
- В. Нарушения имплантации
- С. Эмбриопатии
- Д. Фетопатии
- Е. Гаметопатии

4. Женщина в период беременности принимала антиконвульсанты. В каком сроке эмбрионального развития прием этих препаратов может наиболее вероятно вызвать пороки развития (второй критический период эмбрионального развития)?

- А. Оплодотворение
- В. 1–2 нед
- С. Имплантация
- Д. 3–8 нед
- Е. 9–10 нед

5. У новорожденного диагностирована амелия. К какой группе врожденных пороков развития она относится?

- А. Бластопатии
- В. Нарушения имплантации
- С. Эмбриопатии
- Д. Фетопатии
- Е. Гаметопатии

6. Беременная женщина перенесла острое лихорадочное заболевание в сроке 11–12 нед беременности. Это может привести к:

- А. Гаметопатии
- В. Бластопатии
- С. Нарушению имплантации
- Д. Эмбриопатии
- Е. Фетопатии

7. Тератогенные факторы — это все препараты, за исключением:

- А. Диазепама
- В. Варфарина
- С. Тетрациклина
- Д. Пенициллина
- Е. Синтетических аналогов витамина А

8. Женщина во время беременности употребляла алкоголь. Это может привести ко всему, кроме:

- А. Рождения здорового ребенка
- В. Рождения ребенка с задержкой психомоторного развития
- С. Рождения ребенка с синдромом Дауна
- Д. Рождения ребенка с эпикантом, микрогенией, задержкой нервно-психического развития
- Е. Рождения ребенка с микроцефалией и несоответствием сроку гестации

9. К TORCH-инфекциям относятся все, за исключением:

- А. Токсоплазмоза
- В. Краснухи
- С. Малярии
- Д. Цитомегаловирусной инфекции
- Е. Герпеса

10. В медико-генетическом центре проведена консультация нескольких женщин, которые планируют беременность на ближайший год. Какая из перечисленных ниже женщин имеет повышенный риск рождения ребенка с врожденными пороками развития?

А. У женщины инсулинозависимый сахарный диабет, хорошо контролируемый препаратами последние 5 лет

В. Женщина перенесла 3 мес назад краснуху, в настоящее время здорова

С. Женщина прошла 2 мес назад курс лечения тетрациклином по поводу кишечной инфекции

Д. Женщина по несколько часов в день работает с компьютером

Е. Женщина прошла курс лечения по поводу алкоголизма, в настоящий момент алкоголь не употребляет

Задание 2. Какие из приведенных ниже пороков развития могут быть отнесены к: (А) дисплазии, (В) дизрупции, (С) мальформации, (D) деформации, (Е) последовательности?

1. Косолапость у одного из монозиготных близнецов от триплодной беременности

2. Врожденный порок сердца у новорожденного с синдромом Дауна

3. Ампутация пальцев кисти вследствие амниотической перетяжки
4. Эктродактилия у новорожденного, наследуемая как аутосомно-доминантный признак
5. Косолапость у новорожденного с первичной микроцефалией
6. Нарушение роста костей у больного с ахондроплазией вследствие мутации гена, кодирующего рецепторы к фактору роста фибробластов

Задание 3. Какие из перечисленных ниже свойств характерны для мутагенов (А) и какие — для тератогенов (В)?

1. Агенты повреждают соматические и половые клетки
2. Агенты нарушают формирование тканей и органов зародыша
3. Действуют только во время беременности
4. Действуют в эмбриональном и постэмбриональном периодах развития
5. Являются причиной моногенных и хромосомных болезней
6. Являются причиной многих врожденных пороков развития

Клиническая диагностика наследственных заболеваний базируется на данных клинического (симптомы, необычные признаки, комплекс симптомов), генеалогического и лабораторного обследования больного. Проявления наследственных заболеваний многообразны, затрагивают разные органы и системы органов. Это обусловлено большим числом нозологических форм. С наследственной патологией сталкиваются в практической деятельности врачи всех специальностей — окулисты, невропатологи, психиатры, кардиологи и др. Для диагностики наследственных заболеваний наряду с общепринятыми клиническими методами (биохимическими, гематологическими, иммунологическими, эндокринологическими, электрофизиологическими, рентгенологическими, радиологическими и др.) используют специальные генетические методы. Без них невозможна точная диагностика, особенно пренатальная.

К числу специальных генетических методов относят: синдромологический анализ, цитогенетические, молекулярно-генетические, биохимические и дерматоглифические методы.

10.1. СИНДРОМОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Синдромологический анализ — это анализ фенотипа больного (микроаномалий, пороков развития и других симптомов) с целью выявления стойкого сочетания признаков и установления диагноза. Большинство наследственных синдромов диагностируется на основании характерной клинической картины. Наследственные болезни обусловлены мутациями, которые проявляются комплексом специфических симптомов (синдромами), причем одинаковые мутации у разных больных дают сходный фенотип. Больные с наследственной патологией больше похожи друг на друга, чем на своих биологических родителей. Поэтому синдромологический анализ приобретает первостепенное значение для постановки диагноза наследственной патологии.

При анализе фенотипа больного особое внимание обращают на микроаномалии и пороки развития. Микроаномалии могут встречаться у здоровых людей (от 0 до 6). Для больных с наследственной патологией характерно большее число микроаномалий развития и/или специфическое их сочетание. Синдромологический анализ фенотипа больного — основной метод диагностики моногенных болезней и синдромов, проявляющихся пороками развития, — ахондроплазии, синдрома Апера, синдрома Франческетти и многих других. Этот метод является вспомогательным в диагностике хромосомных болезней. Для хромосомных болезней характерны специфические черепно-лицевые дизморфии и пороки развития, что позволяет отобрать группу больных для цитогенетического исследования. При некоторых хромосомных синдромах фенотип больных настолько специфический, что синдром с большой вероятностью может быть диагностирован только на основании данных клинического обследования (специфический фенотип имеют больные с синдромами Дауна, Шерешевского — Тернера, Клайнфельтера). Однако диагноз хромосомной болезни должен быть обязательно подтвержден цитогенетическими методами. Это связано с наличием генокопий, т. е. генные мутации могут дать фенотип, похожий на хромосомный синдром. Так, генокопией синдрома Шерешевского — Тернера является синдром Нунан (аутосомно-доминантное заболевание). Известны случаи, когда диагноз синдрома Дауна был поставлен больным с гипотиреозом (только на основании особенностей черт лица без учета других специфических признаков).

Синдромологический анализ — важный вспомогательный метод в диагностике наследственных болезней соединительной ткани (синдром Марфана, синдром Элерса — Данло), ряда болезней накопления («грубое лицо» у больных с мукополисахаридозом) и других наследственных нарушений обмена веществ.

Иногда возникает необходимость обследовать не только больного, но и его родственников (выявление специфических микро- и макросимптомов заболевания). При невозможности обследования родственников могут быть использованы

ны семейные фотографии. Анализ фенотипа родственников больного на семейных фотографиях в ряде случаев позволяет выявить наиболее вероятных носителей патологического гена и тем самым уточнить тип наследования.

Для уточнения диагноза наследственной патологии широко используются атласы наследственных синдромов. Наибольшей популярностью в нашей стране пользуется атлас-справочник «Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование» (С. И. Козлова и соавт., 1996). В атласе описано 460 синдромов, из них 148 проиллюстрировано фотографиями.

В конце книги приведен диагностический указатель, помогающий найти нужный синдром по наличию ряда симптомов у больного (например, такой симптом, как асимметрия туловища, лица и конечностей, в этой книге описан при девяти синдромах, макросомия — при двух и т. д.). В случае необходимости можно сравнить фенотип больного с фотографиями в атласе. Поскольку больные с наследственными болезнями больше похожи друг на друга, чем на своих здоровых родственников, то это оказывается полезным в постановке диагноза.

На английском языке изданы следующие атласы:

1. *Jones K. L. Smith's recognizable patterns of human malformation.* — 5th ed. — Philadelphia : WB Saunders, 1997.

Содержит описание наиболее распространенных синдромов с фотографиями больных.

2. *Gorlin R. J., Cohen M. M., Levin L. S. Syndromes of the head and neck.* — 3rd ed. — New York : Oxford University Press, 1990.

Содержит описание пороков и микроаномалий развития головы и шеи при наиболее распространенных и редких наследственных синдромах.

3. *Taybi H., Lachman R. Radiology of syndromes, metabolic disorders and skeletal dysplasias.* — 4th ed. — St. Louis : Mosby, 1996.

Содержит полное описание наследственных заболеваний, при которых наблюдается поражение скелета.

10.2. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЬЮТЕРНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРОГРАММ И БАЗ ДАННЫХ

В настоящее время уже известно несколько тысяч наследственных заболеваний. Врач-генетик не может хранить в своей памяти сведения обо всех известных нозологических формах. Поэтому разработаны специальные компьютерные диагностические программы и информационные базы данных.

1. Диагностические программы. Одной из лучших на английском языке считается программа “Possum” (The London Data Bases), содержащая

описания наследственных заболеваний с портретами больных. В Медико-генетическом научном центре РАМН созданы информационно-поисковые диагностические программы для диагностики наследственных болезней обмена веществ, врожденных пороков развития, хромосомных болезней, редких наследственных синдромов. Описание этих программ можно найти на сайте <http://www.medgen.ru/index.shtml?page=develops/develops.html&menu=mainmenu.html>

Разработана также компьютерная программа для диагностики наследственных синдромов, скелетных и эктодермальных дисплазий в НИИ наследственных и врожденных болезней МОЗ Республики Беларусь (Минск).

Во всех диагностических программах на основании имеющихся у больного специфических микроаномалий, пороков развития, данных параклинического обследования можно выбрать группу синдромов, при которых встречаются такие симптомы, и провести дифференциальную диагностику. Можно обратиться к базе данных и получить описание синдромов и даже фотографии больных. Все программы коммерческие, ими пользуются в медико-генетических центрах.

2. Специальные компьютерные диагностические программы используются для анализа результатов цитогенетических и молекулярно-генетических исследований, пренатальной диагностики (анализ результатов биохимического и ультразвукового скрининга и расчет индивидуального генетического риска).

3. Компьютерные информационные базы данных.

В США создан и ежедневно пополняется компьютерный аналог каталога генов и моногенных болезней В. Мак-Кьюсика “On-line Mendelian Inheritance in Man — OMIM” (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>). Это информационно-поисковая система, содержащая описание всех известных патологических генов и моногенных болезней человека, а также генов, ответственных за развитие мультифакториальных заболеваний. Дополнительную информацию об этой программе можно получить на сайте <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>

Информацию о генетических картах человека можно найти на сайте http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/map_search.cgi?chr=hum_chr.inf&query

10.3. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Эти методы основаны на изучении кариотипа человека. До 1956 г. биологи считали, что человек имеет 48 хромосом. Позднее шведские ученые Тибо и Леван усовершенствовали методику изучения хромосом, что позволило им четко увидеть 46 хромосом в диплоидном наборе человека. Разработанный ими метод кариотипирования используется и сегодня с небольшими модифика-

циями во всех цитогенетических лабораториях.

К основным цитогенетическим методам относятся:

- кариотипирование;
- молекулярно-цитогенетические методы;
- определение полового хроматина.

10.3.1. ПОКАЗАНИЯ К ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Цитогенетическая диагностика проводится в следующих ситуациях:

1. Подозрение на хромосомную болезнь по клинической симптоматике (для подтверждения диагноза).
2. Дети с множественными врожденными пороками развития и их родители.
3. Дети с задержкой психомоторного развития и их родители.
4. Дети с задержкой и аномалиями полового развития.
5. Супружеские пары, у которых наблюдается невынашивание беременности (более двух спонтанных аборт) или другие репродуктивные потери.
6. Супружеские пары с отягощенным анамнезом (мертворождения, наличие ребенка с врожденными пороками развития или хромосомной болезнью, выявление хромосомной патологии у членов семьи).
7. Бесплодные супружеские пары или нарушения репродуктивных функций у женщин или мужчин.
8. Доноры половых клеток, которые обратились в центр искусственного оплодотворения.
9. Больные с лейкозами (для дифференциальной диагностики, оценки эффективности лечения и прогноза течения).
10. Оценка мутагенных воздействий (радиационных или химических).

Показания к пренатальной цитогенетической диагностике

1. Возраст матери до 18 лет и старше 35 лет.
2. Наличие в семье ребенка (плода) с хромосомной патологией или множественными пороками развития.
3. Наличие у родителей хромосомной патологии, хромосомной перестройки.
4. Положительные результаты биохимического скрининга в I или II триместре беременности.
5. Характерные симптомы хромосомной патологии при ультразвуковом обследовании.

10.3.2. МЕТОД КАРИОТИПИРОВАНИЯ

Позволяет изучить кариотип в целом (т. е. число и структуру хромосом). Хромосомы человека изучают на стадиях метафазы, прометафазы и даже профазы митоза.

1. Изучение метафазных хромосом. В этой стадии хромосомы максимально спирализованы и

хорошо видны в световой микроскоп. Препарат метафазных хромосом называется метафазной пластинкой. Для диагностики болезней метафазные хромосомные пластинки изготавливают из лимфоцитов периферической крови. Пригодны также фибробласты кожи, клетки красного костного мозга. Для пренатальной диагностики культивируют клетки амниотической жидкости, ворсинок хориона, плаценты, эмбриональные ткани. Используют также клетки разных тканей абортированных эмбрионов.

Метафазные пластинки из лимфоцитов периферической крови получают следующим образом.

Для кариотипирования используют венозную кровь (1–2 мл). Кровь помещают в специальную питательную среду (Среда 199, «Игла» и др.) с фитогемагглютинином (ФГА) — белок бобовых растений. Он вызывает иммунологическую трансформацию лейкоцитов и их деление путем митоза. Культуру помещают в термостат на 48–72 ч.

За 2–3 ч до конца культивирования добавляют колхицин (или колцемид). Колхицин получают из растения безвременника осеннего (*Colchicum autumnale*). Он разрушает веретено деления и останавливает деление клетки на стадии метафазы.

Следующий этап изготовления препарата — обработка клеток гипотоническим раствором хлорида калия или нитрата натрия. В гипотоническом растворе клетки набухают, межхромосомные связи рвутся, и хромосомы свободно плавают в цитоплазме. Клеточную суспензию фиксируют и наносят на предметное стекло. При высушивании фиксатора клетки и хромосомы прочно прикрепляются к стеклу.

Препарат окрашивают ядерными красителями. Различают методы рутинного и дифференциального окрашивания. При рутинном методе препарат окрашивают азур-эозином по Романовскому — Гимзе. При этом все хромосомы окрашиваются равномерно по всей длине (рис. 10.1). Рутинное окрашивание позволяет подсчитать число хромосом, распределить их по группам и обнаружить грубые хромосомные aberrации. Для некоторых диагностических целей (например для выявления количественных аномалий хромосом) этот метод вполне достаточен. Для получения более детальной картины структуры хромосом и точной диагностики хромосомных aberrаций используются различные способы дифференциального окрашивания.

Впервые методику дифференциального окрашивания хромосом предложил Касперсон (Caspersson) в 1968 г. В настоящее время используют четыре основных метода дифференциального окрашивания: G-, R-, Q-, C-окрашивание.

Чаще используют *G-окрашивание* (от англ. Giemsa stain). Хромосомы перед окрашиванием по Романовскому — Гимзе предварительно обрабатывают протеазами (трипсином), после чего они становятся полосатыми. В них чередуются темные и светлые полосы (см. рис. 1.7). Поперечные полосы, выявляемые при дифференциальном



Рис. 10.1. Нормальный хромосомный набор мужчины, рутинное окрашивание (метафазная пластинка и раскладка хромосом; возможна идентификация хромосом 1, 2, 3, 16 и Y)

окрашивании, называются сегментами. Темные полосы (G-полосы) — это гетерохроматиновые участки, а светлые (R-полосы) — эухроматиновые. Обычно в гаплоидном наборе можно насчитать 200–400 сегментов. Подсчитано, что каждый сегмент содержит около 8 млн п. н. Чередование темных и светлых полос (сегментов) индивидуально в каждой паре хромосом. Разработанная форма представления стилизованного идеального кариотипа с типичным рисунком полос на каждой хромосоме. Схематическое изображение кариотипа с графическим изображением отдельных хромосом набора со всеми их структурными характеристиками называется идиограммой (рис. 10.2).

R-окрашивание (от англ. reverse banding — обратное окрашивание). Препарат перед окрашиванием по Романовскому — Гимзе предваритель-

но нагревают в солевом растворе до 78–90 °С. При этом хромосомы также имеют поперечную исчерченность. Рисунок полос сохраняется, но их цвет меняется на противоположный по сравнению с G-окрашиванием, т. е. темные полосы становятся светлыми и наоборот. Отсюда название метода — reverse banding (обратное окрашивание).

Q-окрашивание (от англ. quinacrine — квинакрин, акрихин, один из флюоресцентных красителей) — исторически первый метод (Caspersson, 1968). При этом методе хромосомы окрашивают флюоресцентными красителями и изучают с помощью люминесцентного микроскопа. В качестве красителей в настоящее время используют акрихин, акрихин-иприт и др. Ярко светящиеся сегменты при Q-окрашивании эквивалентны темно окрашенным полосам при G-окрашивании.

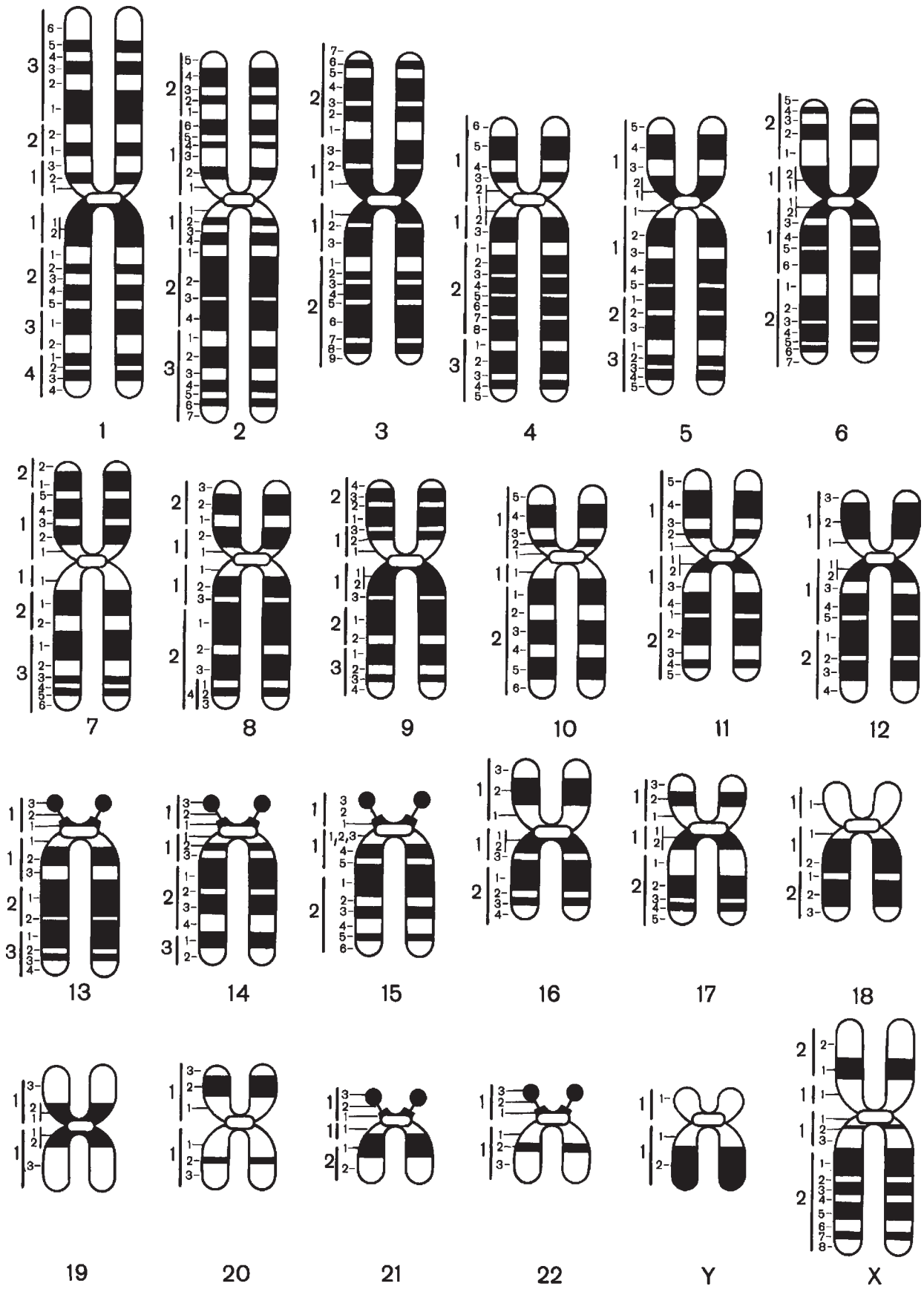


Рис. 10.2. Схематическое изображение дифференциального G-окрашивания хромосом

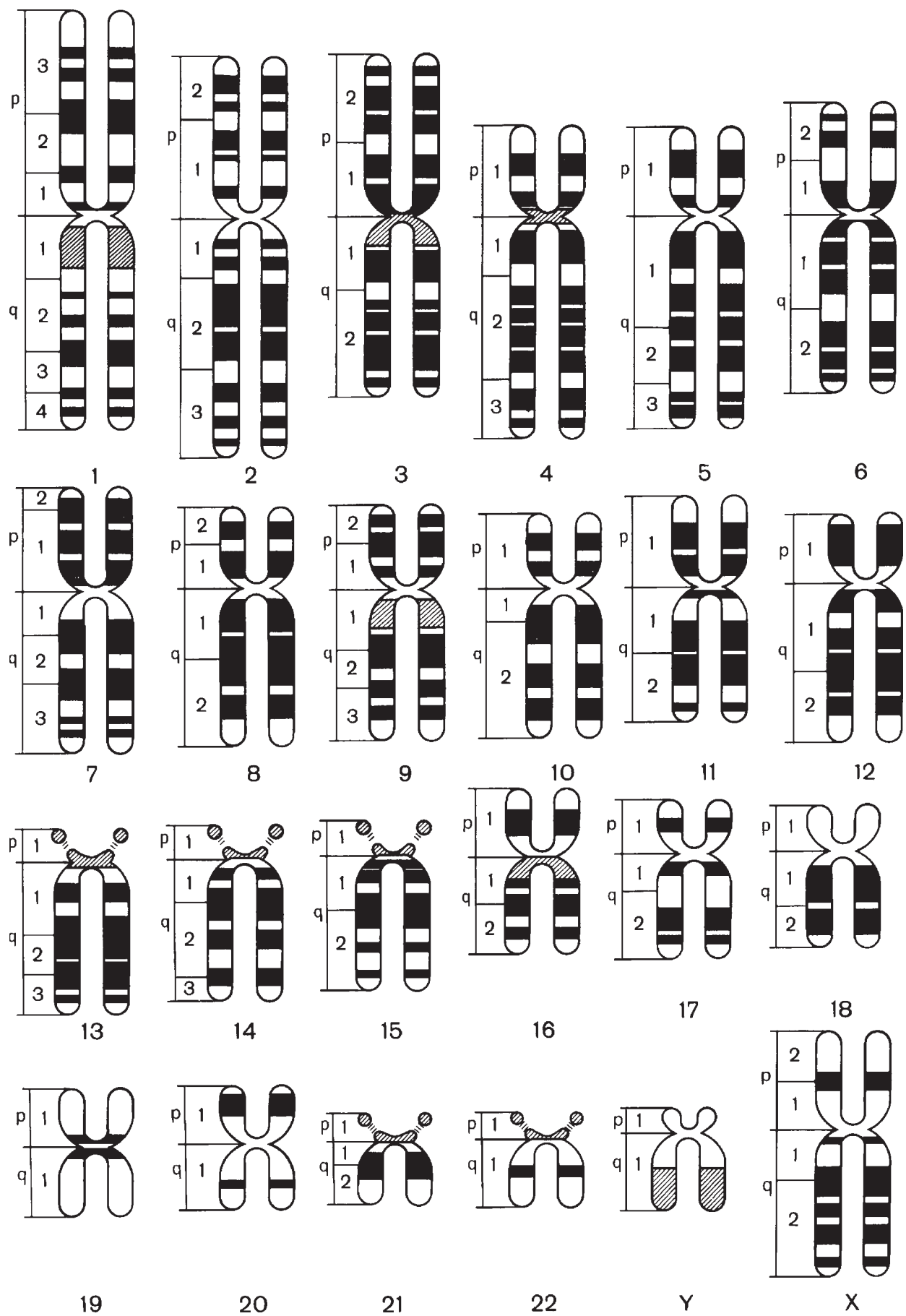


Рис. 10.3. Обобщенное схематическое изображение дифференциального окрашивания хромосом Q-, C-, R-методами

C-окрашивание (от англ. constitutive heterochromatin — конститутивный гетерохроматин). Препараты обрабатывают щелочами, а затем окрашивают по Романовскому — Гимзе. При этом хорошо окрашиваются центромеры всех хромосом, длинное плечо Y-хромосомы и другие участки, богатые гетерохроматином.

Следует подчеркнуть, что названные методы не являются альтернативными. В 1971 г. на Парижской конференции были сопоставлены данные, полученные при различных методах дифференциального окрашивания. Оказалось, что все методы выявляют в принципе одни и те же структуры, но каждый из них специфичен в отношении определенных хромосомных сегментов (рис. 10.3).

2. Изучение прометафазных и профазных хромосом (высокоразрешающее дифференциальное окрашивание). В настоящее время разработаны методики изготовления препаратов прометафазных и профазных хромосом, когда хромосомы еще недостаточно конденсированы. Такие хромосомы длиннее, чем на стадии метафазы. При дифференциальном окрашивании прометафазных хромосом можно рассмотреть от 550 до 850 сегментов на гаплоидный набор. При этом сегменты, наблюдаемые в метафазных хромосомах, могут быть подразделены на субсегменты (рис. 10.4). Этот метод используют для диагностики микроделечий, микродупликаций и сложных хромосомных аберраций.

10.3.3. МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Это методы, сочетающие традиционные цитогенетические методики с молекулярно-генетическими технологиями. Основным является метод флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH-метод).

Методика включает гибридизацию *in situ* (т. е. в препарате, на предметном стекле) окрашенных флюоресцентными красителями ДНК-зондов с метафазными или интерфазными хромосомами.

Зонд — это участок одноцепочечной ДНК, комплементарный определенному участку гена или хромосомы. Зондами могут служить последовательности ДНК, выделенные из генома, или искусственным образом синтезированные, или клонированные с помощью бактериальных плазмид, или другими способами. Для FISH-метода зонды метят биотином или дигоксигенином, к которым затем присоединяются флюоресцентные красители.

Метод включает следующие этапы:

1. Готовят препарат метафазных или прометафазных хромосом.

2. Препарат обрабатывают щелочами. При этом происходит денатурация ДНК, т. е. разрываются водородные связи между двумя цепями ДНК.

3. На стекло каплями наносят ДНК-зонды. Зонд соединяется с комплементарными последовательностями ДНК хромосом, происходит так называемая гибридизация. Гибридизация — это

соединение по принципу комплементарности нуклеиновых кислот, выделенных из разных источников (в данном случае происходит гибридизация ДНК пациента с ДНК зонда).

4. Препарат отмывают от избытка зонда. Гибридизированные зонды остаются фиксированными на хромосомах. Препарат обрабатывают флюоресцентными красителями, которые присоединяются к биотину или дигоксигенину, соединенным с зондами. В качестве красителей могут быть использованы родамин (дает красное свечение) или флюоресцеин изотиоцианат (зеленое свечение).

5. Препарат изучают под люминесцентным микроскопом. Участки хромосом, где произошла гибридизация и где находятся зонды, дают специфическое свечение.

В настоящее время FISH-метод используют также для изучения хромосом в неделящихся клетках на стадии интерфазы (рис. 10.5).

В клинической генетике метод используют для быстрой диагностики хромосомных болезней, связанных с изменением числа хромосом в интерфазных ядрах, а также для диагностики микроделечий, микродупликаций и сложных хромосомных перестроек, которые с помощью обычных цитогенетических методик выявляются редко.

Разработаны различные типы зондов:

а) зонды к определенному локусу хромосомы (гену). Используют для диагностики микроделечий или микродупликаций. Например, зонды к определенному участку длинного плеча 15-й хромосомы используют для диагностики синдромов Ангельмана и Прадера — Вилли.

Такие зонды используют также для картирования хромосом. При этом зонды могут быть приготовлены на основе мРНК, выделенных из тканей;

б) зонды к теломерам. Синтезирован полный набор зондов к теломерам всех 24 хромосом человека (22 аутосомы плюс X- и Y-хромосомы). Использование этих зондов позволило выявить небольшие субтеломерные делеции и транслокации у части детей с необъяснимой ранее умственной отсталостью;

в) набор зондов к различным локусам одной и той же хромосомы. Если их используют одновременно, то можно «окрасить» хромосому целиком. Этот метод позволяет диагностировать транслокации небольших участков хромосом, выявить природу кольцевидных или маркерных хромосом;

г) зонды к центромерам определенных хромосом. Так, синтезированы зонды к центромерам 13, 18, 21-й, X- и Y-хромосом. Их используют для быстрой пренатальной диагностики наиболее распространенных хромосомных синдромов в интерфазных клетках ворсинок хориона или амниотической жидкости. Готовится препарат клеток амниотической жидкости или ворсинок хориона на предметном стекле. Препарат денатурируют щелочами и затем обрабатывают зондами к центромерам определенной хромосомы (например, к 21-й). В норме соматические клетки имеют две хромосомы 21. В ядре под люминесцентным

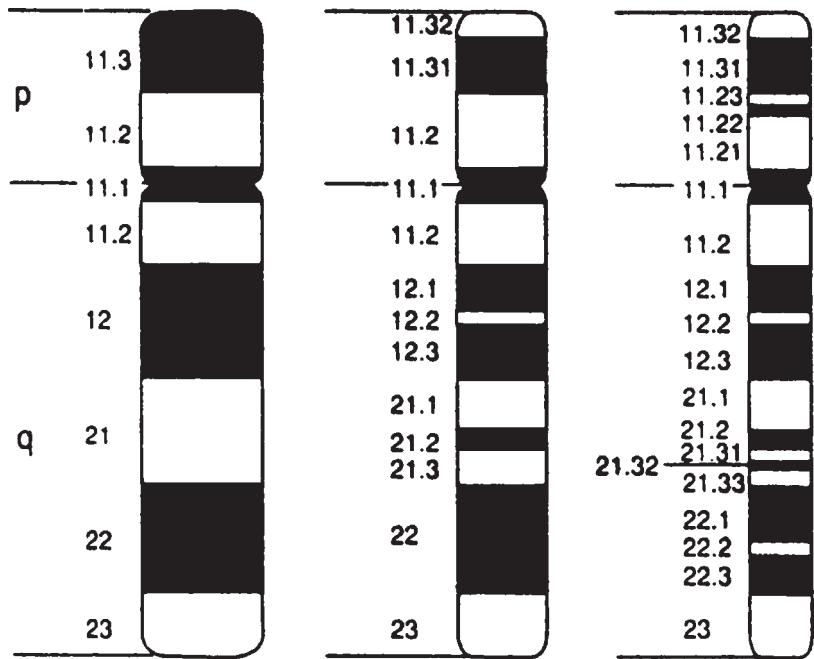


Рис. 10.4. Дифференциальное окрашивание хромосомы 18 разной степени конденсации (справа метафазная хромосома с уровнем разделения 400 сегментов на гаплоидный набор, посередине и слева — прометафазные хромосомы с уровнем разделения 550 сегментов и 850 сегментов на гаплоидный набор соответственно)

микроскопом будут видны две флюоресцирующие соответствующим цветом точки. Если у плода синдром Дауна, то в ядре будут видны 3 точки (см. рис. 10.5). Метод прост и требует мало времени (несколько часов).

Модификации FISH-метода

Метод обратного мечения (reverse painting). В ряде случаев в клетках могут обнаруживаться добавочные фрагменты некоторых хромосом в виде кольцевидной или маркерной хромосомы. Чтобы установить ее происхождение, хромосому выделяют. Затем ДНК этой хромосомы амплифицируют с помощью метода полимеразной цепной реакции. Для амплификации используют нуклеотиды с радиоактивным изотопом ^{32}P . Полученные ДНК с радиоактивной меткой гибридизируют с хромосомами нормальной метафазной пластинки. Происхождение добавочного сегмента устанавливают по хромосоме, с которой гибридизировалась меченая ДНК.

Метод сравнительной геномной гибридизации (CGH — comparative genomic hybridization). Используется в онкогенетике для обнаружения в опухоли участков хромосом, которые амплифицировались (что свидетельствует об активации онкогенов) или подверглись делеции (что свидетельствует о потере соответствующего гена-супрессора). Суть метода в том, что выделяют ДНК из опухоли («тестируемая ДНК»), амплифицируют с помощью ПЦР и метят флюоресцентным красителем, а ДНК, выделенную из нормальной ткани, метят другим красителем. Затем готовят по стандартной методике метафазную или прометафазную пластинку (для FISH-метода). Смесь тестируемой и нормальной ДНК гибридизируют с хромосомами. Участки опухолевой ДНК, в которых произошла делеция (потеря генов) или амплификация (увеличение числа генов), определяют по изменению интенсивности свечения.

Спектроскопический анализ хромосом (многоцветное спектральное кариотипирование — multicolour spectral karyotyping). В FISH-методе используются наборы зондов к разным локусам хромосом. Зонды метят разными флюоресцентными красителями. Кариотип обрабатывают набором таких зондов. Каждая пара хромосом имеет специфические спектральные характеристики. После компьютерной обработки спектра каждая пара хромосом приобретает специфическую окраску. Поскольку каждая пара имеет специфический цвет, в таком кариотипе легко распознаются самые сложные хромосомные aberrации. Метод в основном используется в онкогенетике, поскольку он позволяет точно описать множественные структурные перестройки хромосом, происходящие в опухолевых клетках. Широкое использование метода в клинической генетике ограничивается его дороговизной.

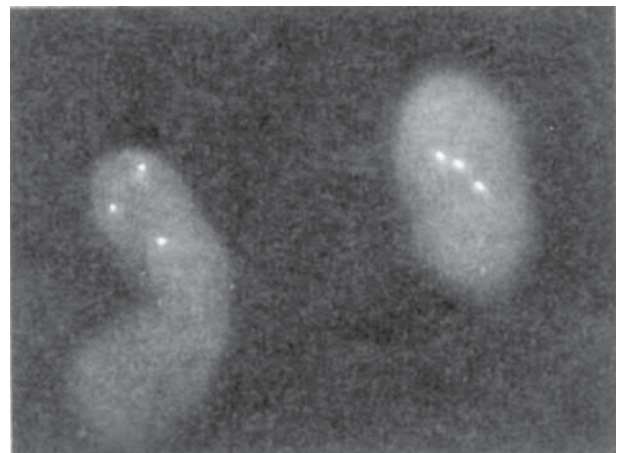
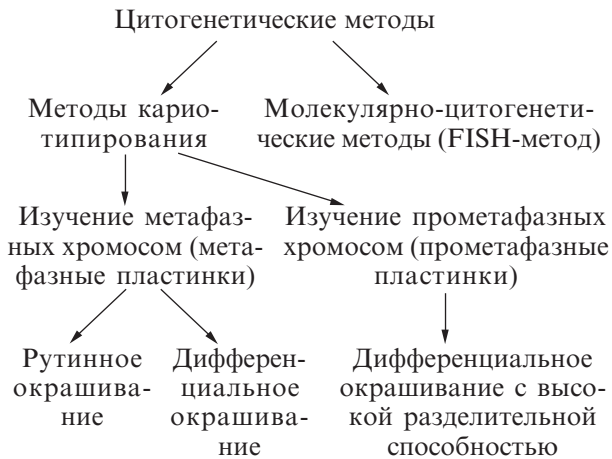


Рис. 10.5. FISH-метод (интерфазные клетки больного с синдромом Дауна, обработанные зондами к 21-й хромосоме; видны три зоны флюоресценции)

10.3.4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Современная классификация основных цитогенетических методов может быть представлена следующим образом.

В табл. 10.1 приведены данные об эффективности разных цитогенетических методов для диагностики хромосомной патологии.



10.3.5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛОВОГО ХРОМАТИНА

Это экспресс-метод, который позволяет определить количество половых хромосом, однако требует дальнейшего кариотипирования для подтверждения диагноза. Разработаны методы определения X-полового хроматина (тельца Барра) и Y-полового хромосома.

X-половой хроматин. Тельца Барра — это спирализованная X-хромосома. Одна из X-хромосом у плодов женского пола инактивируется и спирализуется на 16–19-е сутки эмбрионального развития, а вторая остается активной. Спирализованная X-хромосома видна в ядрах соматических клеток в виде темного, хорошо окрашивающегося комочка (рис. 10.6).

Тельца Барра можно обнаружить в эпителиальных клетках со слизистой щеки (в буккальном соскобе). Методика определения полового хроматина в буккальном соскобе следующая. После предварительного полоскания ротовой полости стоматологическим шпателем берут соскоб эпителия внутренней поверхности щеки у коренных зубов. Соскоб наносится равномерным слоем на предметное стекло, окрашивается в течение 2 мин ацетоарсеином, затем покрывается покровным стеклом. Излишки краски удаляют с помощью фильтровальной бумаги. Подсчет телец полового хроматина проводят под иммерсией в круглых или овальных ядрах с нарушенной ядерной мембраной. В эпителиальных клетках комочки полового хроматина располагаются под ядерной мембраной. У женщин в норме половой хроматин обнаруживают более чем в 20 % клеток. У мужчин половой хроматин в норме отсутствует.

Половой хроматин можно определять также в мазках крови, окрашенных по Романовскому — Гимзе. В нейтрофильных лейкоцитах тельца Барра имеют вид барабанных палочек. В норме у женщин барабанные палочки обнаруживаются в 1–2 % лейкоцитов, а у мужчин отсутствуют.

Метод используют:

— для экспресс-диагностики хромосомных болезней, связанных с изменением числа X-хромосом. Количество X-хромосом на единицу больше количества комочков полового хроматина и определяется по формуле:

$$N = n + 1,$$

где N — количество X-хромосом; n — количество комочков полового хроматина;

— как экспресс-метод диагностики пола при гермафродитизме;

Таблица 10.1. Эффективность разных цитогенетических методов в диагностике хромосомной патологии (Т. Б. Зерова-Любимова, Н. Г. Горovenko, 2003)

Основные цитогенетические методы	Доля хромосомной патологии, которую можно выявить с использованием данной методики, %
Кариотипирование с рутинным окрашиванием	30
Методы дифференциального окрашивания метафазных хромосом	60
Методы исследования прометафазных хромосом (дифференциальное окрашивание с высокой разделительной способностью)	75
Молекулярно-цитогенетические методы (FISH-метод)	До 95–99

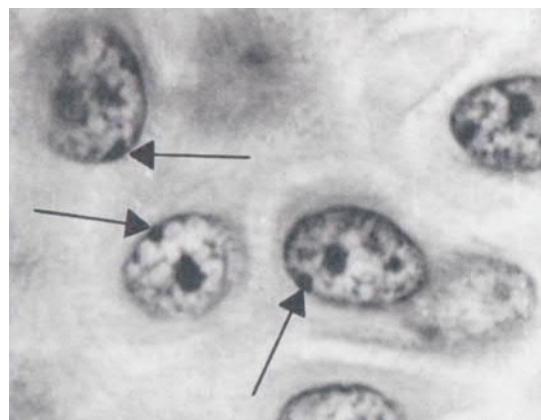


Рис. 10.6. Половой хроматин в клетках эпителия слизистой оболочки щеки (комочки полового хроматина отмечены стрелками)

— в судебной медицине для определения половой принадлежности фрагментов трупа человека (тельца Барра хорошо сохраняются в хрящевой ткани).

Y-половой хроматин. Y-хроматин — это интенсивно флуоресцирующий участок длинного плеча Y-хромосомы в интерфазных ядрах. Его можно определить в буккальном соскобе, лейкоцитах периферической крови по следующей методике. Препарат окрашивают флуоресцентным красителем акрихин-ипритом. Под люминесцентным микроскопом Y-хроматин выявляется в ядре клетки как яркое пятно диаметром 0,3–1,0 мкм. У мужчин в норме один комочек Y-хроматина. Метод используется для экспресс-диагностики синдрома полисомии Y.

10.4. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ (МЕТОДЫ ДНК-ДИАГНОСТИКИ)

Молекулярно-генетические методы (методы ДНК-диагностики) — это большая и разнообразная группа методов, предназначенная для выявления вариаций в структуре исследуемого участка ДНК.

10.4.1. ПОКАЗАНИЯ К ДНК-ДИАГНОСТИКЕ

1. Подтверждение клинического диагноза моногенного заболевания и уточнение типа мутации. Возможности диагностики связаны с осуществлением программы «Геном человека» и расшифровкой генома человека. Перечень моногенных болезней, диагностируемых молекулярными методами и доступных пренатальной диагностике, постоянно расширяется. К ним относятся: муковисцидоз, мышечная дистрофия Дюшенна — Беккера, гемофилия (А и В), фенилкетонурия, болезнь Хантера (мукополисахаридоз), адреногенитальный синдром, хорей Гентингтона, синдром fragile X-хромосомы и др. В настоящее время возможна диагностика (в лабораториях всех стран мира) более 1000 моногенных заболеваний.

2. Пресимптоматическая диагностика — диагностика заболевания на стадии, когда клинические признаки заболевания с поздним дебютом отсутствуют.

3. Пренатальная диагностика моногенных болезней.

4. Преимплантационная диагностика.

5. Выявление генетической предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям.

6. Идентификации личности (геномная дактилоскопия) и установление родства в судебной медицине.

7. Выявление генетической предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям.

8. Диагностика онкологических заболеваний.

9. В клинической фармакогенетике для определения типа метаболизма лекарственных препаратов и индивидуального подбора лекарственных препаратов.

10. Диагностика инфекционных заболеваний (выявление ДНК или РНК возбудителя). Сегодня созданы и широко используются в практической диагностике тест-системы для идентификации:

— ВИЧ-инфекции (признан эталонным методом), гепатитов В, С, D, Е и т. д., в том числе количественная диагностика;

— заболеваний, передающихся половым путем: хламидиоза, уреаплазмоза, микоплазмоза, трихомоноза, гарднереллеза, гонореи;

— TORCH-инфекций: токсоплазмоза, краснухи, герпеса, цитомегаловируса;

— туберкулеза и других бронхолегочных заболеваний, а также ряда других.

Практически при помощи этого метода может быть выявлен любой микроорганизм или вирус в любой среде.

11. Для определения устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотикам. Формирование устойчивости связано с мутациями определенных генов, которые можно идентифицировать.

12. В перспективе — для создания генетического паспорта любого человека. Речь идет о том, что с помощью автоматизированной системы можно проанализировать весь спектр мутаций, ответственных как за моногенные, так и мультифакториальные заболевания, определить предрасположенность к онкологическим заболеваниям.

10.4.2. ИСХОДНЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ДНК-ДИАГНОСТИКИ

Для молекулярно-генетической диагностики используют любые ядродержащие клетки.

Для диагностики наследственных заболеваний чаще берут кровь (лейкоциты), реже — смывы из полости рта, волосные фолликулы.

Для пренатальной диагностики проводят хориоцентез (получение ворсинчатой оболочки — хориона), плацентоцентез (получение ткани плаценты), амниоцентез (получение амниотической жидкости и выделение из нее клеток), кордоцентез (получение пуповинной крови).

Для доимплантационной диагностики — blastomer или полярное тельце.

Для идентификации личности в судебной медицине используют любые ткани (пятна крови, кожа, сперма и др.), для установления родства с помощью методов геномной дактилоскопии — кровь.

Для диагностики инфекционных заболеваний — соскобы из влагалища, уретры, бронхолегочные смывы, сыворотку крови, культуры возбудителей.

Для диагностики онкологических заболеваний — красный костный мозг (при лейкозах) и др.

