

ГЕНЕТИКА И МЕДИЦИНА

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР



ГЕНЕТИКА И МЕДИЦИНА

ИТОГИ
XIV МЕЖДУНАРОДНОГО
ГЕНЕТИЧЕСКОГО
КОНГРЕССА



Под редакцией
академика АМН СССР
Н. П. БОЧКОВА

●
Материалы
подготовлены
Научным советом по генетике
при Президиуме АМН СССР
и Институтом медицинской
генетики
АМН СССР
●

Москва
«Медицина»
1979

УДК 61:575.

Генетика и медицина/Под ред. Н. П. Бочкова,— М.: Медицина, 1979.— 192 с.

Авторы:

АННЕНКОВ Г. А., БОЧКОВ Н. П.,
ВАРТАНЯН М. Е., ГИНДИЛИС В. М.,
ГРИНБЕРГ К. Н., ГИНТЕР Е. К.,
ЗАХАРОВ А. Ф., КОЗЛОВА С. И.,
КУХАРЕНКО В. И., ПОГОСЯНЦ Е. Е.,
РЕВАЗОВ А. А.

Книга посвящена итогам XIV Международного генетического конгресса, состоявшегося в Москве в августе 1978 г.

В ней изложены современные представления о наследственности и наследственных болезнях, их этиология и патогенез. Большое внимание уделено методам изучения этих болезней, обнаружению новых форм, генетической гетерогенности. Отражены успехи в изучении наследственной предрасположенности к болезням, в основе которой лежит широкий генетический полиморфизм человека. Подробно обсуждается вопрос о генетической индивидуальности человека, ее значении для медицинской практики, проблеме взаимодействия генов и среды в этиологии и патогенезе болезней с наследственным предрасположением. Дается представление о нормальных хромосомах человека и их изменениях, которые приводят к развитию хромосомных болезней. Приводятся сведения о методах исследования хромосом человека, их структуре и функциях. Описываются основные типы хромосомных изменений. Подробно излагаются сведения о патологических эффектах нарушений хромосом в пренатальном периоде у человека и после его рождения (хромосомные болезни). Рассматриваются вопросы диагностики, лечения и профилактики наследственных болезней. Подчеркивается необходимость применения просеивающих программ, биохимических и молекулярно-биологических методов для выявления и точной диагностики наследственной патологии.

Приводится список наиболее часто встречающихся наследственных болезней и синдромов, сгруппированных по системам. Дан словарь терминов.

Книга предназначена для практических врачей.

В книге 6 рисунков, 2 схемы, 21 таблица. Библиография — 29 названий.

Г 50400—272
039 (01)—79 заказное издание. 4160000000

© Издательство «Медицина», Москва, 1979

ПРЕДИСЛОВИЕ

В многовековой истории медицины крупные преобразования всегда были связаны с фундаментальными открытиями в естествознании, особенно в биологии. По мере того как медицина побеждает болезни, связанные с действием внешних причин (инфекции, травмы и т. п.), на первый план в структуре заболеваемости выступают те болезни, в происхождении которых значительную, а иногда и решающую роль играют внутренние, в первую очередь наследственные факторы. В связи с этим в современной медицине возрастает значение генетики, изучающей явления наследственности и изменчивости живых организмов, т. е. самых основных, первичных свойств живой материи. Генетика сейчас становится такой же фундаментальной для медицины наукой, как морфология, физиология, биохимия.

Генетика вносит существенный вклад во все разделы клинической медицины — и в диагностику, и в лечение, и в профилактику болезней. В практике врача любой специальности встречаются больные с наследственной патологией. Сейчас известно свыше 2000 форм наследственных болезней и много болезней с наследственным предрасположением, среди которых такие широко распространенные, как гипертоническая болезнь, атеросклероз, шизофрения, язвенная болезнь, глаукома, псориаз и др. Статистические данные показывают высокую значимость наследственной патологии в заболеваемости и смертности населения. Например, причиной детской слепоты в 70% случаев являются наследственные факторы. Причинами нервных и психических заболеваний также во многих случаях являются мутантные гены. В целом среди новорожденных детей около 5% имеют наследственную патологию.

В борьбе с этими серьезными заболеваниями помогает генетика. Ее роль не исчерпывается только вкладом в клиническую медицину.

Генетика во все возрастающей степени влияет на развитие некоторых разделов теоретической и профилактической медицины. Несомненно, что практические врачи должны быть подготовлены к восприятию того нового, что несет с собой генетика. Никакие ее достижения не могут быть реализованы в практику здравоохранения без врачей, без их знания наследственной патологии. Это одно из главных условий дальнейшего улучшения помощи больным, особенно если учитывать, что объектом наблюдения врача должен быть не только больной, но и его семья. Эта новая концепция должна прочно войти в стиль работы врача.

Успехи генетики и ее значение для медицины были продемонстрированы на XIV Международном генетическом конгрессе¹, состоявшемся в Москве в августе 1978 г. и проходившем под девизом: «Генетика и благосостояние человечества». Конгресс показал, что прогресс генетики существенно способствует решению таких волнующих сегодня мир вопросов, как повышение продовольственного потенциала планеты, охрана окружающей среды, охрана здоровья людей. Проблемы генетики человека и медицинской генетики заняли на этом Конгрессе одно из ведущих мест, несмотря на то что проводятся еще и специальные международные конгрессы по генетике человека.

Для информации широкого круга практических врачей о достижениях современной медицинской генетики научный совет по генетике при Президиуме АМН СССР по поручению Министерства здравоохранения СССР обобщил материалы прошедшего Конгресса. Министерство здравоохранения СССР сочло необходимым передать эти материалы врачам, работающим в первую очередь в первичном звене здравоохранения (в сельских лечебно-профилактических учреждениях, поликлиниках, учреждениях скорой медицинской помощи и больницах), и надеется, что данная информация послужит всем

¹ В дальнейшем изложении именуется: Конгресс.— П р и м. р е д.

врачам ценным пособием для улучшения профилактики, диагностики и лечения наследственных болезней.

Министерство здравоохранения СССР заранее благодарно врачам, которые пришлют свои отзывы по представленным материалам.

*Первый заместитель
министра здравоохранения СССР
С. П. БУРЕНКОВ*

1

**ГЕНЫ
И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ
БОЛЕЗНИ**



ВВЕДЕНИЕ

Достижения генетики и молекулярной биологии позволяют по-новому взглянуть на сущность эволюции жизни на Земле. Она возникла миллиарды лет назад и с тех пор существует непрерывно. Это означает, что все живые существа на Земле, как вымершие, так и ныне живущие, находятся в большей или меньшей степени биологического родства друг с другом. Несмотря на то что жизнь непрерывна как процесс, она поддерживается отдельными особями, поколения которых сменяют друг друга. Непрерывность жизни и биологическое родство всех живых существ обеспечиваются одним из основных свойств жизни — наследственностью.

Под наследственностью понимают способность организмов передавать разнообразные признаки, в том числе особенности обмена веществ, своим потомкам. Наследственные признаки могут сохраняться очень долго в ряду поколений и в процессе эволюции переходить все к новым и новым видам. Например, очень многие организмы имеют фермент лизоцим, который растворяет оболочки бактериальных клеток. Этот фермент есть и у бактериофагов, и у самых разнообразных животных, и у человека. Строение этого фермента очень сходно у всех организмов. Это говорит о том, что данный признак сохранялся у разных форм живых существ в течение десятков миллионов лет. Второй пример касается гемоглобинов. У человека, коровы, свиньи и некоторых других животных они очень похожи. Различия обнаруживаются только по нескольким аминокислотам из 150—300. Третий пример — это антигены эритроцитов АВ0 и резус. Они имеются и у человека, и у обезьян, а известный врачам резус-фактор первоначально был открыт у макаков резусов.

Количество подобных иллюстраций можно умножить. Все они свидетельствуют о передаче от вида к виду и

из поколения в поколение основных свойств целого организма. Все особенности организмов сохраняются в непрерывном ряду поколений благодаря важнейшему свойству живых форм — наследственности. Однако не надо быть генетиком, чтобы легко убедиться в том, что основные свойства организмов, или признаки, могут неожиданно меняться, т. е. для живых существ характерна изменчивость — свойство, прямо противоположное наследственности. Изменчивость относится также к первичным свойствам жизни.

Наследственность и наследственная изменчивость лежат в основе эволюции, в результате которой при сохранении непрерывности очередности поколений возникают новые формы живых организмов, так что ныне живущие организмы, являясь прямыми потомками прежних форм, во многом резко отличаются от них.

Изменчивость признаков может наблюдаться в довольно широких пределах. Существуют признаки, фактически не варьирующие, такие, например, как пятипалая конечность, некоторые антигены крови и т. д. Другие признаки могут изменяться с возрастом, и тогда говорят о возрастной изменчивости признака. Многие признаки варьируют под влиянием факторов внешней среды. В этих случаях по наследству передается способность к изменчивости признаков в каких-то пределах при воздействии определенных факторов среды, т. е. наследственной является норма реакции на внешние воздействия определенного конечного признака.

Любой вид живых организмов существует не в виде некоего среднего «типа», а представлен множеством отличающихся друг от друга особей, которые передают свои особенности потомкам в различных комбинациях. Именно благодаря этому, т. е. наличию широкой наследственной изменчивости, виды живых организмов способны противостоять изменениям окружающей среды и занимать новые участки обитания, т. е. приспосабливаться к среде. Наиболее приспособленным с генетической точки зрения считается такой организм, который в данных условиях среды оставит больше потомков.

Существование изменчивости, а следовательно, широкого разнообразия по многим и многим признакам, обычно сопровождается различной жизнеспособностью и плодовитостью разных организмов одного вида в оди-

наковых условиях среды обитания. В этом и состоит действие отбора, который является движущей силой эволюции, а ее результат — многообразие современных живых форм: микроорганизмов, растений, животных и человека. Таким образом, наследственная изменчивость — важнейшее и неотъемлемое свойство всех живых организмов, которое в полной мере присуще и человеку.

В последние годы получены доказательства, что наследственная изменчивость выражена у человека не в меньшей мере, чем у других видов организмов. Генетика человека располагает огромным количеством фактов, свидетельствующих о том, что каждый человек уникален по своим биологическим характеристикам.

В результате развития человеческой культуры и общества человек стал менее зависим от целого ряда факторов внешней среды. Благодаря этому многие варианты признаков, которые в прошлом могли снижать приспособленность отдельных индивидуумов, теперь не имеют такого значения. Иными словами, выживание индивидуума и его потомков в настоящее время является в значительной степени функцией общества, а не только функцией его биологической характеристики. Это и приводит к распространению в современном человечестве гораздо большего количества вариантов различных признаков, чем прежде, т. е. к увеличению размаха изменчивости. Диалектика этого процесса такова, что крайние варианты признаков часто проявляются как болезни. Таким образом, наследственная патология человека — это вариант наследственной изменчивости.

Накопив в ходе своей биологической эволюции огромную изменчивость признаков, обеспечившую пластичность человека как вида, человечество в целом приобрело и нежелательный груз наследственной патологии. Уменьшить тяжесть этого груза или даже совсем избавиться от него — это и составляет задачу медицинской генетики, которая изучает значение наследственности в патологии человека. Таким образом, медицинская генетика наряду с другими разделами науки о наследственности призвана внести существенный вклад в благосостояние человечества. Именно под таким девизом: «Генетика и благосостояние человечества» проходила работа XIV Международного генетического конгресса.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Ген и его функция. Ген — центральное понятие генетики. Г. Мендель, открывший основные законы наследственности, использовал термин «задаток» признака для обозначения расщепляющихся в потомстве дискретных единиц наследственности, от которых зависит развитие признака. Термин «ген» был предложен 70 лет назад В. Иогансеном для обозначения элементарной единицы наследственности.

Долгое время генетики практически ничего не знали о физической природе гена. О его свойствах судили по его функциям, подобно тому как химик судит о свойствах молекул и атомов по характеру их реакций с другими молекулами и атомами. Широкие возможности генетического анализа позволили за очень короткий период (20—30 лет) получить огромную информацию о сложном строении гена, не прибегая к непосредственным манипуляциям с ним.

Согласно современным представлениям, гены — элементарные единицы наследственности — расположены в линейном порядке в хромосомах клеточного ядра. Каждый из них является участком молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Именно ДНК в комплексе с особыми белками будучи очень сложно упакованной и составляет хромосому. Благодаря своему химическому строению ДНК обладает уникальным свойством «вещества наследственности»: она способна к самовоспроизведению путем точной редупликации (удвоения), так называемой конвариантной редупликации.

Генетические эксперименты и химический анализ показали, что нить ДНК дифференцирована по длине. Это означает, что каждому отрезку этой нити свойственно особое, неповторимое сочетание чередующихся пар азотистых оснований (нуклеотидов). Кроме участков с такой уникальной последовательностью нуклеотидов, существуют и участки с повторяющимися, одинаковыми нуклеотидными последовательностями. Химическая дифференциация нити ДНК соответствует морфологической и функциональной дифференциации по длине хромосомы, поскольку гены расположены в хромосоме линейно.

Самовоспроизводство (редупликация) хромосом и генов основано на фундаментальном свойстве ДНК и конвариантной редупликации. При этом на определенной стадии жизни клетки две комплементарные цепи ДНК разделяются и одиночная цепь служит матрицей для образования новой (комплементарной) цепи. Теперь этот процесс хорошо изучен.

При помощи фермента ДНК-полимеразы в присутствии одноцепочечной нити ДНК-мономерные нуклеозидтрифосфаты (их называют предшественниками ДНК) соединяются между собой. Этим достигается точное воспроизведение «материнской» макромолекулы.

Большим событием в генетике явилось открытие «генетического кода». Оказалось, что специфическая последовательность нуклеотидов, характерная для каждого гена, несет в себе информацию о строении белка. Каждая аминокислота кодируется группами из трех нуклеотидов (триплетный код).

На первых этапах развития генетики, когда исследовалось наследование сложных конечных признаков, существовал принцип: «один ген — один признак». После того как генетики получили возможность изучать первичные продукты генов — белки, был сформулирован принцип: «один ген — один белок». В дальнейшем оказалось, что многие белки состоят из нескольких полипептидных цепей, которые кодируются разными генами, поэтому в настоящее время более точным является принцип: «один ген — один полипептид». Этот принцип находит свое отражение также в том факте, что линейный нуклеотидный код ДНК и последовательность аминокислот в полипептиде соответствуют друг другу, т. е. они координированы. Следовательно, гены — участки ДНК со специфической последовательностью нуклеотидов контролируют свойства белка и в свою очередь свойства организма, поскольку именно от последовательности и состава аминокислот зависят свойства белка.

Перевод «кода» нуклеотидов на «язык» белка осуществляется по принципу матричного синтеза. На матрице ДНК при помощи специальных ферментов (РНК-полимераз) происходит синтез рибонуклеиновой кислоты (РНК). В результате «переписывания» кода ДНК на РНК (транскрипции) образуется молекула мРНК, содержащая информацию о строении полипептида. Далее

начинается процесс трансляции, при котором с участием особых транспортных РНК и рибосом синтезируется полипептид.

В последние годы стало известно, что ген имеет сложное внутреннее строение, а отдельные его участки обладают разными функциями. В гене можно выделить самую большую часть, которая собственно и определяет строение полипептида. Эта часть называется цистроном и может состоять из десятков тысяч пар нуклеотидов. Некоторые гены содержат в себе несколько цистронов (полицистронные гены). Это «смысловая», или структурная, часть гена.

Генетические опыты и молекулярно-генетические исследования показали, что размер гена больше, чем размер полипептида. Отсюда был сделан вывод о том, что, кроме структурной части, в гене содержатся нуклеотидные последовательности, не влияющие на строение полипептида, но необходимые для правильного функционирования структурной части. Полагают, что это — регуляторная часть гена. В соответствии с этим оказалось, что первоначальная РНК, синтезируемая на ДНК-матрице, больше по размерам, чем та, которая принимает участие в синтезе белка. Этот первичный транскрипт, так называемая про-мРНК, содержит «неинформативную» часть, соответствующую таковой гена. Оказалось также, что между процессом транскрипции и трансляции имеется еще сложное преобразование РНК, осуществляемое специальными ферментами, в результате которого про-мРНК, теряя свою «неинформативную» часть, становится зрелой мРНК (Г. П. Георгиев, СССР)¹. В этом процессе образующаяся гигантская молекула про-мРНК при помощи специальных ферментов «нарезается» на фрагменты, которые при помощи других ферментов сшиваются в зрелую молекулу мРНК. Биологический смысл этого сложного процесса еще не совсем ясен, хотя этот вопрос интенсивно обсуждался на Конгрессе.

О чрезвычайно сложном строении гена у высших организмов сообщалось во многих докладах. Генетики в настоящее время располагают очень тонкими методами, позволяющими изучать строение генов. Например,

¹ Здесь и далее приводятся фамилии докладчиков — см. в кн.: XIV Международный генетический конгресс. Тезисы докладов. — М.: Наука, 1978.

С. А. Лимборская (СССР) выделила из эритробластов человека мРНК глобина. Эта очищенная мРНК была добавлена к смеси компонентов клетки и некоторых ферментов, так, чтобы мог осуществляться синтез белка (трансляция). Таким образом, было доказано, что выделена именно глобиновая мРНК. Затем при помощи фермента обратной транскриптазы была получена ДНК, комплементарная глобиновой мРНК, т. е. получен ген, контролирующий синтез глобина.

Благодаря переходу генетики на молекулярный уровень анализа показано сложное внутреннее строение гена. Это сложное строение обеспечивает точное функционирование аппарата наследственности, сформировавшееся в ходе эволюции. Сами гены, организованные в хромосомах, образуют сложную, координированно действующую систему, называемую геном.

Уже на микроскопическом уровне в хромосоме можно видеть участки (локусы), имеющие специфические функции. Так, небольшой участок хромосомы, называемый первичной перетяжкой, или центромерой, является специфическим локусом, ответственным за образование веретена деления. Это веретено управляет движением хромосом во время деления клетки.

Район вторичной перетяжки, называемый ядрышковым организатором, содержит цистроны, контролирующие синтез ядрышковой РНК, необходимой при синтезе белка (она участвует в образовании рибосом).

В опытах на бактериях показано, что некоторые гены специализируются на особых функциях регуляции деятельности других генов. Они начинают процессы репликации, транскрипции и т. д.