Для диагностики митохондриальных болезней основным источником ДНК является биоптат мышц.

10.4.3. ЭТАПЫ ДНК-ДИАГНОСТИКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ

В настоящее время один из основных этапов ДНК-диагностики — полимеразная цепная реакция (ПЦР). Метод был разработан в 1983 г. К. Мюллисом (США). За разработку этого метода в 1993 г. ему была присуждена Нобелевская премия в области биологии и медицины.

Метод основан на амплификации (т. е. многократной редупликации) *in vitro* строго определенного участка ДНК длиной от нескольких десятков до тысячи и более пар нуклеотидов. Это позволяет в течение 3–5 ч получить большое число копий нужной последовательности ДНК. Идентификация такого значительного числа копий ДНК в дальнейшем не представляет большой сложности. В качестве матрицы пригодна любая ДНК, выделенная из разных источников. Преимуществами ПЦР являются:

- амплификация желаемого участка ДНК, даже если анализируемый препарат недостаточно очищен или представляет собой сложную смесь молекул. Именно такими препаратами являются образцы крови, мочи, экссудатов, мокроты и других сред организма, а также бактериальные культуры;

- амплификация ДНК, присутствующей в образце в ничтожно малых количествах. По сути, в качестве стартового материала для ПЦР достаточно взять не только одну клетку, но и одну молекулу. Это важно при исследовании проб воздуха, воды и т. д. на наличие патогенных возбудителей заболеваний, фрагментов тканей человека для судебно-медицинских исследований;

- возможность длительного сохранения материала для исследования в связи со стойкостью молекул ДНК.

Выделяют следующие этапы ДНК-диагностики с использованием ПЦР.

1. Выделение ДНК. Для проведения амплификации не требуется большое количество матричной ДНК, пригодны даже небольшие фрагменты слабо очищенной ДНК, а в принципе может быть достаточно даже одной молекулы. Как правило, ДНК из биологического материала выделяют методами лизиса клеток с последующей очисткой от белковых компонентов. Для повышения чувствительности реакции ДНК можно сорбировать на ионообменных смолах.

2. Полимеразная цепная реакция, которая позволяет избирательно амплифицировать (многократно редуплицировать) интересующий исследователя участок ДНК в миллионы раз.

Необходимое условие для проведения ПЦР — знание нуклеотидной последовательности амплифицируемой области ДНК, поскольку специфический выбор этого участка осуществляется путем гибридизации матричной ДНК с двумя искусственно синтезированными праймерами. Праймеры — олигонуклеотидные последовательности ДНК длиной от 15 до 30 п. н., комплементарные 3'-концам амплифицируемого участка на смысловой и антисмысловой нитях ДНК соответственно. Таким образом, расстояние между праймерами определяет длину синтезируемых фрагментов ДНК.

По сути, метод ПЦР имитирует естественный процесс редупликации ДНК в клетках. В состав реакционного раствора вводят ДНК обследуемого человека, четыре вида нуклеотидов ДНК (dNTP — дезоксирибонуклеотид-трифосфаты), а также термостабильную ДНК-полимеразу (Taq-полимеразу), которая сохраняет свою активность при высокой температуре. Этот фермент был выделен из бактерий, живущих в горячих источниках (*Thermus aquaticus*). Оптимум работы фермента при температуре +72 °С.

Реакция осуществляется в специальной буферной смеси с определенными концентрациями ионов калия, хлора, магния и точным значением pH. Полимеразная цепная реакция проходит циклически. Каждый цикл имеет три фазы (рис. 10.7):

1) **денатурация** (плавление) — смесь нагревают до 90–95 °С. При этом происходит разрыв водородных связей, соединяющих две цепи ДНК, и ДНК переходит в однонитевую форму;

2) **отжиг** с праймером и удлинение цепи с помощью ДНК-полимеразы Taq;

3) **следующие циклы** — процесс повторяется.

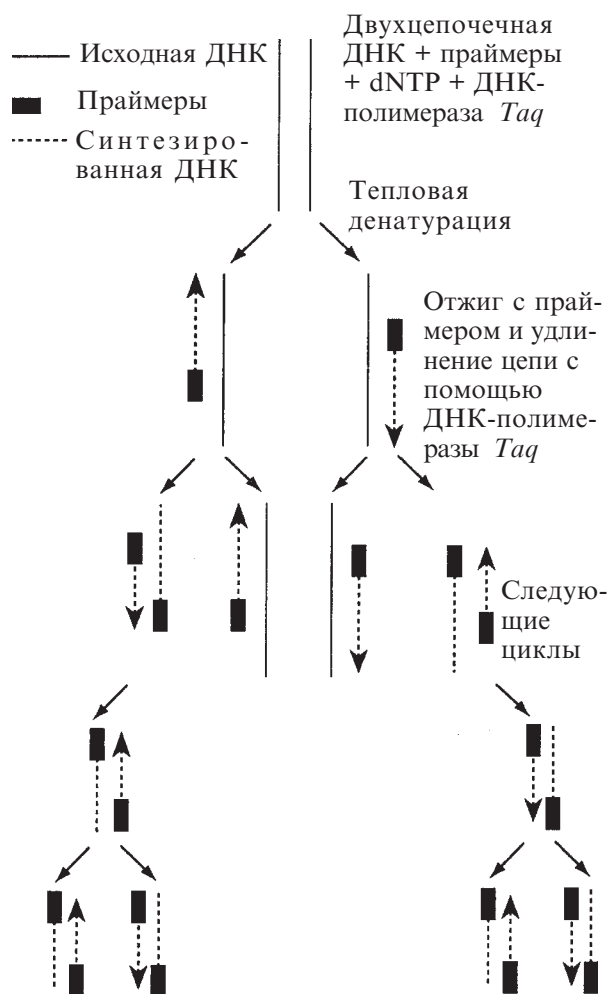


Рис. 10.7. Полимеразная цепная реакция (увеличение количества копий ДНК в геометрической прогрессии)

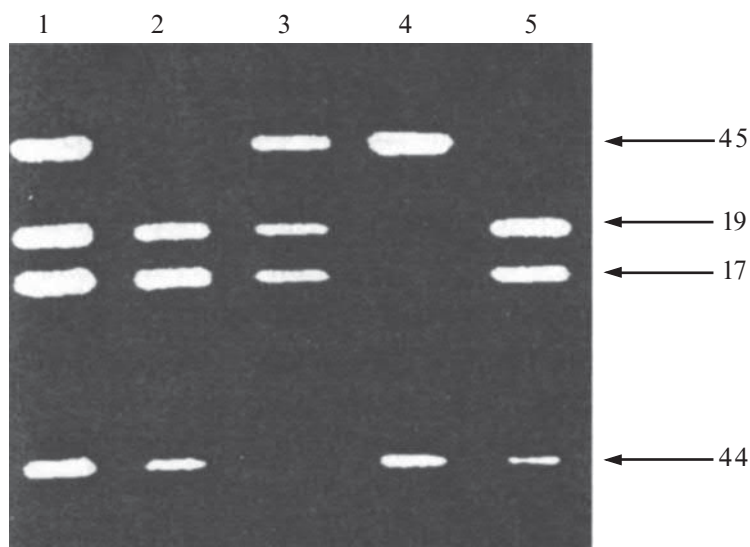


Рис. 10.8. Прямая ДНК-диагностика мышечной дистрофии Дюшенна с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции. У каждого из обследуемых лиц одновременно амплифицировано 4 экзона гена дистрофина. Экзоны 17, 19, 44 и 45 отмечены стрелками. Дорожка 1 — контроль, видны все четыре экзона. Дорожки 2–5 — больные мышечной дистрофией Дюшенна с разными делециями гена дистрофина (дорожки 2 и 5 — делеция экзона 45, дорожка 3 — делеция экзона 44, дорожка 4 — делеция экзонов 17 и 19)

2) *гибридизация* (отжиг) — смесь охлаждают до 45–60 °С, праймеры соединяются с комплементарными участками ДНК;

3) *синтез* — смесь вновь нагревают до 72 °С, начинает работать термостабильная ДНК-полимераза, синтезируется дочерняя цепь ДНК. ДНК-полимераза достраивает нить нуклеотидов комплементарно матричной ДНК, причем синтез ДНК идет от места гибридизации праймера в направлении 3'→5'. При этом праймер включается в состав вновь синтезируемого участка нуклеиновой кислоты. В последующих циклах вновь синтезированные молекулы ДНК становятся, в свою очередь, матрицей для аналогичного синтеза новых копий. Поскольку синтез каждой из двух антипараллельных цепей ДНК начинается от места гибридизации праймера, это место и становится границей синтезируемого участка.

Если представить себе, что в реакционной смеси находилась одна молекула ДНК с участком, который необходимо редуцировать, то после первого цикла получают 2 молекулы, после второго цикла — 4 и т. д. Таким образом, количество копий ДНК увеличивается в геометрической прогрессии (см. рис. 10.7).

Число указанных циклов в ПЦР составляет обычно от 25 до 30. В итоге количество копий ДНК увеличивается в миллионы раз.

Смесь ставят в специальный прибор — термоциклер (амплификатор). В нем автоматически происходит смена температур, необходимых для реакции.

Преимущества ПЦР:

- значительные (в 2–10 раз) сокращения затрат труда и времени;
- высокая точность, принципиальная невозможность получения ложноположительных результатов;
- возможность проведения исследования на крайне малом (несколько микролитров) объеме материала;
- простота подготовки материала к исследованию; может использоваться практически любая ткань или жидкость организма.

Проведение ПЦР-диагностики требует строгого соблюдения всех санитарно-гигиенических норм для избежания загрязнения образцов инодродной ДНК, специально оборудованных лабораторий и обученного персонала.

3. *Анализ полученных результатов.* Дальнейший анализ амплифицированных фрагментов ДНК предполагает исследование конкретных особенностей амплифицированного фрагмента. Фрагменты с нормальной и мутантной последовательностями могут отличаться по электрофоретической подвижности, поэтому часто проводится *электрофорез амплифицированных фрагментов в геле* (см. п. 10.4.5.2). Одновременно проводят электрофорез контрольных фрагментов ДНК. В гель добавляют бромистый этидий (флуоресцентный краситель, окрашивающий ДНК). Фрагменты ДНК перемещаются на определенное расстояние. Участки геля, в которых находятся фрагменты ДНК, будут давать оранжевое свечение при ультрафиолетовом освещении. Совпадение полос контрольного и опытного фрагментов позволит диагностировать наличие искомого гена. Гель можно сфотографировать или его изображение перенести на экран компьютера (рис. 10.8).

Для идентификации амплифицированных фрагментов могут быть также использованы *метод секвенирования ДНК* (см. п. 10.4.5.4) и *метод аллель-специфических олигонуклеотидов*. Он основан на гибридизации амплифицированных фрагментов ДНК с мечеными олигонуклеотидами, комплементарными нормальной или мутантной последовательности ДНК. Примером такого подхода является применение ДНК-чипов.

10.4.4. МОДИФИКАЦИИ ПЦР

Существует довольно много модификаций метода ПЦР, разработанных для быстрого сканирования генома и поиска известных генных мутаций.

Мультиплексная (мультипраймерная) ПЦР основана на одновременной амплификации в одной реакции нескольких экзонов исследуемо-

го гена или нескольких фрагментов разных генов, что позволяет проводить экспресс-скрининг наиболее частых мутаций в гене или выявлять одновременно мутации в разных генах.

Аллель-специфическая амплификация основана на использовании различных праймеров, один из которых комплементарен нормальной, а другой — мутантной последовательности ДНК. В результате такой реакции в растворе синтезируются две разновидности ПЦР-продуктов — нормальные и мутантные, различающиеся по своей длине.

Метод сайт-направленной модификации амплифицированной ДНК основан на использовании в ПЦР специфического mismatch-праймера, отличающегося от матричной последовательности на 1 нуклеотид. В результате включения такого праймера в состав мутантного ПЦР-продукта в нем образуется искусственно созданный сайт рестрикции для одной из рестриктаз, что позволяет провести ДНК-диагностику с помощью рестрикционного анализа.

Существуют специальные способы проведения ПЦР, позволяющие изучать не только ДНК, но и РНК. Это важно, например, при исследовании РНК-содержащих вирусов (ретровирусы, в том числе ВИЧ, вирус гепатита С, гриппа А и др.), а также при анализе экспрессии различных генов в организме. Подобные методики обычно включают в себя два этапа: первый — обратная транскрипция, второй — ПЦР на матрице полученной ДНК.

ПЦР в реальном времени (Real-time PCR). Одним из быстро развивающихся перспективных направлений ДНК-технологий является ПЦР в реальном времени. Этот метод не требует электрофореза продуктов амплификации в агарозном или полиакриламидном геле. Регистрация наличия или отсутствия продуктов амплификации может производиться двумя путями: регистрацией флюоресценции продуктов амплификации либо по характеру температурных кривых этапа отжига, которые зависят от наличия или отсутствия искомой ДНК-мишени.

Применение ПЦР в реальном времени позволяет значительно сэкономить время и воспользоваться преимуществами «закрытой системы», поскольку не требуется открывать пробирки с реакционной смесью. Таким образом, предотвращается возможность контаминации оборудования и материалов продуктами амплификации и возникновения ложноположительных результатов. Метод Real-time PCR особенно перспективен при диагностике вирусных и бактериальных инфекций.

10.4.5. ДРУГИЕ МЕТОДЫ ДНК-ДИАГНОСТИКИ

10.4.5.1. Использование рестрикционных эндонуклеаз

В различных методах молекулярной диагностики часто используются ферменты — рестрикционные эндонуклеазы (рестриктазы). Впервые они были открыты у бактерий. Эти ферменты *in vivo* участвуют в репарации ДНК, уничтожении чужеродных ДНК. Рестриктазы узнают специфические последовательности из 4–6, реже 8–12 нуклеотидов в двухцепочечной ДНК и разрезают ее на фрагменты в местах локализации этих последовательностей, называемых сайтами рестрикции. Количество образующихся рестрикционных фрагментов ДНК и их длина определяются частотой сайтов рестрикции и их расположением в ДНК. Чем чаще расположены сайты рестрикции, тем короче фрагменты ДНК после рестрикции и тем большее число фрагментов образуется.

В настоящее время известно более 500 различных типов рестриктаз бактериального происхождения. Они называются по виду микроорганизма, из которого выделены. Каждый из этих ферментов узнает свою специфическую последовательность нуклеотидов. Каждая рестриктаза разрезает ДНК в строго определенных местах, где находятся специфические сайты рестрикции (табл. 10.2).

Длина полученных фрагментов может быть изучена путем электрофореза в агарозном или полиакриламидном геле.

Точечные мутации могут изменять последовательность нуклеотидов в сайте рестрикции для определенной рестриктазы. Такая рестриктаза не сможет расщепить мутантный фрагмент ДНК (рис. 10.9). В некоторых случаях, наоборот, мутация приводит к появлению нового сайта рестрикции для определенной рестриктазы, отсутствующего в норме. В обеих описанных ситуациях мутантная и нормальная ДНК дадут различные по длине фрагменты рестрикции, что можно легко обнаружить при электрофорезе (рис. 10.10).

10.4.5.2. Электрофорез фрагментов ДНК

Практически любая методика ДНК-диагностики включает электрофорез фрагментов ДНК в агарозном или полиакриламидном геле. Молекулы ДНК имеют отрицательный заряд и при электрофорезе движутся по направлению к положи-

Таблица 10.2. Примеры рестрикционных эндонуклеаз и соответствующих сайтов рестрикции

Рестриктаза	Микроорганизм, из которого впервые выделен фермент	Сайт рестрикции 5'-3'
BamHI	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> H	G-GATCC
EcoRI	<i>Escherichia coli</i> RY 13	G-AATTC
HaeIII	<i>Haemophilus aegyptius</i>	GC-CC
HindIII	<i>Haemophilus influenzae</i> Rd	A-AGCTT

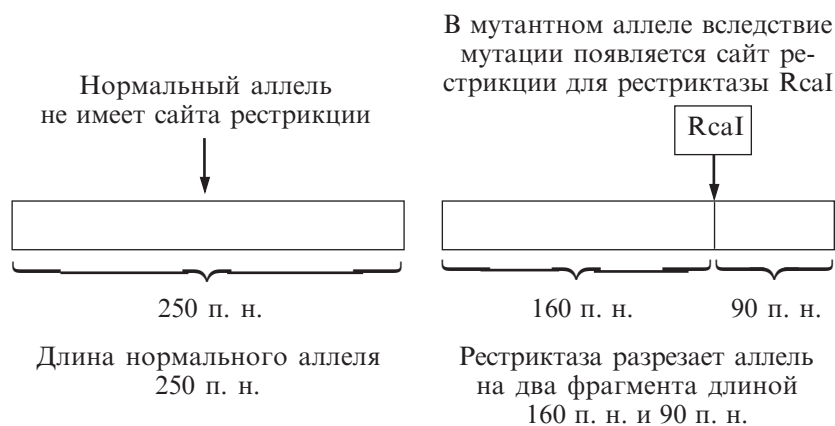


Рис. 10.9. Появление сайта рестрикции вследствие мутации в экзоне гена дисферлина при миопатии Миоши (аутосомно-рецессивное заболевание)

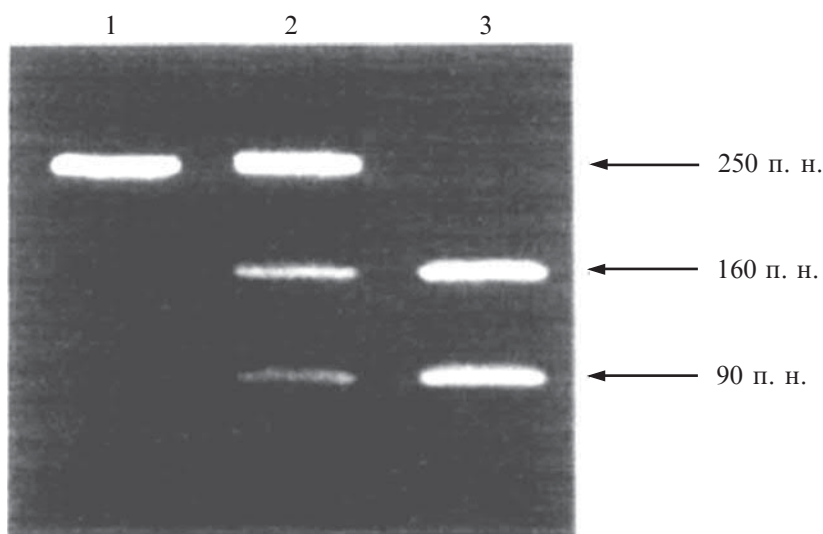


Рис. 10.10. Прямая ДНК-диагностика миопатии Миоши с использованием рестриктазы RcaI (проведен электрофорез продуктов ПЦР, обработанных рестриктазой RcaI. Дорожка 1 — гомозигота по нормальному аллелю длиной 250 п. н.; дорожка 2 — гетерозиготный носитель мутации, имеет нормальный аллель 250 п. н. и мутантный аллель, разрезанный на фрагменты 160 п. н. и 90 п. н.; дорожка 3 — гомозигота по мутантному аллелю)

тельно заряженному электроду. Чем короче фрагмент, тем большее расстояние он проходит при электрофорезе. Расстояние может зависеть также от конформации фрагментов ДНК (см. рис. 10.10).

Чтобы увидеть ДНК в геле, в него добавляют специальные красители (например бромистый этидий). Гель исследуют в проходящем ультрафиолетовом свете. Места локализации ДНК имеют характерное оранжевое свечение. Гель фотографируют или его изображение сканируют и переносят на экран компьютера для последующего анализа.

Определение полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) (RFLP — restriction fragments length polymorphism) — один из распространенных методов ДНК-диагностики. Принцип метода: выделенная ДНК обрабатывается ферментами, которые «разрезают» ее на фрагменты в строго определенных участках (сайтах рестрикции). Патологические мутации могут изменять сайты рестрикции, что приводит к изменению длин полученных фрагментов. При электрофорезе контрольной нормальной ДНК и исследуемой ДНК полосы находятся на разном уровне (см. рис. 10.10).

10.4.5.3. Блот-гибридизация по Саузерну

Метод был предложен в 1975 г. английским исследователем Саузерном. При обработке тотальной геномной ДНК человека рестриктазами образуется очень большое количество фрагментов различной длины. При электрофорезе не удастся идентифицировать отдельные фрагменты ДНК. После электрофореза геномной ДНК, обработанной рестриктазами, получается равномерное окрашивание по всей длине геля — так называемый шмер. Идентификация нужных фрагментов ДНК в таком геле возможна только путем гибридизации с мечеными ДНК-зондами. Это достигается при помощи метода блот-гибридизации по Саузерну (саузерн-блоттинг).

Методика включает такие этапы:

1) *выделение и очистка ДНК*. Необходима хорошая очистка ДНК. Для выделения ДНК полученный биологический материал обрабатывают протеолитическими ферментами, чтобы удалить все белки. ДНК адсорбируют на пористых носителях или экстрагируют органическими растворителями, после чего следует многократное очищение. При этом получают всю ДНК клеток (геномную ДНК);

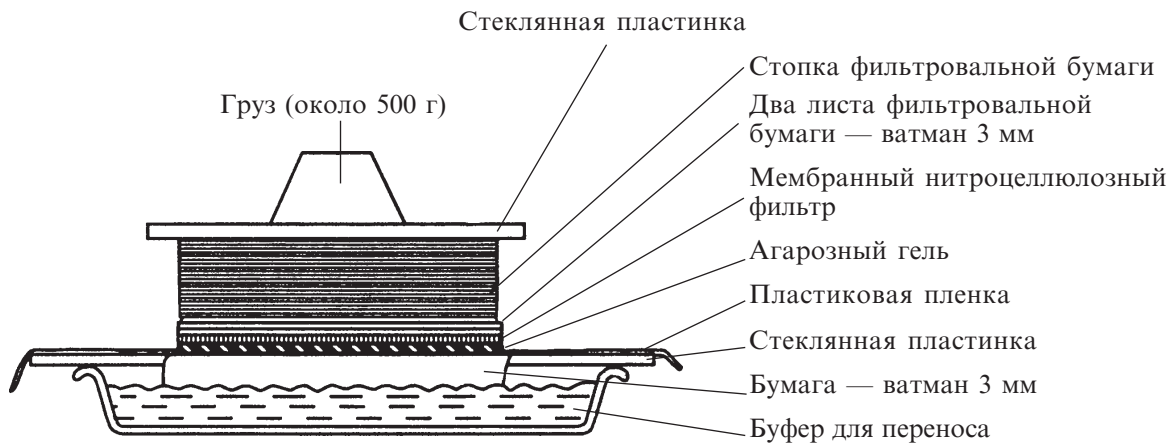


Рис. 10.11. Перенос ДНК с агарозного геля на мембранный фильтр по методу Саузерна

2) *обработка ДНК рестриктазами*. Геномную ДНК обрабатывают одной из рестрикционных эндонуклеаз. После этого проводят электрофорез рестрикционных фрагментов ДНК в агарозном геле. Но идентификация фрагментов непосредственно в геле в данном случае затруднена, так как в геле получают сплошную последовательность фрагментов разной длины;

3) *блоттинг*. Следующий этап метода — перенос фрагментов с геля на нитроцеллюлозный или нейлоновый фильтр (рис. 10.11). Предварительно гель обрабатывают щелочами, что приводит к денатурации ДНК (разрываются водородные связи между комплементарными нуклеотидами в двух цепях ДНК). Затем гель помещают в буферный раствор, сверху на гель кладут нитроцеллюлозный фильтр, а поверх геля помещают пачку фильтровальной бумаги. Бумага впитывает солевой раствор. Он подымается вверх и вымывает денатурированные фрагменты ДНК на фильтр. Фильтр имеет такую величину пор, которая не пропускает ДНК. На фильтре получают точную копию расположения рестрикционных фрагментов в геле;

4) *гибридизация с ДНК-зондами*. Фиксированную на фильтре ДНК гибридизируют с ДНК-зондами. Зонд — однонитевая ДНК, комплементарная определенной последовательности изучаемого гена. В качестве зондов часто используют искусственно синтезированные олигонуклеотидные последовательности ДНК размером не больше 30 нуклеотидов, чаще всего фрагменты часто встречающихся некодирующих последовательностей. Могут использоваться зонды, меченные радиоактивно или химическими веществами: флюоресцентными красителями либо специальными лигандами (биотином и дигоксигенином). Радиоактивно меченные зонды синтезируют из нуклеотидов, содержащих радиоактивный изотоп ^{32}P . Они обеспечивают очень высокую чувствительность, но недолговечны и не безопасны. В настоящее время приоритет отдается зондам, меченым химическими веществами;

5) *анализ полученных результатов*. Фильтр отмывают от избытка зонда. В случае, если ис-

пользуют радиоактивно меченные зонды, на него накладывают рентгеновскую пленку. В том месте, где произошла гибридизация зонда с ДНК, происходит засветка пленки. Положение искомого фрагмента ДНК можно определить с помощью метода автордиографии (рис. 10.12).

Если используют химические метки, то результаты гибридизации могут быть зарегистрированы визуально при освещении видимым или ультрафиолетовым светом (в зависимости от вида используемого красителя).

Таким образом, блот-гибридизация позволяет идентифицировать специфические последовательности нуклеотидов в общем наборе рестрикционных фрагментов геномной ДНК. Когда та или иная мутация затрагивает сайт узнавания используемой при блот-гибридизации рестриктазы, на пленке можно четко зафиксировать отсутствие соответствующей полосы или появление атипичного фрагмента ДНК. Удлинение или

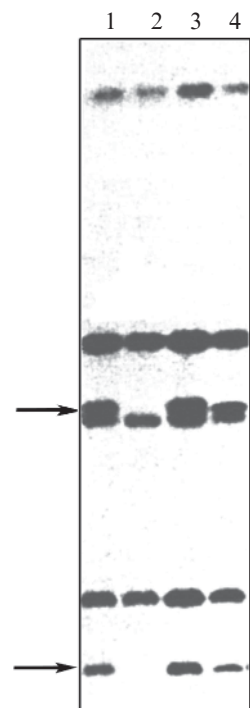


Рис. 10.12. ДНК-диагностика мышечной дистрофии Дюшенна с помощью блот-гибридизации по Саузерну. На дорожках 1 и 3 — норма, видны два обязательных фрагмента (отмечены стрелками). На дорожке 2 у больного отсутствуют два обязательных фрагмента, что свидетельствует о делеции участка гена дистрофина. На дорожке 4 (мать больного) указанные фрагменты видны в виде полос сниженной интенсивности, что свидетельствует о гетерозиготном носительстве мутации

укорочение фрагмента ДНК приведет к появлению полосы в атипичном месте.

Существуют несколько модификаций саузерн-блоттинга без предварительной рестрикции и электрофореза. При этом на фильтр наносят геномную ДНК и гибридизируют с зондами.

Метод блот-гибридизации обладает высокой чувствительностью, однако он весьма трудоемок, требует большого количества геномной ДНК и очень хорошей ее очистки. Если используются радиоактивные зонды, то необходимы специально оборудованные лаборатории. Длительность и трудоемкость всей процедуры делают этот метод дорогостоящим.

В настоящее время в большинстве лабораторий используют более дешевый и не менее точный метод полимеразной цепной реакции.

Тем не менее, блот-гибридизация по Саузерну и сегодня используется для диагностики моногенных заболеваний — когда по каким-либо причинам метод ПЦР невозможно применить. Так, для осуществления ПЦР необходимо точно знать структуру кодирующих участков гена и примыкающих к ним интронных областей (без чего невозможно синтезировать праймеры, иницирующие реакцию). Некоторые участки гена, содержащие сверхдлинные tandemные тринуклеотидные повторы или более сложные повторы, не могут быть эффективно амплифицированы. Кроме того, возникают сложности в амплификации больших и сложных по своей организации генов (таких, как ген дистрофина), выявления протяженных делеций в гетерозиготном состоянии и некоторых других случаях.

10.4.5.4. Секвенирование ДНК

Метод позволяет определить точную последовательность нуклеотидов во фрагменте ДНК (например в продукте ПЦР). Его используют для выявления нуклеотидных замен в гене. Этот метод нашел широкое применение для изучения строения ДНК человека и других организмов в ходе выполнения программы «Геном человека». На практике часто используют метод секвенирования по Сенгеру, основанный на полимеразной цепной реакции. Широкое использование метода в клинической генетике пока ограничено его дороговизной.

10.4.6. ПРЯМЫЕ И КОСВЕННЫЕ МЕТОДЫ ДНК-ДИАГНОСТИКИ

Молекулярно-генетические методы можно разделить на прямые и косвенные.

Прямая диагностика предполагает выявление мутации в исследуемом гене. Она обладает практически абсолютной точностью, требует для анализа только образец ДНК обследуемого лица и может проводиться как в семейных, так и спорадических случаях заболеваний. Для проведения прямой ДНК-диагностики необходимо точно знать структуру гена (или конкретного участка гена, содержащего анализируемую мутацию).

Поиск мутаций, вызвавших заболевание, — это не простая задача, поскольку заболевание может быть обусловлено разными мутациями одного и того же гена. Однако, как правило, в конкретной популяции чаще встречается определенный тип мутаций. Мутации, которые являются преобладающими и определяют значительный процент всех случаев заболевания в данной популяции, называются *мажорными мутациями*. Так, большинство случаев фенилкетонурии обусловлено мутацией R408W в гене, ответственном за заболевание, муковисцидоз чаще всего обусловлен мутацией гена белка хлорного канала ΔF508, синдром ломкой X-хромосомы — экспансией тринуклеотидных повторов в ген *Xq27.3*, мышечная дистрофия Дюшенна — делецией в гене белка дистрофина, адреногенитальный синдром — протяженной делецией в гене 21-гидроксилазы и т. д. Знание мажорных мутаций облегчает проведение прямой ДНК-диагностики.

Методические подходы, используемые при прямой ДНК-диагностике того или иного наследственного заболевания, зависят от характера мутаций и молекулярной организации соответствующего гена.

В прямой диагностике используют методы ПЦР. Используя праймеры к участку гена, который чаще мутирует, получают большое количество копий данного участка. Дальнейшее изучение продуктов ПЦР зависит от типа мутации. Так, если заболевание обусловлено делецией нуклеотидов, дубликацией или экспансией тринуклеотидных повторов, то амплифицированные фрагменты нормального и мутантного генов отличаются по длине и электрофоретической подвижности. В этом случае после электрофореза фрагментов в агарозном геле проводят анализ полиморфизма длин амплифицированных фрагментов (ПДАФ) (см. рис. 10.8). Для обнаружения нуклеотидных замен в анализируемом участке гена возникает необходимость секвенирования амплифицированных фрагментов. Для детекции мутации могут использоваться и другие методики. В ряде случаев мутации нарушают сайты рестрикции для определенных рестриктаз. В мутантном гене может отсутствовать сайт рестрикции для определенной рестриктазы либо, наоборот, появляется сайт рестрикции в необычном месте. В обеих ситуациях мутантный и нормальный ПЦР-продукт дадут различные по длине фрагменты рестрикции, что можно легко обнаружить при электрофорезе (ПДФ — полиморфизм длин рестрикционных фрагментов).

Для прямой диагностики используют различные модификации ПЦР, а также другие методы ДНК-диагностики — блот-гибридизацию по Саузерну, трансляцию белкового продукта *in vitro* и др.

Косвенная диагностика используется в том случае, если ген картирован (известна его локализация в хромосоме), но строение гена, характер мутаций в нем недостаточно выяснены. Сущность косвенной ДНК-диагностики заключается в анализе наследования у больных и здоро-

вых членов семьи полиморфных генетических маркеров, сцепленных с геном болезни (т. е. расположенных в соседних локусах в хромосоме и наследующихся сцепленно — по закону Моргана). В качестве таких маркеров могут быть сайты рестрикции для определенных рестриктаз, полиморфизм минисателлитных и микросателлитных последовательностей.

Сайты рестрикции могут располагаться рядом с патологическим геном в некодирующих участках ДНК. Для человека характерен однонуклеотидный полиморфизм ДНК — в некодирующих участках ДНК часто встречаются однонуклеотидные замены, делеции. Они могут затрагивать сайты рестрикции, сцепленные с патологическим геном. При этом изменяется длина рестрикционных фрагментов ДНК (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов).

Микросателлитные ДНК — короткие tandemные повторы из 2–6 (чаще 2–4) нуклеотидов. Самыми распространенными являются динуклеотидные ЦА-повторы. Они располагаются tandemно кластерами (т. е. группами друг за другом, например, ЦАЦАЦА...). Часто встречаются три-, тетра- и пентануклеотидные tandemные повторы. В результате образуются короткие блоки tandemных повторов до нескольких сот пар нуклеотидов — короткие tandemные повторы (STR — short tandem repeats). Количество повторов в одном и том же локусе может существенно отличаться у разных людей. Следовательно, и длина кластеров полиморфна. Микросателлиты находятся в основном в некодирующих участках ДНК, поэтому фенотипически изменение числа повторов не проявляется. Они наследуются по законам Менделя. Ребенок получает одну хромосому от матери с определенным числом повторов и другую — от отца с другим числом повторов. Если рядом с геном, ответственным за моногенное заболевание, или внутри гена находится такой кластер микросателлитов, то маркером патологического гена может быть определенное число повторов и длина кластера. В данном случае диагностика основана на изучении длины коротких tandemных повторов ДНК (STR).

Минисателлитные ДНК — tandemные повторы большего числа нуклеотидов (15–100), образующие блоки от 100 до 20 000 п. н. Эти блоки получили название VNTR (variable number tandem repeats) — варьирующие по числу tandemные повторы. Длина этих локусов также существенно варьирует у разных людей и может быть маркером патологического гена. В ДНК часто встречаются кластеры минисателлитных tandemных повторов 10–15 нуклеотидов, которые впервые обнаружил английский генетик Джеффрис (A. J. Jeffreys). Используются реже, чем микросателлитные ДНК.

Недостаток косвенных методов — обязательное предварительное изучение генотипа хотя бы одного больного родственника, чтобы можно было установить сцепление патологического гена с определенным полиморфным маркером. В случае отсутствия пораженных родственников,

доступных для обследования, проведение диагностики, как правило, невозможно. При проведении косвенной ДНК-диагностики всегда существует вероятность ошибки, связанная с возможной рекомбинацией в мейозе между геном болезни и исследуемым маркером, в результате чего «патологический» маркерный аллель и ген болезни у потомка разойдутся по разным хромосомам. Величина такой ошибки прямо пропорциональна расстоянию между маркерным локусом и изучаемым геном: чем ближе они друг к другу в хромосоме, тем меньше вероятность расхождения вследствие кроссинговера. Для известных сегодня генетических маркеров, используемых в косвенной ДНК-диагностике наследственных заболеваний, вероятность кроссинговера с геном болезни не превышает 1–5 %. Таким образом, точность косвенной ДНК-диагностики составляет обычно 95 % и выше.

Косвенные методы могут также использоваться при заболеваниях, гены которых идентифицированы, но имеют большой размер и сложную молекулярную организацию, в связи с чем непосредственное определение мутаций в них затруднено. Примерами таких заболеваний с расшифрованными генами, для которых используется косвенная ДНК-диагностика, можно назвать атаксию–телеангиэктазию, болезнь Коновалова — Вильсона и др.

10.4.7. ДНК-ЧИПЫ

Биологические чипы — это современная и интенсивно развивающаяся технология биологических исследований. Метод заключается в том, что на плоскую поверхность нейлоновой мембраны (макрочипы) или предметное стекло (микрочипы) наносят и иммобилизуют большое количество ДНК-зондов. В зависимости от поставленной задачи, сложность чипа (количество иммобилизованных зондов и плотность их расположения) может варьировать в широких пределах. Зонды — искусственно синтезированные олигонуклеотиды, комплементарные нормальным или мутантным последовательностям исследуемых образцов ДНК.

Исследуемую ДНК специально подготавливают: нужные фрагменты исследуемой ДНК предварительно амплифицируют с использованием биотин-меченных праймеров. Для выявления специфической последовательности в исследуемом образце ДНК проводят гибридизацию зондов, иммобилизованных на макрочипе или микрочипе, с полученными мечеными ПЦР-продуктами. После гибридизации чип отмывают от несвязавшейся ДНК. Результаты гибридизации регистрируют по наличию люминесценции с помощью флуоресцентной микроскопической техники и анализируют с использованием соответствующего компьютерного программного обеспечения. Этот процесс автоматизирован.

Созданы микрочипы на основе полиакриламидного геля. Гелевые чипы представляют со-

бой стеклянную пластинку (предметное стекло), на которой находятся гелевые ячейки. Каждая ячейка — это прямоугольный или цилиндрический блок. Размеры ячейки могут быть 100×100×20 мкм или меньше. Такой микрочип может содержать до нескольких тысяч ячеек. По существу, каждая гелевая ячейка представляет собой маленькую пробирку объемом менее одного нанолитра. Ячейки изолированы друг от друга.

В ячейки вносят набор разных ДНК-зондов и используют для изучения ДНК аналогично описанной выше методике. Гелевые ДНК-микрочипы используются также для проведения ПЦР. Для этого в ячейки помещают разные праймеры, что позволяет тестировать исследуемую ДНК сразу по большому количеству мутаций, осуществлять быстрое секвенирование крупных фрагментов ДНК.

Технология ДНК-чипов позволяет проводить автоматизированный и эффективный анализ множества мутаций и полиморфизмов, а также анализировать экспрессию большого числа генов в изучаемой ДНК. Вот некоторые области применения этой технологии в медицине: 1) определение устойчивости микроорганизмов к антибиотикам (ДНК-чипы позволяют одновременно тестировать штамм микроорганизмов по большому числу мутаций, ответственных за антибиотикоустойчивость); 2) диагностика лейкозов и других опухолей, анализ так называемого «генетического портрета опухоли»; 3) диагностика вирусных инфекций, обнаружение вирусов в окружающей среде.

10.4.8. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЕ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ЛИЧНОСТИ И УСТАНОВЛЕНИЯ РОДСТВА

В последние годы для установления отцовства и проведения судебно-медицинских экспертиз все чаще стали применять методы, основанные на выявлении индивидуальных генетических отличий ДНК.

Такие отличия можно обнаружить, исследуя высокополиморфные (высоковариабельные или гипервариабельные) участки ДНК, например, участки с варьирующим числом тандемных повторов (variable number of tandem repeats — VNTR) — минисателлитные ДНК или короткие тандемные повторы (short tandem repeats — STR) — микросателлитные ДНК.

Участки с варьирующим числом повторов могут располагаться в одной хромосоме в одном локусе или в нескольких локусах в разных хромосомах.

Если анализируются VNTR или STR, локализованные во многих локусах, то анализируют геном человека в целом. Такая методика называется геномной дактилоскопией. Первую геномную дактилоскопию провел английский генетик Джеффрис (1985). Для идентификации личности

он использовал минисателлитную ДНК, повторяющаяся единица которой была комплементарна интрону гена миоглобина. Ученый анализировал полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (ПДФ) с помощью метода блот-гибридизации по Саузерну с радиоактивно меченными зондами к интрону миоглобина.

В настоящее время переменные участки многократно редуцируются с помощью метода полимеразной цепной реакции и анализируют после электрофореза в геле полиморфизм длин амплифицированных фрагментов ДНК (ПДФ). При этом в геле получают уникальную для каждого человека картину длин фрагментов ДНК, которая получила название «геномного отпечатка пальцев» (фингерпринт). Недостаток метода — получение одновременно большого числа фрагментов, что затрудняет анализ результатов.

Современные методики основаны преимущественно на анализе VNTR или STR, локализованных в одном локусе. Примером может быть локус D1S80, локализованный в 1-й хромосоме. Локус содержит минисателлитную ДНК. Длина повтора 16 п. н., но количество повторов может быть разным. Таким образом, у одного и того же человека в одной хромосоме локус имеет одну длину, а в другой — другую. Например, на рис. 10.13 изображена гипотетическая хромосома номер 1, содержащая 3 повтора, и вторая гомологичная с 7 повторами. Эти участки хромосом наследуются по законам Менделя как кодоминантные признаки. Ребенок наследует одну хромосому от матери (с определенным числом повторов и соответствующей длиной локуса) и вторую от отца (также со специфическим числом и длиной). На сравнении длин фрагментов ДНК ребенка, матери и предполагаемого отца основано установление отцовства. Идентификация личности базируется на уникальной картине длин фрагментов ДНК у каждого человека.

Для анализа переменных участков ДНК также используют полимеразную цепную реакцию. Для этого в реакционную смесь для ПЦР добавляют праймеры к анализируемому локусу (например к локусу D1S80). После электрофореза в агарозном или полиакриламидном геле анализируют полиморфизм длин амплифицированных фрагментов. При амплификации локуса D1S80 размер амплифицированных фрагментов варьирует от 375 до 850 п. н.

На рис. 10.14 представлен пример установления и исключения отцовства с помощью метода ПДФ (по локусу D1S80). Для случая подтвержденного отцовства видно, что у матери присутствуют аллели 6 и 9 (они отличаются по числу повторов и длине), у отца — аллели 3 и 9. У ребенка выявлены те же аллели, что и у матери (6 и 9). Поскольку ребенок мог унаследовать аллели 6 и 9 от своей матери, у биологического отца один из этих аллелей должен отсутствовать. У предполагаемого отца аллель 6 действительно отсутствует и, следовательно, он может быть отцом ребенка.

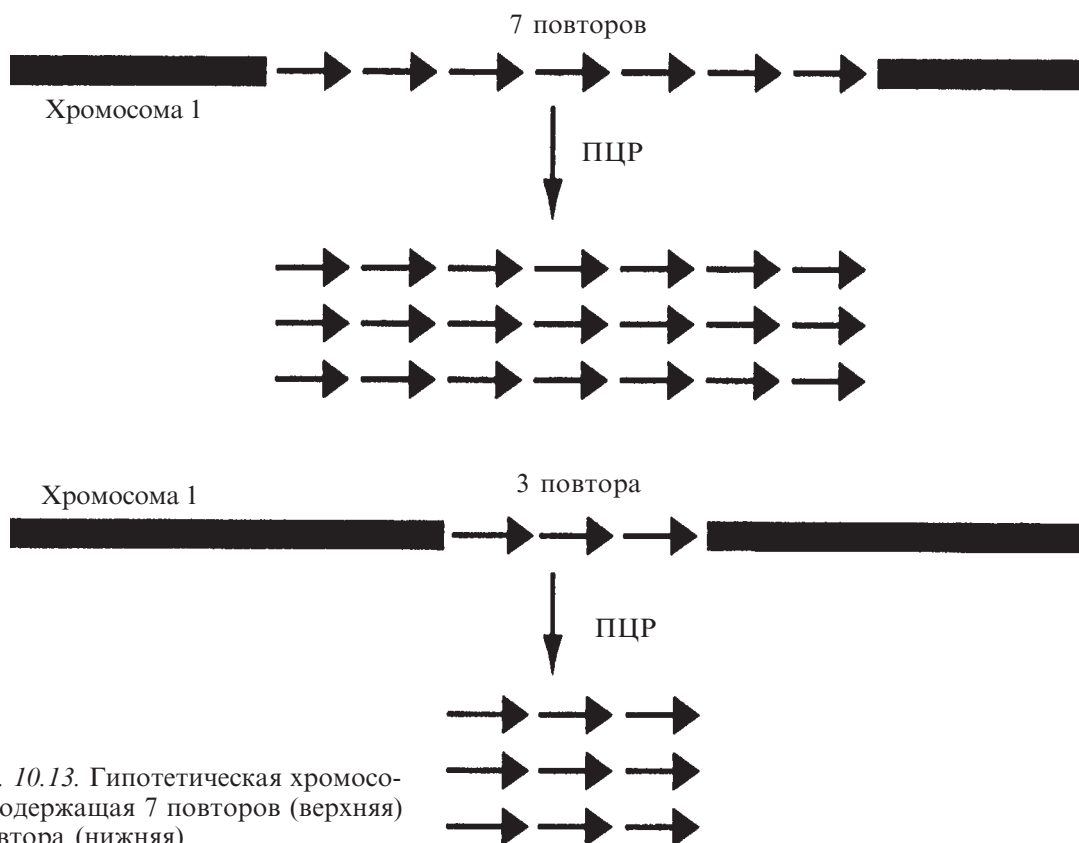


Рис. 10.13. Гипотетическая хромосома 1, содержащая 7 повторов (верхняя) и 3 повтора (нижняя)

Для случая неподтвержденного отцовства мать гомозиготна по аллелю 11, у ребенка найдены аллели 11 и 3, у предполагаемого отца — аллели 13 и 9. Аллель 11 ребенок получил от матери и, следовательно, от биологического отца он должен был получить аллель 3. Но у предполагаемого отца этот аллель отсутствует, и, следовательно, отцовство должно быть исключено.