Подобно тому как в физике исследователи открывают все новые частицы, обладающие разными свойствами, генетики открывают новые участки ДНК, обладающие разными функциями. Открыты минимальные участки, с которых начинается репликация ДНК (репликоны), участки-операторы, рецепторы, способные связываться с гормонами и другими соединениями. Иными словами, геном представляет собой сложнейшую молекулярную систему, работающую в высшей степени координированно и обеспечивающую развитие организма. Эта координированная работа генов достигается за счет их дифференциальной активности.

Наследственность каждой клетки сохраняется в ядре полностью, хотя она может функционировать только частично и весьма специфично. Раньше предполагали, что ядро теряет наследственную информацию в процессе своей специализации. Однако эксперименты с пересадкой ядер из клетки кишечника головастика в цитоплазму яйцеклетки (т. е. замена ядра еще не специализированной клетки на ядро из специализированной клетки) показали, что из таких реконструированных клеток развиваются нормальные животные. Отсюда следует вывод, что ядро специализированной клетки сохраняет множество потенций для развития, т. е. оно мультипотентно. Представления о мультипотентности клеточного ядра очень важны для понимания генетических закономерностей, особенно когда речь идет о некоторых наследственных заболеваниях.

Дифференцировка преобразует клетку (ее форму и многочисленные функции), но не касается строения генетической информации. Гены в каждой клетке остаются во всех процессах индивидуального развития. Направленное влияние наследственных факторов на процессы развития связано с дифференциальной активностью генов, включающихся или выключающихся в разные периоды онтогенеза.

Дифференциальная активность генов достигается в клетке разными путями. Так, при необходимости резкого увеличения производства какого-либо белка клетки могут выходить из состояния «покоя» и начинают размножаться. Такие явления происходят, например, при иммунных процессах, когда при воздействии на мембраны лимфоцитов антигенов включается белоксинтезирующий аппарат и клетка получает стимул к размножению. Однако в ряде случаев увеличение синтеза белка достигается без увеличения количества клеток, т. е. без их размножения. Иногда это связано с увеличением генетического материала в клетке. Клетка может претерпеть еще один цикл синтеза ДНК без деления. При этом увеличится количество хромосом (или нитей хромосом) и, следовательно, количество генов, что приведет к увеличению синтеза белка. Такое явление (полиплоидия) наблюдается в некоторых высокоспециализированных клетках (например, в печени). В ряде случаев увеличивается количество не всех генов, а отдельных. При этом

образуются множественные копии генов, которые иногда могут уходить из ядра в цитоплазму и там служить матрицей для синтеза белка.

Согласованная и избирательная активность отдельных генов, их включение или выключение в разные периоды онтогенеза представляются сейчас наиболее загадочными. Именно эти проблемы, относящиеся к генетике развития, наиболее интенсивно развиваются сейчас и поэтому получили широкое освещение на Конгрессе.

Одним из интересных и перспективных методов изучения клеточных основ координированного действия и взаимодействия генов в индивидуальном развитии организмов является получение и выращивание в течение всего антенатального периода генетически химерных экспериментальных животных. Один из вариантов этого метода заключается в том, что два ранних (8 бластомеров) генетически различающихся по клеточным признакам эмбриона освобождаются от оболочек (с помощью ферментов) и сращиваются в один химерный эмбрион, который вводится в матку ложнобеременной самки, где и претерпевает дальнейшее развитие. Эта тонкая операция позволяет маркировать, метить отдельные группы клеток, проследивать их участие в гисто- и органогенезе, выявлять в них активность определенных генов (Э. Макларен, Великобритания). В настоящее время получены не только внутривидовые (между мышами или крысами разных линий), но и межвидовые и межродовые (мышь — крыса, курица — японский перепел и др.) химеры. Гистоэмбриологическое изучение таких генетических химер позволило реконструировать клеточно-клональные основы развития таких тканей, как мышечная, нервная, покровная. Развитие этих работ особенно важно для изучения патогенеза врожденных пороков развития.

Некоторые типы наследственной патологии связаны с нарушениями включения и выключения генов (репрессии и дерепрессии). Так, например, известно, что в эритроцитах плода содержится особый фетальный гемоглобин, синтез которого контролируется двумя генами. После рождения действие одного из этих генов затормаживается и включается другой ген, обеспечивая тем самым синтез гемоглобина А, характерного для взрослого. Известно наследственное состояние, при котором наблю-

дается персистенция фетального гемоглобина, и при этом может развиваться анемия, поскольку такой гемоглобин менее стабилен, чем гемоглобин А.

Известно также, что многие белки и сложные вещества у плода человека обладают иными свойствами, чем у взрослых. Так, гликоген плода отличается по целому ряду свойств от гликогена взрослого. Лактатдегидрогеназа, синтез которой контролируется двумя разными генами, локализованными в разных хромосомах, отличается по изоферментному спектру в разных тканях. Эти различия также связаны с дифференциальной активностью генов в разные периоды онтогенеза и в разных тканях.

Еще один пример относится к синтезу эмбрионального белка (альфа-фетопротеина) в печени. Этот белок исчезает после рождения. Однако при раке печени, когда клетки приобретают эмбриональные свойства, ген, контролирующий синтез этого белка, не выключается, и альфа-фетопротеин может быть обнаружен в крови больных людей. Этот факт был использован Ю. С. Татариновым и Г. Н. Абелевым для ранней диагностики рака печени.

Полностью механизмы регуляции генов в клетках человека еще не изучены, но уже твердо установлено, что гормоны являются специализированными регуляторами активности генов. В клетках имеются специальные белки — рецепторы, связывающиеся с гормонами. Комплекс рецептор — гормон транспортируется в ядро, где этот комплекс взаимодействует с ДНК. В этих участках начинается синтез РНК и активируется синтез полипептидов. Так, при воздействии глюкокортикоидов на клетки печени или эстрогенов на клетки матки в них происходит резкое возрастание матричной активности ядер и происходит интенсивный синтез РНК и белка.

Образование белков-рецепторов и гормонов контролируется генами. Например, у человека известно наследственное заболевание — тестикулярная феминизация. Оказалось, что у лиц с таким заболеванием отсутствуют рецепторы к тестостерону, поэтому зародыш мужского пола приобретает черты, свойственные женскому организму. В случае аденогенитального синдрома из-за дефекта генетического контроля возникают нарушения в синтезе гормонов коры надпочечника, в результате чего образуется промежуточный продукт с андрогенной

активностью. В результате этого также нарушается формирование полоспецифических признаков. Таким образом, можно сказать, что у высших организмов имеется интегрированная система управления генами взаимозависимых функций организма: одни гены контролируют синтез гормонов, другие — синтез рецепторов, третьи реагируют на гормональные стимулы. Вопросы, связанные с регуляцией активности генов гормонами, активно обсуждались на Конгрессе в докладах ученых из разных стран.

Подытоживая представления о строении и функционировании генов по материалам Конгресса, можно констатировать большой прогресс в понимании структуры и функции генов. Эти знания настолько значительны, что в настоящее время ученые могут получать гены человека (инсулина, соматостатина), вводить их в бактерии и «заставлять» там работать. Однако в отношении регуляции функционирования генов знаний пока меньше, но в этой области ведется самый широкий поиск, и можно надеяться на расшифровку этой важной страницы явления наследственности.

Мутации. Мутацией обычно называют изменение наследственного признака, стойко передающееся из поколения в поколение. Следует, однако, оговориться, что иногда мутационные изменения признака могут и не наследоваться. Это происходит в тех случаях, когда изменения касаются жизненно важного признака и обладатель такой мутации погибает на разных стадиях онтогенеза, не оставляя потомства. Такие мутации называются летальными.

Различают три уровня организации наследственного аппарата человека: генный, хромосомный и геномный. В соответствии с этими уровнями различают генные, хромосомные и геномные мутации. В этом разделе разбираются только генные мутации, а остальные типы — в главе 3.

Сложившаяся в ходе эволюции «молекулярная машина» наследственности человека обладает множеством свойств, придающих ей структурную и функциональную стабильность. Однако в этой сложности кроются и значительные возможности нарушения этой стабильности. Так, несмотря на точность редупликации, средняя вероятность ошибки в ходе этого процесса достигает 10^{-8} — 10^{-9} . Хотя эта вероятность довольно невелика, одна-

ко, учитывая размеры генов ($1 \cdot 10^3$ пар оснований и больше), а также большое их количество ($10 \cdot 10^6$), следует признать, что суммарная частота ошибок редупликации при расчете на одну половую клетку и на одно поколение может быть заметной, а именно несколько новых мутаций.

Любое изменение в составе кодирующих единиц или их взаимном расположении отразится на аминокислотном составе белка. Известно, что белковая молекула (фермента или структурного белка) обладает должной биологической активностью только при сохранности всех уровней своей структурной организации. Длинная белковая макромолекула должна быть определенным образом сложена, т. е. должна иметь определенную конформацию, чтобы активно выполнять свои функции и быть устойчивой к температуре, концентрации водородных ионов, ионной силе и другим внешним факторам. Способность же белковой молекулы к конформации (т. е. к образованию вторичной, третичной и четвертичной структур) зависит от ее первичной структуры, т. е. от последовательности и состава аминокислотных остатков. Поэтому понятно, что даже если изменение касается одной аминокислоты, то это может решительным образом отразиться на целом ряде свойств белка.

Изменения, возникшие в генетическом коде, воспроизводятся механизмом репликации так же, как и нормальный код: «ошибки» передаются по наследству. При этом механизм митоза, т. е. деления клеток, действует как своеобразный «усилитель» — единичное мутационное событие в половой клетке, давшей начало новому организму, становится достоянием всех клеток-потомков.

Биохимические системы организма человека работают чрезвычайно слаженно, поэтому изменение свойств даже одного белка может резко нарушить целый ряд функций. Именно поэтому мутации у человека — это в значительной мере патологические признаки. Данное правило нельзя понимать упрощенно, потому что конечный признак зависит во многом от действия других генов (от генотипической среды) и от факторов внешней среды.

Сущность генной мутации можно рассмотреть на примере серповидноклеточности. В результате мутации гена, кодирующего одну из полипептидных цепей гемоглобина, аминокислота глютамин замещена валином, что

приводит к изменению свойств гемоглобина. Если такой ген будет получен от обоих родителей (т. е. если организм будет гомозиготным по этому гену), то развивается анемия, т. е. в данном случае мутация приводит к патологии. Гетерозиготы (индивидуумы, имеющие только один мутировавший ген) клинически здоровы и устойчивы к малярии, так как малярийный плазмодий не может паразитировать в эритроцитах с измененным гемоглобином. В местностях, где распространена малярия, такой ген полезен.

Некоторые мутации существенно не влияют на приспособленность людей и поэтому могут широко распространяться в популяциях. Все огромное количество самых разнообразных признаков человека — это в конечном счете результат мутации генов. Таковы варианты антигенов эритроцитов, лейкоцитов, белков плазмы, ферментов и т. д. Именно мутационная изменчивость генов является основным источником вариации наследственных признаков человека.

Важным свойством мутаций является случайный характер их возникновения. Не следует путать случайность с беспричинностью. Случайный характер мутаций проявляется в том, что при воздействии мутагенного фактора изменяются разные гены и отсутствует связь между природой мутагенного агента и характером изменения признака.

Мутации происходят спонтанно с определенной частотой. В медицинской генетике разработаны специаль-

ТАБЛИЦА 1

Частота мутаций некоторых генов человека

Заболевание	Частота мутаций	Число мутантных гамет на 1 млн.
Ахондроплазия	$1 \cdot 10^{-5}$ (Дания)	10
Миотоническая дистрофия	$8 \cdot 10^{-6}$ (Северная Ирландия)	8
Ретинобластома	$8 \cdot 10^{-6}$ (Англия, США)	8
Нейрофиброматоз	$1 \cdot 10^{-4}$ (США)	100
Гемофилия	$3,2 \cdot 10^{-5}$ (Дания)	32

ТАБЛИЦА 2

Частота ахондроплазии и нейрофиброматоза среди новорожденных (данные по СССР)

Заболевание	Частота на 10 000 новорожденных	Новые мутации, %	Семейные случаи, %	Частота мутирования в гаметах
Ахондроплазия	0,1	94	6	$4,6 \cdot 10^{-5}$
Нейрофиброматоз	1,0	77	23	$12,8 \cdot 10^{-5}$

ные методы учета частоты генных мутаций. Фактические данные по мутациям некоторых генов представлены в табл. 1 и 2. Эти данные постоянно пополняются.

Различные факторы внешней и внутренней среды могут повышать частоту мутаций генов. Особенно активными мутагенными факторами являются ионизирующая радиация, ряд химических веществ, вирусы. В ходе эволюции выработались внутренние, генетически обусловленные механизмы контроля мутационного процесса. Поскольку мутации — основной источник изменчивости, они должны возникать у каждого вида и мутационные изменения должны сохраняться в потомстве. Но их не должно возникать слишком много, потому что чаще всего мутации нарушают сложившиеся системы организма. Генетические факторы могут влиять на интенсивность мутационного процесса через ферменты, участвующие в синтезе и репликации ДНК, а также через ферменты, участвующие в специальных процессах репарации повреждений ДНК.

Проблемы, связанные с изучением мутационного процесса у человека, широко освещались на Конгрессе. Особое внимание было обращено на изучение мутагенных факторов внешней среды. Контролирование мутационного процесса, вызванного факторами внешней среды, — важнейшее орудие в уменьшении того вреда, который несет с собой груз наследственной патологии (П. Офтедал, Норвегия). На Конгрессе был представлен огромный экспериментальный материал относительно химических факторов мутационного процесса у человека (лекарства, пищевые добавки, пестициды, промышленные и химические соединения) и прогнозирования его эффек-

тов. Оказалось, что 10% из них обладают мутагенным действием на клетки человека (Н. П. Бочков, СССР).

Появление огромного количества химических соединений, ранее не встречавшихся в природе, потребовало от генетиков разработки методов проверки веществ на мутагенность и систем наблюдения за мутационным процессом в человеческих популяциях. Эти методы разработаны, они внедряются в санитарно-гигиеническую практику. Над их совершенствованием продолжают работать генетики (О. Тазима, Япония; Ю. П. Алтухов, СССР).

На Конгрессе специально рассмотрению подвергся вопрос о молекулярных механизмах мутационного процесса. Благодаря глубокому проникновению в природу гена в настоящее время генетики могут в определенной степени управлять индуцированным мутационным процессом у хозяйственно полезных организмов, что необходимо при выведении новых форм. Из этих работ видно также, что индуцированные мутации — это тонкий инструмент познания строения гена.

Интересные материалы были представлены по генетике репарационных процессов. Существование специального ферментативного аппарата восстановления измененной структуры ДНК было известно давно из экспериментов с бактериями. Тогда же были получены данные о том, что в случае генетически обусловленных дефектов репарирующих ферментов повышается частота мутаций. В последнее время у человека обнаружены наследственные заболевания, одним из проявлений которых является повышенная частота разрывов хромосом, т. е. хромосомных мутаций. Это наблюдается при таких заболеваниях, как пигментная ксеродерма, синдром Луи-Бар, синдром Блума, анемия Фанкони. Эти заболевания привлекли к себе внимание исследователей потому, что, кроме специфических клинических проявлений, для них характерна высокая частота возникновения злокачественных новообразований. Голландский исследователь Д. Бутсма представил данные, свидетельствующие о том, что такое заболевание, как пигментная ксеродерма, может быть обусловлено мутациями по крайней мере в 6 генах, контролирующих ферменты репарации. Понимание механизмов репарации мутационных повреждений проливает свет не только на природу этих заболе-

ваний, но и на некоторые механизмы канцерогенеза и генетического контроля мутационного процесса у человека.

Подводя итог современным представлениям о природе мутаций у человека, следует подчеркнуть два наиболее важных вывода. Во-первых, понимание причин и механизмов мутационного процесса позволяет создать научно обоснованную систему контроля над мутагенными факторами внешней среды. Осуществление такого контроля поможет избавиться от части мутаций, являющихся причинами многих наследственных заболеваний (Н. П. Бочков, СССР). Во-вторых, познание деталей генетического контроля репарационных процессов несомненно поможет в будущем разработать методы управления спонтанным мутационным процессом.

Наследственные признаки человека. Несмотря на то что мы еще далеки от глубокого познания своей собственной биологической природы, тем не менее человек как объект генетики является уже наиболее подробно изученным организмом. Если основатель генетики Г. Мендель, анализируя закономерности наследования дискретных признаков у гороха, располагал несколькими парами признаков, то у человека без преувеличения известны уже тысячи самых разнообразных биологических признаков и свойств, наследственные вариации которых служат предметом исследования медицинской генетики и антропогенетики.

Груз наследственной патологии в популяциях человека неоднороден по своему происхождению. Многие наследственные аномалии передаются из поколения в поколение в течение многих веков. Так, признаки, характеризующие серповидноклеточную анемию (при ней наблюдаются некоторые изменения костей), найдены в костных останках неолитического населения Средиземноморья.

Некоторые мутации, возникшие когда-то у одного человека, распространяются в некоторых популяциях в результате «эффекта родоначальника». Благодаря тому что аристократические семейства придавали большое значение своим родословным, история сохранила примеры длительной передачи некоторых патологических признаков и особенностей в ряду поколений: например, наследование симфалангии в одном аристократическом се-

мействе в Англии, наследование гемофилии в царствующих семействах Европы. Среди белого населения ЮАР в настоящее время насчитывается около 1000 лиц с наследственным дефектом пигментного обмена — поздней кожной порфирией. Все они являются потомками пары голландских иммигрантов, поженившихся в Капской провинции в 1688 г. Все это примеры дискретных патологических наследственных признаков. Их наследование подчиняется законам Менделя, поэтому их называют менделирующими признаками.

Мутантные гены распространяются в популяциях в течение длительного времени. Частота появления больных зависит от многих факторов: численности популяции, количества лиц, обладающих этими генами, степени кровного родства супругов, характера наследственной передачи (по доминантному или рецессивному типу) и т. д.

Иными словами, появление больных обусловлено расщеплением или сегрегацией генов в соответствии с законами Менделя. Поэтому часть генетического груза, обусловленная передающимися и расщепляющимися в потомстве генами, называется с е г р е г а ц и о н н ы м г р у з о м. Однако часть больных индивидуумов появляется в результате вновь возникающих в каждом новом поколении мутаций. Мутации генов, возникающие заново в каждом поколении, составляют м у т а ц и о н н ы й г р у з.

У человека описаны все типы наследования, которые известны и у других организмов, размножающихся половым путем, — доминантный, рецессивный и сцепленный с полом.