Обычно для получения достаточно достоверных результатов при установлении отцовства с использованием метода ПЦР-ПДАФ анализируют четыре или пять независимо наследуемых локусов.

В настоящее время для идентификации личности и установления отцовства чаще используют микросателлитные ДНК, т. е. определяют полиморфизм длин STR. Анализируется генотип ин-

дивидуума одновременно по нескольким STR-сайтам, локализованным в разных хромосомах. С этой целью используют мультиплексные варианты ПЦР.

Для идентификации личности может быть использована митохондриальная ДНК. Для нее характерен материнский характер наследования. Исследование митохондриальной ДНК осуществлялось при установлении принадлежности знаменитых екатеринбургских останков к семье Романовых.

Со временем будет возможно создание банка данных геномных дактилограмм любого человека (наподобие банка отпечатков пальцев).

Преимуществами метода являются:

1. Уникальность ДНК — каждый человек генетически индивидуален (кроме однойцевых

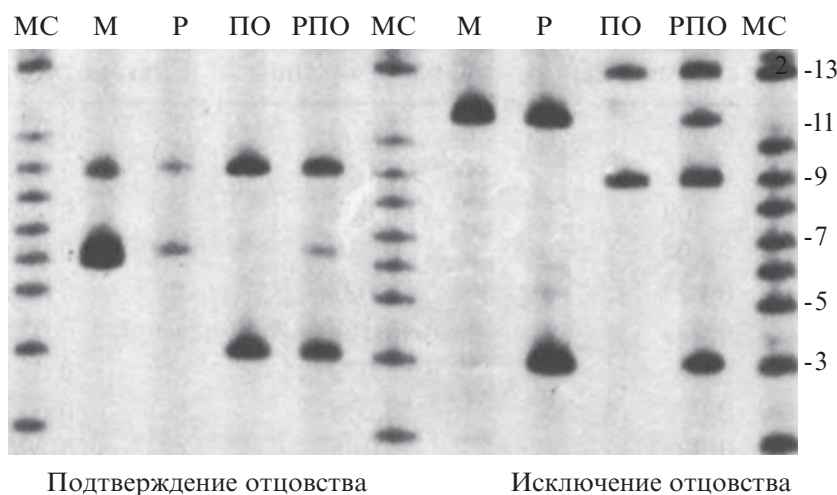


Рис. 10.14. Пример установления и исключения отцовства с помощью метода ПДРФ по локусу D1S80 (M — мать; P — ребенок; PO — предполагаемый отец; MS — маркерная смесь аллелей; РПО — смесь ДНК ребенка и предполагаемого отца)

близнецов, которые по сути являются клонами).

2. Генетическое постоянство организма — генетическая информация не меняется с течением жизни и не зависит от типа клеток, из которых была выделена ДНК.

3. Чувствительность метода — для современных ДНК-методов достаточна ДНК, выделенная из нескольких клеток (теоретически — из одной).

4. Относительная стабильность ДНК — молекулы ДНК обладают повышенной устойчивостью к воздействиям окружающей среды. Это свойство ДНК позволяет проводить идентификацию по прошествии даже очень большого срока давности, или же если останки человека не могут быть опознаны никакими другими методами.

10.5. МЕТОД ДЕРМАТОГЛИФИКИ

Этот метод основан на изучении рисунка кожи на пальцах, ладонях и подошвах (от греч. *derma* — кожа, *glyphe* — рисовать). В отличие от других частей тела, на пальцах, ладонях и подошвах имеются выступы эпидермиса — гребешки, образующие сложные узоры. Метод был предложен Ф. Гальтоном (1892). Ученый установил, что указанные узоры для каждого человека индивидуальны и не изменяются в течение всей жизни. На этом основании он предложил использовать метод в криминалистике.

Изучение узоров на подушечках пальцев называется дактилоскопией, на ладонях — пальмоскопией, на подошвах — плантоскопией. Осмотр сгибательных складок проводят невооруженным глазом. Папиллярные линии в грудном возрасте исследуют с помощью 3- или 5-кратной лупы.

В медицинской генетике метод в основном используется как вспомогательный для диагностики хромосомных болезней. Однако одновременное формирование рисунка на коже указанных частей тела и развитие головного мозга в эмбриональном периоде позволяют считать, что этот ме-

тод имеет значительно большие потенциальные возможности.

Особенности дерматоглифики при хромосомных болезнях

1. Четырехпальцевая поперечная ладонная складка.
2. Дуги на нескольких пальцах рук.
3. Радиальные петли на 1, 4 или 5-м пальцах кисти.
4. Дистальный осевой трирадиус, увеличение угла atd.
5. Аплазия подпальцевых трирадиусов.
6. Поперечная сгибательная борозда на подошве.
7. Дуговой узор на поле 1-го пальца подошвы.

10.6. БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Метод используют для диагностики наследственных болезней обмена веществ. Объектами биохимической диагностики могут быть моча, пот, плазма и сыворотка крови, кровь, высушенная на хроматографической или фильтровальной бумаге, спинномозговая жидкость, культура клеток (фибробласты, лимфоциты).

Если специфический дефект фермента приводит к накоплению метаболитов с низкой молекулярной массой и высокой проницаемостью, они могут выходить в межклеточное пространство. Низкомолекулярные метаболиты можно идентифицировать в плазме крови или моче с помощью различных методик: ингибция роста бактерий, тонкослойная, газовая или жидкостная хроматография, спектрометрия и др.

Если метаболиты имеют большую молекулярную массу, они накапливаются в клетках, приводя к увеличению органоидов и появлению вакуолей. Заболевания, связанные с нарушением катаболизма крупных молекул, диагностируются путем определения активности ферментов в тканях или клетках.

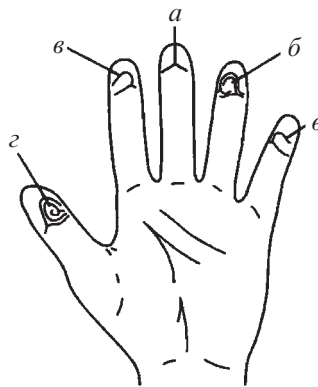
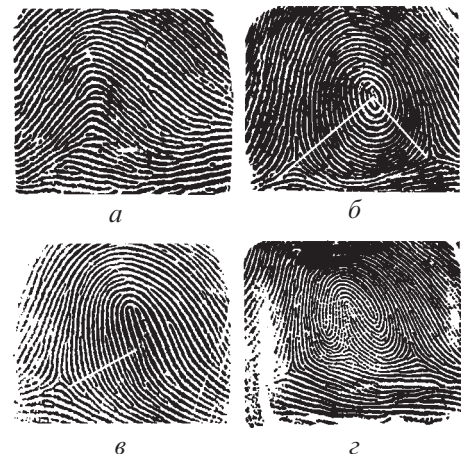


Рис. 10.15. Папиллярные узоры на пальцах. Дуги (а) — микроаномалия развития, часто симптом хромосомной патологии. В норме встречаются завитки (б) и петли (в, z)



Принципы биохимической диагностики основаны на патогенезе ферментопатий. Они могут быть направлены на определение следующих показателей:

- избыточного количества вещества, метаболизм которого нарушен;
- аномальных метаболитов в крови и моче;
- дефицита нормальных метаболитов;
- активности фермента, отвечающего за метаболический путь.

Дифференциальная диагностика ферментопатий по клинической картине, особенно у новорожденных и детей раннего возраста, затруднена, так как сходную клиническую картину могут иметь разные ферментопатии. Это обусловило необходимость создания специальных диагностических тест-программ.

Биохимическая диагностика, как правило, проводится в два этапа:

- 1) первичная диагностика (скрининг);
- 2) уточнение диагноза.

Скрининг может быть селективным или массовым.

Селективный биохимический скрининг проводится среди групп детей и взрослых с клиническими признаками наследственного дефекта обмена веществ для выявления необычных метаболитов или их избыточного накопления и выделения. Основная цель скрининга — подбор индивидов для дальнейшего уточнения диагноза. Иными словами, речь идет о «просеивании» специальных контингентов детей или взрослых, среди которых можно с высокой вероятностью ожидать больных с наследственными болезнями обмена.

Показания для селективного скрининга:

— задержка психомоторного развития у детей раннего возраста, умственная отсталость у детей старшего возраста;

— неврологические нарушения (судороги, снижение мышечного тонуса, спастические парезы);

— диспептические явления, непереносимость отдельных продуктов и лекарств, нарушение вскармливания;

— нарушение физического развития детей (задержка в прибавке массы тела, отставание в росте, деформация костей туловища и конечностей);

— другие симптомы ферментопатий (катаракта, нарушение слуха, зрения, специфический цвет и запах мочи, кожные проявления и др.).

В селективных программах в качестве материала используют мочу или кровь, методы исследования — в основном качественные и полуколичественные:

— мочевого скрининг с помощью простых качественных экспресс-тестов;

— методы бумажной хроматографии (качественные методы) и жидкостная хроматография (количественный метод);

— тонкослойная хроматография.

При подозрении на наследственную патологию обмена веществ в первую очередь проводится мочевого скрининг. Для этого используют 15–20 простых качественных реакций, которые охватывают максимально большое количество метаболических дефектов. Эти реакции направлены на выявление некоторых метаболитов, которые,

Таблица 10.3. Примеры простых качественных экспресс-тестов, используемых для мочевого скрининга

Тест	Заболевание	Цвет мочи после добавления реактивов
Проба Фелинга (тест с FeCl_3)	Фенилкетонурия Алькаптонурия Болезнь кленового сиропа	Темно-зеленый Зеленый цвет, который быстро исчезает Цвет хаки
Проба Легала на кетоновые тела	Сахарный диабет, гликогеноз I, III, IV типа, болезнь кленового сиропа, митохондриальные болезни, нарушения обмена органических кислот	Красный цвет
Тест на кетокислоты с 2,4-динитрофенилгидразином	Фенилкетонурия, болезнь кленового сиропа, гистидинемия, транзиторная тирозинурия	Желтый цвет разной интенсивности
Проба Бенедикта	Сахарный диабет, цистиноз, врожденная непереносимость лактозы и фруктозы, галактоземия, почечная глюкозурия, синдром Фанкони	Цвет варьирует от зеленого до оранжевого
Цианид-нитропруссидный тест Бранда	Гомоцистинурия, цистинурия, гипераммониемия	Зеленый цвет разной интенсивности
Тест Миллона (на фильтровальной бумаге)	Тирозиноз, галактоземия, цистиноз, болезнь Хартнепа, болезнь Вильсона	Красно-оранжевый цвет
Тест Берри (на фильтровальной бумаге)	Некоторые типы мукополисахаридозов	Стойкое пурпурное кольцо на голубом фоне

как правило, характерны для целой группы заболеваний (табл. 10.3).

При подозрении на нарушение определенного звена метаболизма проводится диагностика с помощью тонкослойной хроматографии аминокислот, липидов, углеводов и олигосахаридов, а также количественное определение гликозаминогликанов и мочевой кислоты в моче.

Иногда для скрининга используется кровь. Так, методом электрофореза выявляют дефекты обмена гемоглобина; при подозрении на митохондриальные заболевания определяют содержание лактата и пирувата; тонкослойная хроматография аминокислот используется для диагностики аминокислотурии.

Конечный этап биохимической диагностики — это *точная верификация заболевания*. Для уточнения диагноза используют количественные высокотехнологические методы биохимической диагностики. Так, для выявления наследственных нарушений обмена органических кислот, жирных кислот, аминокислот, митохондриальных болезней используют методы газовой хроматографии и масс-спектрометрию; для определения аминокислотного спектра крови и мочи — аминокислотный анализатор; для диагностики болезней обмена органических кислот, аминокислот, митохондриальных болезней, нарушения цикла мочевины — количественную жидкостную хроматографию; для определения уровня оротовой кислоты в моче, для диагностики нарушений обмена мочевой кислоты — колориметрический метод. В ряде случаев используют методы хроматографии на ионообменных смолах и газожидкостной хроматографии.

Специальные биохимические тесты используются для определения активности ферментов в биоптатах печени, культуре фибробластов, лимфоцитов и др.

Для подтверждения диагноза могут использоваться не только биохимические, но и цитохимические, молекулярно-генетические методы, проводится биопсия тканей и органов с последующим исследованием гистологических препаратов под световым или электронным микроскопом.

Массовый скрининг новорожденных (неонатальный скрининг) — это массовое обследование всех новорожденных с целью раннего выявления на доклинической стадии заболевания, для которого разработаны методы профилактического лечения. Раннее лечение предупреждает развитие клинических признаков болезни.

Основные требования к скрининговым программам для массового неонатального скрининга:

1. Высокая частота заболевания в популяции. Поскольку частота определенных наследственных болезней обмена варьирует в разных популяциях, то перечень скринируемых заболеваний может отличаться в разных странах и этнических группах. В большинстве случаев проводят скрининг заболеваний, встречающихся в популяции с частотой 1:10 000 и чаще (иногда — менее распространенные заболевания).

2. Заболевание без своевременного лечения приводит к тяжелым нарушениям здоровья, ранней инвалидизации.

3. Должны существовать способы профилактического лечения.

4. Методы диагностики должны быть высокочувствительными (не должны давать ложноотрицательных результатов), специфичными (допускается небольшой процент ложноположительных результатов), экономичными; биологический материал для диагностики должен быть доступен. В большинстве программ исследуют кровь.

5. Тип наследования болезни и ее патогенез должны быть четко установлены, для семьи должна быть доступна медико-генетическая консультация.

6. Затраты на скрининг-программы не должны превышать затрат на лечение и содержание больных, которые стали инвалидами вследствие данного заболевания.

Программа обязательно включает в себя следующие этапы: 1) взятие биологического материала для исследования у всех новорожденных и доставка материала в диагностическую лабораторию; 2) лабораторная просеивающая диагностика; 3) уточняющая диагностика всех случаев с положительными результатами при просеивании; 4) лечение больных и их диспансеризация с контролем за ходом лечения; 5) медико-генетическое консультирование семьи.

Программы массового скрининга на наследственные болезни, поддающиеся профилактическому лечению, могут учреждаться только в рамках государственного или регионального здравоохранения.

Первую программу массового скрининга новорожденных на фенилкетонурию разработал Гатри (США, 1961). Во многих странах в настоящее время проводится скрининг новорожденных на фенилкетонурию и гипотиреоз (для них характерна высокая частота, при ранней диагностике и лечении обеспечивается формирование нормального фенотипа), в некоторых странах скринируют галактоземию (частота 1:50 000, но заболевание хорошо лечится при своевременной диагностике). К числу заболеваний, для которых разработаны программы массового скрининга, относятся также адреногенитальный синдром, муковисцидоз и некоторые редко встречающиеся наследственные болезни обмена веществ (гомостинурия, тирозинемия, гистицинемия, болезнь кленового сиропа и др.).

В Украине проводится массовый скрининг новорожденных на фенилкетонурию и гипотиреоз.

Скрининг на фенилкетонурию. На 3–5-е сутки у новорожденных берут кровь на специальную хроматографическую или фильтровальную бумагу (карточки Гатри). Кровь высушивают, образец пересылают в лабораторию, занимающуюся скрининговыми исследованиями. Одна и та же карточка с пятнами крови может использоваться для скрининга многих наследственных заболеваний.

Для скрининга можно использовать 3 методики: 1) микробиологический тест Гатри; 2) тонкослойную хроматографию аминокислот крови; 3) флюорометрический метод.

Тест Гатри микробиологический. В планшеты высевают бактерии *Bacillus subtilis* на среду с антиметаболитом фенилаланина. На этой среде бактерии не растут. Из пятна высушенной крови вырезают кружки (диски) диаметром 2 мм. Кружки раскладывают на питательную среду. В крови есть фенилаланин, поэтому вокруг пятна с кровью наблюдается рост бактерий, интенсивность которого зависит от количества фенилаланина. Метод Гатри качественно-полуколичественный, он позволяет определить концентрацию фенилаланина выше 4 мг%.

Метод тонкослойной хроматографии (ТСХ) также качественно-полуколичественный, определяет концентрацию ФА выше 4 мг%, технически относительно прост и дешев, позволяет диагностировать не только ФКУ, но и другие аминокислотурии.

Флюорометрический метод — бумагу с кровью помещают в специальный раствор и добавляют краситель нингидрин. Нингидрин с фенилаланином дает сиреневую окраску. Интенсивность окраски зависит от количества фенилаланина и определяется с помощью специального прибора — флюороскана. Этот метод является количественным, наиболее точным, позволяет определить концентрацию фенилаланина, используется в большинстве лабораторий.

В случае положительного результата проводится уточняющая биохимическая диагностика. Некоторые формы гиперфенилаланинемии протекают доброкачественно и не требуют лечения.

Скрининг на врожденный гипотиреоз. Скрининг основан на определении содержания в крови тироксина (у больных снижено) или тиреотропного гормона (ТТГ — увеличено) в высушенном пятне крови на фильтровальной бумаге. Забор крови проводится в те же сроки, что и для диагностики фенилкетонурии. Для диагностики могут использоваться радиоиммунные или иммуноферментные (иммунофлюоресцентные методы). По техническим и экономическим причинам иммуноферментные методы предпочтительнее.

Скрининг на адреногенитальный синдром (врожденная гиперплазия надпочечников). Наиболее частая причина заболевания — мутация гена, кодирующего фермент 21-гидроксилазу. Метод скрининга основан на выявлении увеличения содержания 17- α -оксипрогестерона в высушенном пятне крови на фильтровальной бумаге. Разработаны радиоиммунные и иммуноферментные (предпочтительны) методы.

Для скрининга галактоземии используются микробиологический или биохимический тесты, определяющие содержание галактозы в крови.

Скрининг муковисцидоза основан на определении высокого содержания иммунореактивного трипсина в крови. Методов профилактического лечения муковисцидоза не существует, но рано начатая терапия существенно увеличивает продолжительность жизни больного. Поэтому скри-

нинг целесообразно проводить в странах с высокой популяционной частотой муковисцидоза (на Юге Украины — это одно из самых распространенных моногенных заболеваний, частота 1:1600).

Необходимо помнить о том, что процедура скрининга не обеспечивает окончательного диагноза, так как для скрининга используются высокочувствительные реакции, которые в ряде случаев могут давать ложноположительные реакции. Как и в случае селективного скрининга, необходим второй этап — повторное обследование и подтверждение диагноза.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ 10

1. Что такое синдромологический анализ?
2. Приведите примеры компьютерных диагностических программ и баз данных, используемых в медицинской генетике.
3. Назовите показания к цитогенетической диагностике.
4. Что такое кариотипирование? Какие методы окрашивания хромосом используются при кариотипировании?
5. Что такое молекулярно-цитогенетические методы?
6. Назовите методы определения X-полового хроматина и Y-полового хроматина. Для чего их используют?
7. Каковы показания к ДНК-диагностике? Назовите основные молекулярно-генетические методы.
8. Перечислите основные этапы ДНК-диагностики с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Какие существуют модификации ПЦР?
9. Назовите основные принципы других методов ДНК-диагностики: использование рестриктаз, электрофорез фрагментов ДНК, определение полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, блот-гибридизация по Саузерну, секвенирование ДНК.
10. Каковы принципы прямой и косвенной ДНК-диагностики?
11. Что такое ДНК-чипы?
12. Каковы принципы использования молекулярно-генетических методов в судебной медицине?
13. Для чего используется метод дерматоглифики в клинической генетике? Каковы особенности дерматоглифики при хромосомных болезнях?
14. Назовите показания к биохимической диагностике. Каковы принципы биохимической диагностики?
15. Что такое селективный скрининг? Какие методы используются для селективного скрининга? Какие методы используют для уточнения диагноза?
16. Что такое массовый скрининг? Массовый скрининг каких заболеваний проводится в Украине?

Контрольно-обучающие вопросы
(выберите один правильный ответ)

1. Показанием для проведения цитогенетического анализа являются:

- А. Гепатоспленомегалия, катаракта, умственная отсталость
- В. Привычное невынашивание беременности и наличие мертворождений в анамнезе
- С. Непереносимость некоторых пищевых продуктов, гемолитические кризы
- Д. Прогрессирующая потеря приобретенных навыков, судороги, спастические параличи
- Е. Неврологические проявления (судороги, снижение или повышение мышечного тонуса, спастические парезы)

2. Олигофрения у ребенка в сочетании с пороками развития и микроаномалиями развития являются показаниями для:

- А. Кариотипирования
- В. Молекулярно-цитогенетической диагностики
- С. Биохимической диагностики
- Д. Дерматоглифического исследования
- Е. Молекулярно-генетического исследования

3. Для диагностики хромосомных болезней используют все методы, за исключением:

- А. Кариотипирования
- В. Определения полового хроматина
- С. Биохимического
- Д. Метода ДНК-диагностики
- Е. Дерматоглифического

4. Методом точной диагностики хромосомных болезней является:

- А. Цитогенетический
- В. Дерматоглифический
- С. ДНК-диагностика
- Д. Клинико-генеалогический
- Е. Специфическая биохимическая диагностика

5. В медико-генетическую консультацию обратилась семья по поводу привычного невынашивания беременности. В анамнезе у женщины четыре спонтанных аборта в первом триместре беременности. Эта ситуация является показанием для:

- А. Клинико-генеалогического обследования семьи и кариотипирования (кариотируют обоих супругов)
- В. Клинико-генеалогического обследования семьи и селективного биохимического скрининга
- С. Клинико-генеалогического обследования семьи и молекулярно-цитогенетической диагностики
- Д. Клинико-генеалогического обследования семьи и проведения молекулярно-генетического обследования супругов
- Е. Клинико-генеалогического обследования семьи и использования метода дерматоглифики

6. Кариотипирование — один из генетических методов. При изготовлении метафазной пластинки используют фитогемагглютинин. Как он действует на лимфоциты?

- А. Стимулирует клетки к митозу
- В. Разрушает веретено деления
- С. Останавливает митоз в метафазе
- Д. Останавливает митоз в анафазе
- Е. Вызывает набухание хромосом и клеток

7. Кариотипирование — один из генетических методов. При изготовлении метафазной пластинки используют колхицин. Как он действует на лимфоциты?

- А. Стимулирует клетки к митозу
- В. Вызывает набухание клетки
- С. Останавливает митоз в метафазе
- Д. Останавливает митоз в анафазе
- Е. Вызывает набухание хромосом

8. FISH-метод — один из наиболее чувствительных цитогенетических методов. Однако он дорогостоящий и используется в тех случаях, когда другие цитогенетические методы оказываются неэффективными. Какая клиническая ситуация может быть показанием к использованию этого метода?

- А. У новорожденного клинические симптомы синдрома Дауна
- В. У девочки 13 лет клиническая симптоматика синдрома Шерешевского — Тернера
- С. У мужчины с олигоспермией евнухоидное телосложение, гинекомастия
- Д. У 8-месячного ребенка отставание в психомоторном развитии, гипопигментация, специфический запах мочи
- Е. У 6-летней девочки с отставанием в развитии клинические симптомы синдрома Ангельмана

9. Обнаружение глыбок полового хроматина (телец Барра) в клетках эпителия слизистой оболочки полости рта — это экспресс-метод диагностики:

- А. Синдрома Дауна
- В. Синдрома Шерешевского — Тернера
- С. Синдрома Патау
- Д. Полисомии Y
- Е. Мышечной дистрофии Дюшенна

10. У мальчика с синдромом Клайнфельтера кариотип 49,XXXXY. Какое количество телец Барра можно обнаружить в клетках эпителия со слизистой оболочки щеки?

- А. 0
- В. 1
- С. 2
- Д. 3
- Е. 4

11. У женщины с олигофренией кариотип 48,XXXX. Какое количество глыбок полового хроматина можно обнаружить в буккальном соскобе?

- A. 0
- B. 1
- C. 2
- D. 3
- E. 4

12. У мужчины с кариотипом 48,XYYY количество телец Барра в соскобе со слизистой оболочки щеки:

- A. 0
- B. 1
- C. 2
- D. 3
- E. 4

13. Для диагностики синдрома Клайнфельтера используются методы:

- A. Кариотипирование, ДНК-диагностика, портретная диагностика
- B. Синдромологический анализ, биохимические методы, ДНК-диагностика
- C. Генеалогический метод, синдромологический анализ
- D. Синдромологический анализ, кариотипирование, определение полового хроматина
- E. Синдромологический анализ, биохимический метод, кариотипирование

14. Пробанд — мальчик 9 мес. Мать жалуется на отставание в развитии с 4 мес, вялость, сонливость, трижды были судороги. У мальчика выраженная мышечная гипотония, кожа светлая с экзематозными высыпаниями, волосы русые, глаза светло-голубые, «мышиный» запах пота и мочи. Для дальнейшего обследования необходимо в первую очередь провести:

- A. Кариотипирование
- B. Клинико-генеалогическое обследование семьи
- C. Селективный биохимический скрининг

- D. Определение полового хроматина
- E. Молекулярно-генетическое обследование

15. Полимеразная цепная реакция используется во всех случаях, кроме:

- A. Диагностики моногенных болезней
- B. Геномной дактилоскопии в судебной медицине
- C. Диагностики врожденных пороков развития
- D. Диагностики онкологических болезней
- E. Диагностики инфекционных болезней

16. Серповидно-клеточная анемия является следствием однонуклеотидной замены (A→T), вследствие чего исчезает сайт рестрикции для рестриктазы Mst II. Эта особенность позволяет использовать для диагностики серповидно-клеточной анемии метод:

- A. Секвенирования
- B. Аллель-специфических нуклеотидов
- C. ПДРФ
- D. FISH-метод
- E. Блот-гибридизацию по Саузерну

17. В медико-генетическую консультацию обратилась семья — здоровые молодые муж и жена. От первой беременности родился мальчик с муковисцидозом. Молекулярно-генетическое обследование супругов показало, что они оба — носители мутации $\Delta F508$ в гене, который кодирует транспортный мембранный белок для хлоридов. При второй беременности проведен хориоцентез и получена ткань хориона. Для дальнейшего исследования ткани хориона необходимо провести:

- A. Молекулярно-генетические исследования
- B. Цитохимические исследования
- C. Кариотипирование
- D. Определение полового хроматина
- E. Исследование с помощью FISH-метода

11.1. МЕДИЦИНСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ И ВРОЖДЕННОЙ ПАТОЛОГИИ В ПОПУЛЯЦИЯХ ЧЕЛОВЕКА

Наследственная и врожденная патология имеют большое медицинское и социальное значение. Генетические факторы могут быть причиной бесплодия, спонтанных абортов, мертворождений, вызывают тяжелую инвалидизацию больных (табл. 11.1). Существенен вклад наследственной патологии в структуру заболеваемости и смертности детей и взрослых.

По данным МЗ Украины, в 2001 г. частота наследственной и врожденной патологии составила 31,44 на 1000 живорожденных. Врожденная и наследственная патология стабильно занимают второе место в структуре смертности детей первого года жизни, почти каждый третий мертворожденный ребенок имеет эту патологию. Среди детей в возрасте с первых дней жизни до 14 лет в структуре заболеваемости врожденная и наследственная патология составляют 1,27 %, в структуре инвалидности — 19,7 %, смертности — 20 %. В целом больные с наследственной патологией требуют значительно большего объема медицинской помощи, чаще обращаются к врачу.

Наследственная и врожденная патология имеют также большую социальную значимость.

Таблица 11.1. Удельный вес генетических факторов в развитии некоторых индикаторных состояний (Н. П. Бочков, 2001)

Показатель	Удельный вес, %
Детская смертность	20–30
Болезни детей, ставшие причиной госпитализации	20–40
Болезни детей, ставшие причиной инвалидизации	60–80
Болезни взрослых, ставшие причиной госпитализации	20–50
Спонтанные аборты	40–60

Только на терапевтическое лечение в стационарах больных с врожденными пороками развития тратится каждый год более 1 млн гривен. Затраты на содержание одного ребенка-инвалида в интернате составляют около 7 тыс. грн в год, а государственная помощь семьям на детей с врожденной и наследственной патологией составляет ежегодно 24 млн грн. При этом трудно учесть затраты семьи на лекарства, а также на то, что матери больных детей, как правило, не работают, значит, семья и государство несут дополнительные потери.

Наряду с медицинской и социальной значимостью наследственных болезней не менее важными являются психологические аспекты в семье, имеющей больного ребенка. Тяжесть и прогрессирующее течение заболевания создают, как показывают наблюдения, атмосферу психологической напряженности. Постоянный уход за больным ребенком требует больших материальных, моральных и физических усилий.

В последние годы в связи с расшифровкой генома человека, изучением патогенеза наследственных заболеваний появилась возможность патогенетического и этиотропного (генотерапия) их лечения. Однако большинство наследственных заболеваний продолжают оставаться фатальными, вызывая тяжелую инвалидизацию и раннюю смерть больных. Поэтому профилактика наследственной патологии остается в настоящее время предпочтительней как по широте своих возможностей, так и по экономическим соображениям. Профилактические мероприятия оказываются значительно дешевле лечебных. Например, по данным ВОЗ, лечение талассемии у детей до 1 года стоит в 1,4–2,3 раза (в зависимости от страны), а до 10 лет — в 16,3–22,7 раза дороже, чем меры по предотвращению рождения больного ребенка. Подобные цифры получены и в отношении других заболеваний (синдром Дауна, дефекты нервной трубки, гемофилия, фенилкетонурия, муковисцидоз).

ОБЩЕПОПУЛЯЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСК

Вся наследственная патология человека в популяции обусловлена грузом мутаций, которые

вновь возникли или унаследованы от предыдущих поколений. Совокупность вновь возникших мутаций составляет мутационный груз, а унаследованных — сегрегационный. Биологическая сущность человека такова, что в каждой семье у здоровых родителей существует риск рождения ребенка с наследственным заболеванием или пороком развития. Это объясняется несколькими причинами.

1. Каждый человек — носитель рецессивных патологических генов. Их точное число неизвестно. Вся совокупность вредных мутаций, присутствующих в геноме человека, называется общим генетическим грузом. Он выражается в летальных эквивалентах (это такое число мутаций, которое, будучи распределенным среди нескольких особей, в среднем приводит к одному летальному исходу по генетическим причинам). Например, одному летальному эквиваленту соответствует одна летальная мутация, которая определяет гибель особи во всех случаях, или две мутации, каждая из которых приводит к гибели в 50 % случаев. Общий генетический груз человека составляет 1,5–2,5 летальных эквивалента на гамету или 3–5 летальных эквивалентов на зиготу. Другими словами, при переходе в гомозиготное состояние эти гены приводят к гибели до достижения репродуктивного возраста 3–5 человек. В этом расчете не учитывается гибель эмбрионов до имплантации, спонтанные аборт и гибель в более старшем возрасте (например в течение репродуктивного периода). Следовательно, такая оценка является заниженной. Фактическое число патологических генов в генотипе значительно больше.

Если учесть, что общее количество различных моногенных заболеваний составляет около 4000 нозологических единиц, оказывается, что в среднем каждый человек — носитель мутантных аллелей примерно десяти генов (В. Н. Горбунова, В. С. Баранов, 1997). Обычно набор этих генов различен у разных людей, и только в тех семьях, где оба родителя являются носителями мутаций одного и того же гена, появляется 25%-й риск рождения больного ребенка.

2. У человека часто возникают новые мутации. В целом считают, что до 20 % наследственной патологии в каждом поколении обусловлено вновь возникшими мутациями.

3. Причиной врожденной патологии могут быть тератогенные факторы.

В целом общепопуляционный генетический риск для здоровых родителей-неродственников в оптимальном детородном возрасте оценивается в 5,5 % (Н. П. Бочков, 2001). Он включает риск мертворождений, младенческой и детской смертности, серьезных врожденных пороков развития (2,5 %), а также умственной отсталости у ребенка (3 %). Этот риск существенно повышается с возрастом родителей, при близкородственных браках, в семье, уже имеющей больного ребенка или больных родственников и т. д.

11.2. ВИДЫ ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Существуют два направления профилактики наследственной патологии: семейная профилактика (прогнозирование и недопущение новых случаев заболевания в семье) и популяционная профилактика (базируется на специальных программах скрининга той или иной патологии у новорожденных или в период беременности).

Все меры профилактики могут быть разделены на две группы: 1) первичная профилактика — мероприятия, направленные на предупреждение зачатия больного ребенка; 2) вторичная профилактика — мероприятия, направленные на предупреждение рождения больного ребенка или формирования патологического фенотипа. Вторичная профилактика проводится в период беременности или в постнатальном периоде (пренатальная диагностика, коррекция проявления патологического генотипа в антенатальном и постнатальном периоде и др.). Иногда коррекцию генотипа относят к третичной профилактике.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

1. Охрана окружающей среды. Осуществляется путем жесткого контроля содержания мутагенов и тератогенов в окружающей среде и исключения их на основе принципов гигиенического нормирования.

2. Внедрение программы генетического мониторинга популяции. Под генетическим мониторингом понимают систематическое слежение за динамикой частоты и спектра наследственной патологии, за уровнем загрязненности окружающей среды мутагенами.

3. Планирование деторождения:

— выбор оптимального возраста для деторождения (21–35 лет для женщин и мужчин). С возрастом женщин связан высокий риск хромосомной патологии (у очень молодых матерей и старше 35 лет), а с возрастом отца — риск новых генных мутаций. При планировании рождения 2–3 детей этого возрастного периода достаточно для большинства семей;

— отказ от деторождения в случае высокого риска наследственной патологии (при отсутствии надежных методов дородовой диагностики, лечения, адаптации и реабилитации больных);

— отказ от близкородственных браков. Для родителей-неродственников общий риск рождения больного ребенка с наследственной и врожденной патологией составляет 5,5 %. Если родители — двоюродные брат и сестра, то генетический риск удваивается. При близкородственных браках повышается риск рождения детей с рецессивными заболеваниями.

3. Медико-генетическое консультирование семей, имеющих больного ребенка (ретроспективное) или до деторождения (перспективное).

4. Медико-генетическое консультирование семьи, имеющей больного ребенка (ретроспективное) или до деторождения (перспективное).

5. Преконцепционная профилактика наследственных болезней — создание оптимальных условий для гаметогенеза, оплодотворения и первых этапов эмбрионального развития. Широкая пропаганда элементов преконцепционной профилактики для всего населения. Она включает проведение санитарно-просветительной работы с целью формирования здорового образа жизни и отказа от вредных привычек (курения, употребления алкоголя, наркотиков), а также рациональное питание семейной пары на протяжении 2–3 мес до планируемой беременности и женщинами в первые 3 мес беременности:

— употребление поливитаминов с микроэлементами (йод, марганец, цинк и др.);

— употребление фолиевой кислоты ежедневно по 400 мкг (существенно понижается частота пороков нервной трубки и некоторых других пороков развития);

— в эндемических районах насыщение продуктов питания йодом с целью профилактики нарушения функции щитовидной железы;

— на территориях, загрязненных радионуклидами, применяется специальная радиозащитная диета.

6. Внедрение методов диагностики наследственной патологии в систему современных репродуктивных технологий (генетическое тестирование доноров спермы, использующейся для искусственной инсеминации, доимплантационная диагностика наследственной патологии при экстракорпоральном оплодотворении и др.).

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

1. Пренатальная диагностика.

2. Прерывание беременности в случае, если у плода диагностирована наследственная патология, приводящая к тяжелой инвалидизации, ранней смерти, для которой не разработаны эффективные методы лечения. Прерывание беременности возможно только в установленные сроки и с согласия женщины.

3. Лечение некоторых наследственных заболеваний и пороков развития у плода в период беременности.

4. Массовый скрининг новорожденных с целью диагностики в доклинической стадии наследственных заболеваний, для которых разработаны методы профилактического лечения (фенилкетонурия, гипотиреоз и др.). Профилактическое лечение больных.

5. Обнаружение гетерозиготных носителей рецессивных мутантных генов.

6. Определение генов поздно проявляющихся наследственных заболеваний, генов предрасположенности к мультифакториальным заболева-

ниям и профилактика этой патологии у носителей генов.

7. В перспективе — создание генетического паспорта новорожденных.

11.3. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ПОПУЛЯЦИИ

Генетический мониторинг — это систематическое слежение за темпами мутационного процесса в популяциях человека. Включает анализ уровня загрязненности окружающей среды мутагенами, а также систематическое слежение за динамикой частоты и спектра наследственной патологии. Создание системы генетического мониторинга предполагает сбор, обработку, анализ, сохранение информации о патологических состояниях, которые могут быть вызваны действием мутагенных факторов среды, создание реестра генетической патологии. В этой работе участвуют гигиенисты, генетики, акушеры-гинекологи, педиатры, онкологи, патологоанатомы и другие специалисты.

Слежение за частотой и спектром наследственной патологии может осуществляться несколькими способами.

1. Анализ частоты так называемых сторожевых фенотипов у новорожденных. Эти же фенотипы учитывают и у мертворожденных детей. В качестве «сторожевых» фенотипов могут использоваться:

— аутосомно-доминантные или сцепленные с X-хромосомой заболевания, которые легко диагностируются у новорожденных с минимальными ошибками, их пенетрантность и экспрессивность составляют 100 %. К таким «сторожевым» фенотипам относятся ахондроплазия, синдром Апера, аниридия, эктродактилия, нефробластома, ретинобластома и др. Рождение ребенка у здоровых родителей свидетельствует о мутации, которая возникла *de novo*;

— изолированные мультифакториальные врожденные пороки развития (анэнцефалия, спинно-мозговая грыжа, расщелина губы и/или неба, редукционные пороки конечностей, атрезия пищевода и ануса), развитие которых обусловлено генетическими факторами и действием факторов окружающей среды;

— множественные врожденные пороки развития;

— синдром Дауна более чем в 90 % случаев — результат новой мутации, поэтому он может быть индикатором мутагенного действия окружающей среды. Проводится анализ частоты и других хромосомных синдромов — Патау, Эдвардса, «крика кошки» (Лежена).

2. Осуществление массового скрининга наследственных заболеваний — фенилкетонурии, гипотиреоза и др.

3. Цитогенетический скрининг новорожденных в экологически неблагоприятных районах

— оценивается частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови.

4. Анализ карт регистрации бесплодных браков, спонтанных аборт, изучение фенотипа плода по данным ультразвукового исследования и другие документы.

Генетический мониторинг позволяет контролировать темп мутационного процесса, генетический груз популяции. Он важен для определения приоритетных направлений для служб здравоохранения и социальной помощи.

Данные генетического мониторинга — основа для разработки системы профилактических мероприятий.

11.4. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

11.4.1. ПОНЯТИЕ О МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОМ КОНСУЛЬТИРОВАНИИ

Это один из видов специализированной медицинской помощи населению, основная цель которого — предупреждение рождения детей с наследственной патологией и врожденными пороками развития.

Впервые задачи медико-генетического консультирования четко сформулировал С. Н. Давиденков в 20-е гг. XX ст. Им была открыта первая в мире медико-генетическая консультация в 1929 г. в Москве, а затем в 1932 г. — в Ленинграде. Однако развитие медико-генетической службы затормозилось в 30-х гг. во всех развитых странах. Это было связано с тем, что в нацистской Германии для обоснования геноцида использовали генетические концепции. В США первые медико-генетические консультации появились в 40-е гг. Но интенсивно эта служба стала развиваться во всех странах в 60–70-е гг., когда наметился прогресс в изучении хромосомной патологии и моногенных болезней, появились возможности их диагностики.

Термин «медико-генетическая консультация» включает два понятия:

- структурное подразделение в каком-либо звене здравоохранения;
- консультацию врача-генетика как врачебное заключение.

11.4.2. ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ УКРАИНЫ

Медико-генетическая помощь населению Украины оказывается специалистами межрайонных медико-генетических кабинетов/консультаций (ММГК), медико-генетических консульта-

ций центров планирования семьи и репродукции человека, областных медико-генетических центров/консультаций (ОМГК), специализированных медико-генетических центров (СМГЦ), институтов АМН Украины и МЗ Украины — Украинского научного центра медицинской генетики, Львовского НИИ наследственной патологии, а также клинических НИИ МЗ Украины и АН Украины, высших медицинских учебных заведений. Руководит работой этой службы Координационный совет по медицинской генетике при Министерстве здравоохранения Украины и главный специалист МЗ Украины.

Согласно Приказу МЗ Украины от 31.12.2003 г. № 641/84, медико-генетическая помощь оказывается на трех уровнях.

I уровень

Межрайонные медико-генетические кабинеты/консультации, которые организуются на территории с населением 300 тыс. и больше. Они размещаются на базах центральных районных и городских больниц. В ММГК осуществляют консультативный прием семей и отдельных лиц с подозрением на наследственную патологию, устанавливают предварительный диагноз, своевременно направляют больных на высший уровень оказания медико-генетической помощи. Кабинеты ведут регистры семей с наследственной патологией и врожденными пороками развития, осуществляют диспансерное наблюдение за семьями и больными с наследственными заболеваниями, контролируют проведение массовых скрининговых программ.

II уровень

Областные медико-генетические центры/консультации организуются во всех областях, гг. Киеве и Севастополе на базе областных (городских) больниц, диагностических центров. Кроме медико-генетического консультирования семей по прогнозу потомства, координации работы межрайонных МГК, ведения регистров, контроля за проведением массового скрининга и консультаций активно выявляют больных с наследственной патологией, проводят ультразвуковую пренатальную диагностику, цитогенетическую и биохимическую диагностику наследственных заболеваний.

III уровень

Специализированные медико-генетические центры оказывают специализированную помощь населению по определенным направлениям. Сегодня в Украине работают 8 специализированных медико-генетических центров, направления работы которых — диагностика и лечение разных групп наследственных заболеваний (хромосомных, мультифакториальных, моногенных болезней), а также осуществление всех видов пренатальной диагностики. Кроме генетиков-педиатров и акушеров-гинекологов в штат СМГЦ входят и другие специалисты, прошедшие специ-

альную подготовку по медицинской генетике (эндокринолог, невропатолог). Центры имеют хорошо оснащенные генетические лаборатории, широкие возможности всестороннего обследования больного и установления диагноза для выбора тактики лечебных и профилактических мероприятий. Специалисты всех структур медико-генетической службы осуществляют пропаганду медико-генетических знаний населению.

Высокоспециализированная помощь оказывается в институтах АМН и МЗ Украины.

11.4.3. ЗАДАЧИ И ЭТАПЫ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Как отмечено выше, медико-генетическое консультирование — один из видов специализированной медицинской помощи населению, направленной главным образом на предупреждение появления в семье больных с наследственной патологией. Медико-генетическое консультирование, по определению рабочего комитета Американского общества по генетике человека (1974), представляет собой «...коммуникативный процесс, связанный с решением проблем, относящихся к появлению или риску появления наследственного заболевания в семье. Этот процесс заключается в попытке одного или нескольких специалистов: 1) объяснить пациенту или семье диагноз, тип наследования, основные проявления, течение и доступное лечение наследственного заболевания; 2) помочь семье принять определенное решение относительно репродуктивного поведения с учетом величины повторного риска и определить действия в соответствии с этим решением, учитывая степень риска и семейные цели; 3) помочь обратившемуся лучше адаптироваться к наличию больного в семье и риску повторения этой болезни».

Особенность медико-генетического консультирования заключается в том, что объект исследования — не отдельный человек, а семья в целом.

Показания для медико-генетического консультирования (согласно приказу МЗ Украины от 31.12.2003 г. № 641/84):

1. Возраст беременной до 18 лет, а также 35 лет и старше. Возраст мужчины — 40 лет и старше.
2. Наличие у одного из супругов хромосомной перестройки или порока развития.
3. Наличие в анамнезе детей с:
 - наследственными болезнями обмена;
 - наследственными болезнями, сцепленными с полом;
 - врожденной гиперплазией коры надпочечников;
 - врожденными пороками — изолированными или множественными;
 - хромосомными болезнями;
 - умственной отсталостью;
 - мертворождением.
4. Наличие вышеперечисленной патологии среди родственников.
5. Кровнородственный брак.