Соответственно этому и наследственные болезни обусловлены доминантными, рецессивными и сцепленными с полом генами.

Важнейшей задачей и фундаментом медицинской генетики является инвентаризация дискретных, менделирующих признаков человека. Для того чтобы избавить человечество от тяжести генетического груза, медицинская генетика должна знать весь объем этого груза, закономерности его распределения по популяциям и уметь прогнозировать его динамику в изменяющемся мире. В настоящее время описано около 3000 дискретных наследственных (менделирующих) признаков человека.

ТАБЛИЦА 3
Динамика обнаружения наследственных (менделирующих) признаков и болезней у человека

Тип наследования	Число признаков и болезней					
	1958 г.	1966 г.	1968 г.	1971 г.	1975 г.	1978 г.
Аутосомно-доминантный	285	837	793	943	1218	1489
Аутосомно-рецессивный	89	531	629	783	947	1117
Сцепленный с X-хромосомой	38	119	123	150	171	205
Всего . . .	412	1487	1545	1876	2336	2811

Известный американский генетик В. Маккьюсик опубликовал каталог наследственных признаков человека, который пополняется с каждым годом (см. список реко, мендуемой литературы). В связи с этим весьма показательны сведения, приведенные в табл. 3.

Прогресс в этой области тесно связан с развитием новых методов и подходов в исследовании наследственных признаков. Основная тенденция этих подходов состоит в том, чтобы анализировать не сам конечный признак, а те элементарные биологические свойства, которые определяют его развитие и непосредственно контролируются генами.

Как можно было видеть из предыдущего изложения, конечный признак является результатом разветвленной цепи реакций, в которые вносят свой вклад взаимодействия генов, влияние факторов внешней среды и т. д. Представления генетиков об отношениях между геном и признаком менялись по мере прогресса генетических знаний: от «один ген — один признак» до «один цистрон — один полипептид». Клинические проявления патологического наследственного признака являются по своей природе еще более сложными. Например, такой клинический феномен, как сепсис или повышенная восприимчивость к инфекции, может наблюдаться у детей с различными формами иммунодефицитных состояний. В данном случае сепсис как клиническое проявление не может

служить в качестве дискретного наследственного признака в силу своей неспецифичности и зависимости от многих других внешних причин. Однако можно показать, что в ряде случаев сепсис связан с четко обнаруживаемой наследственной агаммаглобулинемией, и изучить ее наследование.

В современной медицинской генетике установлен принцип анализа наследственных признаков на нескольких уровнях.

Первым уровнем является описание клинических проявлений болезни. Это — та реальность, с которой сталкивается врач. Описание наследственной болезни при этом должно включать в себя также все данные параклинических исследований. Задачей анализа на этом уровне является вычленение данного заболевания как клинической и нозологической единицы, отличающейся от сходных.

Параклинические методы исследования позволяют проникнуть в суть патогенеза болезни и приблизиться к тем биохимическим, физиологическим, иммунологическим нарушениям, которые лежат в основе развития клинической картины. Генетический анализ подобных нарушений позволяет более точно установить менделирующую природу данного заболевания в силу большей объективности этих показателей.

Следующим этапом анализа наследственных признаков является молекулярно-генетическая характеристика их, т. е. выявление первичного альтернативного признака, первичного полипептидного продукта гена. Только располагая информацией о белке, можно точно познать природу генетического изменения: произошла ли мутация в структурном гене или в его регуляторной части, возникают ли изменения в белке за счет генетически детерминированных нарушений транскрипции, процессинга или трансляции. Именно благодаря такому подходу познается генетическая природа наследственных болезней.

Еще в начале XX века английский врач А. Гаррод сформулировал понятие о «врожденных ошибках метаболизма», изучая наследственное заболевание алкаптонирию. При этом заболевании среди прочих признаков отмечаются поражения суставов и темный цвет мочи. Химический анализ мочи показал, что в ней в избытке содержится гомогентизиновая кислота как промежуточный

продукт обмена, которая в норме должна окисляться соответствующим ферментом. При этом заболевании имеется дефект оксидазы гомогентизиновой кислоты. Таким образом, клинические проявления обусловлены биохимическим дефектом конкретного фермента.

Это не единственный пример. При фенилпировиноградной олигофрении обнаруживается избыток фенилпипина в моче и крови, на основании которого ставят диагноз. Если изучать наследование этого заболевания только по клиническим проявлениям, то будет весьма запутанная картина, поскольку разные клинические признаки не являются абсолютно характерными. Еще более успешным будет генетический анализ, если можно исследовать не конечный продукт нарушенной биохимической реакции, а активность фермента, отвечающего за метаболизм этого продукта.

Изложенные выше примеры отражают современный принцип изучения наследственных болезней. Именно благодаря ему в последние годы была раскрыта природа группы заболеваний, называемых мукополисахаридами, расшифрована природа гемоглобинопатий, разделены болезни углеводного обмена и т. д.

Точный генетический анализ наследственных болезней с указанных методических позиций раскрыл перед генетиками новое направление исследований — проблему генетической гетерогенности наследственных болезней. Принцип генетической гетерогенности является важнейшим обобщением медицинской генетики. Он состоит в том, что сходные по клиническим проявлениям заболевания могут быть вызваны мутациями в разных генах или множественными аллелями одного гена. Гетерогенность наследственных болезней основана на молекулярно-генетических закономерностях. Как уже указывалось, биологическая активность белковой макромолекулы в конечном итоге определяется составом и расположением аминокислотных остатков. Мутация может затронуть практически любую кодирующую единицу в ДНК, и это приведет к снижению или утрате активности белка. Генетическая гетерогенность может быть обнаружена на всех упомянутых уровнях анализа наследственных болезней, однако только изучение первичных продуктов гена (белков) дает точную и детальную информацию о нозологии болезни с генетической точки зрения.

Новые методы исследования внесли значительный вклад в изучение генетической гетерогенности наследственных заболеваний. Одним из таких методов является изучение генетической патологии на клеточном уровне. Дело в том, что не всегда наследственный дефект биохимической природы может быть обнаружен в биологических жидкостях — крови, моче, ликворе. Нередко первичные биохимические нарушения обнаруживаются только в культивируемых клетках больного. Благодаря использованию культивируемых клеток в последнее время были не только выявлены первичные биохимические поражения, но и раскрыта генетическая гетерогенность их.

Для многих менделирующих признаков характерны еще и такие особенности, как плейотропия и изменчивость в проявлении. Под плейотропией понимают множественность эффектов одного гена. Ею объясняется существование генетических синдромов. Так, например, синдром Марфана является типичным менделирующим заболеванием, обусловленным одним геном. В состав этого синдрома входят разнообразные клинические признаки: высокий рост за счет длинных конечностей, тонкие пальцы (арахнодактилия), подвывих хрусталика, порок сердца, высокий уровень катехоламинов в крови. Иногда плейотропия объясняется тем, что мутантный ген поражает какой-либо белок, необходимый для выполнения разных функций. Так, при синдроме Марфана полагают, что арахнодактилия, порок сердца и подвывих хрусталика связаны с дефектом соединительной ткани.

Иногда причины плейотропии установить трудно. Так, при синдроме Холта — Орама могут быть тяжелый врожденный порок сердца и филомилия различной степени. Связь между этими дефектами неясна. На примере этого синдрома можно видеть и другую особенность менделирующих синдромов — изменчивость проявления. Описаны семьи с синдромом Холта — Орама, в которых у одного пораженного отмечается несколько тяжелых пороков, а у других — незначительные изменения костей запястья, обнаруживаемые только рентгенологически, и нарушения сердечной проводимости без клинических проявлений. Такая изменчивость в проявлении конечных признаков генетических синдромов может зависеть как от наличия других генов (от генотипической среды), так и от факторов внешней среды.

На Конгрессе вопросы клинической генетики, связанные с изучением менделирующих болезней, привлекли много участников. В докладе известного генетика В. Маккьюсика (США) были представлены убедительные доказательства того значительного вклада, который вносит клиническая генетика в понимание наследственной патологии, включая диагностику, лечение и профилактику. Конгресс показал также, что генетический анализ человека и его заболеваний в настоящее время достиг необычайной тонкости и глубины. Важнейшей задачей генетического анализа любого организма является создание генетической карты хромосом этого организма, т. е. установление связи между признаками, генами и положением их в индивидуальных хромосомах. Такие карты созданы генетиками для бактериофага, кишечной палочки, дрозофилы, мыши, некоторых растений. В последние 10 лет достигнут огромный прогресс в картировании хромосом человека. Раньше были известны только 4 группы сцепления генов у человека. Сейчас у человека известны все 24 группы сцепления, отнесенные ко всем хромосомам, а в X-хромосоме локализовано около 100 генов. Локализовано и много генов, ответственных за различные наследственные заболевания. Этот прогресс был достигнут благодаря использованию методов генетики соматических клеток, анализу родословных с применением ЭВМ и использованию генеалогического анализа и сочетанию с изучением распределения различных признаков-маркеров в семьях больных со структурными перестройками хромосом. Знания о сцеплении генов и их локализации в хромосомах весьма полезны для диагностики, в частности пренатальной, наследственных болезней.

Подводя итог нашим знаниям о наследственных признаках человека, необходимо подчеркнуть, что эти знания сейчас приближаются к той точности, которая достигнута при изучении экспериментальных организмов. Основная тенденция в изучении наследственных признаков человека, которая обеспечила эту точность, состоит в стремлении исследовать не конечные признаки, а их глубокий биологический базис — первичные продукты генов.