6. Привычное невынашивание беременности не установленного генеза.

7. Неблагоприятные влияния в ранние сроки беременности (заболевания, диагностические или лечебные процедуры, прием медикаментов).

8. Осложненное течение беременности (угроза прерывания беременности в раннем сроке, которая не поддается терапии, многоводие, маловодие).

9. Патология плода, выявленная при ультразвуковом исследовании.

10. Изменение показателей скрининговых факторов: РАРР-А, альфа-фетопротеина, хорионического гонадотропина, эстриола).

11. Наличие у супругов вредных факторов, связанных с профессией.

12. Первичная аменорея, нарушения менструального цикла не установленного генеза.

13. Семья с бесплодием.

Сущность генетического прогноза состоит в оценке вероятности появления наследственной патологии у будущих или уже родившихся детей. Консультации по прогнозу здоровья потомства можно разделить на две группы: 1) проспективное консультирование — риск рождения больного ребенка определяется до наступления беременности; 2) ретроспективное консультирование — это консультирование после рождения больного ребенка в семье относительно здоровья будущих детей.

Основные задачи медико-генетического консультирования:

— установление точного диагноза наследственного заболевания;

— определение типа наследования заболевания в данной семье;

— расчет риска повторения болезни в семье;

— определение наиболее эффективного способа профилактики;

— объяснение обратившимся смысла собранной и проанализированной информации, медико-генетического прогноза и методов профилактики.

1. Первый этап медико-генетического консультирования — уточнение диагноза наследственного заболевания с помощью генетических методов и определение типа наследования заболевания в данной семье. Это необходимое условие любой консультации, поскольку на знании точного диагноза базируется генетический прогноз для семьи, прогноз для жизни и профессиональной ориентации больного. Для уточнения диагноза используют синдромологический анализ, клинко-генеалогический, цитогенетический, специальные биохимические методы и методы ДНК-диагностики.

Иногда точный диагноз может быть поставлен только при тщательном обследовании всех членов пораженной семьи и обнаружении у них симптомов заболевания.

Для установления типа наследования семейной патологии генетик составляет родословную семьи. Она должна включать информацию не менее чем о трех поколениях. Важно помнить, что

наследственное заболевание может быть результатом новой мутации. Детальное составление родословной позволяет установить генотипы некоторых родственников.

2. Второй этап — расчет генетического риска. Генетический риск — это вероятность появления определенной наследственной патологии у обратившегося за консультацией, у его потомков или ближайших родственников. Он основывается на точности диагноза и полноте генеалогических данных. Исходным моментом служит родословная обследуемой семьи. Существует два способа определения генетического риска: теоретические расчеты, основанные на генетических закономерностях, и использование эмпирических данных (полученных с помощью популяционно-статистического, близнецового, генеалогического методов). В целом в практике медико-генетического консультирования встречаются следующие ситуации:

а) в семье моногенное заболевание. Генотипы родителей известны. Генетический риск определяется по менделевским правилам наследования в зависимости от типа наследования патологии, пенетрантности гена. В настоящее время для большинства моногенных заболеваний возможно определение генотипа с использованием молекулярно-генетических методов исследования;

б) в семье моногенное заболевание. Генотипы родителей неизвестны. Расчет риска строится на байесовском подходе. Этот математический метод предложил Т. Байес в 1763 г. Он основан на сравнении двух вероятностей (одна из них, если событие произойдет, и вторая — если не произойдет). Метод базируется на анализе родословной, могут использоваться данные о популяционной частоте гена или заболевания;

в) если причиной заболевания является новая мутация, то в оценке риска используют данные о частоте мутации гена. Следует учитывать возможность гонадного мозаицизма;

г) при хромосомных болезнях рассчитывают эмпирический генетический риск с учетом возраста матери и типа хромосомной или геномной мутации;

д) при мультифакториальных заболеваниях генетический риск рассчитывают по специальным таблицам эмпирического генетического риска. Для родственников первой степени родства (сibsы и дети) его можно рассчитать как корень квадратный из частоты заболевания в популяции, для родственников второй степени родства риск составит $q^{3/4}$, где q — частота заболевания в популяции. Однако эти расчеты являются очень грубыми.

3. Третий этап — оценка генетического риска. В целом, если риск рождения больного ребенка не превышает 5 %, то его считают низким. Низкий генетический риск не является противопоказанием к деторождению в данной семье. Риск от 6 до 20 % принято считать средним. В этом случае рекомендации относительно планирования дальнейших беременностей зависят не только от величины риска, но и от тяжести медицинских и социальных последствий конкретного наследственного заболевания, а также от воз-

можности пренатальной диагностики. Если генетический риск превышает 20 %, то его расценивают как высокий и при отсутствии методов пренатальной диагностики соответствующей патологии дальнейшее деторождение в данной семье не рекомендуется.

4. Четвертый заключительный этап — выводы медико-генетического консультирования и советы родителям. Они касаются прогноза рождения здорового потомства и возможности деторождения. При объяснении риска врач должен не только сообщить семье конкретную оценку, но и объяснить значение различных дополнительных факторов (тяжесть, возможность лечения, пренатальная диагностика и др.). Форма общения консультирующихся и врача-генетика может быть директивной (совет) или недирективной (информация о природе заболевания). Но в любом случае задача врача заключается в оказании помощи семье принять правильное решение относительно репродуктивного поведения (деторождения).

Заключения генетика относительно деторождения носят рекомендательный характер. Принятие решения о деторождении остается за семьей. Оно зависит от многих обстоятельств — медико-генетических сведений, полученных от врача-генетика, социально-экономического положения семьи, уровня образования, степени религиозности, структуры личности, взаимоотношений между супругами и др.

Сегодня существует реальная возможность пренатальной диагностики большинства наиболее распространенных моногенных и хромосомных болезней и врожденных пороков развития. Выбор метода пренатальной диагностики определяется диагнозом наследственной патологии, типом наследования. Когда применяется пренатальная диагностика, то снимается необходимость решения генетической задачи. В таком случае не прогнозируется рождение ребенка с болезнью, а диагностируется заболевание у плода.

При некоторых хромосомных абберрациях генетический риск может составлять 100 % (если один из родителей является носителем такой абберрации), т. е. рождение здорового ребенка невозможно. В этих случаях может быть рекомендовано использование донорских половых клеток.

При медико-генетическом консультировании перед врачом-генетиком встают не только чисто медицинские, но и морально-этические проблемы. В любой семье рождение ребенка с наследственным заболеванием или врожденным пороком развития — большая психологическая травма. У супругов возникает чувство вины за случившееся, комплекс неполноценности. В ряде случаев решается вопрос о возможности сохранения семьи. Считают, что на медико-генетическую консультацию целесообразно направлять супругов не раньше чем через 3–6 мес после постановки диагноза наследственной болезни, так как в этот период происходит адаптация к возникшей в семье ситуации. Беседа врача-генетика с супругами может помочь им адаптироваться к ситуации, снять чувство вины и тем самым подготовить к дальнейшим действиям.

11.5. ПРЕКОНЦЕПЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ И ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Преконцепционная профилактика — важное направление первичной профилактики. Используется в семьях, имеющих детей с наследственной патологией. Ее элементы могут быть использованы и в случае проспективного консультирования семьи (до рождения ребенка).

Преконцепционная профилактика — это система мероприятий, направленных на создание оптимальных условий для гаметогенеза, оплодотворения, эмбриогенеза и развития плода.

Она включает 4 этапа:

1. Медико-генетическое консультирование, обследование семьи. Для анализа состояния здоровья будущих родителей проводятся консультации терапевта, окулиста, невропатолога, эндокринолога и других специалистов, клинический анализ крови, мочи, анализ крови на сахар, спермограмма, базальная термометрия с целью определения срока овуляции, бактериологическое и вирусологическое обследование, иммунологическое обследование, исследование гормонального статуса, эхография внутренних органов, кариотипирование, в случае необходимости — молекулярно-генетические исследования.

2. Превентивная санация и устранение потенциальных мутагенов и тератогенов. При выявлении патологии проводится лечение хронических заболеваний у будущих родителей, лечение TORCH-инфекций. Необходимо устранить за 2–3 мес до планируемой беременности действие потенциальных мутагенных и тератогенных факторов на обоих родителей (если имеет место контакт с такими веществами) и на женщин — на протяжении всей беременности. Целесообразен отказ от вредных привычек (курения, употребления алкоголя, наркотиков).

Если женщина не болела краснухой, то за 2–3 мес до планируемой беременности необходимо провести вакцинацию от краснухи. В период беременности это противопоказано.

Необходима специальная подготовка к беременности женщин с фенилкетонурией и у гетерозиготных носителей этого рецессивного гена.

Обоим родителям назначается рациональное питание. Оно имеет большое значение для обеспечения нормального овогенеза и сперматогенеза. За 2–3 мес до зачатия назначается диета, содержащая фолиевую кислоту, витамины С, группы В, РР, Е. В пищу включаются овощи, фрукты, злаки, растительное масло, кисломолочные продукты, курага, изюм, чернослив, орехи, отвар шиповника, цитрусовые и др. Указанные витамины являются антимуагенами. Они уменьшают частоту спонтанных и индуцированных мутаций. Назначаются специальные

мультивитаминные комплексы («Прегнавит», «Пронаталь» или др.) с микроэлементами (йод, марганец, цинк и др.). Для женщин доза фолиевой кислоты (таблетированных препаратов) должна составлять не менее 400 мкг ежедневно на протяжении 3 мес до и 3 мес после наступившей беременности. Назначение фолиевой кислоты снижает риск развития пороков нервной трубки, редуцированных пороков конечностей, расщелин лица.

У людей, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами, рекомендуется использовать специальную радиозащитную диету.

3. Синхронизация репродуктивных процессов. Зачатие следует планировать на летне-осенний период. Время зачатия синхронизируется с овуляцией.

4. Ведение беременных. Диетотерапию и витаминотерапию необходимо продолжать до 12 нед беременности (период основного органогенеза и гистогенеза). В период беременности проводят пренатальную диагностику наследственных заболеваний и врожденных пороков развития.

После преконцепционной профилактики уменьшается частота инфекционных заболеваний на протяжении всего периода беременности, реже наблюдаются анемия, ранние и поздние токсикозы. Указанные мероприятия снижают частоту спонтанных аборт, мертворождений, преждевременных родов, акушерских осложнений, смертности детей в раннем возрасте. Снижается также риск рождения детей с наследственными заболеваниями и врожденными пороками развития. Благополучные результаты беременности достигаются у 91,8 % семей, имеющих в анамнезе детей с врожденными пороками развития и наследственными заболеваниями (в контрольной группе — в 75,7 %). В семьях со спонтанными абортами благополучный исход беременности получают в 88,8 % (против 71,5 % в контроле).

Использование преконцепционной профилактики позволяет подойти к планированию семьи с генетической точки зрения. Ее широкое внедрение будет способствовать улучшению здоровья как нынешнего, так и будущего поколения, сохранению генофонда населения Украины.

11.6. ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ И ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

11.6.1. КЛАССИФИКАЦИЯ МЕТОДОВ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Пренатальная диагностика — это диагностика наследственных заболеваний и врожденных пороков развития в период беременности. Это

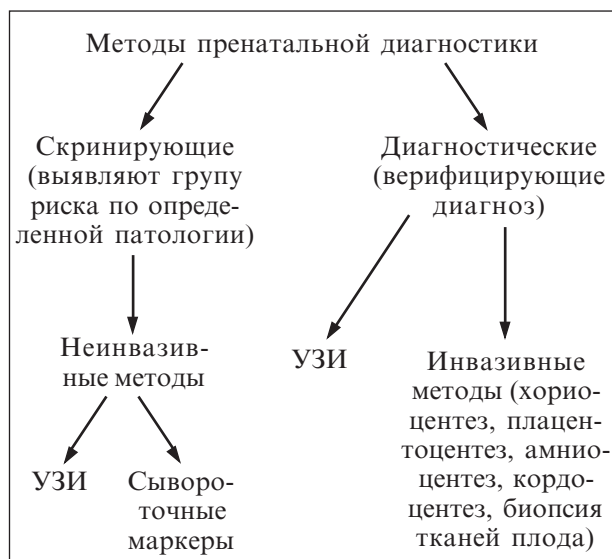


Схема 11.1. Классификация методов пренатальной диагностики

одна из самых ресурсоемких отраслей медицины. Но уже подсчитано, что стоимость лечения, реабилитации и пожизненного содержания больного с врожденной патологией в 100–1000 раз превышает затраты на пренатальную диагностику, профилактику и коррекцию патологии плода внутриутробно.

Методы пренатальной диагностики классифицируют таким образом (схема 11.1):

а) неинвазивные — УЗИ, определение в сыворотке крови беременной веществ, получивших название сывороточных маркеров матери: β -фракции хорионического гонадотропина (β -ХГ), белка РАРР-А, альфа-фетопротеина (АФП), общего хорионического гонадотропина (ХГТ), несвязанного или неконъюгированного эстриола (НЭ), 17-гидроксипрогестерона (17-ОП);

б) инвазивные (биопсия хориона, амниоцентез, плацентоцентез, кордоцентез, биопсия тканей плода, фетоскопия).

Методы пренатальной диагностики подразделяют также на просеивающие, или скринирующие (УЗИ, сывороточные маркеры) и диагностические (УЗИ, инвазивные методы).

11.6.2. НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ

11.6.2.1. Сывороточные маркеры матери

В процессе беременности плацентой, тканями и органами плода синтезируется целый ряд белков и стероидов с различными функциями. Эти вещества проникают через плаценту в кровяное русло беременной и могут определяться в сыворотке ее крови. Для каждого срока беременности характерна их определенная концентрация. При патологических состояниях (наследственные заболевания у плода, пороки развития, нарушения функции плаценты и др.) концентрация изменяется, что позволяет использовать эти вещества как маркеры для скрининга наследственной патологии и патологического течения беременности.

Наиболее важные сывороточные маркеры — альфа-фетопротеин (АФП), β -фракция хорионического гонадотропина (β -ХГ), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), белок РАРР-А, несвязанный эстриол (НЭ), 17-гидроксипрогестерон (17-ОП) и др.

Для диагностики используются иммуноферментные методы. Абсолютное значение этих сывороточных маркеров разное в разные сроки беременности и во многом зависит от используемых диагностических тест-систем. Однако для биохимического скрининга наследственной патологии это не имеет большого значения, поскольку отклонение уровня белка от нормы выражают обычно через кратность медиане. Эта единица называется МоМ (multiple of medians). Ее получают путем деления величины показателя ХГТ, АФП, РАРР-А, НЭ, зарегистрированного при исследовании, на медиану — среднюю величину нормального уровня белка при данном сроке беременности. Нормальные показатели этих сывороточных маркеров при сроках, информативных для пренатальной диагностики, обычно находятся в пределах 0,5–2 МоМ. Эмпирически установлено, что при показателях маркерных сывороточных белков, выходящих за эти границы (в меньшую или большую сторону), беременные должны быть отнесены к группе риска по определенной патологии.

Для оценки полученных результатов используются специальные компьютерные программы, учитывающие полученные результаты концентрации сывороточных маркеров в комбинации со всеми прочими факторами (возраст, вес, пол матери, срок беременности, наличие диабета и др.). С учетом всех факторов для каждой беременной рассчитывается индивидуальный риск патологии плода.

Важно подчеркнуть, что ни один из перечисленных маркеров не позволяет однозначно диагностировать наследственную патологию или врожденный порок развития. Эти тесты не являются на 100 % специфичными. Сходные изменения показателей могут наблюдаться при многих патологических состояниях. Они позволяют только отнести беременную к группе повышенного риска и рассчитать для нее значение риска. Для точной диагностики патологического состояния необходимо дополнительно использовать другие методы (УЗИ, инвазивные методы).

При оценке результатов биохимического скрининга следует иметь в виду, что они сигнализируют не только о возможном риске наследственной патологии, но и о состоянии самой беременности. Так, одновременное снижение или повышение уровней АФП и ХГТ в 70 % случаев указывает на возможное патологическое течение беременности еще до видимых проявлений патологии (наличие генитальных инфекций, угроза прерывания, плацентарная недостаточность и т. д.). Поэтому одновременные изменения сывороточных маркеров при отсутствии каких-либо патологических признаков у плода при ультразвуковом сканировании требуют исключения патологического течения беременности.

Альфа-фетопротеин (АФП) — гликопротеид, состоящий из олигосахарида и одной полипептидной цепи. Начинает синтезироваться на 3–4-й неделе внутриутробного развития в желточном мешке. К концу I триместра беременности (12–13 нед) основным местом синтеза АФП становятся гепатоциты печени плода. Является одним из основных белков плазмы крови плода. Транспортирует полиненасыщенные жирные кислоты, обладает иммуносупрессорным действием. Существует два пути проникновения АФП из крови плода в кровь матери: 1) часть АФП, синтезированного плодом, попадает в амниотическую жидкость, а оттуда через плаценту и трансцеллюлярно — в кровяные сосуды матери; 2) после завершения формирования маточно-плацентарного кровотока АФП в кровь матери поступает преимущественно из крови плода через плаценту. Достоверные изменения АФП в сыворотке крови беременной можно регистрировать с 14–15-й недели беременности, т. е. с момента завершения плацентации. В норме концентрация АФП повышается со сроком беременности. Максимальная концентрация наблюдается в сроке 30–35 нед.

В 1972 г. D. Brock, A. Voltan обнаружили высокое содержание АФП в амниотической жидкости и сыворотке крови беременной при наличии у плода дефекта нервной трубки (анэнцефалии, открытой спинномозговой грыжи и др.). Благодаря этому появилась возможность использовать АФП как маркер для скрининга дефектов нервной трубки у плода. Эффективность определения анэнцефалии в сроки до 24 нед беременности составляет в среднем 85,7 %, при открытой и закрытой *spina bifida* — 62,5 %, при энцефалоцеле (черепномозговой грыже) — 100 %.

Считают, что при открытых пороках нервной трубки происходит просачивание белка из сосудистого русла плода в амниотическую жидкость через образовавшиеся дефекты. В результате этого уровень АФП в амниотической жидкости возрастает в несколько раз, а из амниотической

жидкости попадает в кровь беременной. Однако повышение АФП наблюдается и при других патологических состояниях (табл. 11.2), поэтому тест не является специфическим на 100 %. Он позволяет отнести беременную к группе риска по порокам нервной трубки и требует проведения дополнительных исследований. Как правило, проводят повторное определение АФП, ультразвуковое исследование плода, а в случае необходимости — амниоцентез с определением АФП в амниотической жидкости.

Снижение содержания АФП наблюдается при синдроме Дауна, поэтому этот тест может использоваться и для скрининга синдрома Дауна (одновременно с другими сывороточными маркерами — ХГТ, НЭ и др.). Для уточнения диагноза необходимо проведение инвазивной диагностики и кариотипирование клеток плода (или использование молекулярно-цитогенетических методов).

Для скрининга пороков нервной трубки и синдрома Дауна определяют АФП в сыворотке крови беременной в сроке 15–20 нед. Проводится иммуноферментный анализ (ИФА).

У женщин вне беременности и у мужчин уровень АФП в крови существенно повышается при первичном раке печени, опухолях эмбрионального происхождения, у мужчин — также при опухоли яичка.

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ, ХГТ, ХГ, hCG) — гликопротеин, продуцируемый трофобластом плаценты. Состоит из двух полипептидных цепей — альфа(α)- и бета(β)-субъединиц. Альфа-субъединица одинакова для ХГЧ и гипоталамических гормонов (ЛГ, ФСГ, ТТГ), а бета-субъединица (β-ХГ) специфична для каждого из них. Из плаценты ХГТ поступает в кровь матери, поддерживает активность желтого тела, является основным гормоном ранней беременности, регулирует стероидогенез в надпочечниках плода, развитие яичников и выполняет другие функции. При физиологическом течении беремен-

Таблица 11.2. Изменение содержания альфа-фетопротеина в сыворотке крови беременной при различных патологических состояниях у плода

Концентрация АФП	Патологические состояния
Содержание АФП повышено	Пороки нервной трубки (анэнцефалия, открытая спинномозговая грыжа, черепно-мозговая грыжа) Дефекты передней брюшной стенки (гастрошизис, омфалоцеле) Атрезия пищевода и/или двенадцатиперстной кишки Пороки почек (врожденный нефроз финского типа, поликистоз почек, агенезия почек) Крестцово-копчиковая тератома Обширное поражение кожи (буллезный эпидермолиз) Синдром Шершевского — Тернера Неблагоприятная акушерская ситуация (угроза прерывания беременности и спонтанного аборта, патология плаценты, гипотрофия плода, внутриутробная гибель плода) Многоплодная беременность
Содержание АФП понижено	Синдром Дауна Делеция хромосомы 18 Синдром Клайнфельтера

Таблица 11.3. Изменение содержания хорионического гонадотропина в сыворотке крови беременной при различных патологических состояниях у плода

Концентрация ХГТ	Патологические состояния
Содержание ХГТ повышено	Синдром Дауна Полиплоидия у плода Многоплодие Резус-конфликт Пузырный занос
Содержание ХГТ понижено	Синдром Эдвардса Внематочная беременность Угроза прерывания беременности Фетоплацентарная недостаточность

ности концентрация ХГТ повышается в I триместре беременности и достигает максимума на 9–12-й неделе, а затем постепенно уменьшается.

Белок определяется в сыворотке крови беременной с 10–12-го дня беременности. При нормальном течении беременности ХГТ появляется в моче на 5–7-е сутки после зачатия. Исследование уровня ХГТ — точный показатель беременности уже при сроке 2–3 нед.

Для оценки состояния плода содержание этого белка в сыворотке крови беременной исследуют в I триместре беременности (в 10–14 нед определяется бета-фракция хорионического гонадотропина), во II триместре беременности — общая фракция ХГТ в сроки 15–20 нед (параллельно с АФП и другими маркерами). Повышение ХГТ характерно для синдрома Дауна у плода, полиплоидии и других патологических состояний (табл. 11.3). При синдроме Эдвардса концентрация ХГТ снижается в 2 и более раз по сравнению с нормой.

Как и в случае АФП, изменение концентрации ХГТ позволяет отобрать группу беременных для последующей инвазивной диагностики.

Некониюгированный эстриол (НЭ, uE3) — основной эстроген, продуцируемый плацентой. Предшественник стероида синтезируется в надпочечниках плода, затем преобразуется в печени и плаценте, в результате появляется эстриол. При беременности концентрация гормона прогрессивно повышается в сыворотке крови беременной. Недостаток синтеза НЭ вызывает угрозу прерывания в первой половине беременности или угрозу преждевременных родов — во второй. Поскольку НЭ синтезируется в плаценте, его уровень непосредственно характеризует функциональное состояние плаценты и плода. Повышение НЭ характерно для многоплодной беременности и крупного плода. Снижение НЭ характерно для синдрома Дауна, анэнцефалии, гипоплазии надпочечников плода, фетоплацентарной недостаточности. Определяется во II триместре беременности (15–20 нед) параллельно с АФП и ХГТ («тройной тест», или «биохимический скрининг на синдром Дауна»).

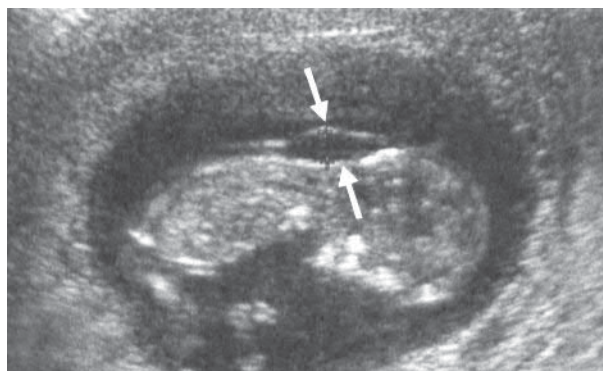


Рис. 11.1. УЗИ плода, I триместр, увеличение толщины воротникового пространства (воротниковое пространство у плода отмечено стрелками)

Белок РАРР-А (протеин, ассоциированный с беременностью — pregnancy-associated plasma protein A). Протеин синтезируется плацентой. Концентрация белка увеличивается в течение всей беременности, к 10-й неделе беременности его содержание повышается в 100 раз. Входит в группу белков иммуносупрессоров (вместе с АФП). Предполагают, что эти белки подавляют иммунную реактивность материнского организма к развивающемуся зародышу (плоду). РАРР-А — надежный маркер беременности (определяется после экстракорпорального оплодотворения).

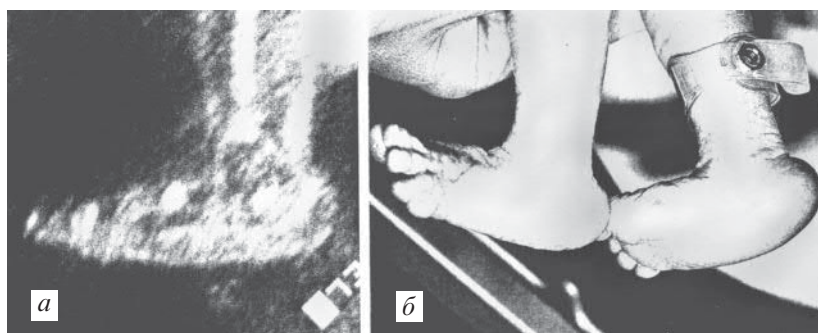
Этот показатель используется для ранней пренатальной диагностики синдрома Дауна и других хромосомных синдромов в I триместре беременности (параллельно с определением β-фракции хорионического гонадотропина — β-ХГ и УЗИ). Исследования проводятся в сроке 10–14 нед. Существенное снижение концентрации белка РАРР-А характерно для синдрома Дауна, Эдвардса, Патау, трисомии по хромосоме 22. При синдроме Шерешевского — Тернера и других анеуплоидиях по половым хромосомам также наблюдается снижение уровня РАРР-А, но менее выраженное.

17-оксипрогестерон (17-ОП) — стероид, который служит субстратом для синтеза кортизола в надпочечниках. Синтез кортизола нарушается при врожденной гиперплазии коры надпочечников (адреногенитальном синдроме), в большинстве случаев обусловленной мутацией гена, ответственного за синтез фермента 21-гидроксилазы. В результате синтез кортизола резко снижается, что приводит к возрастанию концентрации 17-ОП в крови плода, амниотической жидкости и крови матери. Таким образом, повышение 17-ОП — патогенетический маркер адреногенитального синдрома, он может использоваться для пренатальной диагностики этого заболевания.

11.6.2.2. Ультразвуковое сканирование

Это один из главных, эффективных и общедоступных методов пренатальной диагностики. До настоящего времени не получено данных о вредном воздействии такого исследования на развитие плода. Однако целесообразно при проведе-

Рис. 11.2. Стопа-качалка: *a* — УЗИ стопы плода 18 нед с трисомией по 18-й хромосоме; *б* — стопа-качалка у новорожденного с трисомией по 18-й хромосоме



нии ультразвуковых исследований придерживаться принципа ALARA (As Low As Reasonably Achievable, что означает «Столь мало, сколь достижимо в пределах разумного»). Другими словами, специалист УЗИ должен стремиться к получению объективной информации о плоде минимальными средствами. Такой подход необходим

потому, что хотя не отмечен тератогенный эффект ультразвука с точки зрения больших пороков развития, его действие с точки зрения «малого тератогенеза» (воздействие на функциональное состояние нервной и иммунной систем) в настоящее время недостаточно изучено.

Таблица 11.4. Примеры симптомов хромосомной патологии при УЗИ

Пороки и аномалии развития	Хромосомные синдромы
Пороки сердца (особенно общий атриовентрикулярный канал)	Трисомия 13, 18, 21
Кистозная гигрома и водянка плода	Трисомия 13, 18, 21, синдром Шерешевского — Тернера
Атрезия двенадцатиперстной кишки	Трисомия 21
Пупочная грыжа	Трисомия 13, 18
Стопа-качалка (см. рис. 11.2)	Трисомия 18

Метод УЗИ позволяет выявить как врожденные пороки развития, так и функциональное состояние плода и его провизорных органов (плаценты, пуповины, оболочек). Исследование можно проводить с 6–8 нед и до конца беременности; применяют как просеивающий, так и как уточняющий метод. Для массового скрининга наследственных заболеваний и пороков развития предложены сроки беременности 10–14, 18–20 и 24–26 нед. При показаниях исследования могут проводиться и в другие сроки.

В 10–14 нед устанавливают точный срок беременности, количество плодов. Проводится также скрининг синдрома Дауна и другой хромосомной патологии. Высокоспецифичный УЗИ-маркер хромосомной патологии плода в I триместре — измерение ширины воротникового пространства плода (рис. 11.1). Воротниковое пространство определяется как анэхогенная зона между кожей и мягкими тканями, окружающими позвоночник в области шеи. Увеличение ширины во-

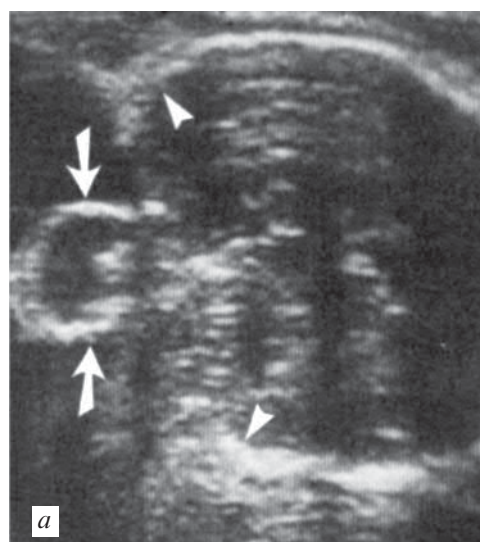


Рис. 11.3. Пренатальная диагностика черепно-мозговой грыжи с помощью УЗИ: *a* — УЗИ плода 7 мес гестации, черепно-мозговая грыжа отмечена стрелками; *б* — фотография новорожденного с черепно-мозговой грыжей

Таблица 11.5. Врожденные пороки, диагностируемые с помощью УЗИ

Система или орган	Пороки
ЦНС	Анэнцефалия, голопрозэнцефалия, энцефалоцеле (см. рис. 11.3), <i>spina bifida</i> , аномалия Денди — Уокера (агенезия мозжечка, кистозное расширение IV желудочка и увеличение задней черепной ямки), микроцефалия, агенезия мозолистого тела и др.
Лицо	Расщелины губы и неба
Опорно-двигательная система	Редукционные пороки конечностей, ахондроплазия, танатоформная дисплазия, несовершенный остеогенез, косолапость, агенезия крестца и др.
Сердечно-сосудистая система	Разнообразные пороки сердца и сосудов (гипоплазия левых отделов сердца, атрезия митрального или трехстворчатого клапана, дефект межжелудочковой перегородки, общий артериальный ствол, аномалия Эбштейна, тетрада Фалло, транспозиция крупных сосудов, коарктация и стеноз аорты и др.)
Желудочно-кишечный тракт	Атрезии различных отделов пищеварительного тракта, дефекты передней брюшной стенки, омфалоцеле, диафрагмальная грыжа с и без эвентрации органов брюшной полости, мекониальный перитонит
Легкие	Врожденный кистозно-аденоматозный порок легких
Мочеполовая система	Агенезия почек, поликистоз почек, удвоение почки, выраженный гидронефроз, опухоли почек, опухоли яичников
Другие	Водянка плода, амниотические перетяжки

ротникового пространства плода более 2,5 мм — симптом синдрома Дауна и других хромосомных трисомий, моносомии X и полиплоидии, служит показанием к инвазивной диагностике. Оно наблюдается только у 5 % плодов с нормальным кариотипом. Второй УЗИ-маркер I триместра — косточка носа у плода, отсутствие которой также указывает на высокий риск хромосомной патологии (синдрома Дауна).

Сочетанное использование УЗИ и сывороточных маркеров, компьютерная обработка полученных результатов с учетом возраста, массы тела беременной, срока беременности позволяют выявить в I триместре беременности до 87 % плодов с хромосомной патологией. В этом сроке могут быть диагностированы некоторые грубые пороки развития (в частности, анэнцефалия).

К 18–20 нед беременности уже сформированы все органы и могут быть выявлены многие пороки опорно-двигательного аппарата, сердца, отсутствие передней брюшной стенки, пороки головного мозга, *spina bifida* и др. Описаны разнообразные маркеры хромосомных синдромов. Так, при синдроме Дауна у плода часто обнаруживаются утолщенная шейная складка (более 5 мм), внутриутробная задержка развития плода, умеренный гидронефроз, укорочение бедренной кости, гиперэхогенный кишечник и пороки сердца. Другие симптомы хромосомной патологии — изменения провизорных органов (в частности, плаценты), количества амниотической жидкости, различные пороки развития и аномалии (рис. 11.2) плода (табл. 11.4). В целом с помощью тщательно проведенного УЗИ в 20 нед могут быть выявлены до 20 % плодов с хромосомной патологией и до 40 % плодов с трисомией по хромосоме 21.

В 24–26 нед диагностируются практически все пороки развития, особое внимание обращают на гистологические структуры головного мозга (рис. 11.3), легких, почек. Неполный перечень врожденных пороков, диагностируемых с помощью УЗИ, представлен в табл. 11.5.

Ультразвуковое сканирование должно быть двухэтапным: первый этап — УЗИ-скрининг в родовспомогательных учреждениях, второй — уточняющая диагностика специалистом ультразвуковой диагностики высокой квалификации в рамках медико-генетического консультирования.

Эффективность ультразвукового исследования зависит от профессионального уровня врача ультразвуковой диагностики и разрешающей способности аппаратуры. В целом УЗИ позволяет диагностировать до 80–86 % всех пороков развития.

При обнаружении патологии у плода необходим обратный скрининг («плод — родители»), медико-генетическое консультирование семьи. У родителей могут быть обнаружены не диагностированные ранее пороки развития. Особенно это касается пороков мочевыделительной системы.

11.6.2.3. Комплексная программа пренатальной диагностики врожденных пороков развития и хромосомных синдромов. Пренатальный скрининг

Для скрининга наследственной патологии в период беременности используются неинвазивные методы. Наиболее эффективным является сочетание сывороточных маркеров и УЗИ.

В настоящее время проводится массовый пренатальный скрининг:

— синдрома Дауна и другой хромосомной патологии;

— пороков нервной трубки;

— других врожденных пороков развития.

Для массового скрининга предложена следующая схема обследования беременных (С. Б. Арбузова, 2002).

1. Для женщин, которые стали на учет в I триместре беременности, проводится двухэтапная пренатальная диагностика.

Первый этап — 10–14 нед — анализ маркеров РАРР-А и β -ХГТ, УЗИ (определение толщины воротникового пространства и визуализация косточек носа). Проводится с целью скрининга плодов с синдромом Дауна и другими хромосомными синдромами. В этом сроке могут быть выявлены до 87 % плодов с хромосомной патологией.

Для синдрома Дауна и другой хромосомной патологии характерно увеличение толщины воротникового пространства, отсутствие косточки носа, снижение концентрации белка РАРР-А и повышение β -ХГТ. При синдроме Эдвардса наблюдается снижение как РАРР-А, так и β -ХГТ. С помощью специальных компьютерных программ для каждой беременной рассчитывается индивидуальный генетический риск с учетом срока беременности, возраста, массы тела и др. Для корректного расчета индивидуального генетического риска с использованием компьютерных программ УЗИ и биохимическое обследование беременной должны проводиться одновременно. Получение положительных результатов позволяет отнести беременную к группе риска по хромосомной патологии, что требует уточнения диагноза (инвазивные методы с последующим кариотипированием клеток плода).

Второй этап — 15–20 нед — анализ АФП (лучше 16-я неделя), УЗИ. Основная цель — диагностика пороков нервной трубки и других пороков развития. Повышение концентрации АФП характерно для пороков нервной трубки, снижение — для хромосомной патологии. При УЗИ могут быть выявлены врожденные пороки развития и симптомы хромосомной патологии. Эффективность диагностики хромосомной патологии существенно ниже, чем в I триместре. Полученные результаты также анализируются с помощью специальных компьютерных программ. Для уточнения диагноза порока нервной трубки проводится детальное УЗИ-исследование, в случае необходимости — амниоцентез и определение концентрации АФП в амниотической жидкости. Для уточнения диагноза хромосомной патологии необходима инвазивная диагностика с последующим кариотипированием. Для уточнения диа-

гноза врожденного порока проводится повторное детальное УЗИ-исследование плода.

2. Для женщин, которые стали на учет во II триместре, проводится одноэтапная диагностика — анализ АФП и ХГТ в 15–20 нед беременности. В эти сроки проводится также УЗИ. Цель исследования — диагностика синдрома Дауна и другой хромосомной патологии, пороков нервной трубки и других пороков развития. Эффективность диагностики хромосомной патологии во II триместре — 60–70 %.

В некоторых странах в этом сроке определяются три сывороточных маркера — АФП, ХГТ, НЭ (так называемый тройной тест). В табл. 11.6 в качестве примера приведены результаты тройного теста при двух хромосомных синдромах.

Недавно обнаружен новый биохимический маркер — ингибин А, концентрация которого повышается в сыворотке крови беременной при синдроме Дауна. В совокупности с АФП, ХГТ, НЭ он составляет наиболее информативный «квадратичный тест». Его проводят в те же сроки, что и тройной тест. Эффективность выявления синдрома Дауна повышается до 75 %.

Специфичным для пороков нервной трубки является повышение АФП. В этом сроке пороки нервной трубки могут быть диагностированы при УЗИ.

11.6.3. ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ

Инвазивная диагностика — это получение клеток и тканей эмбриона, плода и провизорных органов в период беременности для последующего исследования с помощью цитогенетических, молекулярно-цитогенетических, биохимических, цитохимических и других методов. Проводится при высоком риске рождения детей с моногенными и хромосомными болезнями с целью диагностики (уточнения диагноза) наследственного заболевания у плода.

Показания к инвазивной пренатальной диагностике

1. Возраст беременной до 18 и старше 35 лет. В этом возрасте высок риск рождения ребенка с синдромом Дауна и другой хромосомной патологией. Проводится диагностика хромосомной патологии у плода. Однако в настоящее время возможна вначале диагностика хромосомной патологии в I триместре беременности с помощью неинвазивных методов (в 10–14 нед), а затем при высоком индивидуальном риске у беременной

Таблица 11.6. Изменение сывороточных маркеров (тройной тест) при синдромах Дауна и Эдвардса у плода

Хромосомные синдромы	Альфа-фетопротеин (АФП)	Несвязанный эстриол (НЭ)	Хорионический гонадотропин (ХГТ)
Синдром Дауна	Снижен	Снижен	Повышен
Синдром Эдвардса	Снижен	Снижен	Снижен

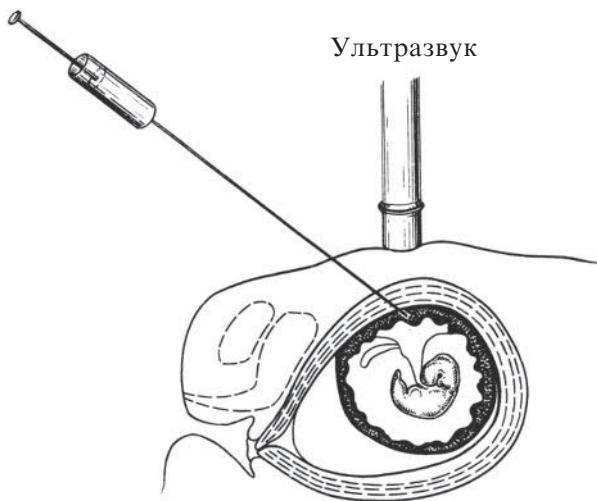


Рис. 11.4. Трансабдоминальная хорион- или плацентобиопсия

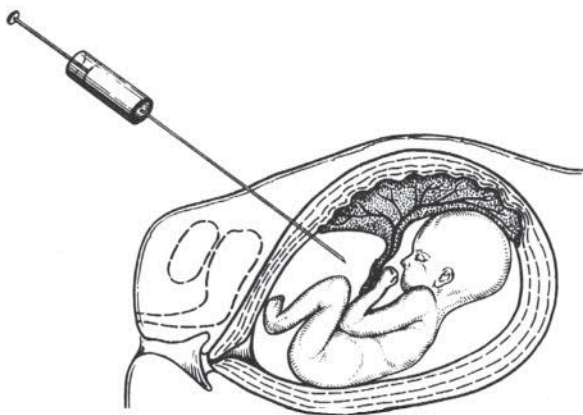


Рис. 11.5. Амниоцентез

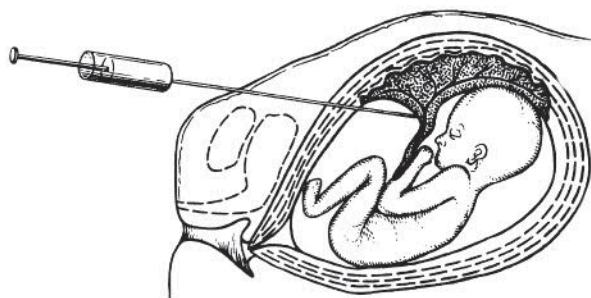


Рис. 11.6. Кордоцентез

используются инвазивные методы для уточнения диагноза.

2. Наличие в семье ребенка (плода) с хромосомной болезнью или множественными пороками развития. В случае, если кариотип родителей нормальный, возможна та же тактика, что и в п. 1.

3. Наличие у родителей хромосомной патологии, хромосомной перестройки.

4. Результаты биохимического и УЗИ-скрининга, предполагающие хромосомную болезнь у плода.

5. Высокий риск рождения ребенка с моногенной болезнью по результатам медико-генетического консультирования или просеивающих программ, выявления гетерозиготного носительства, если ген заболевания картирован и возможна молекулярно-генетическая диагностика.

6. Уточнение диагноза врожденных пороков развития (например для уточнения диагноза порока нервной трубки проводится амниоцентез с последующим определением концентрации АФП в амниотической жидкости).

7. Диагностика инфекции плода, иммунологической несовместимости матери и плода.

8. Применение женщиной или ее супругом фармакологических препаратов цитостатического действия или облучение одного из супругов незадолго до наступления беременности. Повышен риск хромосомной патологии.

Противопоказания: 1) инфекции половых путей; 2) угроза прерывания беременности; 3) острые инфекционные заболевания; 3) миома матки больших размеров.

Поскольку сама процедура инвазивной пренатальной диагностики небезопасна и при положительном результате тестирования предполагает элиминацию плода, то ее необходимо проводить только после того, как супруги будут информированы об опасности осложнений, а также согласны на досрочное прерывание беременности.

Основной метод инвазивной пренатальной диагностики в I триместре беременности — биопсия ворсинок хориона (хориоцентез). Во II триместре беременности проводят амниоцентез, плацентоцентез и кордоцентез.

Биопсия хориона — получение ткани хориона. Хорион — ворсинчатая оболочка. Формируется в процессе беременности из трофобласта, поэтому клетки хориона имеют такой же генотип, что и клетки эмбриона. Рекомендуют проводить при сроке беременности 10–14 нед. Эта процедура может быть проведена и в более ранние сроки, но отмечено, что при ранней хорионбиопсии (до 9 нед) повышается частота редуцированных пороков конечностей. Ткань хориона получают через переднюю брюшную стенку (трансабдоминально) или трансцервикально под контролем УЗИ (рис. 11.4). При этом с помощью специальной иглы аспирируют 15–20 мг материала. Ткань используют для цитогенетической диагностики или выделяют ДНК для молекулярно-генетического исследования. Осложнения (риск прерывания беременности) — 2,5–3 %.

Плацентоцентез — получение ткани плаценты, проводится с 14-й недели (см. рис. 11.4). Аспирируют 15–20 мг плаценты. Ткань используется с той же целью, что и хорион.