Взаимодействие генов. Несмотря на то что при генетическом анализе организм как бы расчленяется на от-

дельные признаки (без этого генетический анализ был бы невозможен), на самом деле он представляет собой целостную систему, которая обеспечивается взаимодействием генов. Таким образом, для понимания механизмов развития признаков, особенно патологических, знание взаимодействия генов является особенно важным.

Первый период развития генетики характеризовался изучением наследственной детерминации признаков по принципу: «один ген — один признак». На смену такому схематическому представлению пришло другое: «один ген — несколько признаков, а один признак — несколько генов». В разнообразных генетических экспериментах были накоплены факты, говорящие о наличии нескольких форм взаимодействия (эпистаз, модификация, комплементация). Они были обнаружены и у человека при наследовании нормальных признаков и наследственных болезней. Однако при этом оставались неясными механизмы взаимодействия.

Современный период развития генетики характеризуется началом понимания взаимодействия генов на уровне первичных белковых продуктов генов, или на биохимическом уровне (Л. И. Корочкин, СССР; К. Маркерт, США). В то же время следует отметить, что в отличие от довольно полных сведений о строении и функции отдельных генов (вплоть до их искусственного синтеза) представления о взаимодействии генов в развитии целостного организма все еще очень нечеткие. Известны лишь некоторые звенья процесса развития. Ген контролирует развитие признака через целый ряд промежуточных звеньев, которые в свою очередь контролируются генетически. Развитие организма, т. е. появление различных признаков, происходит благодаря дифференциальной активности генов. Согласованная работа совокупности всех генов (генома) приводит к развитию сложных конечных признаков организма (его фенотипа). Важнейшими промежуточными этапами работы каждого гена являются транскрипция и трансляция. Эти процессы осуществляются с помощью ферментов, синтез которых также запрограммирован в наследственных структурах. Уже здесь должно быть взаимодействие генов.

Белок (точнее, полипептид) является первичным признаком. Структурные, транспортные белки и ферменты, взаимодействуя друг с другом, создают осталь-

ные, более сложные признаки организма. Все эти белки должны вырабатываться в определенном месте, в определенное время и в определенном количестве. Вот почему одной из главных форм взаимодействия генов является регуляция действия структурных генов. В то же время взаимодействие может быть и на уровне продуктов генов или даже конечных признаков, как упоминалось выше. Именно эти формы взаимодействия были описаны сначала у экспериментальных животных, а затем у человека (комплементация, эпистаз, модификация).

У высших организмов важным фактором, при помощи которого гены многоклеточного организма взаимодействуют друг с другом, будучи пространственно разобщены и находящихся в различных клетках, тканях и органах, являются гормоны. В клетках-мишенях имеются специальные белки-рецепторы, образование которых находится под контролем генов. Гормоны специфически соединяются с этими белками, и комплекс гормон — рецептор транспортируется в ядро, где он способен активировать (дерепрессировать) или угнетать (репрессировать) функционирование разных генов. Таким образом, благодаря взаимодействию генов на разных уровнях достигается точное и быстрое регулирование реакций организма как на изменения внутренней среды, так и на внешние факторы.

Понимание процессов взаимодействия генов очень важно для понимания патогенеза наследственных болезней, потому что некоторые гены могут усиливать, а другие ослаблять действие основного патологического гена. На этой основе могут разрабатываться методы лечения наследственных болезней.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Генетика человека, как и другие науки, движется толчками и в зависимости от разработки новых методов или существенных усовершенствований уже имеющихся методов. Такие события в современной генетике происходят все чаще, что и дает основу тем серьезным фундаментальным исследованиям, которые проведены в генетике человека. Медицинская генетика находится в при-

вилегированном положении, потому что она пополняется одновременно методами и сугубо генетическими, и молекулярно-биологическими, и параклиническими.

С конца прошлого века до 60-х годов XX столетия в генетике человека использовали три основных метода: клинико-генеалогический, близнецовый, популяционно-статистический. Основные закономерности наследственности человека были изучены этими методами. Именно с их помощью были открыты многочисленные формы наследственных болезней, изучены их типы наследования, обнаружено наследственное предрасположение к болезням. В последние годы упомянутые три метода были дополнены некоторыми усовершенствованиями, которые существенно повысили их разрешающие возможности. В то же время наряду с улучшением традиционных методов медицинская генетика пополнялась новыми перспективными методами: цитогенетическим, генетики соматических клеток, молекулярно-генетическими.

Ниже будет описана суть перечисленных методов в современном представлении. Цитогенетический метод описан в главе 3.

Клинико-генеалогический метод. Этот метод включает в себя анализ родословной, т. е. прослеживание признака или болезни в семье. Врачи давно и широко применяли сбор сведений о родственниках, используя их для постановки диагноза, для прогноза заболеваний. Наличие в семье одинаковых случаев заболевания подсказывало врачу искать одинаковые внутренние (наследственные) или внешние причины этого. Простого рассмотрения наследования здесь было недостаточно, поэтому были разработаны методы специальной статистической обработки данных для доказательства наследственной природы заболевания и определения типа их наследования. Эти методы являются азбукой современной медицинской генетики.

Что же нового появилось в клинико-генеалогическом методе? Ведь с него началось изучение наследственности человека, и не исчерпались ли его возможности? Прежде всего необходимо подчеркнуть практическую ценность этого метода в традиционном виде для современного врача в отношении диагностики болезней. Более того, клинико-генеалогический метод полностью сохраняет свои позиции и для научных целей. Он остается одним из

главных методов в клинической генетике. В большинстве работ, представленных на Конгрессе, использовался клинико-генеалогический метод.

Улучшение этого метода, или его совершенствование, состоит в некоторых более совершенных статистических методах обработки материала и особенно в более точной оценке прослеживаемых в родословной признаков. Если раньше врачи могли изучать только наследование заболевания как клинической единицы (карликовость, гемофилия и т. д.), т. е. конечного проявления наследственной аномалии, то теперь можно проследить передачу биохимических, иммунологических, электрофизиологических и других признаков (или симптомов). Эти признаки первично отражают изменения при наследственных болезнях и, следовательно, более точно говорят о сути наследственного поражения. Таким образом, современное обследование членов родословной включает весь необходимый для конкретного заболевания комплекс так называемых параклинических тестов, или патогенетических явлений, благодаря чему более точно описываются границы клинического полиморфизма (размах проявления), соподчиненность симптомов, наиболее выраженные диагностические признаки, тип наследования. Например, для диагностики наследственных форм олигофрении применяют исследование аминокислот в моче и крови (К. Д. Краснопольская, СССР), а для дифференциальной диагностики иммунодефицитных состояний — характеристику Т- и В-лимфоцитов, уровень иммуноглобулинов разных классов (Ю. М. Лопухин, Р. В. Петров, СССР).

Близнецовый метод. Этот метод основан на сравнении встречаемости признаков у двух групп близнецов: идентичных (монозиготных) и неидентичных (дизиготных). Как известно, идентичные близнецы имеют одни и те же наследственные характеристики (генотипы), поскольку они образуются из одной зиготы, разделенной пополам. Неидентичные близнецы развиваются из двух оплодотворенных яйцеклеток, и, следовательно, они как братья и сестры имеют в среднем 50% одинаковых генов. Если признак наблюдается у обоих близнецов, то такая пара называется конкордантной. И идентичные, и неидентичные близнецы могут быть конкордантными или дискордантными. Степень конкордантности по наследственно обусловленным признакам будет выше у идентичных

близнецов. Сравнение степени конкордантности у двух групп близнецов позволяет судить об относительном вкладе наследственности и среды в конкретные формы патологии.

В 30-х годах с помощью близнецового метода была показана наследственная предрасположенность к гипертонической болезни, язвенной болезни, бронхиальной астме и другим заболеваниям. Этот метод дал очень много для общего понимания взаимоотношения наследственности и среды. Однако сейчас он применяется редко, несмотря на большие возможности определения различных генетических маркеров.

На Конгрессе наиболее интересные работы с применением близнецового метода относились к исследованиям психических функций в норме и патологии, генетической обусловленности характеристик электроэнцефалограмм (М. Е. Вартанян, СССР; Ф. Фогель, ФРГ).

В практической работе врача близнецовый метод как таковой не применяется. Однако необходимо помнить о конкордантности заболеваний у близнецов, особенно часто у идентичных. Заболевание у одного из близнецов должно насторожить врача в отношении возможности появления болезни у другого и необходимости активного (диспансерного) наблюдения за ним, а иногда и назначения профилактического лечения.

Популяционно-статистический метод. Этот метод заключается в исследовании признаков в больших группах, различающихся по наследственным характеристикам (расы, нации, этнические группы, изоляты) или условиям жизни. Как правило, браки заключаются в ограниченных группах, разделенных друг от друга географически или социально (их называют популяциями). Это приводит к тому, что наследственные характеристики одной группы отличаются от таковых другой группы.

Популяционно-статистический метод позволяет изучать значение наследственных факторов в антропогенезе, частоту наследственных болезней, роль наследственности и среды в развитии болезней с наследственным предрасположением, причины разных частот наследственных болезней в географических зонах или в разных популяциях. Все эти вопросы очень актуальны в современной генетике человека и, как показали материалы

Конгресса, важны для практического здравоохранения (Е. К. Гинтер с соавт., СССР).