Амниоцентез — получение околоплодной жидкости, в которой находятся слущенные клетки плода и амниона. Ранний амниоцентез проводится на 13–14-й неделе, поздний — обычно на 16–20-й (лучше на 16-й). Под контролем УЗИ через переднюю брюшную стенку извлекают 10–20 мл амниотической жидкости (рис. 11.5). В жид-

кости можно определить количество АФП, а также активность некоторых ферментов. Клетки пригодны для цитогенетической или ДНК-диагностики. Осложнения в 0,5–1 %.

Кордоцентез — взятие крови из пуповины под контролем УЗИ через переднюю брюшную стенку (рис. 11.6). Получают 1–1,5 мл крови. Проводится с 20-й недели беременности. Осложнения не превышают 2 %. Кровь исследуют с помощью цитогенетических, молекулярно-генетических и биохимических методов. Кордоцентез используется для диагностики гематологических наследственных болезней (гемоглобинопатии, коагулопатии, тромбоцитопении), иммунодефицитов, внутриутробных инфекций, иммунологической несовместимости матери и плода, внутриутробной генотерапии.

Фетоскопия — осмотр плода с помощью эндоскопической техники. Проводится на 18–23-й неделе. Осложнения составляют 7–8 %. После внедрения УЗИ метод практически не используется, поскольку все пороки, которые можно обнаружить с помощью эндоскопической техники, хорошо диагностируются при ультразвуковом сканировании.

Биопсия тканей плода — биопсия кожи или мышц плода под контролем УЗИ. Проводится во II триместре беременности для диагностики болезней кожи (ихтиоз, эпидермолиз) и мышечной дистрофии Дюшенна. Полученный материал изучают с помощью цитологических, цитохимических, иммунофлюоресцентных методов.

Проблемы, возникающие при инвазивной пренатальной диагностике

При инвазивной пренатальной диагностике могут возникать проблемы, связанные с получением культуры клеток. В ряде случаев при инвазивной пренатальной диагностике не удается получить достаточное количество клеток для последующего исследования или невозможно получить культуру этих клеток. Вероятность таких осложнений, как правило, не превышает 1 %.

Иногда возникают проблемы, связанные с интерпретацией результатов. Если при хориоцентезе и плацентоцентезе диагностирован мозаицизм, это может свидетельствовать о мозаичной форме хромосомной болезни у плода, но в ряде случаев мозаицизм обусловлен другими причинами. Он может быть следствием контаминации ткани клетками матери, мозаицизмом только в плодных оболочках (в зародышевых оболочках мозаицизм возникает чаще, чем в клетках эмбриона, и может не иметь никаких последствий для развивающегося организма). Консультация супружеской пары в этих ситуациях чрезвычайно сложна.

В ряде случаев нельзя однозначно оценить фенотипические последствия хромосомных или геномных мутаций. Это возможно в таких ситуациях:

1. Если у плода анеуплоидия по половым хромосомам, то это может не сопровождаться сниже-

нием интеллекта. При трисомиях X у женщин бывает практически нормальный фенотип (но могут быть и клинически выраженные формы болезни).

2. У плода может быть диагностирована хромосомная абберрация, которая относится к сбалансированным (транслокация, инверсия). Если такая же мутация есть у одного из родителей и он имеет нормальный фенотип, то можно с большой вероятностью говорить о нормальном фенотипе будущего ребенка. Если же это мутация *de novo*, то в ряде случаев из-за «эффекта положения» активность генов может быть нарушена и у ребенка возникнет хромосомная болезнь. Таким образом, интерпретация результатов затруднена.

3. Маркерные хромосомы у плода также вызывают трудности с оценкой возможных последствий. Маркерная хромосома — это добавочная хромосома (вернее, фрагмент какой-либо хромосомы с центромерой). Если маркерная хромосома содержит только гетерохроматин, то фенотип не меняется. Если же она содержит эухроматин (экспрессирующиеся гены), то это сопряжено с развитием хромосомной болезни. Если маркерную хромосому имеет один из родителей с нормальным фенотипом, то можно предполагать нормальный фенотип у ребенка.

11.6.4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛЕТОК ПЛОДА, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В КРОВИ МАТЕРИ, ДЛЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Новый неинвазивный подход в пренатальной диагностике наследственных болезней — выделение и анализ клеток плода, присутствующих в крови матери. Во время беременности происходит трансплацентарный двухсторонний перенос не только растворенных в крови веществ, но и клеток. Первое упоминание об обнаружении клеток трофобласта в легочной ткани при патологоанатомическом исследовании беременных женщин, умерших от эклампсии, относится к 1893 г. Первые клетки с XY-кариотипом в культуре лимфоцитов крови женщин, беременных плодом мужского пола, были обнаружены J. Walknovska и соавторами (1969). Процесс двухстороннего трансплацентарного переноса плазмы и форменных элементов крови наблюдается с ранних сроков нормальной беременности, что способствует развитию толерантности материнского организма по отношению к плоду. Присутствие малого количества клеток плода в крови женщины во время беременности называется «микрочимизмом». Вероятно, лимфоцитарный микрохимизм сохраняется в организме рожающих женщин на протяжении всей жизни. Проникновение клеток плода значительно увеличивается при травме плаценты или патологическом течении беременности: угрозе ее прерывания, плодно-материнской

геморрагии, эктопической и многоплодной беременности. Существенно увеличивается концентрация клеток плода в крови женщин, беременных плодом с трисомией 21 и другими хромосомными синдромами.

В крови беременных женщин присутствуют клетки трофобласта, лимфоциты, гранулоциты, эритробласты и тромбоциты плода. Все ядродержащие клетки могут быть источником ДНК плода и потенциальными клетками-кандидатами для пренатального исследования с помощью FISH-метода или ПЦР.

В настоящее время наибольшие успехи в пренатальной диагностике получены при выделении эритробластов плода. Описаны успешные случаи пренатальной диагностики пола у плода, трисомий по 21-й и 18-й хромосоме, β -талассемии и других наследственных заболеваний.

Однако концентрация клеток плода в крови беременной чрезвычайно мала. Так, D. Bianchi и соавторы (1997), используя высокочувствительный метод количественной ПЦР, нашли, что количество амплифицированных Y-специфических последовательностей, выделенных из 16 мл материнской крови, эквивалентно в среднем 19 клеткам плода (или 1 клетка на 1 мл крови). Даже использование современных методов сортировки и концентрации клеток не всегда позволяет выделить клетки плода в достаточном для пренатальной диагностики количестве. Кроме того, они всегда оказываются «загрязненными» клетками матери. Поэтому в настоящее время метод исследования клеток плода, выделенных из крови беременной женщины, не дает стабильных надежных результатов. Остается высоким процент диагностических ошибок. Метод следует рассматривать как перспективный, но требующий доработки и, возможно, усовершенствований с использованием новых технологий.

11.7. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ В СИСТЕМЕ СОВРЕМЕННЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

11.7.1. ДОИМПЛАНТАЦИОННАЯ (ПРЕИМПЛАНТАЦИОННАЯ) ДИАГНОСТИКА

Сегодня в связи с развитием методов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) широкое распространение получает доимплантационная диагностика наследственных заболеваний. Цель доимплантационной диагностики — не допустить переноса и имплантации эмбрионов с серьезными генетическими заболеваниями. Та-

кая диагностика предлагается супружеским парам, имеющим высокий риск рождения детей с хромосомными болезнями (связанный с возрастом матери, носительством сбалансированных хромосомных мутаций) или с моногенными болезнями.

Идея доимплантационной диагностики возникла давно. Еще в 1967 г. R. Edwards и R. Gardner успешно определили пол у эмбрионов кролика, находящихся на стадии бластоцисты, и затем перенесли их в полость матки. Однако у человека методика успешно используется с начала 90-х гг., когда стало возможным с помощью ПЦР, а затем FISH-метода определять мутации в единичных клетках.

Суть метода заключается в следующем. После стимуляции ХГТ гиперовуляции у женщин получают несколько овоцитов, проводят оплодотворение *in vitro* (экстракорпоральное оплодотворение). На 3-й день у эмбрионов на стадии 5–8 клеток с помощью микроманипулятора отделяют бластомер и исследуют его с помощью FISH-метода или ПЦР. В последующем имплантируют генетически полноценные эмбрионы.

Известно, что большинство случаев анеуплоидий — следствие нерасхождения хромосом во время мейоза при овогенезе. Поэтому для исследования может быть получено полярное тельце (первое и второе). Такая преимплантационная диагностика особенно рекомендована женщинам старше 35 лет, треть овоцитов которых может иметь хромосомный дисбаланс.

Для диагностики хромосомных синдромов при исследовании бластомеров или полярных теллец наиболее надежен FISH-метод, в котором используются ДНК-зонды для одновременного определения хромосом 13, 18, 21, X, Y. С помощью специальных зондов может быть проведена диагностика хромосомных aberrаций (если один из родителей — носитель сбалансированной хромосомной aberrации). Анализ кариотипа одного бластомера (или полярного тельца) не исключает, однако, возможность мозаичной формы хромосомной болезни.

Если родители имеют риск рождения ребенка с моногенным заболеванием, то бластомер исследуют с помощью ПЦР. В настоящее время проводится доимплантационная диагностика муковисцидоза, болезни Тея — Сакса, гемофилии А и В, серповидно-клеточной анемии, талассемии, мышечной дистрофии Дюшенна, синдрома Марфана, ломкой X-хромосомы, синдрома Марфана, хорей Гентингтона и других заболеваний.

Пока проводится анализ клетки, зародыш продолжает развиваться в искусственных условиях (он может быть заморожен в жидком азоте). Половые клетки человека и ранние эмбрионы после размораживания хорошо сохраняют жизнеспособность. Подсадка после замораживания может быть сделана во время любого другого овариального цикла, не обязательно в тот месяц, когда взята яйцеклетка. Имплантируют только генетически полноценные эмбрионы.

11.7.2. ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ДОНОРОВ СПЕРМЫ, ИСПОЛЪЗУЕМОЙ ДЛЯ ИСКУССТВЕННОГО ОСЕМЕНЕНИЯ

Сегодня считают целесообразным проведение тестирования доноров спермы на гетерозиготное носительство генов наиболее распространенных моногенных заболеваний. К таким заболеваниям относятся муковисцидоз, фенилкетонурия, спинальная амиотрофия (болезнь Верднига — Гофмана), аденогенитальный синдром. Целесообразно также выявление мутации в гене *GJB₂* (13q11-q12), который кодирует белок коннексин Cx26, являющейся причиной более половины всех случаев наследственной несиндромальной глухоты.

11.8. ЭЛИМИНАЦИЯ ЭМБРИОНОВ И ПЛОДОВ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

Если у эмбриона или плода диагностирован порок или наследственная патология, которая приводит к тяжелой инвалидизации или является летальной, для которой не разработаны методы профилактического лечения или коррекции, то это является показанием для прерывания беременности. Беременность может быть прервана в установленные сроки. Решение о прерывании беременности принимает женщина. Обычно эти вопросы обговариваются до проведения инвазивной пренатальной диагностики. Если по каким-либо причинам прерывание беременности невозможно (чаще по религиозным соображениям), то инвазивную диагностику проводить нецелесообразно.

У человека в процессе эволюции выработался защитный механизм: если у плода наследственная патология, то беременность часто прерывается спонтанным абортom или преждевременными родами. Этот механизм способствует поддержанию постоянной частоты генов и генотипов в популяции. Таким образом, медико-генетический подход к профилактике путем элиминации эмбрионов и плодов с наследственной патологией как бы заменяет естественный процесс прерывания беременности.

11.9. ПРЕНАТАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ И ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

В настоящее время разработаны методы внутриутробного лечения некоторых наследственных заболеваний и пороков развития у плода.

Так, при диафрагмальной грыже, некоторых пороках мочевыделительной системы, тератомах, кистах легких и других пороках описаны случаи успешного хирургического лечения плодов (операция на открытой или, если это возможно, на закрытой матке — аспирация иглой).

Проводится пренатальное лечение вирусной формы аденогенитального синдрома. Беременным, у которых определен высокий генетический риск рождения ребенка с этой патологией, с 4–5 мес эмбрионального развития назначают небольшие дозы дексаметазона. Он подавляет секрецию андрогенов эмбриональными надпочечниками и предупреждает гиперплазию надпочечников. Одновременно необходимо провести пренатальную диагностику заболевания (хориоцентез или другой инвазивный метод с последующим молекулярно-генетическим исследованием материала). Если плод мужского пола или плод здоров, то лечение прерывают. Если плод — девочка, лечение продолжают до конца беременности. При этом предупреждается развитие вирилизации. После рождения проводится пожизненная заместительная терапия глюкокортикоидами.

При аллоиммунной тромбоцитопении и других формах болезни крови описаны случаи переливания тромбоцитарной массы или обменного переливания крови плоду. При аритмии у плода назначают кардиологические препараты, при метилмалоновой ацидурии успешным является назначение витамина B₁₂, при множественной недостаточности карбоксилазы — назначение биотина.

Сегодня формируется новая клиническая дисциплина — фетология (от лат. *Fetus* — плод), занимающаяся изучением плода как пациента. Задача этой области медицины, предшествующей неонатологии, — изучение человека в течение всего его внутриутробного периода жизни, исследование этиологии и патогенеза различных патологических состояний, диагностика и лечение этих патологических состояний.

В перспективе, когда методы генной терапии станут более безопасными и эффективными, повидимому, основной упор на генотерапию наследственных заболеваний будет сделан в антенатальном периоде. Перспективность такого подхода объясняется тем, что у плода существует иммунологическая толерантность. Если в ткани плода вводят чужеродные клетки, то он воспринимает их как свои. Кроме того, ранняя генотерапия может предупредить развитие симптомов наследственной патологии.

В перспективе возможно также широкое использование стволовых клеток для лечения наследственной и врожденной патологии в антенатальном периоде.

11.10. МАССОВЫЙ СКРИНИНГ НОВОРОЖДЕННЫХ

Массовый скрининг новорожденных (неонатальный скрининг) — это массовое обследование

всех новорожденных с целью раннего выявления на доклинической стадии заболевания, для которого разработаны методы профилактического лечения. Раннее лечение предупреждает развитие клинических признаков болезни.

Основные требования к скрининговым программам и примеры заболеваний, которые могут скринироваться у новорожденных, рассмотрены в п. 10.6.

11.11. ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕТЕРОЗИГОТНЫХ НОСИТЕЛЕЙ РЕЦЕССИВНЫХ МУТАНТНЫХ ГЕНОВ КАК МЕТОД ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

Выявление гетерозиготных носителей мутантных генов может проводиться: 1) в популяциях, в которых с высокой частотой встречается определенное наследственное заболевание; 2) в семьях с высоким риском развития ряда тяжелых наследственных заболеваний; 3) у супругов при близкородственных браках (см. табл. 6.13).

1. Впервые популяционный скрининг гетерозиготных носителей был начат в некоторых популяциях евреев-ашкенази, в которых с высокой частотой встречается болезнь Тея — Сакса, или GM₂-ганглиозидоз (частота 1:3600 новорожденных). Скрининг на гетерозиготное носительство серповидно-клеточной анемии (HbS) проводят в афро-американских популяциях в США и на Кубе (частота 1:600 новорожденных). Во многих странах Средиземноморья и на Кубе проводится скрининг гетерозигот по β-талассемии (частота 1:3600 новорожденных в Италии, Греции и на Кипре). В настоящее время для скрининга гетерозиготных носителей используют методы ДНК-диагностики.

Выявление гетерозигот проводят у школьников. Все обнаруженные носители составляют диспансерную группу региональной медико-генетической консультации. При заключении брака между гетерозиготными носителями семья может осуществить пренатальную диагностику при каждой беременности. Скрининг гетерозиготного носительства позволил снизить частоту β-талассемии на Кипре и Кубе более чем на 90 %.

В Англии проводится скрининг на выявление гетерозиготных носителей мутации ΔF508 в гене муковисцидоза. Эта мутация встречается не менее чем в 80 % случаев муковисцидоза в этой стране при частоте самого заболевания близкой к 1:2500 новорожденных.

В Украине популяционный скрининг гетерозиготного носительства пока не проводится. Повидимому, целесообразным было бы проведение скрининга гетерозиготного носительства мутаций в гене муковисцидоза, поскольку частота этого заболевания в некоторых областях состав-

ляет 1:1600 новорожденных. Частота гетерозиготных носителей может достигать 1:20.

2. Широко практикуется генетический анализ для выявления гетерозиготного носительства в семьях с высоким риском развития ряда тяжелых наследственных заболеваний (муковисцидоз, миодистрофия Дюшенна, фенилкетонурия, гемофилия и многие другие). Отбор людей, которым необходимо провести такое исследование, проводится с помощью генеалогического метода. Особое значение имеет выявление женщин — гетерозиготных носительниц рецессивных, сцепленных с X-хромосомой генов.

3. Для супружеских пар, обратившихся в медико-генетическую консультацию за прогнозом потомства в случае кровнородственного брака, целесообразно проводить тестирование гетерозиготного носительства частых мутаций в генах, вызывающих наиболее распространенные моногенные заболевания (муковисцидоз, фенилкетонурию, спинальную амиотрофию, адреногенитальный синдром и др.).

11.12. ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНОВ ПОЗДНО ПРОЯВЛЯЮЩИХСЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ГЕНОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ И ПРОФИЛАКТИКА ЭТОЙ ПАТОЛОГИИ У НОСИТЕЛЕЙ ГЕНОВ

Перспективное направление профилактической работы — выявление генов моногенных наследственных болезней с поздней манифестацией. К таким заболеваниям относятся: 1) нейродегенеративные болезни, обусловленные особым типом так называемых динамических мутаций (хорея Гентингтона, спиноцеребеллярная атаксия, болезнь Мачада — Жозефа, болезнь Кеннеди, миотоническая дистрофия); их патологические эффекты проявляются только у взрослых; 2) болезнь Альцгеймера; 3) рак молочной железы и семейный аденоматозно-полипозный рак толстой кишки.

Досимптоматическая диагностика таких заболеваний имеет большое значение, поскольку профилактическое лечение позволяет отсрочить манифестацию, своевременно провести хирургическое лечение при опухолях. Диагностика основана на выявлении мутаций в генах, ответственных за заболевание. Она реальна в семьях, отягощенных определенной наследственной патологией.

Сегодня выявлены гены предрасположенности ко многим мультифакториальным заболеваниям (см. табл. 7.9).

Например, полиморфизм в экзоне гена рецептора витамина D₃ (*VDR3*), некоторые аллели коллагеновых генов *COL1A1* и *COL2A1*, генов рецепторов к кальцитонину и другие предрасполагают к остеопорозу. При этом заболевании наблюдается снижение минеральной плотности костей, что ведет к резкому увеличению вероятности переломов. Болезнь часто встречается у женщин в менопаузальном и постменопаузальном периоде.

Мутации в гене рецепторов липопротеинов низкой плотности (*LDLR*) ведут к раннему атеросклерозу и предрасполагают к ишемической болезни и инфаркту миокарда. Предрасположенность к инфаркту миокарда связана также с полиморфизмом в гене ангиотензинконвертирующего фермента (полиморфизм связан с делецией *Alu*-последовательности в интроне 16, встречается у 30 % населения).

К генам предрасположенности относится ген фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), точечная мутация которого в положении 677 С-Т встречается в гомозиготном состоянии примерно у 5 % населения. Вследствие этого полиморфизма возникает гипергомоцистеинемия, которая, в свою очередь, имеет положительную корреляцию с ишемической болезнью сердца, атеросклерозом, возникновением врожденных пороков нервной трубки (анэнцефалия, спинномозговая и черепно-мозговая грыжи). Назначение фолиевой кислоты у носителей мутантных генов предупреждает развитие патологических признаков.

Идентифицированы мутации гена *CC16*, которые ассоциируют в гомозиготном состоянии (10 % населения) с астмой. Мутации в гене фактора V свертывания крови резко увеличивают вероятность тромбозов. Аллельные полиморфизмы гена *TGF2* ассоциируют с заячьей губой и волчьей пастью.

Тестирование генов предрасположенности позволяет выявлять людей с повышенным риском развития той или иной патологии. Само по себе наличие неблагоприятных аллелей еще не означает неотвратимость развития заболевания. При мультифакториальных заболеваниях большое значение в этиологии играют факторы окружающей среды. С помощью профилактических мероприятий можно существенно снизить риск развития патологии.

11.13. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ

В настоящее время существует реальная возможность получения генетического паспорта каждого человека (приложение 3). Генетический паспорт может включать следующие данные:

- изучение кариотипа;
- тестирование генома человека на мутантные аллели генов, ответственных за развитие опухолей;

— скрининг генов предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям;

— досимптоматическая диагностика генных болезней с поздней манифестацией;

— скрининг гетерозиготного носительства генов наиболее распространенных рецессивных заболеваний;

— геномная дактилоскопия (имеет значение не только в судебной медицине для идентификации личности, определения отцовства, установления кровного родства, но и помогает решить проблему генетической совместимости органов и тканей при их трансплантации).

Конечно, получение такого паспорта сегодня сопряжено со значительными материальными затратами. Однако быстро совершенствующаяся автоматизированная техника детекции мутаций и ДНК-полиморфизмов с помощью ДНК-микрочипов позволяет надеяться на значительное удешевление метода уже в ближайшем будущем.

Наличие такого генетического паспорта при грамотном медико-генетическом консультировании может играть важную положительную роль на всех этапах жизни человека. Своевременная коррекция питания, правильная профориентация, целенаправленная пренатальная диагностика способствовали бы профилактике многих заболеваний, предупреждению рождения детей с наследственной патологией, позволили бы избежать многих медицинских и личных катастроф.

Однако наличие генетического паспорта не только открывает новые горизонты перед здравоохранением, но и порождает массу серьезных социальных и этических проблем.

Какие институты здравоохранения и каким образом смогут обеспечить эффективное использование генетического паспорта? Кто реально будет иметь доступ к индивидуальной базе данных? Как будет обеспечена ее строгая конфиденциальность? Не могут ли результаты тестирования использоваться для дискриминации носителей патологических генов (при приеме на работу, страховании жизни, здоровья и в других ситуациях)?

Когда нужно проводить тестирование? Многие люди не хотят знать о наличии у них генов тяжелых неизлечимых заболеваний с поздней манифестацией (хорея Гентингтона, болезнь Альцгеймера). Эксперты ВОЗ рекомендуют воздерживаться от любого тестирования детей до их совершеннолетия, т. е. до тех пор, пока они сами не смогут принять обдуманного решения в отношении такой процедуры. Пресимптоматическое тестирование можно проводить только по желанию, только в случае возможной реальной пользы для пациента или его родственников, при условии максимально объективного информирования пациента о результатах тестирования.

В какой мере результаты тестирования могут приниматься во внимание при вступлении в брак? Должен ли носитель неблагоприятных аллелей сообщать о них членам своей семьи, своему семейному врачу? Эти и многие другие вопросы, связанные с генетическим паспортом и с ге-

нетическим тестированием вообще, все чаще становятся предметом широкой дискуссии.

Тем не менее, учитывая, что наши знания о геноме человека непрерывно углубляются и постепенно проникают во все области жизни, прежде всего в медицину, есть все основания думать, что все эти вопросы со временем будут непременно решены. Подготовка высококвалифицированных специалистов по медицинской генетике, свободно ориентирующихся в геноме человека, рост генетической грамотности населения, разработка хорошо продуманных юридических правил и норм генетического тестирования — непрерывные условия для достижения такой цели.

11.14. ЭТИЧЕСКИЕ, МОРАЛЬНЫЕ И ПРАВОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКЕ

Медицинская генетика, как ни одна другая медицинская наука, оказывается связанной с этическими проблемами. Прежде всего, это объясняется тем, что объект исследования генетика — не только пробанд (конкретный человек — больной или консультирующийся), но и его семья, а при скрининговых исследованиях — популяция в целом. Результаты генетических исследований или вмешательств могут иметь значение не только для обследуемого, но и для его потомков в нескольких поколениях. Они могут воздействовать на генетическую структуру всей популяции.

В любом генетическом исследовании или медико-генетической программе участвует много сторон: исследователь, врач, испытуемый, донор, реципиент, пациент, члены семьи. Кроме того, в результатах работы генетиков могут быть заинтересованы многие социальные службы, решающие вопросы трудоустройства, страхования жизни, здоровья, имущества.

Люди могут по-разному работать с образцами биоматериала: брать их, изучать, технологически трансформировать, передавать другим людям (исследователям, врачам или кому-то еще), вводить в организм реципиента образцы, содержащие генетическую информацию. Полученную информацию можно использовать по-разному: хранить, передавать, распространять, уничтожать. И все это — информация генетическая, к которой причастны и те люди, которые являются испытуемыми, пациентами, членами их семей и т. д. При этом у этики генетики есть одно отличие от многих других разделов биомедицинской этики — это то, что не только сам испытуемый, но и его прямые потомки в нескольких поколениях могут оказаться объектами воздействия измененной генетической информации.

Основные этические принципы медицинской генетики сформулированы в документе ВОЗ «Рекомендуемое международное руководство по этическим проблемам в медицинской генетике и медико-генетической службе», принятом на сове-

щании ВОЗ «Этические исследования в медицинской генетике» (15–16 декабря 1997 г., Женева). В этом руководстве изложены как общие этические принципы деятельности генетической службы, так и применительно к отдельным направлениям медицинской генетики: генетическому консультированию, генетическому скринингу, пресимптоматическому тестированию и тестированию на предрасположенность к заболеваниям, пренатальной диагностике, работе банков ДНК и др.

К медицинской генетике применимы общие этические принципы медицины:

1. Признание автономии личности (*personal autonomy*), т. е. права человека самому решать за себя все вопросы, касающиеся его сом, психики, эмоционального статуса.

2. Справедливость (*justice*), подразумевающая равный доступ всех людей к необходимым общественным благам. Это касается и медицины, и здравоохранения, и технологий, если это делается на коллективные средства общества, т. е. справедливость — это право налогоплательщика на равную или уравнивающую долю необходимых для нормальной жизни средств из общественных фондов.

3. Гиппократовское «не навреди», означающее, что этично применять к какому-либо лицу только те воздействия, которые не причинят ему вреда.

4. В современной биоэтике гиппократовское «не навреди» расширяется до: «не только не навреди, но и сотвори благо». Первое обозначается как *non-malficience* (непричинение вреда), второе — *beneficience* (благодеяние).

Эти четыре принципа оказываются центральными на всех уровнях биоэтики и во всех ее разделах и аспектах.

Остановимся на некоторых наиболее важных проблемах, которые могут возникать при разных видах деятельности у врача-генетика.

В медицинской генетике важным элементом является медико-генетическое консультирование. К числу моральных и этических проблем, возникающих при медико-генетическом консультировании, относится вмешательство в тайну семьи. При сборе генеалогического анамнеза выясняются многие вопросы, которые являются семейной тайной (наличие у членов семьи наследственных заболеваний, умственной отсталости, пороков развития, количество и исходы беременностей, близкородственные браки и т. д.). Обсуждение таких проблем требует такта и конфиденциальности. Уважение больных и семей, обратившихся за консультацией, уважение их мнения — важные принципы медико-генетического консультирования. Необходимо предоставление полной и точной медико-генетической информации консультирующимся в простой и понятной форме. Но информацию семье и отдельным членам семьи следует давать в объеме, который их интересует. Если семья про что-то не спрашивает, то такая информация будет для нее лишней и может привести к нежелательным осложнениям. К таким сложным вопросам относятся: «Является ли бо-

лезнь летальной?», «Кто виноват?», «Кто является носителем мутации?». Врач-генетик должен знать ответы на все вопросы, но не следует давать больному той информации, которую он не хочет знать. Необходима защита медицинской тайны, касающейся больных и их семей, от посягательств на нее со стороны работодателей, страховщиков или школы. В документе ВОЗ предлагается использовать при консультировании недирективный подход, за исключением тех случаев, когда возможно лечение заболевания.

Консультирующимся может быть предложено генетическое тестирование. Под тестированием понимают изучение определенных генетических особенностей человека. Речь обычно идет о тестировании индивида, а не популяции. Когда же обследуются популяции или какие-либо контингенты людей на наличие в них и частоту распространения каких-то генетических особенностей, то это чаще обозначается как скрининг — просеивание популяции на определенные признаки. Все такие процедуры связаны с взаимодействием людей и, значит, нуждаются в этической регламентации. Об этом особенно остро идет речь в странах, где хорошо отлажены организационные и юридические системы.

Генетический скрининг или тестирование должны быть абсолютно добровольными, кроме бесплатного скрининга новорожденных на некоторые наследственные болезни обмена веществ, когда ранняя диагностика и лечение позволяют предотвратить развитие заболевания.

Все виды процедур должны осуществляться с информированного согласия человека. Под информированным согласием понимается, что он вступает в контакт с генетиком, врачом или иным исследователем добровольно, при этом профессионал обязан обеспечить его в доступной форме адекватной информацией. Эта информация должна быть достаточна, чтобы помочь человеку принять самостоятельное решение, на что он согласен пойти (на какие процедуры), а на что — нет.

Конфиденциальность информации — одно из важнейших правил любого генетического исследования. Это правило проходит через все документы по биоэтической регламентации медицинской деятельности. Согласно этому правилу, информация о генетическом статусе человека может быть сообщена только ему, его опекунам или иным легальным представителям и пользующимся его врачам. Недопустима передача профессионалом какой-либо информации без санкции тестируемого или его законных опекунов третьей стороне (органам образования, трудоустройства, страхования, социальным службам и т. д.), поскольку это может повлечь за собой дискриминацию такого лица на основании сведений о его генетическом статусе.

Информированное согласие и конфиденциальность особенно важны при пресимптоматическом тестировании, т. е. выявлении здоровых людей, которые унаследовали ген заболевания с поздней манифестацией (хорея Гентингтона и

др.), а также тестировании на предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям (выявление генов предрасположенности не означает, что человек обязательно заболеет). Как и при других видах генетического тестирования, пресимптоматическое тестирование можно проводить только по желанию, только в случае возможной реальной пользы для пациента или его родственников, при условии максимально объективного информирования пациента о результатах тестирования.

Важные этические и моральные вопросы возникают при пренатальной диагностике. Она должна быть доступна всем, кто в ней нуждается. Если она рекомендована по медицинским показаниям, то ее стоит проводить независимо от того, как семья относится к абортam. Такая пренатальная диагностика может приготовить некоторые семьи к рождению больного ребенка. Пренатальной диагностике должно предшествовать медико-генетическое консультирование. Врач должен разъяснить семье все результаты пренатальной диагностики. Как себя вести в случае выявления тяжелой наследственной патологии у плода, должна решать семья, а не врач. Важный вопрос, возникающий при пренатальной диагностике, — прерывание беременности. Значительные различия в суждениях медиков, пациентов, общества в разных культурах наблюдаются в вопросе о прерывании беременности, в том числе беременности неизлечимо больным плодом. Представители одной крайней точки зрения считают, что искусственное прерывание беременности даже на основании безнадёжного прогноза для плода недопустимо. Представители другой крайней точки зрения считают, что в безнадёжной ситуации не следует возлагать на женщину, ее семью, общество моральное и материальное бремя по содержанию пораженного до естественной кончины неизлечимо пораженного индивида.

Этические проблемы требуют взвешенного подхода и при этиологическом лечении наследственных и врожденных болезней с помощью генотерапии, т. е. путем искусственного генно-инженерного замещения поврежденных генетических структур нормальными донорскими или синтезированными в лаборатории *in vitro*. Несмотря на то, что все процедуры генотерапии строго подчиняются общепринятым правилам безопасности при проведении генно-инженерных работ, введение генных конструкций в организм человека предъявляет к вопросам генетической безопасности повышенные требования. Особое значение имеет тип клеток, служащих объектом генотерапии. Любое введение в клетки человека генетического материала может иметь отрицательные последствия, связанные с неконтролируемым встраиванием их в те или иные участки генома, что может привести к нарушению функции генов. Однако отрицательные последствия генотерапии соматических и половых клеток неспецифичны по своему масштабу. В первом случае речь идет о судьбе одного тяжело больного индивида, и риск, вызываемый лечебными про-

цедурами, обычно ниже, чем риск смертельного исхода от первичного заболевания. Кроме того, степень генетического риска при генотерапии соматических клеток снижается при использовании генетических конструкций, неспособных к встраиванию в геном клетки-реципиента. В то же время при внесении генетических конструкций в половые клетки возникает возможность внесения нежелательных изменений в геном будущих поколений. В международных документах Всемирной организации здравоохранения, ЮНЕСКО, Совета Европы признается этически допустимой только генотерапия соматических клеток.

В последние годы серьезные этические проблемы обсуждались в связи с осуществлением программы «Геном человека», а также с разработкой новых генетических технологий — таких как клонирование, работа со стволовыми клетками и др.

Основополагающим документом в области защиты прав и свобод граждан в связи с новыми достижениями генетики и биотехнологии является «Всеобщая декларация о геноме человека и о правах человека», принятая на 29-й сессии Генеральной конференции ЮНЕСКО 11 ноября 1997 г. Она стала первым всеобщим правовым актом в области биологии, гарантирующим соблюдение прав и основных свобод и учитывающим необходимость обеспечения свободы исследований. Свобода проведения научных исследований — составная часть свободы мысли. Цель прикладных исследований генома человека — уменьшение страданий людей и улучшение состояния здоровья каждого человека и всего человечества.

Этими проблемами занимается и Совет Европы, который принял 4 апреля 1997 г. «Конвенцию о защите прав и достоинства человека в связи с приложениями биологии и медицины» (ее короткое название — «Конвенция о правах человека и биомедицине»).

В документах подчеркивается, что геном человека — биологическая основа общности людей на Земле. Научные исследования генома человека должны проводиться после тщательной предварительной оценки связанных с ними потенциальных опасностей и преимуществ. Основой оценки любого исследования или биотехнологического метода должно стать превалирование интересов и благополучия отдельного человека над интересами общества и науки.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К РАЗДЕЛУ 11

1. Каковы медицинские и социальные аспекты наследственной и врожденной патологии?
2. Что такое общепопуляционный генетический риск и почему он существует?
3. Что такое первичная и вторичная профилактика? Перечислите основные направления первичной и вторичной профилактики наследственной патологии.

4. Что такое генетический мониторинг популяции? Каковы его цели и как он проводится?

5. Каковы принципы организации медико-генетической службы в Украине?

6. Что такое медико-генетическое консультирование? Каковы его цели, задачи, виды, этапы? Назовите показания к медико-генетическому консультированию.

7. Что такое преконцепционная профилактика наследственных заболеваний и ВПР? Принципы ее проведения.

8. Как классифицируют методы пренатальной диагностики?

9. Назовите основные неинвазивные методы пренатальной диагностики. Для чего они используются?

10. Какие методы используют для пренатального скрининга наследственной и врожденной патологии? В какие сроки беременности проводятся скрининговые исследования?

11. В какие сроки беременности и с какими целями проводится инвазивная пренатальная диагностика? Назовите показания к инвазивной диагностике.

12. Каковы перспективы использования клеток плода, циркулирующих в крови матери?

13. Какие методы диагностики наследственных заболеваний используются в системе современных репродуктивных технологий?

14. Что такое фетология? Приведите примеры наследственных заболеваний и пороков развития, для которых разработаны методы лечения в антенатальном периоде.

15. Что такое массовый скрининг новорожденных? Каковы требования к скрининговым программам?

16. Приведите примеры наследственных заболеваний, для которых разработаны программы массового скрининга новорожденных. Какие заболевания скринируются в Украине?

17. В каких случаях проводится выявление гетерозиготных носителей мутантных генов?

18. Какие данные могут быть включены в генетический паспорт человека? Какие этические и социальные проблемы могут возникнуть при получении генетического паспорта?

19. Какие этические, моральные и правовые проблемы возникают при медико-генетическом консультировании, генетическом тестировании и использовании современных генетических технологий?

Контрольно-обучающие вопросы

Задание 1

Выберите один правильный ответ

1. Один из методов преконцепционной профилактики — назначение беременным фолиевой кислоты за 2–3 мес до планируемой беременности и в течение 3 мес текущей беременности. Назначение витамина снижает риск:

- А. Пороков сердца
- В. Пороков нервной трубки

- С. Фенилкетонурии
 D. Врожденного гипотиреоза
 E. Синдрома Дауна
2. В каждой семье есть риск мертворождения, риск рождения ребенка с наследственными заболеваниями и врожденными пороками развития (общепопуляционный генетический риск). Для здоровых родителей в оптимальном детородном возрасте он оценивается в:
- A. 1–2 %
 B. 2,5 %
 C. 3 %
 D. 5,5 %
 E. До 20 %
3. Пренатально с помощью методов УЗИ можно диагностировать все, кроме:
- A. Анэнцефалии
 B. Дефектов передней брюшной стенки
 C. Поликистоза почек
 D. Ахондроплазии
 E. Галактоземии
4. Назовите наиболее эффективные методы пренатального скрининга дефектов нервной трубки:
- A. Хориоцентез с последующим кариотипированием
 B. Плацентоцентез с последующей ДНК-диагностикой
 C. Определение АФП в сыворотке крови беременной и ультразвуковая диагностика
 D. Амниоцентез с дальнейшим определением АФП
 E. УЗИ
5. Пренатально с помощью молекулярно-генетических методов целесообразно диагностировать все заболевания, за исключением:
- A. Муковисцидоза
 B. Фенилкетонурии
 C. Ахондроплазии
 D. Гемофилии
 E. Мышечной дистрофии Дюшенна
6. Хориоцентез с последующей ДНК-диагностикой — это основной метод пренатальной диагностики в I триместре беременности:
- A. Синдрома Дауна
 B. Синдрома Шерешевского — Тернера
 C. Дефектов закрытия нервной трубки
 D. Ахондроплазии
 E. Муковисцидоза
7. Беременная женщина 40 лет имеет в анамнезе 3 здоровых детей. Срок беременности — 7 нед. Какова тактика врача относительно выбора метода пренатальной диагностики?
- A. Хориоцентез (биопсия хориона) с последующим кариотипированием
 B. Амниоцентез с последующим кариотипированием
 C. Проведение ультразвукового обследования
 D. Определение альфа-фетопротеина в сыворотке крови
 E. Проведение ультразвукового обследования и определение альфа-фетопротеина
8. Наиболее эффективным методом пренатальной диагностики врожденных пороков опорно-двигательной системы является:
- A. Ультразвуковое исследование
 B. Определение АФП в сыворотке крови беременной
 C. Ультразвуковое исследование и определение АФП
 D. Амниоцентез
 E. Хориоцентез
9. Какой сывороточный маркер используется для пренатальной диагностики в I триместре беременности?
- A. PAPP-A
 B. АФП
 C. ХГТ
 D. НЭ
 E. Ингибин А
10. Беременная — женщина 22 лет. Первая беременность в сроке 12 нед. При УЗИ выявлено увеличение толщины воротникового пространства. В сыворотке крови беременной снижена концентрация PAPP-A и повышена концентрация β -ХГ. Это симптомы:
- A. Пороков нервной трубки у плода
 B. Синдрома Дауна у плода
 C. Редукционного порока конечности у плода
 D. Ахондроплазии у плода
 E. Ферментопатии у плода
11. Беременная — женщина 22 лет. Первая беременность в сроке 12 нед. При УЗИ выявлено увеличение толщины воротникового пространства. В сыворотке крови беременной снижена концентрация PAPP-A и повышена концентрация β -ХГ. Какова тактика врача относительно выбора методов пренатальной диагностики?
- A. Детальное УЗИ плода
 B. УЗИ, определение АФП и ХГТ в крови матери в сроке 15–20 нед
 C. Инвазивные методы с последующим кариотипированием
 D. Инвазивные методы с последующей ДНК-диагностикой
 E. Амниоцентез и определение концентрации АФП в амниотической жидкости
12. Массовый биохимический скрининг предусматривает:
- A. Обследование детей из учреждений для слабовидящих
 B. Исследование крови или мочи новорожденных на содержание гликозаминогликанов (ГАГ)
 C. Обследование новорожденных с целью выявления определенных форм наследственной патологии в доклинической стадии

Д. Обследование детей с судорожным синдромом, отставанием в психомоторном развитии, параплегией

Е. Обследование детей с отставанием в психомоторном развитии, гепатоспленомегалией, непереносимостью пищевых продуктов

13. Массовый биохимический скрининг целесообразно проводить при всех заболеваниях, за исключением:

- А. Фенилкетонурии
- В. Галактоземии

С. Врожденного гипотиреоза

Д. Мукополисахаридоза

Е. Аденогенитального синдрома

14. Когда проводится взятие крови у новорожденного для просеивающей диагностики фенилкетонурии?

- А. В процессе родов (кровь из пуповины)
- В. 3–5-е сутки жизни
- С. 15–20-е сутки жизни
- Д. 1 мес
- Е. 2–3 мес

Задача 2. Для приведенных в таблице клинических ситуаций выберите оптимальную тактику пренатальной диагностики

Клинические ситуации	Методы пренатальной диагностики
1. На приеме у врача-генетика беременная женщина 28 лет. Беременность вторая в сроке 6 нед. От первой беременности родилась дочь с транслокационной формой синдрома Дауна. У мужа женщины сбалансированная робертсоновская транслокация 21-й хромосомы на 13-ю. Тактика врача	А. Пренатальный скрининг в сроке 10–14 и 15–20 нед В. Пренатальный скрининг в сроке 10–14 нед (определение толщины воротникового пространства, визуализация косточек носа, определение концентрации PAPP-A и β -ХГ), расчет индивидуального генетического риска, при необходимости — решение вопроса об инвазивной пренатальной диагностике
2. Беременная 22 лет. Срок беременности 12 нед. В родословной случаи рождения детей с пороками нервной трубки у родственников первой степени родства	С. Биопсия ворсинок хориона с последующим цитогенетическим исследованием D. Детальное УЗИ плода
3. 26-летняя беременная женщина, в анамнезе у которой рождение ребенка с множественными врожденными пороками развития и нормальным кариотипом	Е. В сроке 15–20 нед определение АФП в сыворотке крови беременной и УЗИ плода
4. Беременная — женщина 29 лет. Беременность третья в сроке 8 нед. От первой беременности родился сын с синдромом хрупкой Х-хромосомы. Вторая закончилась медицинским абортom. У родной сестры двое сыновей с синдромом хрупкой Х-хромосомы	Г. Инвазивная диагностика (амниоцентез, плацентоцентез, кордоцентез) с последующим молекулярно-генетическим исследованием
5. Беременная — женщина 28 лет. Беременность вторая в сроке 8 нед. От первой беременности родился сын с фенилкетонурией. Мужу женщины 28 лет. Супруги здоровы и являются гетерозиготными носителями мутации R408W	Г. Инвазивная диагностика (амниоцентез, плацентоцентез, кордоцентез) с последующим цитогенетическим исследованием
6. Беременная — женщина 23 лет. Беременность первая в сроке 6 нед. Муж женщины здоров, 25 лет. Родословная неотягощена наследственной патологией	
7. 39-летняя женщина на 15-й неделе беременности	
8. 39-летняя женщина на 8-й неделе беременности	

Задача 3. Для каждой из приведенных в таблице генетических ситуаций выберите возможные клинические последствия

Генетические ситуации	Клинические последствия
1. Возраст матери 39 лет	А. Повышенный риск рождения ребенка с аутосомно-рецессивным заболеванием
2. Возраст отца 45 лет	В. Повышенный риск рождения ребенка с аутосомно-доминантным заболеванием вследствие новой мутации
3. У одного из родителей сбалансированная транслокация	С. Повторные выкидыши на ранних сроках беременности
4. Кровнородственный брак	Д. Заболевание рецессивное, сцепленное с Х-хромосомой
5. Пробанд — больной мальчик. Похожая клиническая картина отмечается у дяди пробанда по материнской линии	Е. Высокий риск рождения ребенка с синдромом Дауна

ОТВЕТЫ НА КОНТРОЛЬНО-ОБУЧАЮЩИЕ ВОПРОСЫ

Раздел 1
1. А; 2. В; 3. Е; 4. D; 5. С; 6. С; 7. D; 8. D; 9. В;
10. D; 11. В

Раздел 2
Задание 1
1. Е; 2. А; 3. С; 4. В; 5. В; 6. С; 7. D; 8. D; 9. D;
10. Е; 11. D; 12. D; 13. D; 14. D; 15. D; 16. В; 17. D;
18. С; 19. D; 20. А; 21. В

Задание 2
А — 3, 5, 6, 7
В — 1, 4, 7
С — 7
D — 2

Раздел 3
Задание 1
1. С; 2. С; 3. Е; 4. А; 5. Е; 6. D; 7. А; 8. С; 9. D;
10. Е; 11. D; 12. А; 13. В; 14. А; 15. D; 16. С; 17. В;
18. D; 19. D; 20. А; 21. D

Задание 2
1 — Е; 2 — К; 3 — Г; 4 — D; 5 — Б; 6 — З;
7 — Ж; 8 — А; 9 — В

Задание 3
В, С, D

Раздел 4

Задание 1

1. С; 2. В; 3. А; 4. В; 5. С; 6. D; 7. В; 8. А; 9. Е;
10. С

Задание 2

Родословная представлена на рис. 1 (ответы). Тип наследования алькаптонурии — аутосомно-рецессивный. Вероятность рождения больных в семье пробанда близка к 0 %, т. к. пробанд может иметь генотип AA или Aa , а ее муж — с большей вероятностью AA . Целесообразно провести молекулярно-генетическое тестирование пробанда на гетерозиготное носительство гена алькаптонурии; в случае, если она окажется гетерозиготой, необходимо провести тестирование ее мужа

Задание 3.1

III,1 — Aa ; III,2 — aa , III,3 — aa

Задание 3.2

Диагностика гетерозиготного носительства нужна III,1 и III,3

Раздел 5

Задание 1

1. А; 2. Е; 3. D; 4. Е; 5. D; 6. D; 7. D; 8. С;

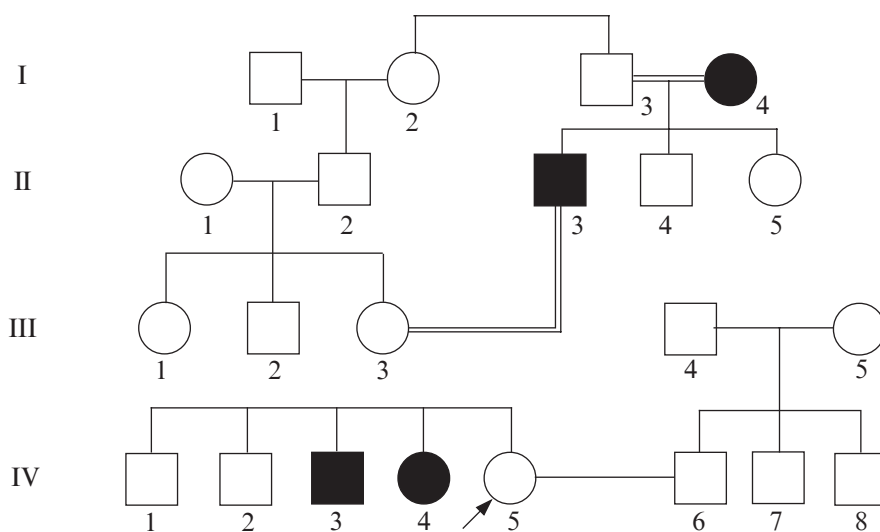


Рис. 1 (ответы)

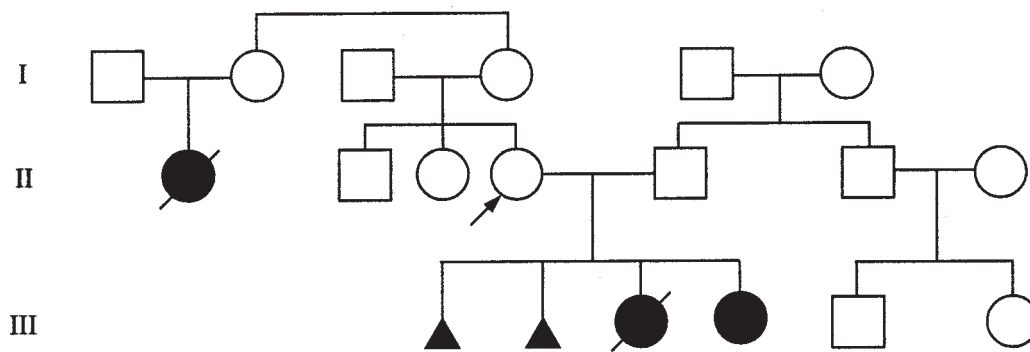


Рис. 2 (ответы)

9. E; 10. E; 11. B; 12. C; 13. D; 14. E; 15. C; 16. A;
17. D; 18. D; 19. C; 20. C; 21. A; 22. B; 23. B

Задание 2

1. Синдром «крика кошки»; кариотипирование
2. Синдром Дауна; кариотипирование
3. Синдром Клайнфельтера; кариотипирование, определение полового хроматина
4. Родословная представлена на рис. 2 (ответы). Кариотипирование. Транслокационная форма синдрома Дауна. Медико-генетическое консультирование sibсов пробанда

Раздел 6

Задание 1

1. D; 2. B; 3. A; 4. D; 5. B; 6. C; 7. D; 8. A;
9. E; 10. D; 11. C; 12. B; 13. A; 14. B; 15. B; 16. B;
17. D; 18. C; 19. D; 20. E; 21. E; 22. D; 23. A;
24. D; 25. B

Задание 2

1 — C; 2 — A; 3 — D; 4 — B; 5 — E

Раздел 7

1. A; 2. E; 3. D; 4. C; 5. C; 6. E; 7. C; 8. C; 9. D;
10. A; 11. A; 12. E; 13. C; 14. A; 15. C; 16. C; 17. A;
18. A; 19. B; 20. A

Раздел 8

1. A; 2. B; 3. B; 4. A; 5. D; 6. D; 7. C; 8. E; 9. C;
10. C

Раздел 9

Задание 1

1. B; 2. B; 3. A; 4. D; 5. C; 6. E; 7. D; 8. C; 9. C; 10. A

Задание 2

A — 6; B — 3; C — 2, 4; D — 1; E — 5

Задание 3

A — 1, 4, 5, 6; B — 2, 3, 6

Раздел 10

1. B; 2. A; 3. C; 4. A; 5. A; 6. A; 7. C; 8. E; 9. B;
10. D; 11. D; 12. A; 13. D; 14. C; 15. C; 16. C; 17. A

Раздел 11

Задание 1

1. B; 2. D; 3. E; 4. C; 5. C; 6. E; 7. A; 8. A; 9. A;
10. B; 11. C; 12. C; 13. D; 14. B

Задание 2

1 — C; 2 — E; 3 — D; 4 — F; 5 — F; 6 — A;
7 — G; 8 — B или C

Задание 3

1 — E; 2 — B; 3 — C; 4 — A; 5 — D

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ГЕНЕТИКИ

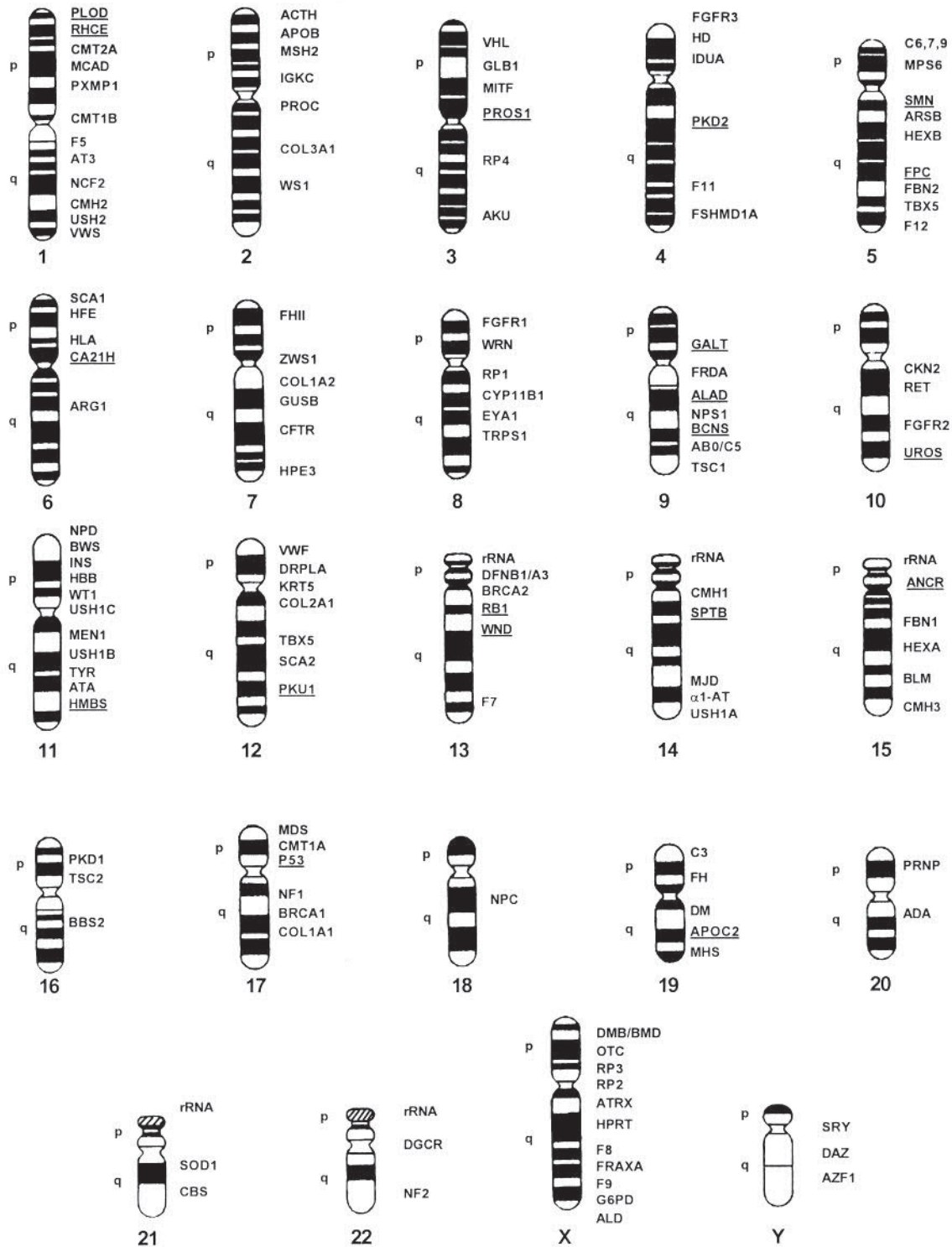
- 1865 Английский ученый Френсис Гальтон опубликовал работу «Наследование таланта и характера». Им были предложены основы генеалогического, близнецового и дерматоглифического метода изучения наследственности. Чарльз Гальтон стал основоположником генетики человека
- 1865 Грегор Мендель экспериментально обосновал и сформулировал законы наследственности, разработал четкие принципы анализа потомства гибридов и ввел буквенную символику для их описания. Его работа «Опыты над растительными гибридами» была опубликована в 1866 г.
- 1869 Швейцарский ученый Фридрих Мишер выделил ДНК из ядра лейкоцитов
- 1870 Е. Страсбургер описал митоз у растений
- 1879–1882 В. Флемминг описал митоз у животных
- 1883 В. Вальдейер предложил термин «хромосомы»
- 1885 К. Рабль установил постоянство хромосомных наборов
- 1887 В. Флемминг и Е. ван Бенеден описали редукционное деление — мейоз
- 1889 Немецкий исследователь Т. Бовери в экспериментах по оплодотворению морского ежа доказал роль ядра в хранении наследственной информации
- 1900 Переоткрытие законов Менделя. Гуго Де Фриз (Голландия), Карл Корренс (Германия) и Эрих Чермак (Австрия) независимо друг от друга в опытах с растениями переоткрыли законы Менделя. Этот год считается официальным годом рождения генетики
- 1900 Австрийский иммунолог Карл Ландштейнер открыл группы крови АВ0
- 1901 Гуго Де Фриз открыл мутации, сформулировал мутационную теорию
- 1902 Английский врач Арчибалд Гэррод установил, что алькаптонурия наследуется по законам Менделя как рецессивный признак (ген алькаптонурии был идентифицирован в 1996 г.). В 1908 г. Гэррод объединил 4 наследственных заболевания (алькаптонурию, альбинизм, цистинурию, пентозурию) под общим названием «врожденные нарушения метаболизма»
- 1902 Уолтер Сэттон, изучая мейоз, предположил, что гены находятся в хромосомах и поведение хромосом при мейозе объясняет законы наследственности Менделя. Исследования Сэттона во многом повторили работы немецкого ученого Теодора Бовери, проведенные в начале 90-х гг. XIX ст. Статья У. Сэттона «Хромосомы в наследственности» стала началом цитогенетики
- 1905 Уильям Бэтсон использовал термин «генетика» для обозначения учения о наследственности и наследственной изменчивости
- 1908 Английский математик Харди и немецкий врач Вайнберг опубликовали закон, ставший основой популяционной генетики
- 1909 Датский ботаник Иогансен предложил термин «ген» и производное от него — «генотип»
- 1911 Американский генетик Томас Хант Морган (Нобелевская премия 1933 г.), используя как модельный организм муху дрозофилу, сформулировал хромосомную теорию наследственности
- 20–30-е гг. XX ст. Открытие и изучение индуцированного физического и химического мутагенеза (Г. А. Надсон, Г. С. Филиппов — радиационный мутагенез, Г. Меллер — рентгеновские лучи, В. В. Сахаров, М. Е. Лобашев, И. А. Рапопорт, Ш. Ауэрбах — химический мутагенез)
- 1925 Ф. Бернштейн установил, что группы крови АВ0 кодируются тремя аллельными генами
- 20–40-е гг. XX ст. Развитие популяционной генетики (С. С. Четвериков, С. Райт, Р. Фишер, Н. П. Дубинин, Н. В. Тимофеев-Ресовский)

- 1940 Карл Ландштейнер и Александр Винер открыли эритроцитарную антигенную систему резус-фактор. Вскоре была доказана роль генетической системы резус-фактора в развитии гемолитической желтухи новорожденных
- 1941 Джордж Бидл и Эдвард Татум (Нобелевская премия 1958 г.), изучая синтез ферментов у плесневых грибов после индуцированных мутаций, высказали гипотезу «один ген — один фермент»
- 1941 Открыта генетическая несовместимость матери и плода по резус-фактору
- 1944 Американские генетики Освальд Эвери, Колин Мак Леод и Маклин МакКарти в опытах на пневмококках определили, что наследственность связана с ДНК
- 1944 Барбара МакКлинток обнаружила, что гены могут менять свое положение в хромосомах, и, следовательно, геном является более динамичным, чем считалось раньше (Нобелевская премия 1983 г.). Транспозоны, или мобильные элементы генома, были впоследствии найдены у всех живых организмов, включая человека
- 1953 Американский генетик Джеймс Уотсон и английский ученый Фрэнсис Крик (Нобелевская премия 1962 г.) определили строение ДНК
- 50–60-е гг. XX ст. Открытие основных этапов синтеза белка, редупликации ДНК, оперонной регуляции активности генов
- 1953 Первая попытка лечения фенилкетонурии. Г. Биккель сообщил об эффективности диеты с низким содержанием фенилаланина при этой болезни
- 1955 Артур Коренберг с коллегами выделил фермент ДНК-полимеразу (Нобелевская премия 1959 г. вместе с Северо Очоа, открывшим РНК-полимеразу)
- 1956 Шведские генетики Джо Хин Тио и А. Леван установили, что у человека 46 хромосом
- 1956 Вемон Инграм установил, что серповидно-клеточная анемия обусловлена заменой глутаминовой кислоты на валин в шестом положении цепи β -глобина
- 1958 Мэтью Мезельсон и Франклин Стал открыли механизм репликации ДНК
- 1959 Французский ученый Джером Лежен установил, что синдром Дауна обусловлен трисомией по хромосоме 21
- 1959–1963 Описаны кариотипы при основных хромосомных синдромах. Форд, Джекобс, Стренг (1959) определили кариотип XXУ при синдроме Клайнфельтера и кариотип Х0 при синдроме Шерешевского — Тернера; Патау описал трисомию 13, Эдвардс — трисомию 18 (1960); Ноуэлл и Хингерфорд описали «филадельфийскую хромосому» при хроническом миелолейкозе (1960), Лежен — синдром «крика кошки» (1963)
- 1961 Предложена первая методика скрининга метаболических нарушений у новорожденных. Роберт Гатри разработал бактериологический тест для определения фенилкетонурии, который через несколько лет стал рутинным массовым исследованием
- 1966 Маршалл Ниренберг, Гобинд Хар Корана, Роберт Холли и Северо Очоа расшифровали генетический код (Нобелевская премия 1968 г.)
- 1970 Вернер Арбер, Гамильтон Смит и Даниэль Натан открыли ферменты рестриктазы, разрезающие молекулу ДНК в специфических участках (Нобелевская премия 1978 г.)
- 1970 Говард Темин и Дейвид Балтимор открыли обратную транскриптазу, изучая взаимодействие между онкогенными вирусами и ядерной ДНК (Нобелевская премия 1975 г.)
- 1972 Стэнли Коэн и Герберт Бойер получили первую рекомбинантную ДНК
- 1976 Под руководством Герберта Бойера и Роберта Свенсона создана первая компания Genentech, занимающаяся генной инженерией
- 1975–1977 Сангер с коллегами разработали методику секвенирования ДНК
- 1977 Ричард Робертс и Фил Шарп при изучении генома аденовирусов обнаружили экзонно-интронную организацию генов (Нобелевская премия 1993 г.)
- 1977 Саузерн разработал метод гибридизации ДНК
- 1977 Под руководством Уолтера Гилберта получен человеческий инсулин и интерферон, синтезированный кишечной палочкой

1981–1982	Получены трансгенная мышь и муха дрозофила
1982	Создана общедоступная база данных GenBank, содержащая информацию о последовательности ДНК разных организмов
1983	Американский генетик Кэрри Мюллис предложил методику полимеразной цепной реакции (Нобелевская премия по химии 1993 г.)
1983	Был картирован первый ген болезни — ген хорей Гентингтона (4p16.3 — короткое плечо четвертой хромосомы). Ген был идентифицирован в 1993 г.
1989	Открыты микросателлитные высоковариабельные участки ДНК, которые используют для идентификации личности
1990	Начало эры генной терапии (Фрэнк Андерсон и др). В г. Бетезде (США) было проведено успешное лечение наследственного тяжелого комбинированного иммунодефицита
1990	Официальное начало программы «Геном человека». Проект был рассчитан на 15 лет. Целями проекта стали: определение нуклеотидной последовательности и картирования генома человека; секвенирование и картирование генома других организмов, имеющих значение для биологии; развитие технологий исследования ДНК; изучение этических, социальных и юридических аспектов исследования генома
1992	Начало работы международной программы по изучению генетического полиморфизма человека (дочерняя программа «Генома человека»), в ходе выполнения которой были выявлены многие гены, ответственные за развитие мультифакториальной патологии
1995	Завершена физическая карта генома человека, картировано большинство генов болезней человека (всего около 6 тыс. генов)
1996–1998	Секвенированы геномы кишечной палочки, дрожжей, микобактерии туберкулеза, круглого червя <i>C. elegans</i>
1997	Уилмут (Шотландия) клонировал овцу Долли путем переноса ядра соматической клетки в яйцеклетку
2000	Секвенирован геном мухи дрозофилы, холерного вибриона
2001	В феврале опубликована предварительная версия генома человека
2002	Сообщение о клонировании человека, однако молекулярно-генетические доказательства представлены не были
2002	Расшифрован геном мыши
2003	В апреле полностью закончена расшифровка генома человека
2005	Расшифрован геном шимпанзе
2005	Продолжаются работы по изучению функции генома человека, протеома (строения белков) человека и других организмов, расшифровке генных сетей мультифакториальных заболеваний, терапевтическому клонированию и др.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТА ХРОМОСОМ ЧЕЛОВЕКА

ПРИМЕРЫ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА (ПО OMIM MORBID MAP)



<i>α1-AT (AAT)</i> — 14q32.1	— недостаточность α1-антитрипсина
<i>ABO</i> — 9q34	— группы крови АВ0
<i>ACTH</i> — 2p23.3	— недостаточность адренокортикотропного гормона
<i>ADA</i> — 20q13.11	— тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID), дефицит аденозиндезаминазы (ADA)
<i>AKU</i> — 3q21-q23	— алькаптонурия
<i>ALAD</i> — 9q34	— острая печеночная порфирия
<i>ALD</i> — Xq28	— адренолейкодистрофия
<i>ANCR</i> — 15q11-q13	— синдром Ангельмана
<i>APOB</i> — 2p24	— абетаалипопротеинемия
<i>APOC2</i> — 19q13.2	— гиперлипопротеинемия, тип Ib
<i>ARG1</i> — 6q23	— аргининемия
<i>ARSB</i> — 5q11-13	— мукополисахаридоз, тип VI, синдром Марото — Лами
<i>AT3</i> — 1q23-q25	— дефицит антитромбина III
<i>ATA</i> — 11q22.3	— атаксия-телеангиэктазия
<i>ATRX</i> — Xq13	— α-талассемия/умственная отсталость
<i>AZF1</i> — Yq11	— фактор азооспермии, азооспермия
<i>BBS2</i> — 16q21	— синдром Барде — Бидля 2
<i>BCNS</i> — 9q31	— синдром базальноклеточных невусов, синдром Горлина
<i>BLM</i> — 15q26.1	— синдром Блума
<i>BRCA1</i> — 17q21	— семейный рак молочной железы/яичников-1
<i>BRCA2</i> — 13q12.3	— семейный рак молочной железы/яичников-2
<i>BWS</i> — 11p15.5	— синдром Беквита — Видеманна
<i>C3</i> — 19p13.2-13.3	— дефицит фактора 3 системы комплемента
<i>C5</i> — 9q34.1	— дефицит фактора 5 системы комплемента
<i>C6</i> — 5p13	— дефицит фактора 6 системы комплемента
<i>C7</i> — 5p13	— дефицит фактора 7 системы комплемента
<i>C9</i> — 5p13	— дефицит фактора 9 системы комплемента
<i>CA21H</i> — 6p21.3	— врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы
<i>CBS</i> — 21q22.3	— гомоцистинурия
<i>CFTR</i> — 7q31.2	— муковисцидоз
<i>CKN2</i> — 10q11	— синдром Коккейна 2 с поздним началом
<i>CMH1</i> — 14q12	— гипертрофическая семейная кардиомиопатия, тип 1
<i>CMH2</i> — 1q32	— гипертрофическая семейная кардиомиопатия, тип 2
<i>CMH3</i> — 15q22.1	— гипертрофическая семейная кардиомиопатия, тип 3
<i>CMT1A</i> — 17p11.2	— болезнь Шарко — Мари — Тута, тип 1A
<i>CMT1B</i> — 1q22	— болезнь Шарко — Мари — Тута, тип 1B
<i>CMT2A</i> — 1p36	— болезнь Шарко — Мари — Тута, типы 2A1 и 2A2
<i>COL1A1</i> — 17q21.31-q22	— коллаген, тип I, α ₁ -цепь, несовершенный остеогенез
<i>COL1A2</i> — 7q22.1	— коллаген, тип I, α ₂ -цепь, несовершенный остеогенез
<i>COL2A1</i> — 12q13.11-q13.2	— коллаген, тип II, синдром Стиклера
<i>COL3A1</i> — 2q31	— коллаген, тип III, α ₁ -цепь, синдром Элерса — Данло III и IV типа
<i>CYP11B1</i> — 8q21	— врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие дефицита 11-β-гидроксилазы
<i>DAZ</i> — Yq11	— делетированный при азооспермии (синдром «только клетки Сертоли»)
<i>DFNB1/A3</i> — 13q11-q12	— несиндромальная нейросенсорная глухота, аутосомно-доминантная
<i>DGCR</i> — 22q11.2	— иммуноглобулин, легкая лямбда-цепь, синдром ДиДжорджи
<i>DM</i> — 19q13.2-q13.3	— миотоническая дистрофия
<i>DMD/BMD</i> — Xp21.2	— дистрофин, мышечная дистрофия Дюшенна и Беккера
<i>DRPLA</i> — 12p13.3	— дентаторубро-паллидолюнговосая атрофия
<i>EYA1</i> — 8q13.3	— синдром жабры — ухо — почки
<i>F5</i> — 1q23	— фактор свертывания крови V, геморрагический диатез
<i>F7</i> — 13q34	— фактор свертывания крови VII, дефицит VII фактора
<i>F8</i> — Xq28	— фактор свертывания крови VIII, гемофилия A
<i>F9</i> — Xq27.1-q27.2	— фактор свертывания крови IX, болезнь Кристмаса, гемофилия B

<i>F10</i> — 13q34	— фактор свертывания крови X, дефицит X фактора
<i>F11</i> — 4q3.5	— фактор свертывания крови XI, дефицит XI фактора
<i>F12</i> — 5q33-qter	— фактор свертывания крови XII, дефицит XII фактора
<i>FBN1</i> — 15q21.1	— фибриллин-1, синдром Марфана
<i>FBN2</i> — 5q23-q31	— фибриллин-2, врожденная контрактурная арахнодактилия
<i>FGFR1</i> — 8p11.2-p11.2	— рецептор фактора роста фибробластов 1, синдром Пфейффера
<i>FGFR2</i> — 10q26	— рецептор фактора роста фибробластов 2, синдром Крузона, Пфейффера, Апера
<i>FGFR3</i> — 4p16.3	— рецептор фактора роста фибробластов 3, ахондроплазия, танатофорная дисплазия, гипохондроплазия
<i>FH</i> — 19p13.2	— семейная гиперхолестеринемия
<i>FHII</i> — 7p2	— семейный гиперальдостеронизм, тип II
<i>FPC</i> — 5q21-q22	— семейный аденоматозный полипоз толстой кишки, синдром Гарднера
<i>FRAXA (FRM1)</i> — Xq27.3	— синдром «ломкой» X-хромосомы
<i>FRDA</i> — 9q13-21.1	— атаксия Фридрейха
<i>FSHMD1A</i> — 4q35	— лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия
<i>G6PD</i> — Xq28	— глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
<i>GALT</i> — 9p13	— галактоземия
<i>GLB1</i> — 3p21.33	— GM ₁ -ганглиозидоз
<i>GUSB</i> — 7q21.11	— мукополисахаридоз, тип VII, синдром Слая
<i>HBB</i> — 11p15.5	— ген β-глобина, бета-эритремия
<i>HD</i> — 4p16.3	— хорея Гентингтона
<i>HEXA</i> — 15q23-q24	— гексаминидаза А, GM ₂ -ганглиозидоз (болезнь Тея — Сакса)
<i>HEXB</i> — 5q13	— гексаминидаза В, болезнь Сандхофа
<i>HFE</i> — 6p21.3	— гемохроматоз
<i>HLA</i> — 6p21.3	— главный комплекс гистосовместимости
<i>HMBS</i> — 11q 23.3	— острая перемежающаяся порфирия
<i>HPE3</i> — 7q36	— голопрозэнцефалия-3
<i>HPRT</i> — Xq26-q27.2	— гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансфераза, болезнь Леша — Нихана
<i>IDUA</i> — 4p16.3	— мукополисахаридоз, тип I, синдром Гурлера
<i>IGKC</i> — 2p12	— иммуноглобулин, легкая каппа-цепь, дефицит легких каппа-цепей
<i>INS</i> — 11p15.5	— инсулинзависимый сахарный диабет, редкая форма
<i>KRT5</i> — 12q13	— простой буллезный эпидермолиз, тип Кебнера
<i>MCAD</i> — 1p31	— ацетил-СоА-дегидрогеназа, среднее звено, дефицит ацетил-СоА-дегидрогеназы
<i>MDS</i> — 17p13.3	— лиссэнцефалия Миллера — Дикера
<i>MEN1</i> — 11q13	— синдром множественной эндокринной неоплазии, тип 1
<i>MHS</i> — 19q13.1	— злокачественная гипертермия 1
<i>MITF</i> — 3p14.1-p12.3	— синдром Вааденбурга, тип 2А
<i>MJD</i> — 14q24.3-31	— болезнь Мачадо — Джозефа, спиноцеребеллярная атаксия, тип 3
<i>MPS6</i> — 5q11-13	— синдром Марото — Лами, несколько форм
<i>MSH2</i> — 2p22-p21	— наследственный неполипозный колоректальный рак, тип 1
<i>NCF2</i> — 1q25	— хронический грануломатоз вследствие недостаточности NCF2
<i>NF1</i> — 17q11.2	— нейрофиброматоз, тип I, болезнь Реклинггаузена
<i>NF2</i> — 22q12.2	— нейрофиброматоз, тип II, двусторонняя невринома слухового нерва
<i>NPC</i> — 18q11-12	— болезнь Ниманна — Пика, типы С и D
<i>NPD</i> — 11p15.4-p15.1	— болезнь Ниманна — Пика, типы А и В
<i>NPS1</i> — 9q34.1	— синдром ногтей и надколенника
<i>OTC</i> — Xp21.1	— орнитинтранскарбамилаза, дефицит орнитинтранскарбамилазы
<i>P53</i> — 17p13.1	— белок р53, синдром Ли — Фраумени
<i>PKD1</i> — 16p13.3-p13.12	— поликистоз почек, взрослый тип 1
<i>PKD2</i> — 4q21-q23	— поликистоз почек, взрослый тип 2
<i>PKU1</i> — 12q24.1	— фенилкетонурия

<i>PLOD</i> — 1p36.3-p36.2	— синдром Элерса — Данло, тип VI
<i>PRNP</i> — 20p12-pter	— прионный белок, болезнь Крейцфельда — Якоба
<i>PROC</i> — 2q13-q14	— протеин С, тромбофилия вследствие дефицита протеина С
<i>PROSI</i> — 3p11.1-q11.2	— протеин S, коагулопатия
<i>PWS</i> — 15q11	— синдром Прадера — Вилли
<i>PXMP1</i> — 1p22-p21	— синдром Цельвегера, тип 2
<i>RBI</i> — 13q14.1-q14.2	— ретинобластома
<i>RET</i> — 10q11.2	— медуллярная карцинома щитовидной железы, множественная эндокринная неоплазия IIA и IIB, семейная болезнь Гиршпрунга
<i>RHCE</i> — 1p36.2-p34	— резус-фактор, Rh-null синдром (аморфного типа)
<i>RPI</i> — 8q11-q13	— пигментный ретинит-1
<i>RP2</i> — Xp11.3	— пигментный ретинит-2
<i>RP3</i> — Xp21.1	— пигментный ретинит-3
<i>RP4</i> — 3q21-q24	— пигментный ретинит-4
<i>rRNA</i>	— рибосомальная РНК
<i>SCA1</i> — 6p23	— спиноцеребеллярная атаксия-1
<i>SCA2</i> — 12q24	— спиноцеребеллярная атаксия-2
<i>SMN</i> — 5q12.2-q13.3	— спинальная мышечная атрофия, типы 1–4
<i>SOD1</i> — 21q22.1	— боковой амиотрофический склероз вследствие дефицита супероксиддисмутазы, семейная форма
<i>SPTB</i> — 14q22-q23.2	— сфероцитоз, тип 1
<i>SRY</i> — Yp11.3	— фактор, который детерминирует яйцо, гонадный дисгенез, тип XY
<i>TBX5</i> — 5q32-q33.1	— синдром Тричера — Коллинза (синдром Франческетти)
<i>TRPS1</i> — 8q24.12	— трихо-рино-фалангеальный синдром, типы I и III
<i>TSC1</i> — 9q34	— туберозный склероз-1
<i>TSC2</i> — 16p13.3	— туберозный склероз-2
<i>TYR</i> — 11q14-q21	— глазо-кожный альбинизм, типы 1A и 1B
<i>UROS</i> — 10q25.2-q26.3	— врожденная эритропоэтическая порфирия
<i>USH1A</i> — 14q32	— синдром Ушера, тип 1A
<i>USH1B</i> — 11q13.5	— синдром Ушера, тип 1B
<i>USH1C</i> — 11p15.1	— синдром Ушера, тип 1C
<i>USH2</i> — 1q41	— синдром Ушера, тип 2A
<i>VHL</i> — 3p26-p25	— синдром Хиппеля — Линдау
<i>VWF</i> — 12p13.3	— болезнь Виллебранда
<i>VWS</i> — 1q32-q41	— синдром ван дер Вуда
<i>WND</i> — 13q14.3-21.1	— болезнь Вильсона — Коновалова
<i>WRN</i> — 8p12-p11.2	— синдром Вернера
<i>WS1</i> — 2q35	— синдром Вааденбурга, тип 1
<i>WT1</i> — 11p13	— опухоль Вильмса, тип 1
<i>ZWS1</i> — 7q21-q22	— синдром Цельвегера, тип 1

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ (В. С. Баранов, 2004)

Год рождения: Национальность:		<p>(5) Тестирование наследственной «предрасположенности»: <i>Нерасхождение хромосом в мейозе: Vub-1, MTHFR, MTTR</i> <i>Привычное невынашивание: GSTM; GSTT1; GSTP1</i> <i>Гестозы: ACE, eNOS; GP-IIIa; GSTM1; CSTP1; MTHFR; PAI-1; PON1</i> <i>Варикозная болезнь: GP-IIIa; FV; MTHFR; APC</i> <i>Прогноз фетоплацентарной недостаточности: MTHFR; MTTR</i> <i>Дефекты нервной трубки: MTHFR; MTTR</i> <i>Диабет 1: HLA DR и DQ (DR3 и DR4); Mic — A; VDR-3</i></p> <p><i>Чувствительность к цитомегаловирусной инфекции: Cmv1</i> <i>Устойчивость к ВИЧ-инфекции: 32delCCR51+</i></p>
Кариотип (2)	Медико-генетическое консультирование супружеской пары (1)	
Диагностика гетерозиготного носительства: (3) — муковисцидоз — мышечная дистрофия Дюшенна — гемофилия А — фенилкетонурия — адреногенитальный синдром — спинальная мышечная атрофия	Сведения о супруге: (4) 1. Кариотип (2) 2. Тесты на гетерозиготное носительство мутаций наиболее распространенных моногенных болезней (3)	
Консультация генетика и акушера; Информация для врача и беременной; Выработка тактики ведения беременности, практические рекомендации		

Приложение 3 — вариант генетического паспорта, предлагаемый молодым супружеским парам, женщинам, планирующим семью, женщинам на ранних сроках беременности. Такая карта должна помочь избежать серьезных осложнений беременности и существенно повысить вероятность рождения здорового ребенка.

FISH-метод (fluorescent in situ hybridization) — см. **Гибридизация флуоресцентная *in situ***.

Аллели множественные — несколько аллельных состояний гена (от 3 и больше), которые возникли путем мутации в одном локусе хромосомы и отличаются своим фенотипическим проявлением. У каждого организма может быть не больше 2 аллелей. Серию множественных аллелей можно наблюдать при изучении популяции.

Аллели, аллеломорфы, аллельные гены — разные варианты состояний одного генного локуса, находятся в одинаковых участках (локусах) гомологичных хромосом и определяют формирование альтернативных проявлений признака. Один ген из пары наследуется от матери, второй — от отца.

Аллель нормальный, аллель дикого типа — аллель, обеспечивающий нормальную жизнедеятельность особи.

Аллельные серии — моногенные наследственные заболевания, вызванные разными мутациями в одном и том же гене, но относящиеся к разным нозологическим группам по своим клиническим проявлениям.

Альтернативные проявления признака — противоположные проявления признака, определяемые аллельными генами.

Аминоацидемия — повышенное содержание в сыворотке крови одной или нескольких аминокислот.

Аминоацидурия — повышенное выведение с мочой одной или нескольких аминокислот.

Амниотические перетяжки — заболевание, которое проявляется кольцевыми перетяжками на конечностях; иногда возникают ампутация пальцев, конечностей, черепно-лицевые и прочие дизморфии.

Амниоцентез — метод пренатальной диагностики; процедура, связанная с извлечением из амниона небольшого количества амниотической жидкости, содержащей клетки эмбриона.

Амниоциты — клетки плода, находящиеся в амниотической жидкости.

Амплификатор ДНК (термоциклер) — прибор для проведения полимеразной цепной реакции.

Амплификация генов — процесс образования множественных копий отдельных частей генома (отдельных генов).

Аналоги оснований — пурины и пиримидины, отличающиеся от обычных азотистых оснований нуклеиновых кислот (например, 5-бром урацил, 2-аминопурин); могут включаться в нуклеиновые кислоты при репликации и приводить к индукции мутаций из-за ошибочного включения или ошибки репликации.

Анафазное расхождение — разъединение в анафазе митоза и мейоза хроматид или хромосом.

Анеуплоидия (гетероплоидия) — вид мутации; уменьшение или увеличение числа хромосом, не кратное диплоидному набору $2n$ (например, $2n+1$, $2n-1$ и т. п.).

Аномалия — отклонение от нормы, присущей данному биологическому виду.

Антигены — вещества, которые при введении в организм вызывают развитие специфических иммунологических реакций (синтез антител или дифференциацию клона сенсibilизированных лимфоцитов).

Антимутагены — факторы, которые могут снижать частоту спонтанных и индуцированных мутаций.

Антитела (иммунные тела, иммуноглобулины) — глобулины, которые продуцируются плазматическими клетками лимфоидной ткани после введения в организм антигенов. Антитела являются строго специфическими, т. е. вступают в реакцию только с антигеном, который вызвал их синтез.

Антиципация — усиление проявлений болезни в каждом из следующих поколений (более раннее начало заболевания, большая тяжесть течения). Часто наблюдается при заболеваниях, связанных с динамическими мутациями (экспансией тринуклеотидных повторов).

Апоптоз — запрограммированная гибель клеток.

Ассортативные браки — браки, при которых мужчина и женщина выбирают друг друга по подобным фенотипическим признакам (рост, цвет кожи, интеллект и др.), а также браки, когда в качестве жены или мужа выбираются преимущественно родственники; ассортативные браки повышают генетическую гомозиготность.

Ассоциация генетическая — два или больше признаков (как минимум, один из них наследуется) встречаются совместно чаще, чем это может быть объяснено случайностью.

Аутосомы — неполовые хромосомы; в хромосомном наборе человека 44 аутосомы, или 22 пары.

Бактериофаги — группа вирусов, способных размножаться только в бактериальных клетках; используют в генетической инженерии в качестве векторов.

Белок адаптерный — сигнальные белки цитоплазмы — протеинкиназы (синонимы: адаптерные белки, или факторы трансдукции), передающие сигнал о делении клетки от рецепторов мембраны к ядру.

Биопсия тканей плода — метод пренатальной диагностики; биопсия кожи плода или мышц под контролем УЗИ.

Близкородственный брак — брак между близкими родственниками (между двоюродными сибсами, между дядей и племянницей и др.).

Близнецовый метод — метод генетики человека и медицинской генетики; один из способов выяснения соотносительной роли наследственности и среды в проявлении признаков с помощью сравнительного анализа конкордантности и дискордантности по этим признакам или болезням моно- и дизиготных близнецов.

Блот-гибридизация по Нозеру (Нозерн-блоттинг) — метод идентификации определенной РНК среди разделенных с помощью электрофореза молекул мРНК путем гибридизации с меченым комплементарным ДНК-зондом.

Блот-гибридизация (блоттинг) — метод идентификации макромолекул, разделенных гелем электрофорезом и фиксированных на твердом матриксе (нитроцеллюлозном или нейлоновом фильтре), путем гибридизации с мечеными комплементарными зондами.

Блот-гибридизация по Саузеру (Саузерн-блоттинг) — метод идентификации участков ДНК среди разделенных с помощью электрофореза рестрикционных фрагментов ДНК, зафиксированных на твердом матриксе (нитроцеллюлозном или нейлоновом фильтре) путем гибридизации с меченым комплементарным ДНК-зондом.

Болезни мультифакториальные — группа заболеваний, обусловленных взаимодействием большого количества генетических факторов и факторов внешней среды с аддитивным эффектом.

Болезни наследственные — болезни, связанные с изменениями наследственного материала — мутациями (генными, хромосомными, геномными).

Вектор — средство для переноса, вставки инородной ДНК в генной инженерии (плазида, бактериофаг, вирус).

Вставка (инсерция) — мутация, при которой происходит включение дополнительной последовательности ДНК в геном.

Гамета — зрелая половая клетка с гаплоидным набором хромосом.

Гаплоид — организм (клетка) с одинарным (гаплоидным — n) набором хромосом.

Гаплотип — комбинация конкретных аллелей сцепленных генов (локусов) на одной хромосоме.

Гемизиготность — состояние генотипа, при котором один ген из пары аллельных генов отсутствует; наблюдается у мужчин по генам, локализованным в X-хромосоме. Явление характерно также для некоторых мутаций (делеций, моносомий и т. п.).

Ген-модификатор — ген, который усиливает или ослабляет проявление структурного гена, не имеет собственного фенотипического проявления.

Ген — структурно-функциональная единица наследственной информации; участок молекулы ДНК (у некоторых вирусов — РНК), последовательность нуклеотидов, которая кодирует первичную структуру полипептида, тРНК и рРНК или необходима для обеспечения транскрипции другого гена.

Ген доминантный — ген, тормозящий действие другого аллельного гена (рецессивного). Обозначается большой буквой латинского алфавита (А). Определяет доминантный признак, проявляется в гомо- и гетерозиготном состоянии.

Ген летальный — ген, который снижает жизнеспособность потомков и приводит к их гибели.

Ген рецессивный — ген, проявление которого подавляется доминантным аллельным геном. Обозначается маленькой буквой латинского алфавита (а). Определяет рецессивный признак, проявляется только в гомозиготном состоянии.

Генетика — наука об основных закономерностях наследственности и изменчивости.

Генетика клиническая — раздел медицинской генетики, касающийся диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии.

Генетика медицинская — раздел генетики человека, изучающий роль наследственности в патологии человека, закономерности наследования, этиологию, патогенез наследственных болезней; разрабатывающий методы диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии, включая болезни с наследственной предрасположенностью.

Генетическая гетерогенность — обусловленность определенных признаков разными мутациями одного и того же гена (аллельная гетерогенность) или мутациями разных генов (локусная гетерогенность).

Генетическая карта (хромосомная) — см. **Карта генетическая**.

Генетический код — определенная последовательность нуклеотидов нуклеиновой кислоты, в которой закодирована последовательность аминокислот в соответствующей полипептидной цепи.

Генетический мониторинг — слежение за темпом и спектром мутаций.

Генетический риск — вероятность появления определенного наследственного заболевания у человека, который консультируется, или у его потомков.

Генетический риск повторный — вероятность рождения больного ребенка в семье, которая уже имеет одного или больше больных детей.

Генетический скрининг — тестирование определенной популяции для выявления наследственного заболевания или гена наследственного заболевания.

Генная диагностика (генодиагностика) — см. ДНК-диагностика.

Генная инженерия — совокупность методов и технологий (в том числе технологий получения рекомбинантных молекул ДНК и РНК) по выделению генов из организма, осуществлению манипуляций с генами и введению их в другие организмы.

Генная терапия (генотерапия) — метод этиотропного лечения наследственных болезней путем введения в геном нормального гена или путем изменения гена генно-инженерными методами.

Генная терапия клеток зародышевой линии — генотерапия, изменяющая геном клеток зародышевой линии; предусматривает наследование измененного генома.

Генная терапия соматических клеток — генотерапия, направленная на внесение изменений только в генетический аппарат соматических клеток человека, предполагает терапевтический эффект только у данного индивидуума.

Генокопия — клинический синдром, манифестирующий под маской известного наследственного заболевания с определенным генетическим дефектом, но обусловленный мутацией другого гена.

Геном — 1) гаплоидный набор хромосом с локализованными в нем генами; 2) в широком смысле — совокупность всей ДНК (ядерной и митохондриальной) организма или клетки. Включает как гены, так и межгенные участки.

Геномный импринтинг — процесс, обеспечивающий дифференциальную активность генов в зависимости от того, получен ген от матери или от отца.

Генотип — 1) в узком смысле — аллельная конституция индивида по определенным генам; 2) в широком смысле — совокупность всех генов соматической клетки организма.

Генофонд — совокупность генов одной популяции, в границах которой они характеризуются определенной частотой.

Гены — опухолевые супрессоры (антионкогены) — см. Опухолевые супрессоры.