Возможности популяционно-статистического метода увеличиваются в настоящее время за счет накопления большого фактического материала учеными разных стран, за счет международной унификации методов, хранения большой информации и возможностей удобного пользования ею с помощью электронно-вычислительных машин. Примерами подобных работ могут быть регистр хромосомных аномалий (Д. Боргаонкар, США), регистр наследственных болезней (А. Эмери, Великобритания).

Методы генетики соматических клеток. Эти методы основаны на том, что генетические исследования ведутся не на уровне целостного организма и его потомков, а на уровне отдельных клеток. Это стало возможным после улучшения техники культивирования клеток человека вне организма и создания селективных питательных сред. Границы применения методов генетики соматических клеток и их значение из года в год расширяются. Этот раздел теперь называют клеточной генетикой. На Конгрессе ему были посвящены целые заседания.

Для понимания генетических закономерностей необходимо изучать признаки в поколениях, а для этого надо иметь однородный с генетической точки зрения материал. Если будут культивироваться одновременно разные клетки, то невозможно изучать наследование признаков. Современные методы культивирования клеток человека вне организма позволяют получать в неограниченном количестве потомство от одной клетки (метод клонирования). Таким образом, исследователь может получить первичные продукты гена в более чистом виде, чем в организме, где они сразу взаимодействуют с продуктами многих генов. Это дает возможность изучать их наследственную обусловленность, взаимодействие с другими соединениями, механизм действия и т. д.

Познание законов наследственности на соматических клетках существенно расширилось с разработкой метода их гибридизации. Примерно 10 лет назад было обнаружено, что соматические клетки в культуре объединяются, причем это возможно для клеток разных индивидов одного и того же вида или даже разных видов. Ядра клеток сливаются, хромосомные наборы объединяются. Такие гибриды соматических клеток обладают свойствами обо-

их исходных клеток и хорошо размножаются в культуре. Следовательно, в подобных клетках можно изучать наследственную передачу или проявление иммунологических, биохимических, цитологических и других признаков. Метод гибридизации оказался особенно ценным для генетики человека, поскольку экспериментальные браки у людей невозможны. Применение методов клеточной генетики расширило современные представления о локализации генов в хромосомах человека, о взаимодействии продуктов разных генов или их вариаций.

Молекулярно-генетические методы. Эти методы позволяют описывать изменения в структуре и функциях нуклеиновых кислот в норме и при наследственных болезнях. Сюда относятся методы выделения и синтеза генов, изучение функции генов в условиях *in vitro*, введение генов в другие клетки. Это резко увеличило возможности изучения наследственности человека и природы наследственных болезней.

С помощью молекулярно-генетических методов открыта целая группа наследственных болезней, связанных с нарушением восстановительных процессов в ДНК (Д. Кливер, США; Д. Джерман, США; Д. Бутсма, Нидерланды). Их применяют для изучения некоторых наследственных болезней с невыясненными характеристиками первичных продуктов гена и их последующих превращений. Подобные исследования в СССР ведутся с такими, например, заболеваниями, как талассемия, гепатолентикулярная дегенерация (С. А. Лимборская; С. А. Нейфах, СССР).

В заключение раздела о современных методах изучения наследственных болезней следует подчеркнуть значение математических методов. В генетике выделяют специальный раздел: математическую генетику. На Конгрессе было представлено много сообщений по применению математических методов в разных областях генетики, в том числе в генетике человека.

Математические и особенно статистические методы всегда широко использовались в генетике. С их помощью были открыты основные законы распространения генов в популяциях, передачи генов в семьях. Сейчас математические и статистические методы применяются шире в связи с новыми возможностями электронно-вычислительной техники (Ф. Фогель, ФРГ).

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Подобно тому, как наследственность человека многообразна по своей организации, функциям, многообразны и ее патологические вариации. Число наследственных болезней огромно. Даже их краткое описание занимает значительные по объему книги. Наследственные болезни представлены во всех медицинских специальностях. Более того, наследственная патология по своему проявлению так многообразна, что для правильной постановки диагноза, как правило, требуются усилия многих специалистов, и этим наследственные болезни «плохи», если можно так сказать, для нынешнего этапа развития медицинской науки, характеризующейся все большей специализацией. Даже если ознакомить читателей только с недавно описанными (в последние 5—6 лет) и изученными наследственными болезнями, то для этого потребовалось бы представить около 150—200 новых нозологических форм.

Полученная разными способами оценка распространенности наследственных болезней в популяциях человека оказывается весьма существенной, составляя 1,5—2% только для менделирующей наследственной патологии (генные болезни). Сведения о хромосомных болезнях представлены в другом разделе настоящего сборника. Еще более выразительная картина вырисовывается при анализе контингента больных клиник, особенно педиатрических. По-видимому, в среднем до 20% коечного фонда большинства детских клиник приходится на больных с наследственной патологией. В гематологических клиниках, например, серьезную проблему составляют сфероцитарные и несфероцитарные гемолитические анемии, обусловленные дефектами мембран эритроцитов, дефицитом эритроцитарных ферментов, а также многочисленными нарушениями в структуре и синтезе цепи гемоглобина (гемоглобинопатии). Нередки наследственные нарушения свертывания крови, и среди них в первую очередь гемофилия А и В, болезнь Виллебранда.

В детской нефрологии шесть основных групп наследственных заболеваний почек формируют контингент больных детских клиник. Это пороки развития почек (аплазия почек, детский поликистоз почек и сочетание поликистоза почек с фиброзом печени, факотомозы с по-

ражением почек и т. д.); наследственные нефропатии, приводящие к хронической почечной недостаточности (синдромы Альпорта и Ирока), другие тубулопатии (почечно-канальцевые ацидозы и ряд синдромов, включающих тубулопатии); наследственные нефропатии при ряде болезней обмена веществ (цистиноз, оксалоз, болезнь Фабри, липодистрофии, тирозиноз и т. д.); болезни скелета с поражением почек (гипофосфатазия, акроостеолиз, остеопороз и т. д.); почечнокаменная болезнь как следствие цистинурии, глицинурии, гиперкальциурии, алкаптонурии и т. д. До 50% детской слепоты обусловлено наследственными факторами, примерно так же обстоит дело с детской глухотой.

Вероятно, нет необходимости дальше продолжать список наследственных болезней, характерных и не редких для тех или других клиник. Из приведенных примеров хорошо видно, что проблема наследственной патологии во всем ее многообразии уже сейчас стоит во весь рост перед медициной, и не только ее теоретическим разделом, но и перед практическим здравоохранением. Это положение было особенно подчеркнуто на Конгрессе.

Представляется более целесообразным остановиться на некоторых основных путях изучения менделирующих наследственных заболеваний. «Менделирующие» наследственные болезни отличаются от другой наследственной патологии (хромосомной, геномной и мультифакториальной) тем, что их наследование подчиняется законам Менделя. Это означает, что они обусловлены изменением одной элементарной единицы генетического материала — гена, а их этиологическими факторами являются мутации.

Наследственный материал, или геном, человека, по самым скромным подсчетам, содержит более 100 000 разных генов. В настоящее время известно примерно 1500 генных наследственных болезней. Даже если изменение (мутация) только $1/20$ части генов, т. е. примерно 10 000, может обуславливать развитие наследственных болезней, то легко себе представить, как много еще нужно сделать, чтобы научиться диагностировать, понимать патогенез и разрабатывать методы лечения для этого разнообразия наследственной патологии.

Существующие классификации наследственных болезней несовершенны. Они чисто механически объединя-

ют наследственные болезни обмена веществ с более многочисленными заболеваниями и синдромами, для которых первичный биохимический дефект неизвестен на основании характерного поражения органов или системы органов. Очевидно, что в основе классификации наследственной патологии должен лежать биохимический принцип, так как он отражает сущность изменений, обусловленных проявлением мутантного гена.

Методологической основой изучения этиологии и патогенеза наследственных болезней является современное представление о гене и его функциях.

Как было показано выше, в настоящее время схема генетической регуляции белкового синтеза выглядит в виде достаточно сложной картины с множеством этапов, в свою очередь поддающихся генетической регуляции. Существенно, однако, что для возникновения любого наследственного заболевания первоначально должно произойти изменение (мутация) в гене, которое будет передаваться из поколения в поколение. Функция гена состоит в управлении синтезом определенного фермента или белка, и мутационное изменение в гене приведет к качественному или количественному нарушению в синтезируемом белковом продукте. В основе менделирующего наследственного заболевания всегда должна лежать мутация одного из множества генов человека, что приводит к изменению белка (в значительной части случаев фермента). Это является отправной точкой в развитии длинной и разветвленной цепи событий, приводящих в конечном счете к развитию сложной клинической картины заболевания.

Тенденцию все более глубокого проникновения в сущность наследственной патологии можно продемонстрировать на примере нескольких форм наследственных гемоглобинопатий. Изучение гемоглобина у больных с серповидноклеточной анемией позволило доказать, что мутация гена приводит к синтезу измененного белка. Примерно 20 лет назад было установлено, что гемоглобин больных с серповидноклеточной анемией (S) отличается от нормального гемоглобина (A) только тем, что в определенном положении β -цепи (гемоглобин взрослых, или гемоглобин A, содержит 2 α -цепи и 2 β -цепи) вместо глутаминовой кислоты содержится валин, т. е. единственным следствием мутации гена, контролирующего синтез

β -цепи гемоглобина (146 аминокислот), оказалось замещение одной аминокислоты. Вслед за гемоглобином S были описаны другие аномальные гемоглобины, в том числе гемоглобин C, D и т. д. Сейчас известно большое количество аномальных гемоглобинов с единичными замещениями аминокислот в α -, β - и некоторых других цепях гемоглобина.