Гены-сайленсеры — см. Сайленсеры.

Гены «домашнего хозяйства» — гены, продукт которых необходим для обеспечения жизнедеятельности всех типов клеток организма, они транскрипционно активны во всех клетках.

Гены полимерные — неаллельные гены, проявляющие идентичное кумулятивное (аддитивное) действие.

Гены предрасположенности — мутантные аллели, которые совместимы с рождением и жизнью в постнатальном периоде, но при определенных неблагоприятных условиях могут способствовать развитию того или иного мультифакториального заболевания.

Гены регуляторные — последовательности нуклеотидов ДНК (функциональные участки), регулирующие считывание наследственной ин-

формации со структурных генов (т. е. экспрессию структурных генов).

Гены терминальной дифференцировки (гены «роскоши») — гены, функционирующие только в определенных типах клеток или на определенном этапе онтогенеза.

Гены-энхансеры — см. Энхансеры.

Гены-мутаторы — гены, нарушение функций которых увеличивает темп возникновения мутаций, при этом значительно повышается вероятность различных онкогенных мутаций.

Гетерогаметный пол — пол, который характеризуется наличием двух разных половых хромосом (у человека это мужской пол — хромосомы XY).

Гетерогенность генетическая — см. Генетическая гетерогенность.

Гетерозигота — особь, гомологичные хромосомы которой несут разные аллели одного и того же гена (Aa), т. е. один аллель доминантный, второй — рецессивный.

Гетероплазмия — наличие в клетках и тканях организма нормальных и мутантных молекул митохондриальной ДНК (см. Гомоплазмия).

Гетерохроматин — участок хроматина, который находится в конденсированном состоянии, интенсивно окрашивается красителями, реплицируется позднее эухроматиновых участков и не транскрибируется.

Гибрид — потомок от скрещивания двух генетически разных организмов.

Гибридизация *in situ* — реакция гибридизации меченой ДНК или РНК-зонда с денатурированной ДНК клеток на препаратах хромосом, подготовленных специально для последующего наблюдения под микроскопом; с помощью метода можно определить местоположение участков, комплементарных зонду.

Гибридизация нуклеиновых кислот — взаимодействие комплементарных цепей (сегментов) ДНК (или ДНК и РНК), выделенных из разных источников, которое приводит к образованию двухцепочечной молекулы.

Гибридизация флуоресцентная *in situ* (FISH-метод) — молекулярно-цитогенетический метод, основанный на идентификации определенных участков хромосом с помощью меченных флуорохромами ДНК-зондов (модификация гибридизации *in situ*).

Гипотеза двухударного механизма гомозиготизации Кнудсена — гипотеза, в соответствии с которой оба аллеля гена-супрессора должны быть повреждены для запуска механизма канцерогенеза (при наследственных формах опухолей).

Гистоны — структурные белки хромосом; имеют щелочные свойства и образуют так называемые нуклеосомы, на которые «намотана» молекула ДНК.

Голандрические признаки — признаки, наследующиеся по мужской линии вследствие локализации контролирующих их генов в Y-хромосоме.

Гомогаметный пол — пол, который характеризуется наличием одинаковых половых хромосом (у человека это женский пол — хромосомы XX).

Гомозигота — особь, гомологичные хромосомы которой несут одинаковые аллели одного и того же гена (AA или aa), т. е. оба аллеля доминантные или рецессивные.

Гомологи — гомологичные хромосомы.

Гомоплазмия — наличие в клетках и тканях одного типа (нормальной или мутантной) митохондриальной ДНК (см. **Гетероплазмия**).

Группа риска — члены консультирующейся семьи, которые могут быть носителями мутантного гена и имеют высокий риск заболеть или передать мутантный ген потомкам.

Делеция — потеря участка хромосомы или гена.

Денатурация (плавление) — разделение двухцепочечной ДНК на две цепи при нагревании или изменении химического состава среды.

Дигетерозигота — клетка или организм, гетерозиготные по двум парам генов (AaBb).

Диплоид — организм с двумя гомологичными наборами хромосом (диплоидным набором — 2n) в соматических клетках.

Дискордантность — ситуация, когда у родственников (обычно у сибсов или близнецов) наблюдаются разные варианты признака (например, один больной, а другой — здоровый). В близнецовых исследованиях дискордантность — процент несовпадения признаков у близнецов. Понятие дискордантность противоположно понятию конкордантность.

ДНК повторяющаяся — последовательности нуклеотидов ДНК, встречающиеся в геноме в виде большого количества копий. Копии могут быть рассеяны по геному или собраны в виде tandemных повторов.

ДНК-полимераза — фермент, с помощью которого происходит синтез (репликация) молекулы ДНК.

ДНК рекомбинантная — химерная молекула ДНК, сконструированная из фрагментов ДНК разного происхождения.

ДНК-диагностика — совокупность молекулярных методов по выявлению изменений в геноме.

ДНК-зонд — см. **Зонд**.

Дрейф генов — изменение частоты генов в популяции под действием случайных факторов.

Дупликация — удвоение какого-нибудь участка хромосомы или гена.

Евгеника — учение про наследственное здоровье человека и его улучшение путем преобладающего воспроизведения людей, которые имеют желательные качества (положительная евгеника), и препятствия воспроизведению больных (отрицательная евгеника).

Зонд — небольшой фрагмент одноцепочечной ДНК (или РНК), который метится радиоизотопами или флюорохромами (люминесцентными красителями) и используется для поиска комплементарных последовательностей среди разнообразных молекул ДНК или РНК при молекулярных или молекулярно-цитогенетических исследованиях.

Идиограмма — схематическое обобщение кариотипа с графическим изображением отдельных

хромосом набора со всеми их структурными характеристиками (размещение центромеры, абсолютная длина плеч).

Изменчивость — свойство, противоположное наследственности, присущее всем живым организмам; состоит в изменении наследственных задатков, а также в вариабельности их проявлений в процессе развития организмов при взаимодействии с внешней средой.

Изохромосомы — хромосомы с двумя генетически идентичными плечами (оба короткие или оба длинные), которые появляются вследствие неправильного деления центромеры; один из видов хромосомных аберраций.

Импринтинг — см. **Геномный импринтинг**.

Инбридинг — скрещивание между родственными лицами.

Инверсия — один из видов структурных перестроек хромосом, сопровождающийся поворотом хромосомного или хроматидного сегмента на 180°.

Инверсия парацентрическая — инверсия участка хромосомы, не включающего центромеру.

Инверсия перичцентрическая — инверсия участка хромосомы, включающего центромеру.

Инсерция — см. **Вставка**.

Интроны — некодирующие участки гена (ДНК) эукариот, которые вырезаются в процессе формирования зрелой иРНК.

Инцестный брак — запрещенный брак между родственниками первого уровня родства (брат-сестра, отец-дочь, мать-сын).

Канцерогенез — процесс развития злокачественной опухоли.

Канцерогенные факторы — факторы окружающей среды (физические, химические, биологические), приводящие к образованию опухолей; большинство канцерогенов являются мутагенами и вызывают мутации генов, ответственных за канцерогенез.

Картиотип — диплоидный набор хромосом организма, характеризующийся совокупностью признаков хромосом (количество, размеры, форма, особенности строения).

Карта генетическая (хромосом) — графическое изображение последовательного расположения генов в хромосоме в линейном порядке с указанием расстояния между ними. Расстояние между генами определяют по частоте кроссинговера между ними. Единица расстояния — сантиморгана (сМ), соответствующая 1 % кроссинговера.

Картирование — определение локализации генетических элементов на хромосоме.

Килобаза (кб) — единица длины ДНК, которая равняется тысяче пар оснований.

Клеточный цикл — жизнь клетки от одного деления до следующего деления или смерти; в клетках, которые непрерывно размножаются, клеточный цикл совпадает с митотическим циклом.

Клинико-генеалогический анализ — анализ типа наследования заболевания с помощью родословной.

Клон — совокупность генетически однородных клеток, образовавшаяся в результате после-

довательного митотического деления одной исходной клетки-родоначальника.

Кодоминантность — проявление обоих аллелей гена при одновременном наличии их у гетерозиготы.

Кодон — три расположенных рядом в определенной последовательности нуклеотида ДНК или иРНК, которые кодируют одну аминокислоту или являются сигналом окончания трансляции.

Кодон терминирующий (стоп-кодон, нонсенс-кодон) — кодоны, которые не кодируют аминокислоты, а являются сигналом прекращения синтеза полипептидной цепи при трансляции.

Колхицин — алкалоид некоторых растений семейства лилейных (например безвременника осеннего — *Colchicum autumnale*); митотический яд, разрушающий нити веретена деления, в результате чего сестринские хроматиды не могут разойтись к полюсам и деление прекращается на стадии метафазы; используют для кариотипирования.

Компаунд-гетерозигота — гетерозигота, которая в гомологичных хромосомах имеет разные мутантные аллели одного и того же гена. Как правило, компаунд-гетерозиготы по генам ауто-сомно-рецессивного заболевания являются большими.

Конъюгация — попарное временное сближение гомологичных хромосом при мейозе.

Кордоцентез — метод пренатальной диагностики; процедура, связанная с взятием крови из пуповины плода под контролем УЗИ через переднюю брюшную стенку.

Кроссинговер — взаимный обмен равными гомологичными участками между конъюгирующими в профазе первого деления мейоза гомологичными хромосомами.

Кроссинговер неравный — кроссинговер между неправильно спаренными конъюгирующими хромосомами; приводит к дубликации или делеции.

Лайон гипотеза — подтвержденная гипотеза о том, что в соматических клетках нормального эмбриона женского пола происходит случайная инактивация одной X-хромосомы (лайонизация).

Лидерная последовательность — нетранслируемый участок на 5'-конце иРНК, предшествующий кодону инициации трансляции.

Липосомы — липидные пузырьки, которые могут использоваться в качестве вектора в генотерапии соматических клеток.

Локус — место локализации определенного гена (его аллеля) на генетической или цитологической карте хромосом.

Маркеры генетические — разные типы полиморфизма белков и ДНК, используемые в популяционных исследованиях, исследованиях ассоциаций, при картировании генов.

Материнское наследование — наследование признаков, кодируемых генами митохондрий (признак наследуется от матери всем детям). Следует отличать от наследования по материнской линии при X-сцепленных заболеваниях.

Медико-генетическое консультирование — одна из форм специализированной медицинской помощи, состоящая в проведении консультирования семей (или отдельных лиц) с целью выявления генетически обусловленных заболеваний, определения прогноза для будущих потомков, проведения профилактических и лечебных мероприятий. На основе этой информации семья должна принять решение о репродуктивном поведении.

Менделирующие признаки — признаки, наследуемые по законам Менделя.

Метилирование — присоединение метильной группы. В молекулярной генетике, как правило, метильная группа присоединяется к цитозину, что ведет к образованию метилцитозина. Метилирование приводит к уменьшению транскрипционной активности гена.

Микроделеция — делеция хромосомного материала, незаметная под микроскопом; обычно определяется с помощью молекулярно-цитогенетических методов.

Микросателлитная ДНК — тип сателлитной ДНК, которая представлена последовательностями длиной до нескольких сот нуклеотидов, размер повторяющейся последовательности составляет 1–13 п. н. (чаще 2–4 п. н.). Количество повторов в микросателлитах отличается высокой индивидуальностью, что позволяет использовать их анализ в судебно-медицинской практике для идентификации личности и экспертизы отцовства.

Минисателлитная ДНК — тип сателлитной ДНК, образующей блоки длиной от 100 до 20 000 п. н. Размер повторяющейся последовательности составляет от 14 до 500 п. н. Количество повторов в минисателлитах отличается высокой индивидуальностью, что позволяет использовать их анализ в судебно-медицинской практике для идентификации личности и экспертизы отцовства.

Миссенс-мутация — тип генной мутации, приводящей к замене одной аминокислоты в полипептиде.

Митотический цикл — совокупность процессов в клетке от деления до следующего деления; включает период интерфазы и митоз.

Митохондриальные болезни — в широком смысле — это болезни, обусловленные наследственными нарушениями метаболизма в митохондриях; в узком — болезни, обусловленные мутациями генов митохондриальной ДНК.

Мобильные элементы генома — последовательности ДНК, способные перемещаться по геному.

Мозаицизм — наличие в организме двух или большего количества клонов клеток с разным генотипом, которые развились из одной зиготы (т. е. имеют одинаковое генетическое происхождение); следствие соматической мутации.

Мозаицизм гонадный — наличие у индивида двух генетически разных клонов половых клеток (нормальной и мутантной), что обусловлено возникновением мутации при закладке гонад.

Моногенные признаки — см. **Признаки моногенные**.

Моносомик — клетка или особь, в диплоидном наборе которой отсутствует одна хромосома.

Моносомия — разновидность геномной мутации (анеуплоидии); отсутствие одной из гомологичных хромосом в диплоидном наборе ($2n-1$).

Мультифакториальное наследование — тип наследования, при котором признак или заболевание определяются взаимодействием множества независимых генетических факторов и факторов внешней среды.

Мультифакториальные болезни — см. **Болезни мультифакториальные**.

Мутабельность — способность гена мутировать спонтанно или под влиянием эндогенных и экзогенных мутагенных факторов.

Мутагенез — процесс возникновения мутаций.

Мутагены — общее название химических, физических и биологических факторов, способных вызвать мутацию.

Мутант — организм, у которого вследствие мутации (генной, хромосомной или геномной) возникло изменение любого признака или свойства.

Мутации — скачкообразные, внезапные изменения генетического материала, приводящие к изменению тех или иных признаков организма.

Мутации генеративные — мутации, возникшие в половых клетках или в клетках-предшественниках зрелых половых клеток.

Мутации генные — мутации, при которых изменяется строение гена.

Мутации геномные — мутации с изменением количества хромосом.

Мутации индуцированные — мутации, вызванные действием мутагена.

Мутации соматические — мутации, возникшие в соматических клетках.

Мутации хромосомные (хромосомные аберрации) — мутации, связанные с изменением структуры хромосом.

Мутации цитоплазматические — мутации, происходящие в органоидах цитоплазмы, содержащих ДНК (у человека — в митохондриях); наследуются только по материнской линии.

Мутация динамическая (экспансия тринуклеотидных повторов) — увеличение количества тринуклеотидных повторов, локализованных в кодирующих или регуляторных участках гена, что приводит к нарушению его функции.

Мутация мажорная — мутация, которая встречается с высокой частотой в определенной популяции.

Мутация нейтральная — мутация, которая не проявляется фенотипически.

Мутация регуляторная — мутация в 5'- или 3'-нетранслирующихся участках гена, изменяющая регуляцию экспрессии этого гена.

Мутация сдвига рамки считывания — тип генной мутации; вставка или делеция нуклеотидов, приводящая к изменению всех триплетов.

Мутация сплайсинговая — тип генной мутации, которая задевает сайты сплайсинга или

приводит к образованию новых сайтов сплайсинга в интронах гена; нарушает сплайсинг.

Мутация спонтанная — мутация, возникновение которой не связано с действием экзогенных факторов.

Мутация точечная — мутация, затрагивающая один или несколько нуклеотидов.

Наследование — передача родительских признаков потомкам.

Наследственная информация — информация о структуре всех белков и РНК организма и порядке реализации этой информации в онтогенезе.

Наследственность — свойство организмов обеспечивать материальную и функциональную преемственность между поколениями; свойство родителей передавать свои признаки и особенности развития потомкам; способность живых организмов к воспроизведению подобных признаков и свойств в ряду последовательных поколений.

Нерасхождение хромосом — нарушение расхождения хромосом в митозе или мейозе, приводящее к геномной мутации.

Нонсенс-кодон — см. **Кодон терминирующий**.

Нонсенс-мутация — тип генной мутации, приводящей к образованию нонсенс-кодона в середине гена и преждевременной остановке трансляции.

Носитель — индивид, который несет одну копию мутантного гена, что не сопровождается развитием заболевания. Термин обычно используют для обозначения гетерозигот по генам рецессивных заболеваний или женщин-гетерозигот по генам X-сцепленных рецессивных заболеваний.

Нуклеазы — класс ферментов, расщепляющих межнуклеотидные связи в ДНК или РНК.

Нуллисомия — разновидность геномной мутации (анеуплоидии), при которой в диплоидном наборе хромосом отсутствует одна пара гомологичных хромосом ($2n-2$).

Обратная транскрипция — см. **Транскрипция обратная**.

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) — полиморфизм, обусловленный изменчивостью по одному нуклеотиду в определенном участке ДНК.

Олигонуклеотид — короткая одноцепочечная молекула ДНК или РНК.

Онкогены — клеточные или вирусные (попадающие в клетку в составе вирусного генома) гены, предопределяющие преобразование нормальных клеток эукариот в злокачественные.

Опухолевые супрессоры (антионкогены) — гены, подавляющие пролиферацию клеток. Инактивация этих генов увеличивает вероятность возникновения новообразования, а восстановление функции, наоборот, угнетает деление опухолевой клетки.

Палиндром — последовательность ДНК, которая одинаково читается с 5'- и с 3'-концов.

Панмиксия — свободное скрещивание особей с разными генотипами в пределах популяции.

Пенетрантность — частота фенотипического проявления аллеля определенного гена в популяции особей, которые являются его носителем; соотношение особей, у которых данный признак

проявляется, ко всем носителям гена, детерминирующего признак, выраженное в процентах.

Первичный транскрипт — молекула иРНК по завершении транскрипции к началу созревания (процессинга).

Перекрест хромосом — см. **Кроссинговер**.

Плазмиды — очень короткие дополнительные кольцевые молекулы ДНК бактерий, которые содержат один или несколько генов и находятся вне бактериальной хромосомы. Они автономно реплицируются независимо от остального генетического материала и часто переходят из одной клетки в другую.

Плацентоцентез — метод пренатальной диагностики; процедура, связанная с получением ткани плаценты.

Плейотропия — влияние одного гена на несколько признаков.

Подвижные элементы генома — см. **Мобильные элементы генома**.

Поклоение, генерация — группа особей в популяции, одинаково отдаленных в родственном отношении от общих предков.

Полигенное наследование — наследование признаков, кодирующихся большим количеством генов с аддитивным эффектом.

Полигенные признаки — см. **Признаки полигенные**.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — метод циклического синтеза *in vitro* большого количества копий определенного участка ДНК общей длиной от десятков до нескольких тысяч пар нуклеотидов; используют в ДНК-диагностике.

Полиморфизм — наличие в популяции двух и более аллелей одного гена (или генетических маркеров) с частотой редкого аллеля 1 % и больше.

Полиморфизм длин рестрикционных фрагментов ДНК (ПДРФ) — изменчивость нуклеотидной последовательности ДНК, которая распознается с помощью ферментов рестриктаз.

Полиплоидия — геномная мутация, проявляющаяся в увеличении количества хромосом, кратном гаплоидному набору ($3n$ — триплоидия, $4n$ — тетраплоидия).

Праймеры (затравки) — небольшие одноцепочечные молекулы ДНК, которые комплементарны 3'-концу смысловой и антисмысловой цепей фрагмента ДНК. Используют в полимеразной цепной реакции для амплификации определенного фрагмента ДНК.

Признак — морфологическое или физиологическое свойство, развитие которого зависит от определенного гена и влияния внешней среды.

Признаки моногенные — признаки, кодирующиеся в организме парой аллельных генов.

Признаки полигенные — признаки, кодирующиеся в организме (клетке) многими генами, каждый из которых в отдельности незначительно влияет на степень проявления признака.

Признаки, ограниченные полом — генетически обусловленные признаки, фенотипически проявляющиеся у особей только одного пола.

Пробанд — больной или носитель патологического признака; в генеалогическом исследова-

нии — человек, обратившийся за помощью к врачу-генетику, с которого начинают составлять родословную.

Промотор — последовательность нуклеотидов ДНК на 5'-конце гена, с которым связывается фермент РНК-полимераза для начала транскрипции структурного гена.

Протеинкиназы — ферменты, фосфорилирующие определенные белки, изменяя их функции.

Протоонкогены — немутантные формы онкогена; нормальные гены клетки, активирующие митоз; мутации, усиливающие их функции, превращают протоонкогены в онкогены.

Процессинг (РНК) — созревание иРНК у эукариот; совокупность реакций, в процессе которых первичный РНК-транскрипт претерпевает ряд модификаций (сплайсинг, экзпиривание, полиаденилирование) и превращается в молекулу зрелой иРНК.

Рамка считывания — последовательность нуклеотидов, которая представляет собой ряд последовательно расположенных кодирующих триплетов, начиная со стартового кодона и заканчивая стоп-кодоном.

Редукция — уменьшение вдвое количества хромосом во время мейоза.

Рекомбинация — перераспределение генетической информации у потомков вследствие образования новых комбинаций генов при мейозе и оплодотворении.

Ренатурация — процесс, в ходе которого цепи ДНК соединяются по принципу комплементарности, восстанавливается двухцепочечная структура ДНК (при молекулярно-генетической диагностике).

Репарация ДНК — восстановление повреждений, появляющихся в структуре ДНК вследствие действия мутагенных факторов, нарушения процесса репликации и т. п.

Репликация (редупликация) — синтез дочерних цепей ДНК на исходной матричной молекуле ДНК (самоудвоение ДНК).

Рестриктазы (рестрикционные эндонуклеазы) — ферменты бактерий, расщепляющих двухцепочечную ДНК по определенным последовательностям нуклеотидов (сайтам рестрикции); используют в генной инженерии.

Рестрикционный анализ ДНК — метод анализа ДНК с помощью рестрикционных эндонуклеаз.

Рестрикция — расщепление ДНК рестрикционной эндонуклеазой.

Ретровирус — РНК-содержащий вирус, для жизненного цикла которого характерно образование двухцепочечной ДНК и интеграция этой ДНК в геном инфицированной клетки. Используют как вектор в генной терапии.

РНК-полимераза — фермент ДНК-зависимая РНК-полимераза, осуществляющий синтез РНК на ДНК-матрице.

Сайленсеры — регуляторные последовательности нуклеотидов ДНК, взаимодействующие со специфическими факторами транскрипции для репрессии или уменьшения активности определенного гена.

Сайленс-мутация — тип генной мутации, не приводящей к изменению аминокислот вследствие избыточности (вырожденности) генетического кода.

Сайт — определенное место (позиция) в молекуле ДНК.

Сайт рестрикции — специфическая последовательность из 4–12 нуклеотидов, которая распознается и разрезается рестриктазой; место взаимодействия рестриктазы с ДНК.

Сайт сплайсинга — специфическая последовательность нуклеотидов на границе между экзоном и интроном, выполняющая важную сигнальную функцию для правильного сплайсинга.

Сантиморганида (сМ) — единица измерения генетического расстояния между локусами (генами) на одной хромосоме; 1 сМ соответствует частоте рекомбинации между локусами (генами) в 1 %.

Сателлитная ДНК — тип ДНК, который повторяется в геноме; простые повторы последовательностей ДНК, расположенные один за другим, образуют блоки длиной в несколько миллионов пар нуклеотидов или больше и находятся преимущественно в центромерных участках хромосом.

Саузерн-блоттинг — см. **Блот-гибридизация по Саузерну**.

Сегмент хромосомы — светлые или темные полосы на хромосоме, различаемые при определенных типах окрашивания.

Сегрегация — распределение среди потомков родительских хромосом, определенных хромосомных сегментов или аллелей конкретных генов (маркеров), а также распределение у потомков тех или иных фенотипических признаков.

Секвенирование — определение последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК.

Сибсы — потомки одной пары родителей, родные братья и сестры.

Сиквенс ДНК — последовательность нуклеотидов ДНК вдоль хромосомы.

Синдром — комплекс характерных патологических признаков, которые причинно связаны; в медицинской генетике часто используют как синоним слова «болезнь».

Синдром хромосомной нестабильности — заболевания, которые характеризуются наличием большого количества хромосомных разрывов или обменов участками хромосом или хроматид.

Синдромологический анализ — выделение из всей совокупности патологических признаков такого клинического симптомокомплекса, который позволяет диагностировать определенный генетический синдром; часто используют в диагностике наследственных синдромов множественных врожденных пороков развития.

Соматические клетки — все клетки организма, за исключением клеток зачаточной линии. Соматические клетки человека диплоидны.

Сплайсинг — процесс удаления интронов с последующим сшиванием фрагментов молекулы РНК (экзонов) по схеме «конец в конец».

Сплайсинг альтернативный — образование на базе первичного иРНК-транскрипта нескольких

зрелых иРНК на основе использования разных экзонов (иногда — интронов); в результате под контролем одного гена синтезируются несколько белков.

Спорадический случай — единичный случай наследственного заболевания в обследуемой семье.

Спутник — хромосомный сегмент, расположенный дистально от вторичной перетяжки.

Стоп-кодон — см. **Кодон терминирующий**.

Супрессоры (ингибиторы) — гены, которые в гомо- или гетерозиготном состоянии подавляют действие неаллельных им генов.

Сцепление с полом — наследование признаков, которые определяются генами, локализованными в половых хромосомах.

Сцепления группа — совокупность всех генов, локализованных в одной хромосоме, вследствие чего они наследуются вместе (сцепленно).

Тандемные повторы — последовательности ДНК в виде большого количества копий одинаковых участков, расположенных последовательно один за другим.

Теломера — конечный участок хромосомы со специфической структурой ДНК и функциями.

Теломераза — фермент, обеспечивающий синтез ДНК теломерного участка хромосомы.

Тельца Барра (глыбка полового хроматина) — неактивная спирализованная X-хромосома, заметная в ядрах соматических клеток в виде темной, хорошо окрашенной глыбки; в норме у женщин одно тельце Барра, у мужчин они отсутствуют.

Тератогенные факторы — любые факторы, влияние которых на зародыш индуцирует врожденные пороки развития.

Тератология — наука, изучающая anomalies развития животных и человека.

Терминатор — участок окончания транскрипции.

Тетраплоид — организм, имеющий в клетках четыре гаплоидных набора хромосом — 4n.

Трансгенные организмы (модели) — экспериментальные организмы, геномы которых включают инородный генетический материал, искусственно введенный с помощью методов генной инженерии.

Транскрипционные факторы — см. **Факторы транскрипции**.

Транскрипция — синтез РНК на матрице ДНК.

Транскрипция обратная — синтез ДНК на матрице РНК с помощью особого фермента РНК-зависимой ДНК-полимеразы (обратная транскриптаза, ревертаза).

Транслокация — перенесение участка хромосомы на негомологичную хромосому, в другую группу сцепления.

Транслокация нерцепрокная — перемещение участка хромосомы внутри той же хромосомы или в другую хромосому без взаимного обмена.

Транслокация реципрокная — взаимный обмен участками между двумя негомологичными хромосомами.

Транслокация Робертсоновская (или центрическое слияние) — наблюдается между любыми

двумя акроцентрическими хромосомами из группы D (13, 14 и 15-я пары) и G (21 и 22-я пары); при центрическом слиянии две гомологичные или негомологичные хромосомы теряют короткие плечи и одну центромеру, длинные плечи соединяются. Вместо двух хромосом получается одна, содержащая генетический материал длинных плеч двух хромосом.

Транспозиция — перемещение небольших фрагментов ДНК с одного места хромосомы в другое.

Транспозоны — подвижные генетические элементы; сегменты ДНК, способные к внутри- и межхромосомным перемещениям по механизму вырезания и вставки.

Триплет — см. Кодон.

Триплоид — организм, имеющий в клетках три гаплоидных набора хромосом — $3n$.

Трисомик — особь, в диплоидном наборе которой есть одна лишняя хромосома любой пары — $(2n+1)$.

Трисомия — разновидность геномной мутации (анеуплоидии), при которой в диплоидном наборе хромосом есть одна лишняя хромосома любой пары — $(2n+1)$.

Унипарентная диплоидия — наследование диплоидного набора хромосом от одного родителя.

Унипарентная дисомия — наследование двух гомологичных хромосом от одного родителя.

Унипарентная изодисомия — наследование двух хроматид одной хромосомы от одного родителя.

Факторы роста — белки, которые секретируются одними клетками и влияют на другие клетки (стимулируя или угнетая их деление).

Факторы транскрипции — белки, облегчающие присоединение РНК-полимеразы к промотору.

Фармакогенетика — раздел генетики, изучающий генетическую обусловленность ответа организма на лекарственные препараты (включая патологические реакции).

Фенокопия — клинический синдром, который манифестируется под маской наследственного заболевания, но обусловлен негенетическими факторами.

Фенотип — совокупность всех внешних и внутренних признаков организма, детерминированных генотипом индивида, реализованный при соответствующих условиях внешней среды.

Фертильный — организм, способный давать потомство.

Фетоскопия — метод пренатальной диагностики; осмотр плода с помощью эндоскопической техники.

Химеризм — наличие в организме двух или большего количества клонов клеток с разным генотипом, образованных из разных зигот, т. е. имеющих разное генетическое происхождение.

Хроматин — материал, из которого построена хромосома, представляет собой сложную комбинацию белков (гистонов и негистоновых белков) и ДНК.

Хромосома кольцевая — замкнутая в виде кольца хромосома. Возникает при потере двух теломерных фрагментов, «липкие» концы хромосомы соединяются, образуя кольцо.

Хромосома маркерная — дополнительная хромосома (вернее, фрагмент какой-нибудь хромосомы или соединенных фрагментов нескольких хромосом с центромерой), возникающая вследствие хромосомной аберрации; обычно имеет вид очень короткой акроцентрической хромосомы, реже другой формы — метацентрической, кольцевидной и т. п.

Хромосомные карты — см. Карты генетические.

Хромосомы акроцентрические — хромосомы, центромеры которых локализованы очень близко от одного из концов.

Хромосомы дицентрические — хромосомы, содержащие две центромеры; возникают после структурных перестроек.

Хромосомы метацентрические — хромосомы с центромерой, локализованной приблизительно посередине.

Хромосомы со спутником или сателлитом (SAT-хромосомы) — хромосомы с вторичной перетяжкой, отделяющей от основной хромосомы небольшое шарообразное утолщение (спутник или сателлит); вторичные перетяжки связаны с образованием ядрышек и содержат ядрышковый организатор.

Хромосомы субметацентрические — хромосомы с плечами неодинаковой длины.

Хромосомы телоцентрические — палочковидные хромосомы с центромерой, расположенной на одном конце; в норме в кариотипе человека не встречаются.

Х-сцепленные гены — гены, локализованные в X-хромосоме.

Центрическое разделение — явление, обратное центрическому слиянию; одна хромосома делится на две. При этом должна образоваться новая центромера.

Центрическое слияние — см. Транслокация Робертсоновская.

Центромера — участок хромосомы эукариот, к которой прикрепляются нити веретена деления.

Циклинзависимые киназы (Cdk) — ферменты, образующие комплекс с циклинами на определенных стадиях клеточного цикла; комплексы циклин-Cdk регулируют митотический цикл.

Циклины — специфические белки, принимающие участие в регуляции клеточного цикла.

Цитогенетика — раздел генетики, изучающий структуру клетки — носители наследственной информации (прежде всего хромосомы).

Эксонуклеаза — фермент, который гидролизует фосфодиэфирные связи на 3'- или 5'-конце полинуклеотида и отщепляет нуклеотиды с соответствующего конца.

Экзоны — кодирующие участки гена (ДНК) эукариот, которые несут информацию о последовательности аминокислот и полностью представлены в молекуле иРНК.

Экспансия тринуклеотидных повторов — см. **Мутация динамическая**.

Экспрессивность — степень фенотипического проявления признака, контролируемого данным геном.

Экспрессия гена — реализация генетической информации, закодированной в ДНК, путем ее транскрипции и трансляции.

Эндонуклеаза — фермент, гидролизующий внутренние фосфодиэфирные связи полинуклеотида, расщепляя цепь всередине.

Энхансеры — регуляторные последовательности нуклеотидов ДНК, которые взаимодействуют со специфическими факторами транскрипции, усиливая транскрипцию определенного гена.

Эпистаз — угнетение экспрессии одного гена вторым неаллельным геном (геном-супрессором).

Эукариоты — организмы, клетки которых имеют оформленные ядра; к эукариотам относятся все животные, растения и грибы.

Эухроматин — участки хромосом, которые максимально деспирализованы (деконденсированы) в интерфазе, слабо окрашиваются красителями, содержат основное количество активно транскрибирующихся генов.

Эффект основателя — генетический дрейф, обусловленный тем, что начальная популяция состоит из очень небольшого количества особей; в ней происходит распространение редчайших генов.

Эффект положения гена — явление изменения действия гена в зависимости от его положения в хромосоме; проявляется при разных хромосомных перестройках.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Бочков Н. И.* Клиническая генетика / Н. И. Бочков. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 448 с.
2. *Богатирьова Р. В.* Медична генетика : навч. посіб. для студентів вищ. мед. навч. закладів / Р. В. Богатирьова. — К. : Арт-Освіта, 2005. — 223 с.
3. *Бужієвська Т. І.* Основи медичної генетики / Т. І. Бужієвська. — К. : Здоров'я, 2001. — 136 с.
4. *Гинтер Е. К.* Медицинская генетика : учебник / Е. К. Гинтер. — М. : Медицина, 2003. — 448 с.
5. *Клиническая генетика* : учеб. пособ. к практ. занятиям / Ю. И. Бажора, А. В. Шевеленкова, З. Н. Живац и др. — О. : Одес. гос. мед. ун-т, 2001. — 146 с.
6. *Резник Б. Я.* Врожденные пороки развития у детей / Б. Я. Резник, В. Н. Запорожан, И. П. Минков. — О., 1994. — 448 с.
7. *Спадкові захворювання і природжені вади розвитку в перинатологічній практиці* : навч. посібник / Запорожан В. М., Сердюк А. М., Бажора Ю. І. та ін. — К. : Здоров'я, 1997. — 360 с.
8. *Бариляк І. Р.* Медико-генетичний тлумачний словник / І. Р. Бариляк, Л. Е. Ковальчук, Г. В. Скибан. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. — 376 с.
9. *Беникова Е. А.* Генетика эндокринных заболеваний / Е. А. Беникова, Т. И. Бужиевская, Е. М. Сильванская. — К. : Наук. думка, 1993. — 400 с.
10. *Бочков Н. П.* Наследственность человека и мутагены внешней среды / Н. П. Бочков, А. Н. Чеботарев. — М. : Медицина, 1989. — 272 с.
11. *Вахарловский В. Г.* Наследственные болезни и дородовая диагностика / В. Г. Вахарловский, В. С. Баранов. — СПб. : Знание ; ИВЭСЕП, 2003. — 48 с.
12. *Ворсанова С. Г.* Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура / С. Г. Ворсанова, Ю. Б. Юров, В. Н. Чернышов. — Ростов н/Д, 1999. — 191 с.
13. *Генетика в акушерстве и гинекологии* / Дж. Л. Симсон, М. С. Голбус, Э. О. Мартин, Г. Е. Сарто ; пер с англ. — М. : Медицина, 1985. — 352 с.
14. *Генетические последствия загрязнения внешней среды* / И. Р. Бариляк, Т. И. Бужиевская, А. И. Быкорез и др. ; отв. ред. Т. И. Бужиевская. — К. : Наук. думка, 1989. — 229 с.
15. *Геном человека и гены «предрасположенности»* : (Введение в предиктивную медицину) / В. С. Баранов, Е. В. Баранова, Т. Э. Ивашенко, М. В. Асеев. — СПб. : Интермедика, 2000. — 272 с.
16. *Генофонд і здоров'я населення: методологія оцінки ризику від мутагенів довкілля, напрямки профілактики генетично обумовленої патології* / А. М. Сердюк, О. І. Тимченко, Н. Г. Гойда та ін. — К. : ІГМЕ АМН України, 2003. — 190 с.
17. *Гершензон С. М.* Многообразное значение мейоза для проблем общей биологии / С. М. Гершензон. — К. : Наук. думка, 1996. — 137 с.
18. *Гершензон С. М.* Мутации / С. М. Гершензон. — К. : Наук. думка, 1991. — 112 с.
19. *Горбунова В. Н.* Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний / В. Н. Горбунова, В. С. Баранов. — СПб. : Спец. литература, 1997. — 287 с.
20. *Гречанина О. Я.* Геномный импринтинг та хвороби імпринтінгу : метод. рекомендації / О. Я. Гречанина, Ю. Б. Гречанина. — Х., 1998. — 15 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Айала Ф.* Современная генетика : в 3 т. / Ф. Айала, Дж. Кайгер ; пер. с англ. — М. : Мир, 1987–1988.
2. *Анализ генома : методы* / Г. Бантинг, Ч. Кантор, Ф. Коллинс и др. ; под ред. К. Девиса ; пер. с англ. — М. : Мир, 1990. — 247 с.
3. *Бажора Ю. И.* Введение в иммуногенетику : лекции / Ю. И. Бажора. — О. : ОГМУ, 2000. — 72 с.
4. *Бажора Ю. И.* Фармакогенетика : достижения и перспективы / Ю. И. Бажора. — О. : Друк, 2003. — 140 с.
5. *Барашнев Ю. И.* Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей : путеводитель по клинической генетике / Ю. И. Барашнев, В. А. Бахарев, П. В. Новиков. — М. : Триада, 2004. — 560 с.

19. Жегунов Г. Ф. Цитогенетические основы жизнедеятельности / Г. Ф. Жегунов, Ю. В. Боянович, Г. П. Жегунова. — Х., 2002. — 406 с.
20. Запорожан В. Н. Муковисцидоз / В. Н. Запорожан, Н. Л. Аряев, Е. А. Старец. — К. : Здоров'я, 2001. — 176 с.
21. Запорожан В. Н. Стволовые клетки / В. Н. Запорожан, Ю. И. Бажора. — О., 2004. — 228 с.
22. Зерова-Любимова Т. Е. Стандарти аналізу препаратів хромосом людини : метод. рекомендації / Т. Е. Зерова-Любимова, Н. Г. Горovenko. — К., 2003. — 52 с.
23. Зерова-Любимова Т. Е. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини : метод. рекомендації / Т. Е. Зерова-Любимова, Н. Г. Горovenko. — К., 2003. — 23 с.
24. Иллариошкин С. Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии / С. Н. Иллариошкин, И. А. Иванова-Смоленская, Е. Д. Маркова. — М. : Мед. информ. агентство, 2002. — 591 с.
25. Кадурина Т. И. Наследственные коллагенопатии / Т. И. Кадурина. — СПб. : Невский диалект, 2000. — 271 с.
26. Краснополянская К. Д. Наследственные болезни обмена веществ : справ. пособие для врачей / К. Д. Краснополянская. — М. : РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фахат»», 2005. — 364 с.
27. Кон Р. М. Ранняя диагностика болезней обмена веществ / Р. М. Кон, К. С. Рот. — М. : Медицина, 1986. — 637 с.
28. Копнин Б. П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключи к пониманию механизмов канцерогенеза / Б. П. Копнин // Биохимия. — 2000. — № 65. — С. 5–33.
29. Лазюк Г. И. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития / Г. И. Лазюк, И. В. Лурье, Е. Д. Черствой. — М. : Медицина, 1983. — 204 с.
30. Лильин Е. Т. Генетика для врачей / Е. Т. Лильин, Е. А. Богомазов, П. Б. Гофман-Кадошников. — М. : Медицина, 1990. — 256 с.
31. Методичні розробки для організації самостійної роботи студентів з клінічної генетики / упоряд. : В. Т. Германов, О. М. Андрущенко, І. В. Руденко. — Луганськ : Луганський держ. мед. ун-т, 2003. — 88 с.
32. Мислицький В. Ф. Спадкові синдроми : епонімичний словник-довідник / В. Ф. Мислицький, В. П. Пішак, В. І. Проняєв. — Чернівці : Прут, 1998. — 312 с.
33. Молекулярная клиническая диагностика. Методы / пер. с англ. ; под ред. С. Херрингтона, Дж. Макги. — М. : Мир, 1999. — 558 с.
34. Мутовин Г. Р. Основы клинической генетики / Г. Р. Мутовин. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : Высш. школа, 2001. — 234 с.
35. Мушкамбаров Н. Н. Молекулярная биология : учеб. пособие для студентов мед. вузов / Н. Н. Мушкамбаров, С. Л. Кузнецов. — М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. — 544 с.
36. Наказ МОЗ України «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні» № 641/84 від 31.12.2003. — К., 2003. — 104 с.
37. Наследственная патология человека : в 2 т. / под ред. Ю. Е. Вельтищева, Н. П. Бочкова. — М. : Медицина, 1992. — Т. 1. — 276 с. ; Т. 2. — 245 с.
38. Наследственные болезни обмена веществ у детей: диагностика, лечение, профилактика / Ю. И. Барашнев, Ю. Е. Вельтишев, В. П. Ветров и др. // Медицина и здравоохранение. (Серия : Медицинская генетика и иммунология). — М. : ВНИИМИ, 1984. — 66 с.
39. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С. И. Козлова, Н. С. Демикова, Е. Семанова, О. Е. Блинникова. — М. : Медицина, 1996. — 416 с.
40. Наследственные системные заболевания скелета / М. В. Волков, Е. М. Меерсон, О. Л. Нечволодова и др. — М. : Медицина, 1982. — 320 с.
41. Новик А. А. Генетика в клинической медицине : рук. для врачей / А. А. Новик, Т. А. Камишова, В. Н. Циган. — СПб. : ВМедА, 2001. — 219 с.
42. Описание фенотипа / Л. В. Молодан, Е. Бугаева, О. О. Демина, И. В. Волчик. — Х., 1998. — 49 с.
43. Пузырев В. П. Патологическая анатомия генома человека / В. П. Пузырев, В. А. Степанов. — Новосибирск : Наука, 1997. — 224 с.
44. Сингер М. Гены и геномы / М. Сингер, П. Берг. — М. : Мир, 1998. — Т. 1. — 373 с.
45. Тератология человека : рук. для врачей / под ред. Г. И. Лазюка. — М. : Медицина, 1991. — 480 с.
46. Тимченко О. І. Генофонд і здоров'я населення: значення шлюбних міграцій / О. І. Тимченко, А. М. Сердюк, Е. М. Омельченко. — К., 2002. — 79 с.
47. Тоцький В. М. Генетика / В. М. Тоцький. — О. : Астропринт, 2002.
48. Фогель Ф. Генетика человека / Ф. Фогель, А. Мотульски ; в 3 т. ; пер. с англ. — М. : Мир, 1989–1990.
49. Харпер П. С. Практическое медико-генетическое консультирование / П. С. Харпер ; пер. с англ. — М. : Медицина, 1989. — 304 с.
50. Хромосомы человека : атлас / А. Ф. Захаров, В. А. Бенюш, Н. П. Кулешов, Л. И. Барановская. — М. : Медицина, 1982. — 264 с.
51. Щипков В. П. Общая и медицинская генетика / В. П. Щипков, Г. Н. Кривошеин. — М. : Академия, 2003. — 256 с.
52. Emery's Elements of medical genetics / Robert F. Muller, Jan Young. — London, 2001. — 349 p.
53. Human molecular genetics / Tom Strachan, Andrew P. Read. — Bios Scientific Publisher, 1998. — 680 p.
54. Jones K. L. Smith's recognizable patterns of human malformation / K. L. Jones. — 5th ed. — Philadelphia : WB Saunders, 1997.
55. □□□□□□□□□□ Medical genetics / Carey Jorde, White Bamshad. — 3rd ed. — Elsevier (USA), 2003.
56. McKusick V. A. Mendelian inheritance in man / V. A. McKusick. — 12th ed. — Baltimore : Johns Hopkins University Press, 1998. — Vol. 1–3.

FISH-метод 200

TORCH-инфекции 189

VATER-ассоциация 178

Агенезия 55

Адонтия 58

Адреногенитальный синдром 113, 125

Азотистые основания 10

Акроцефалия 57

Акроцефалосиндактилии 106, 107

Аллельная гетерогенность — см. болезни моногенные, аллельная гетерогенность

Аллельные серии — см. болезни моногенные, аллельные серии

Алопеция 60

Альбинизм 112

Алькаптонурия 111, 112

Альфа-фетопротеин 227

Амелия 60

Амелогенез 58

Амниотические перетяжки 178, 184

Амниоцентез 232

Амплификация гена 166

Анамнез акушерский 55

— семейный 55

Ангидроз 60

Ангидротическая эктодермальная дисплазия — см. синдром ангидротической эктодермальной дисплазии

Анеуплоидия — см. гетероплоидия

Аниридия 58

Аномалад 177

— Пьера Робена 177, 178

Анонихия 60

Анофтальм 58

Антимутагены 42

Антионкогены — см. супрессоры опухолевого роста

Антиципация 29

Анэнцефалия 57

Аплазия 55

Апоптоз 167

Арахнодактилия 60

Ассоциация 178

Ателия 59

Атрезия 55

Атрофия зрительных нервов типа Лебера — см.

Зрительных нервов атрофия типа Лебера

Аутосомно-доминантное наследование — см.

тип наследования аутосомно-доминантный

Аутосомно-доминантные болезни — см. болезни моногенные аутосомно-доминантные

Аутосомно-рецессивное наследование — см. тип наследования аутосомно-рецессивный

Аутосомно-рецессивные болезни — см. болезни моногенные аутосомно-рецессивные

Афакия 58

Ахондроплазия 106, 107

Белок RAPP-A 228

— адаптерный 162

— сигнальный 162

— циклин 161

Биопсия хориона 232

Биотрансформации фазы — см. фазы биотрансформации

Биотрансформация лекарственных препаратов 153

Биохимические методы 213

Бластопатии 178

Блефарофимоз 58

Блот-гибридизация по Саузерну 207

Болезни врожденные 52

— генетической несовместимости матери и плода 52

— геномного импринтинга 44

— инфекционные, генетическая предрасположенность 150

— митохондриальные 132

— моногенные 52

— моногенные аутосомно-доминантные 105

— аутосомно-рецессивные 110

— доминантные, сцепленные с X-хромосомой 131

— рецессивные, сцепленные с X-хромосомой 127

—, аллельная гетерогенность 101

—, аллельные серии 101, 102

—, варьирующий возраст начала 102

—, генетическая гетерогенность 101

—, генетический полиморфизм 29

- —, диагностика 133
- —, классификация 103
- —, клинический полиморфизм 29, 103
- —, лечение 136
- —, локусная гетерогенность 101
- —, медико-генетическое консультирование 135
- —, многообразии проявлений 102
- —, наследственные болезни обмена веществ 114
- —, — — — —, общие симптомы 115
- —, — — — —, патогенез 114
- —, пероксисомные 124
- —, пренатальная диагностика 134
- —, прогрессивность клинической картины 103
- —, расчет генетического риска 135
- —, сцепленные с Y-хромосомой 131
- —, — с X-хромосомой 127
- —, частота в популяции 104
- мультифакториальные 52, 142
- —, ассоциация с HLA-антигенами 144
- —, — с группами крови АВ0 144
- —, генетическая предрасположенность 142
- —, расчет генетического риска 144
- накопления 112, 122
- наследственные 52
- —, классификация 52
- семейные 52
- соматических клеток 52
- хромосомные 52, 76
- — наследственные 78
- — спорадические 78
- —, зависимость частоты от возраста матери 96, 174
- —, медико-генетическое консультирование 95
- —, мозаичные формы 77
- —, общие симптомы 78
- —, патогенез 78
- —, полные формы 77
- —, пренатальная диагностика 94
- —, расчет генетического риска 95
- экспансии тринуклеотидных повторов 28, 129
- Болезнь Андерсона — см. гликогенозы
- Верднига — Гофмана 111
- Вильсона — Коновалова 113
- врожденная 52
- Гирке — см. гликогенозы
- Гоше 124
- Кори — см. гликогенозы
- Крейтцфельдта — Якоба 29
- Мак Ардле — см. гликогенозы
- Марфана — см. синдром Марфана
- моногенная — см. болезни моногенные
- мультифакториальная — см. болезни мультифакториальные
- Ниманна — Пика 124
- Помпе — см. гликогенозы
- Реклингхаузена — см. нейрофиброматоз I типа
- с наследственной предрасположенностью — см. болезни мультифакториальные
- Тея — Сакса 124
- хромосомная — см. болезни хромосомные
- Цельвегера — см. синдром Цельвегера
- Брахидактилия 60
- Брахимелия 60
- Брахицефалия 57
- Бронхиальная астма 149
- Брушфильда пятна — см. пятна Брушфильда
- Буфтальм 58
- Вильмса** опухоль — см. опухоль Вильмса
- Витамин-D-резистентный рахит — см. гипофосфатемия
- ВИЧ-инфекция, генетически обусловленная устойчивость 150
- Внутриклеточные липидозы — см. липидозы внутриклеточные
- Врожденная гиперплазия коры надпочечников — см. адреногенитальный синдром
- Врожденные пороки развития 173
- — — вторичные 176
- — — генетическая гетерогенность 176
- — — изолированные 177
- — — множественные 177
- — — моногенные 175
- — — мультифакториальные 174
- — — наследственные 174
- — — неустановленной этиологии 176
- — — первичные 176
- — —, blastopatii — см. blastopatii
- — — сердца 177
- — — системные 177
- — — тератогенные 174
- — —, gametopatii — см. gametopatii
- — —, классификация 174
- — —, медико-генетическое консультирование 191
- — —, пренатальная диагностика 190
- — —, fetopatii — см. fetopatii
- — —, частота 174, 177
- — —, — и возраст матери 174
- — —, — и возраст отца 174
- — —, — и сезонные изменения 174
- — —, embriopatii — см. embriopatii
- Галактоземия 118
- Гаметопатии 178
- Гель агарозный 206
- полиакриламидный 206
- Гемифациальная гипертрофия 57
- Гемофилия А 127
- Гемохроматоз первичный 113
- Ген 12
- доминантный 68, 255
- метилирование 16
- онкоген 164, 165
- протоонкоген 164, 165
- p53 166
- регуляторный 13
- рецессивный 68, 255
- сайленсер 12, 13
- структурный 12
- экспрессия 14
- энхансер 12, 13
- эукариот 13
- Генеалогический метод — см. клинико-генеало-

- гический метод
- Генеалогия 65
- Генетика 7
- медицинская 7
- Генетическая гетерогенность — см. болезни моногенные, генетическая гетерогенность
- карта хромосом 20
- несовместимость матери и плода — см. болезни генетической несовместимости
- Генетический код 14
- мониторинг 220, 221
- паспорт 237, 253
- риск высокий 224
- — низкий 224
- — общепопуляционный 219
- — средний 224
- — эмпирический 95, 145
- Ген-мутатор 168
- Генная терапия 136
- Генные мутации — см. мутации генные
- сети
- Генных мутаций частота — см. мутаций генных частота
- Геном 16
- Геномного импринтинга болезни — см. болезни геномного импринтинга
- Геномные мутации — см. мутации геномные
- Геномный импринтинг 43
- Генотип 256
- Ген-мутатор 163, 168
- Ген-супрессор опухолевого роста 44, 163, 166
- терминатор 12, 13
- Гены «прыгающие» — см. транспозоны
- SOX 180
- T-BOX 180
- аллельные (аллели) 253
- гомеобоксные 179
- сегментации 179
- склонности 142
- спаренные 179
- цинковых пальцев 181
- -мутаторы — см. ген-мутатор
- Гепатолентикулярная дегенерация — см. болезнь Вильсона — Коновалова
- Гетерозигота 256
- Гетерозиготное носительство
- —, диагностика 135
- Гетероплоидия 37
- Гетеротопия 55
- Гетерохроматин 20
- Гетерохромия 58
- Гидроцефалия 57
- Гинекомастия 59
- Гипергидроз 60
- Гиперкератоз 60
- Гиперплазия 55
- Гипертелоризм 58
- Гипертермия злокачественная 155
- Гипертоническая болезнь 146
- Гипертрихоз 60
- ушных раковин 131, 132
- Гипертрофия 55
- гемифациальная 57
- Гиперхолестеринемия семейная 112, 121
- Гипогидроз 60
- Гиполактазия — см. лактазы дефицит
- Гипоплазия 56
- Гипоспадия 59
- Гипотеза двухударного механизма гомозиготизации — см. гипотеза Кнудсена
- Кнудсена 168
- Гипотелоризм 58
- Гипотиреоз врожденный 113, 125
- Гипотрихоз 60
- Гипотрофия врожденная 56
- Гипофосфатемия 131
- Гипохондроплазия 107
- Гирсутизм 60
- Глаукома 58
- Гликогенозы 112, 119
- Гликозаминогликаны 123
- Голопрозэнцефалия семейная алобарная 111
- Гомозигота 256
- Грудь «куриная» 59
- сапожника 59
- Дактилоскопия** 213
- Дальтонизм 127
- Двойниковые пороки 178, 180
- Делеция 31
- Денатурация ДНК — см. ДНК денатурация
- Дерматоглифика 213
- Дерматоглифики метод 213
- Дефицит метиленгидрофолатредуктазы 146, 181
- Деформация 178
- Диабетическая эмбриофетопатия — см. эмбриофетопатия диабетическая
- Диагноз портретный 54, 194
- синдромологический 54, 194
- Диагностика пренатальная — см. пренатальная диагностика
- Диастема 58
- Диафрагмальная грыжа 176, 177
- Дизрупция 178
- Диплоидия унипарентная — см. унипарентная диплоидия
- Дисомия унипарентная — см. унипарентная дисомия
- Дисплазия 178
- Дистихиаз 58
- Дистрофия миотоническая 106
- Дистрофия мышечная Дюшенна — Беккера 128
- Дисхрония 56
- Дитилин, повышенная чувствительность 155
- ДНК 10
- гибридизация 200, 207
- денатурация 11
- микросателлитная 18
- минисателлитная 18
- митохондриальная 16
- повторяющаяся 18
- редупликация 11
- ренатурация 11
- репарация 11, 42

- репарация темновая 42
- репарация пострепликативная 42
- репарация световая 42
- репарация эксцизионная — см. ДНК репарация темновая
- сателлитная 18
- секвенирование 209
- уникальная 16
- диагностика — см. молекулярно-генетические методы
- чипы 210
- Доимплантационная диагностика 221
- Долихостеномелия 108
- Долихоцефалия 57
- Доминантный ген — см. ген доминантный
- Дупликация 31
- Евгеника 8
- отрицательная 8
- положительная 8

- Зонд** 208
- Зрительных нервов атрофия типа Лебера 133

- Изменчивость** 257
- Изодактилия 60
- Изодисомия унипарентная — см. унипарентная изодисомия
- Изохромосома 32
- Импринтинг геномный — см. геномный импринтинг
- Инвазивные методы — см. пренатальная диагностика инвазивная
- Инверсия — см. мутации хромосомные, инверсия
- органа 56
- Инсерция — см. мутации генные, вставки
- Интегрины 162
- Интроны 13
- Инфекционные болезни, генетическая предрасположенность — см. болезни инфекционные
- Информационная РНК — см. РНК информационная
- Ихтиоз 60
- Ишемическая болезнь сердца 146

- Кадгерин** 162
- Камптодактилия 60
- Канцерогенные факторы 169
- — биологические 169
- — физические 169
- — химические 169
- —, полиморфизм генов 169
- Канцерогены — см. канцерогенные факторы
- Кариотип 22
- , запись 40
- Кариотипирование 196
- , дифференциальное окрашивание 196
- , метод метафазных пластинок — см. метафазная пластинка
- , — прометафазных пластинок — см. прометафазная пластинка
- Кариотипирование, рутинное окрашивание 196
- Карты хромосом 24
- Каталог OMIM — см. каталог Мак-Кьюсика
- Каталог генов и генных болезней — см. каталог Мак-Кьюсика
- Каталог Мак-Кьюсика 24, 104, 195
- Катаракта 58
- Кистозный фиброз — см. муковисцидоз
- Кифоз 59
- Кифосколиоз 59
- Классификация моногенных болезней — см. болезни моногенные, классификация
- Клинико-генеалогический метод 65
- Клинический полиморфизм — см. болезни моногенные, клинический полиморфизм
- Клинодактилия 60
- Колобома века 58
- радужки 58
- Колхицин 196
- Кольцевая хромосома — см. хромосома кольцевая
- Компьютерные базы данных 195
- диагностические программы 195
- Кордоцентез 233
- Косолапость — см. стопа варусная
- Краниосиностоз 57
- Крейтцфельдта — Якоба болезнь — см. болезнь Крейтцфельдта — Якоба
- Кривошея 59
- Крипторхизм 59
- Криптофтальм 58
- Критические периоды эмбрионального развития 178, 179
- Ксенобиотики, биотрансформация 153

- Лактазы дефицит** 153
- Лейкодермы 60
- Лейкома роговицы 58
- Липидозы внутриклеточные 123
- плазматические 121
- Лицо «кукольное» 58
- «птичье» 58, 108
- грубое 58
- Рубенса 119
- треугольное 58
- Локус 258
- Локусная гетерогенность — см. болезни моногенные, локусная гетерогенность
- Лордоз 59

- Макроглоссия** 58
- Макродонтия 58
- Макрокор 58
- Макросомия 57
- Макростомия 58
- Макротия 58
- Макрофаллос 59
- Макроцефалия 57
- Маловодие 79
- Малые ядерные РНК — см. РНК малые ядерные
- ядрышковые РНК — см. РНК малые ядрышковые
- Мальформация 177

- Медико-генетическое консультирование 222
 — — —, задача 223
 — — —, этапы 223
 Меланома семейная 167
 Менингиомиелоцеле — см. спинномозговая грыжа
 Метафазная пластинка 196
 Метгемоглобинемия наследственная 156
 Метилирование ДНК 43
 Метод дерматоглифики — см. дерматоглифики
 метод
 — кариотипирования — см. кариотипирование
 — цитогенетический — см. цитогенетический
 метод
 Методы биохимические 213
 Микроаномалии развития 56
 Микроблефарон 58
 Микрогения 58
 Микроглоссия 58
 Микрогнатия 58
 Микродонтия 58
 Микрокор 58
 МикроРНК — см. РНК микроРНК
 Микросателлитная ДНК — см. ДНК микросателлитная
 Микростомия 58
 Микротия 58
 Микрофаллос 60
 Микрофтальм 58
 Микроцефалия 57, 111
 Микроцитогенетический синдром — см. синдромы микроцитогенетические
 Миксоплоидия 39
 Минисателлитная ДНК — см. ДНК минисателлитная
 Миоклонус-эпилепсия с рваными красными волокнами 133
 Миотоническая дистрофия 106
 Митогенный сигнал 161
 — сигнал, передача 161, 162
 Митотический цикл 163
 — —, «сверочные точки» 163
 — —, контрольно-пропускные пункты 163
 — —, регуляция 161
 Митохондриальная ДНК — см. ДНК митохондриальная
 Митохондриальное наследование — см. наследование митохондриальное
 Многоводие 79
 Множественная эндокринная неоплазия I тип 167
 — — — II тип 167
 Множественные аллели 254
 Мозаицизм 39, 48
 — гонадный 48
 Молекулярно-генетические методы 203
 — — — в судебной медицине 211
 — — — косвенные 209
 — — — прямые 209
 — — —, показания 203
 Молекулярно-цитогенетические методы 200
 — — —, флюоресцентная гибридизация *in situ*
 — см. FISH-метод 200
 Моногенная болезнь — см. болезни моногенные
 Моносомия 37
 Муковисцидоз 113, 120
 Мукополисахаридозы 112, 122
 Мукополисахариды — см. гликозаминогликаны
 Мультигенные семейства и суперсемейства 16
 Мультифакториальные болезни — см. болезни мультифакториальные
 Мутагенные факторы 40
 — — биологические 41
 — — физические 40
 — — химические 41
 Мутагены — см. мутагенные факторы
 Мутации 26
 — генеративные 27
 — генные 27
 — — динамические 27, 28
 — — стабильные 27
 — —, «миссенс-мутации» 27
 — —, «нонсенс-мутации» 27
 — —, «сайленс-мутации» 27
 — —, вставки 28
 — —, делеции 28
 — —, дупликации 28
 — —, замены нуклеотидов 27
 — —, инверсии 28
 — — со сдвигом рамки считывания 28
 — —, сплайсинговые мутации 28
 — —, фенотипический эффект 27, 29
 — —, частота 30
 — —, экспансия тринуклеотидных повторов 28
 — геномные 36
 — —, анеуплоидия — см. мутации геномные
 — —, гетероплоидия 37
 — —, миксоплоидия 39
 — —, моносомия 37
 — —, нуллисомия 38
 — —, полиплоидия 36
 — —, тетраплоидия 37
 — —, трисомия 38
 — индуцированные 26
 — летальные 26
 — нейтральные 26
 — полезные 26
 — полулетальные 26
 — соматические 27
 — спонтанные 26
 — хромосомные 31
 — — несбалансированные 31
 — — сбалансированные 31
 — —, делеция 31
 — —, дицентрическая хромосома 36
 — —, дупликация 31
 — —, изохромосома 32
 — —, инверсия 32
 — —, кольцевая хромосома 32
 — —, маркерная хромосома 36
 — —, нехватка 31
 — —, транслокация 32
 — —, — нерцепрокная 33
 — —, — реципрокная 33
 — —, — робертсоновская 34

- —, центрическое разделение хромосом 36
- —, центрическое слияние хромосом 33
- , значения в онтогенезе 76
- Мутационный груз 220
- Мышечная дистрофия Дюшенна — Беккера — см. дистрофия мышечная Дюшенна — Беккера
- Наследование** по вертикали 68
- по горизонтали 69
- сцепленное с полом, сцепленное с Y-хромосомой 72
- — —, — с X-хромосомой 70
- митохондриальное 73
- псевдодоминантное 69
- сцепленное с полом 70
- Наследственная информация 259
- Наследственность 259
- Наследственные болезни обмена веществ — см. болезни моногенные обмена веществ
- Наследственный непוליпозный рак толстой кишки — см. синдром Линча
- полипоз толстой кишки 167
- рак молочной железы 167
- Небо «готическое» 58
- Невусы 60
- Недостаточность α_1 -антитрипсина 152
- глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы 155
- Неинвазивные методы — см. пренатальная диагностика, неинвазивные методы
- Нейрофиброматоз I типа 106, 167
- II типа 167
- Неконъюгированный эстриол 228
- Несовершенный остеогенез 175
- Нуклеотиды 10
- Нуллисомия 38
- Оксицефалия** — см. акроцефалия
- Олиго- 56
- Олигогирия 56
- Олигодактилия 56
- Олигодонтия 58
- Омфалоцеле 59
- Онкогенетика 160
- Онкогенетические синдромы 167
- Онкогены 163
- вирусные 164
- клеточные 163, 164
- Опухоль Вильмса 92, 167
- Остеогенез несовершенный — см. несовершенный остеогенез
- Паги** 56
- Палатосхиз 58
- Пальмоскопия 213
- Панкреатит хронический 148
- Параоксоназа 152
- Параоксоназы полиморфизм — см. полиморфизм параоксоназы
- Пахи- 56
- Пенетрантность 68
- Пентасомия 38
- Перезревание половых клеток 182, 183
- Пероксисомные болезни — см. болезни моногенные пероксисомные
- Персистирование 56
- Пигментная ксеродерма 168
- Пилоростеноз 176
- Плазматические липидозы — см. липидозы плазматические
- Плантоскопия 213
- Плацентоцентез 232
- Плейотропия 53, 102, 105
- Поли- 56
- Полидактилия 60, 106
- Поликистоз почек 106
- Полимеразная цепная реакция (ПЦР) 204
- — —, модификации 205
- Полиморфизм N-ацетилтрансферазы 154
- длин рестрикционных фрагментов ДНК (ПДРФ) 207
- параоксоназы 152
- цитохромов P450 153, 154
- Полипloidия 36
- Полителия 59
- Половой хроматин 45
- Половой хроматин, Y-половой хроматин 203
- —, — —, определение 203
- —, X-половой хроматин 45, 202
- —, — —, определение 202
- Порок развития — см. врожденные пороки развития
- Портретная диагностика — см. диагностика синдромологическая
- Преконцепционная профилактика — см. профилактика прекоцепционная
- Пренатальная диагностика 225
- диагностика, сывороточные маркеры матери 226
- — инвазивная 231
- — —, амниоцентез — см. амниоцентез 232
- — —, использование клеток плода 233
- — —, кордоцентез — см. кордоцентез 233
- — —, плацентоцентез — см. плацентоцентез 232
- — —, фетоскопия — см. фетоскопия 233
- — —, хориоцентез — см. хориоцентез 232
- — неинвазивная 226
- —, диагностические методы 226
- —, морально-этические проблемы 239
- —, неинвазивная, сывороточные маркеры матери, белок PAPP-A 228
- — —, — — —, неконъюгированный эстриол 228
- — —, — — —, хорионический гонадотропин 227
- — —, УЗИ 228
- — —, скринирующие методы 226, 230
- Пренатальная диагностика, сывороточные маркеры, альфа-фетопротеин 226
- Пренатальный скрининг — см. скрининг пренатальный
- Проба Бенедикта 214
- Легалья 214
- Феллинга 118, 214

- Пробанд 65
 Прогения 58
 Прогерия 22
 Прогнатия 58
 Прогрессиентность клинической картины — см. болезни моногенные, прогрессиентность
 Прометафазная пластинка 200
 Промотор 14
 Протеин, ассоциированный с беременностью — см. белок PAPP-A
 Протеинкиназы 161
 Протоонкогены 164
 —, активация 165
 Профилактика вторичная 220
 — первичная 220
 — прекоцепционная 225
 Псевдогены 17
 Птеригиум 59
 Птоз 58
 Пузырный занос 178
 ПЦР — см. полимеразная цепная реакция
 Пятна Брушфильда 83, 84
- Разрез** глаз антимонголоидный 58
 — — монголоидный 58
 Расщелина губы и/или неба 58
 Редупликация — см. ДНК редупликация
 Ренатурация ДНК — см. ДНК ренатурация
 Репарация ДНК — см. ДНК репарация
 Рестриктазы 206
 Рестрикционные эндонуклеазы — см. рестриктазы
 Ретинобластома 92, 168
 Ретротранспозоны 17
 Рецессивный ген — см. ген рецессивный
 РНК 11
 — информационная 12
 — малые ядерные 12
 — — ядрышковые 12
 — матричная — см. РНК информационная
 — микроцитоплазматическая 12
 — транспортная 12
 Робертсоновская транслокация — см. мутации хромосомные, транслокация робертсоновская
 Родословная — см. генеалогия
- Сайленсер** 12
 Сайт рестрикции 206
 Сандалевидная щель 60
 Сателлитная ДНК — см. ДНК сателлитная
 Сахарный диабет 148
 Сегрегационный груз 220
 Секвенирование ДНК 209
 Сиквенс (последовательность) 178, 261
 Сиамские близнецы — см. двойниковые пороки
 Сибсы 65
 Сигнальные пути 162
 — — от интегринов 162
 — — от кадгеринов 162
 — — от факторов роста 162
 Симфалангия 60
 Син- 56
- Синдактилия 60, 106
 Синдром
 — «крика кошки» 86
 — «суперженщины» — см. синдром полисомии X
 — «супермужчины» — см. синдром полисомии Y
 — «счастливой куклы» — см. синдром Ангельмана
 — амниотических перетяжек 184
 — Ангельмана 47, 92
 — ангидротической эктодермальной дисплазии 129
 — Апера 106, 107
 — Беквита — Видеманна 47, 92
 — Верднига — Гофмана 111
 — Вернера 22
 — Горлина 167
 — Грейга 181
 — Дауна 81
 — Ди Джорджи 92
 — Клайнфельтера 89
 — Криста — Симменса — Турена — см. синдром ангидротической эктодермальной дисплазии
 — Лежена — см. синдром «крика кошки»
 — Ленца 175
 — Леша — Нихана 113
 — Ли — Фраумени 167
 — Линча 167
 — Мартина — Белла — см. синдром умственной отсталости с ломкой X-хромосомой
 — Марфана 106, 107
 — Меккеля 175
 — микроцитогенетический 92
 — Патау 85
 — Пирсона 133
 — полисомии X 88
 — полисомии Y 90
 — Прадера — Вилли 47, 92
 — Рассела — Сильвера 47, 57
 — Смита — Лемли — Опитца 175
 — умственной отсталости с ломкой X-хромосомой 129
 — хрупкой X-хромосомы — см. синдром умственной отсталости с ломкой X-хромосомой
 — Хиппеля — Линдау 167
 — Цельвегера 124
 — Шерешевского — Тернера 87
 — Эдвардса 85
 — Элерса — Данло 106, 109
 Синдромологический диагноз — см. диагноз синдромологический
 Синофриз 58
 Синус сакральный 59
 Сиреномелия 60, 178
 Скафоцефалия 58
 Сколиоз 59
 Скрининг неонатальный массовый 215
 — пренатальный 230
 — селективный 214
 Спейсеры 17
 Спинальная мышечная атрофия 111

Спинномозговая грыжа 144, 175
Сплайсинг 14
— альтернативный 15
Стеноз 56
Стигмы дизэмбриогенеза — см. микроаномалии развития
Стопа варусная 60
— полая 60
— качалка 60
Страбизм 58
Супрессор опухолевого роста — см. ген-супрессор опухолевого роста
Сфинголипидозы 123
Сывороточные маркеры матери — см. пренатальная диагностика, неинвазивная, сывороточные маркеры матери

Танатофорная карликовость 107
Тандемные повторы 18
Теломераза 21
Теломеры 21
Тельца Барра — см. X-половой хроматин
Тератогенез 190
— «большой» 190
— «малый» («системный») 190
Тератогенные факторы 182
— — биологические (TORCH-инфекции) 189
— — физические 183
— — химические 184
— — экзогенные 182
— — эндогенные 182
— —, классификация 182
— —, лекарственные препараты 187
Тератология 173
Терминатор — см. ген-терминатор 12
Терминационный тератогенный период 179
Тест с FeCl₃ — см. проба Феллинга
Тетрада Фалло 176
Тетраплоидия 81
Тетрасомия 38
Тип наследования аутосомно-доминантный 67
— — аутосомно-рецессивный 68
— — митохондриальный 73
— —, сцепленный с полом — см. наследование, сцепленное с полом
Трансгенации — см. генные мутации
Транскрипции факторы 179
Транскрипция 14
Транслокация 32
— реципрокная 33
— реципрокная 33
— Робертсоновская 33
Трансляция 14
Транспозоны 16
Транспортная РНК — см. РНК транспортная
Тригоноцефалия 58
Триплоидия 36, 79
Трисомия 38
Тристрихияз 58
Тромбофилия 147
Туберкулез, генетическая предрасположенность 150

Унипарентная диплоидия 46
— дисомия 46
— изодисомия 47

Фазы биотрансформации 153
Факторы канцерогенные — см. канцерогенные факторы
— мутагенные — см. мутагенные факторы
— роста 162
— тератогенные — см. тератогенные факторы
— трансдукции 162
— транскрипции 179
Фармакогенетика 153
Фармакогенетические патологические реакции 155
Феллинга проба — см. проба Феллинга
Фенилаланиновая эмбриофетопатия — см. эмбриофетопатия фенилаланиновая
Фенилкетонурия 111, 112, 116
Фенотип 261
Ферментопатии 114
Фетопатии 179
Фибриллин 108
Фильтр 58
Фистулы преаурикулярные 59
Фитогемагглютинин (ФГА) 196
Флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH-метод) 200
— — — —, модификации 201
Фокомелия 60
Фосфат-диабет — см. гипофосфатемия

Хейлосхиз 58
Химеризм 40
Хорея Гентингтона 29
Хориокарцинома 37
Хорионический гонадотропин 227
Хориоцентез — см. биопсия хориона
X-половой хроматин, определение — см. половой хроматин, определение
Хроматин 19
Хромосома 19
— Y 23
— акроцентрическая 20
— ацентрическая 33
— дицентрическая 36
— интерфазная, строение 19
— кольцевая 32
— маркерная 36
— метафазная, строение 19
— метацентрическая 20
— субметацентрическая 20
— телоцентрическая 20
— X 23
—, вторичная перетяжка 19
—, первичная перетяжка — см. центромера
—, спутник 19, 20
Хромосомные aberrации — см. мутации хромосомные
— болезни — см. болезни хромосомные
— мутации — см. мутации хромосомные

- Хромосомы
 — половые — см. хромосома X, хромосома Y
 — X инактивация — см. X-половой хроматин
 —, международная классификация 22
 —, нерасхождение 38
 —, нормальный полиморфизм 23
 —, отставание при мейозе 39
 —, цитогенетическая карта 20, 21
 —, цитогенетическая номенклатура 22, 40
 X-сцепленное наследование — см. наследование, сцепленное с полом
- Центрическое** деление хромосом — см. мутации хромосомные, центрическое слияние хромосом — слияние хромосом — см. транслокация
 робертсоновская
 Центромера 19
 Циклин-Cdk 161
 Циклинзависимые киназы 161
 Циклины 161
 Циклопия 178, 180
 Цитогенетика 76
 Цитогенетический метод 195
 — —, показания 196
 Цитохромы P450 153, 154
- Черепно-мозговая** грыжа 144, 175
 Чипы — см. ДНК-чипы
- Шизофрения** 150
- Экзоны** 14
 Экзофтальм 58
- Экогенетика 151
 Экогенетические патологические реакции — см. болезни экогенетические
 Экспансии тринуклеотидных повторов — см. мутации генные, экспансии тринуклеотидных повторов
 Экспрессивность 68
 Экспрессия гена — см. гена экспрессия
 Эктопия 56
 Эктродактилия 60, 106, 110
 Электрофорез 206
 Эмбриопатия 178
 Эмбриопатия диабетическая 183
 — радиационная 183
 — фенилаланиновая 183
 Энзимопатии — см. наследственные болезни обмена веществ
 Энофтальм 58
 Энхансер — см. ген-энхансер
 Энцефаломиопатия Лея 133
 Энцефалоцеле — см. черепно-мозговая грыжа
 Эпигенетические явления 16, 43, 168
 Эпикант 58
 Эпилепсия 59, 149
 Эписпадия 59
 Эухроматин 20
 Эффект положения 28, 233
- Ядро** 19
 Ядрышки 19
 Язвенная болезнь желудка 144, 146

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5	2.1.2. Соматические и генеративные мутации	27
<i>Раздел 1. ВВЕДЕНИЕ В МЕДИЦИНСКУЮ ГЕНЕТИКУ</i>	7	2.2. Генные мутации	27
1.1. Предмет и задачи медицинской генетики. История медицинской генетики	7	2.2.1. Классификация генных мутаций ...	27
1.1.1. Предмет и задачи медицинской генетики	7	2.2.2. Виды стабильных мутаций	27
1.1.2. Основные этапы истории медицинской генетики	7	2.2.3. Динамические мутации (экспансии тринуклеотидных повторов)	28
1.2. Молекулярные основы наследственности	10	2.2.4. Фенотипический эффект генных мутаций. Генетический и клинический полиморфизм моногенных заболеваний ...	29
1.2.1. Строение и функции ДНК	10	2.2.5. Частота генных мутаций	30
1.2.2. Строение и функции РНК	11	2.3. Типы мутаций, обусловленных изменением числа и структуры хромосом	31
1.2.3. Ген	12	2.3.1. Хромосомные аберрации	31
1.2.4. Строение гена эукариот	13	2.3.2. Геномные мутации	36
1.2.5. Генетический код и его свойства	14	2.3.2.1. Полиплоидия	36
1.2.6. Экспрессия гена	14	2.3.2.2. Гетероплоидия (анеуплоидия)	37
1.2.7. Регуляция экспрессии генов	15	2.3.3. Мозаицизм и химеризм (миксоплоидизм)	39
1.2.8. Митохондриальная ДНК	16	2.3.4. Запись нормального и измененного кариотипа человека	40
1.2.9. Геном человека	16	2.4. Мутагенные факторы	40
1.3. Цитологические основы наследственности	18	2.4.1. Физические мутагены	40
1.3.1. Структуры клетки — носители генетической информации	18	2.4.2. Химические мутагены	41
1.3.2. Строение и функции ядра и хромосом	19	2.4.3. Биологические мутагены	41
1.3.2.1. Строение ядра	19	2.5. Защитные механизмы, снижающие частоту мутаций у человека	42
1.3.2.2. Функции ядра	19	2.6. Менделевское наследование у человека	43
1.3.2.3. Химический состав хромосом ...	19	2.6.1. Геномный импринтинг	43
1.3.2.4. Строение хромосом	19	2.6.2. Половой хроматин (тельца Барра)	45
1.3.2.5. Теломеры и теломераза	21	2.6.3. Унипарентная диплоидия, унипарентная дисомия и изодисомия ...	46
1.3.3. Кариотип человека	22	2.6.4. Экспансии тринуклеотидных повторов	48
1.3.4. Генетические карты хромосом человека	24	2.6.5. Гонадный мозаицизм	48
Контрольные вопросы к разделу 1	24	2.6.6. Митохондриальное наследование	48
Контрольно-обучающие вопросы	24	Контрольные вопросы к разделу 2	48
<i>Раздел 2. ЭТИОЛОГИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ</i>	26	Контрольно-обучающие вопросы	49
2.1. Классификация мутаций	26		
2.1.1. Спонтанные и индуцированные мутации	26		

Раздел 3. КЛАССИФИКАЦИЯ, ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СИМПТОМАТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ	52	5.2. Значение хромосомных и геномных мутаций в онтогенезе	76
3.1. Классификация и общая характеристика наследственных болезней	52	5.3. Классификация хромосомных болезней	77
3.1.1. Что такое наследственные болезни?	52	5.4. Патогенез хромосомных болезней	78
3.1.2. Классификация наследственных болезней	52	5.5. Общие симптомы хромосомных болезней	78
3.1.3. Синдром в клинической генетике ...	53	5.6. Клинико-цитогенетическая характеристика наиболее распространенных хромосомных болезней и синдромов	79
3.1.4. Особенности клиники наследственной патологии	53	5.7. Понятие о микроцитогенетических синдромах	92
3.2. Синдромологический диагноз в клинической генетике	53	5.8. Диагностика хромосомных болезней	93
3.3. Общие принципы клинической диагностики наследственных болезней	54	5.9. Пренатальная диагностика хромосомных болезней	94
3.3.1. Особенности сбора анамнеза	54	5.10. Принципы медико-генетического консультирования	95
3.3.2. Врожденные пороки развития и микроаномалии развития как признаки дизморфогенеза	55	Контрольные вопросы к разделу 5	96
3.3.3. Описание фенотипа больного с наследственной патологией. Основные микроаномалии и пороки развития	56	Контрольно-обучающие вопросы	97
3.4. Симптомы наследственной и врожденной патологии в разные возрастные периоды	61	Раздел 6. МОНОГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ	100
Контрольные вопросы к разделу 3	62	6.1. Общая характеристика моногенных болезней	100
Контрольно-обучающие вопросы	62	6.2. Генетическая гетерогенность моногенных болезней	101
Раздел 4. КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД	65	6.3. Особенности клинической картины моногенных болезней	102
4.1. Значение метода. Принципы построения родословной	65	6.4. Классификация моногенных болезней	103
4.1.1. Сбор генеалогического анамнеза ...	65	6.5. Каталог генов и генных болезней В. Мак-Кьюсика	104
4.1.2. Правила построения родословной	66	6.6. Частота моногенных заболеваний в популяции	104
4.1.3. Генеалогический анализ и расчет генетического риска	67	6.7. Клиника и генетика некоторых моногенных болезней	105
4.2. Характеристика родословных с разными типами наследования	67	6.7.1. Аутосомно-доминантные заболевания	105
4.2.1. Аутосомно-доминантный тип наследования	67	6.7.2. Аутосомно-рецессивные заболевания	110
4.2.2. Аутосомно-рецессивный тип наследования	68	6.7.3. Сцепленное с полом наследование	127
4.2.3. Наследование, сцепленное с полом	70	6.7.3.1. Рецессивные сцепленные с X-хромосомой заболевания	127
4.2.3.1. X-сцепленное наследование ...	70	6.7.3.2. Доминантные сцепленные с X-хромосомой заболевания	131
4.2.3.2. Y-сцепленное наследование ...	72	6.7.3.3. Наследование, сцепленное с Y-хромосомой	131
4.2.4. Родословные при митохондриальном наследовании	73	6.7.4. Митохондриальные болезни	132
4.2.5. Родословные при мультифакториальных болезнях	73	6.8. Диагностика моногенных болезней ...	133
Контрольные вопросы к разделу 4	73	6.9. Пренатальная диагностика моногенных болезней и синдромов	134
Контрольно-обучающие вопросы	73	6.10. Медико-генетическое консультирование	135
Раздел 5. ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ	76	6.11. Принципы лечения моногенных болезней	136
5.1. История цитогенетики человека	76	Контрольные вопросы к разделу 6	138
		Контрольно-обучающие вопросы	139

Раздел 7. МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	142	8.4. Мишени действия генов, участвующих в канцерогенезе	164
7.1. Общая характеристика и классификация	142	8.4.1. Вирусные онкогены	164
7.2. Определение генетического риска	144	8.4.2. Протоонкогены	164
7.3. Генетика некоторых распространенных мультифакториальных заболеваний	146	8.4.3. Супрессоры опухолевого роста ...	166
7.3.1. Ишемическая болезнь сердца	146	8.4.4. Наследственные опухоли и онкогенетические синдромы	167
7.3.2. Гипертоническая болезнь	146	8.4.5. Гены-мутаторы	168
7.3.3. Тромбофилия	147	8.5. Канцерогенные факторы	169
7.3.4. Сахарный диабет	148	8.6. Применение молекулярно-генетических методов в онкологии	169
7.3.5. Хронический панкреатит	148	Контрольные вопросы к разделу 8	171
7.3.6. Бронхиальная астма	149	Контрольно-обучающие вопросы	171
7.3.7. Эпилепсия	149	Раздел 9. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ	173
7.3.8. Шизофрения	150	9.1. Врожденные пороки развития: общие понятия, популяционная частота и удельный вес в структуре заболеваемости и смертности	173
7.4. Предрасположенность к инфекционным заболеваниям	150	9.2. Классификация врожденных пороков развития	174
7.5. Значение определения генетической предрасположенности	150	9.3. Семейства генов, ответственных за наследственные пороки развития. Генетика мультифакториальных пороков развития	179
7.6. Экогенетика	151	9.4. Пороки развития, связанные с действием тератогенных факторов	182
7.6.1. Предмет экогенетики	151	9.5. Понятие о «большом» и «малом» (системном) тератогенезе	190
7.6.2. Примеры экогенетических патологических реакций	152	9.6. Принципы пренатальной диагностики врожденных пороков развития	190
7.6.2.1. Недостаточность α 1-анти-трипсина	152	9.7. Медико-генетическое консультирование при пороках развития	191
7.6.2.2. Полиморфизм фермента параоксоназы	152	Контрольные вопросы к разделу 9	191
7.6.2.3. Экогенетические патологические реакции у носителей генов цистиноза и анемии Фанкони	153	Контрольно-обучающие вопросы	192
7.6.2.4. Полиморфизм генов метаболизма канцерогенов	153	Раздел 10. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ	194
7.6.2.5. Экогенетические реакции на продукты питания	153	10.1. Синдромологический анализ	194
7.7. Фармакогенетика	153	10.2. Использование компьютерных диагностических программ и баз данных	195
7.7.1. Что такое фармакогенетика? Фазы биотрансформации	153	10.3. Цитогенетические методы	195
7.7.2. Примеры фармакогенетических реакций	155	10.3.1. Показания к цитогенетической диагностике	196
7.7.2.1. Гемолиз эритроцитов, связанный с недостаточностью фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы в эритроцитах	155	10.3.2. Метод кариотипирования	196
7.7.2.2. Повышенная чувствительность к дитилину	155	10.3.3. Молекулярно-цитогенетические методы	200
7.7.2.3. Злокачественная гипертермия	155	10.3.4. Эффективность цитогенетических методов	202
7.7.3. Изменение реакций на лекарственные препараты у больных с наследственными заболеваниями	156	10.3.5. Определение полового хроматина	202
Контрольные вопросы к разделу 7	156	10.4. Молекулярно-генетические методы (методы ДНК-диагностики)	203
Контрольно-обучающие вопросы	157	10.4.1. Показания к ДНК-диагностике	203
Раздел 8. ОСНОВЫ ОНКОГЕНЕТИКИ	160	10.4.2. Исходный материал для проведения ДНК-диагностики	203
8.1. Генетика и онкологические заболевания	160		
8.2. Регуляция митотического цикла	161		
8.3. Общая характеристика генов, ответственных за развитие опухолей	163		

10.4.3. Этапы ДНК-диагностики с использованием полимеразной цепной реакции	204	11.6.2.2. Ультразвуковое сканирование	228
10.4.4. Модификации ПЦР	205	11.6.2.3. Комплексная программа пренатальной диагностики врожденных пороков развития и хромосомных синдромов. Пренатальный скрининг	230
10.4.5. Другие методы ДНК-диагностики	206	11.6.3. Инвазивные методы	231
10.4.5.1. Использование рестриционных эндонуклеаз	206	11.6.4. Использование клеток плода, циркулирующих в крови матери, для пренатальной диагностики наследственных болезней	233
10.4.5.2. Электрофорез фрагментов ДНК	206	11.7. Методы диагностики наследственной патологии в системе современных репродуктивных технологий	234
10.4.5.3. Блот-гибридизация по Саузерну	207	11.7.1. Доимплантационная (преимплантационная) диагностика	234
10.4.5.4. Секвенирование ДНК	209	11.7.2. Генетическое тестирование доноров спермы, используемой для искусственного осеменения	235
10.4.6. Прямые и косвенные методы ДНК-диагностики	209	11.8. Элиминация эмбрионов и плодов с наследственной патологией и врожденными пороками развития	235
10.4.7. ДНК-чипы	210	11.9. Пренатальное лечение некоторых наследственных болезней и пороков развития	235
10.4.8. Использование молекулярно-генетических методов в судебной медицине для идентификации личности и установления родства	211	11.10. Массовый скрининг новорожденных	235
10.5. Метод дерматоглифики	213	11.11. Выявление гетерозиготных носителей рецессивных мутантных генов как метод первичной профилактики	236
10.6. Биохимические методы	213	11.12. Выявление генов поздно проявляющихся наследственных заболеваний, генов предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям и профилактика этой патологии у носителей генов	236
Контрольные вопросы к разделу 10	216	11.13. Генетический паспорт	237
Контрольно-обучающие вопросы	217	11.14. Этические, моральные и правовые проблемы в медицинской генетике	238
Раздел 11. ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ	219	Контрольные вопросы к разделу 11	240
11.1. Медицинские и социальные аспекты наследственной и врожденной патологии в популяциях человека	219	Контрольно-обучающие вопросы	240
11.2. Виды профилактики наследственной патологии	220	Ответы на контрольно-обучающие вопросы	243
11.3. Генетический мониторинг популяции	221	Приложение 1	245
11.4. Медико-генетическое консультирование	222	Приложение 2	248
11.4.1. Понятие о медико-генетическом консультировании	222	Приложение 3	252
11.4.2. Организация медико-генетической помощи населению Украины	222	Словарь генетических терминов	253
11.4.3. Задачи и этапы медико-генетического консультирования	223	Список литературы	263
11.5. Преконцепционная профилактика наследственных болезней и врожденных пороков развития	225	Алфавитный указатель	265
11.6. Пренатальная диагностика наследственных болезней и врожденных пороков развития	225		
11.6.1. Классификация методов пренатальной диагностики	225		
11.6.2. Неинвазивные методы	226		
11.6.2.1. Сывороточные маркеры матери	226		

Навчальне видання
Серія «Бібліотека студента-медика»

ЗАПОРОЖАН Валерій Ніколаєвіч
БАЖОРА Юрій Івановіч
ШЄВСЛЕНКОВА Алла Владімірівна
ЧЄСНОКОВА Маріна Міхайловна

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

Підручник
(*Російською мовою*)

Провідний редактор ***В. М. Попов***
Редактор ***Т. М. Ананьєва***
Художній редактор ***О. А. Шамиуріна***
Технічний редактор ***А. В. Попов***
Коректор ***О. В. Титова***
Поліграфічні роботи ***І. К. Канєвський, Ю. В. Грєчанов***

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 38,05. Тираж 1000. Зам. 1103.

Видавець і виготовлювач Одеський національний медичний університет,
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 668 від 13.11.2001