Сходным образом могут изменяться другие белки ферментативной или неферментативной природы. При этом разные формы могут обуславливать иногда совершенно одинаковые патогенетические изменения даже на молекулярном уровне.

Из всех наследственных болезней только для гемоглобинопатий установлены молекулярные дефекты. Для относительно небольшого числа болезней найдены дефектные белки, но не выяснена еще молекулярная природа дефекта. Среди наследственно измененных белков, обуславливающих развитие наследственной патологии, на первом месте стоят ферменты и коферменты. В общей сложности ферментативный дефект изучен для 160—170 наследственных болезней. В их числе такие относительно распространенные наследственные болезни, как фенилкетонурия (фенилаланингидроксилаза), галактоземия (галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза), мукополисахаридоз типа II (сульфонидуронид сульфатазы) и более редкие наследственные болезни, например почечно-канальцевый ацидоз с глухотой (угольная ангидраза B), болезнь, связанная с накоплением гликогена, тип VII (фосфофруктокиназа мышц), перемежающаяся атаксия (пируват декарбоксилаза).

Ряд наследственных заболеваний связан с нарушениями в структуре или функции белков неферментативной природы. К ним относятся:

1) коагулопатии, такие, как афибриногенемия (фактор I свертывания крови), гипопротромбинемия (фактор II свертывания), дефицит факторов V, VII, VIII (гемофилия A), IX (гемофилия B), X, XI, XII, фибринстабилизирующего фактора, дефицит антитромбина III и дефицит недавно обнаруженного еще одного фактора свертывания крови — фактора Пассовой;

2) нарушения транспортных белков — абетаалипопротеинемия, анальбуминемия, анильфапопротеинемия, атрансферинемия, гемоглобинопатии, макроцитарная

анемия (недостаточность транскобаламина II), пернициозная анемия, болезнь Вильсона (дефект церулоплазмина);

3) дефекты пептидных гормонов, в том числе гормона роста и соматомедина;

4) дефекты коллагена и связывающих белков — андрогенсвязывающего белка при синдроме тестикулярной феминизации и белка, связывающего липопротеины низкой плотности при гиперлипопротеинемии типа II.

В последние годы интенсивно проводились исследования наследственной патологии, обусловленной нарушениями обмена холестерина. Среди них на первом месте (по частоте, клинической, биохимической и генетической изученности) стоит семейная гиперхолестеринемия (синонимы: гиперлипопротеинемия II, гипербеталипопротеинемия, семейный гиперхолестеринемический ксантоматоз). Ее клиническими проявлениями являются ксантоматоз, в том числе сухожильный, атероматоз, старческая дуга на роговице, ишемическая болезнь сердца, обнаруживаемая у большинства больных в молодом возрасте. Биохимически заболевание характеризуется повышенной концентрацией в плазме липопротеинов низкой плотности, в то время как количество фосфолипидов и триглицеридов остается в нормальных границах. Наследуется семейная гиперхолестеринемия аутосомно-доминантно, однако гомозиготы поражены более тяжело, чем гетерозиготы. Инфаркт миокарда у гомозигот нередко происходит в детском возрасте. Многочисленными исследованиями было показано, что причиной высокой концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛНП) при семейной гиперхолестеринемии является отсутствие (полное или частичное) рецепторов клеток для ЛНП. Функция рецепторов ЛНП заключается в специфическом связывании ЛНП и внедрении их в клетку, где они подвергаются превращениям с высвобождением свободного холестерина. По-видимому, можно говорить о том, что сейчас известны уже 3 аллеля гена рецепторов ЛНП. Наличие одного из них обуславливает полное отсутствие связывания ЛНП рецепторами, второго — уменьшение связывания ЛНП и третьего — нарушение внедрения ЛНП в клетку.

Другим заболеванием, при котором нарушается обмен холестерина, является болезнь Вольмана. Это редкое аутосомно-рецессивное нарушение клинически проявля-

ется уже в первые недели жизни рвотой, нарушением глотания, диареей со стеатореей, гепатоспленомегалией и двусторонней кальцификацией надпочечников. Обычно дети погибают до 6-месячного возраста. Биохимическое исследование показало, что заболевание возникает вследствие избыточного накопления эфиров холестерина в лизосомах печени, селезенки, надпочечников, гемопозитической системы и тонкого кишечника, а его причиной является полное отсутствие активности фермента кислой липазы лизосом.

Эти два примера с нарушением обмена липидов (семейная гиперхолестеринемия и болезнь Вольмана) хорошо показывают современный уровень расшифровки механизмов патогенеза наследственных болезней — от первичного продукта действия гена до клинической картины болезни, хотя многие этапы этих процессов еще не ясны.

Принципы анализа патогенеза любой, в том числе и ненаследственной, патологии должны будут в будущем (а основы их закладываются уже сейчас) включать последовательность биохимических событий, происходящих в больном организме. Все сложное дерево патогенеза всегда будет начинаться с одной отправной точки — аномального продукта мутационно измененного гена. Полная картина патогенеза на биохимическом уровне пока не известна ни для одного наследственного заболевания. Недостаточная изученность патогенеза наследственных заболеваний, естественно, ограничивает возможности патогенетического вмешательства в разнообразные проявления патологии.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ И «НОВЫЕ» ФОРМЫ

Успехи биохимической и клинической генетики поставили на реальную почву вопрос о нозологии наследственных болезней. Конгресс подтвердил существенное значение генетических исследований для расшифровки генетической гетерогенности наследственных болезней. Эту проблему впервые сформулировал выдающийся советский невропатолог и генетик С. Н. Давиденков в

1934 г., однако ее интенсивная разработка во всем мире проводится в течение последних 10 лет.

В понимании сути генетической гетерогенности существенно определение уровня фенотипических нарушений: молекулярно-биологического, биохимического, клеточного, организменного, или клинического. В общем виде можно принять, что чем более глубокий уровень

ТАБЛИЦА 4
Клинические проявления мукополисахаридозов

Тип мукополисахаридоза	Клинические признаки
I Гурлер	Гаргоилизм, умственная отсталость, раннее помутнение роговой оболочки, тяжелые скелетные изменения, смерть до 10 лет
I Шейе	Тугоподвижность суставов, помутнение роговицы, интеллект нормальный, аортальная регургитация
I Гурлер — Шейе	Промежуточная картина между двумя формами
IIA Хантера	Гаргоилизм, дизостоз с карликовостью, нет помутнения роговицы, умственная отсталость, гепатоспленомегалия, кардиопатия
IIIB Хантера	Более слабые фенотипические проявления, чем при типе IIA, продолжительность жизни 30—50 лет
IIIA Санфилиппо	Для всех трех форм клиника одинаковая: умственная отсталость, средней тяжести поражения скелета, висцеромегалия, помутнение роговицы
IIIB Санфилиппо	
IIIC Санфилиппо	
IV Моркио	Выраженные скелетные изменения, помутнение роговицы, аортальная регургитация, интеллект нормальный
VI тяжелый, Марото — Лами	Клинические проявления тяжелые, как при типе I Гурлер, но интеллект нормальный
VI средний	Проявления те же, но менее тяжелые
VI легкий	
VIII	Костные изменения и помутнение роговицы выражены слабо, стеноз аортального клапана
VIII	Множественный дизостоз, умственная отсталость, гепатоспленомегалия
VIII	Карликовость, множественный дизостоз, гепатоспленомегалия

организации изучается, тем уже генетическая гетерогенность, и наоборот—на организменном, или клиническом, уровне генетическая гетерогенность заболеваний максимальная.

Примером зависимости степени генетической гетерогенности от фенотипического уровня, на котором изучается заболевание, являются лизосомальные болезни накопления, прежде всего мукополисахаридозы. Клиническая картина 14 форм мукополисахаридозов, описанных к настоящему времени, довольно разнообразна и включает поражение соединительной ткани, которое в одних случаях выражено сильнее в скелете или его отдельных частях, а в других — в поражении сердца или роговой оболочки глаз. В целом клинически все 14 форм образуют непрерывный ряд, в котором было бы трудно разобраться без биохимических и генетических исследований (табл. 4).

Изучение характера наследования мукополисахаридоза позволило выделить первый уровень генетической гетерогенности: все типы мукополисахаридоза, кроме II, наследовались аутосомно-рецессивно, а II — сцепленно с X-хромосомой. Основной прогресс в «вычленении» разных типов был достигнут, когда перешли к изучению ферментативного дефекта, обуславливающего накопле-

ТАБЛИЦА 5

Ферментативные дефекты при мукополисахаридозах

Тип мукополисахаридоза	Ферментативный дефект
I Гурлер — Шейе	α , 1-Идуронидаза
IIA Хантера	Идуронатсульфатаза
IIB	Гепаран-N-сульфатаза
IIIA	N-Ацетил- α -глюкозаминидаза
IIIB	α -Глюкозаминидаза
IIIC	Галактозамин-6-сульфатсульфатаза
IV	Арилсульфатаза B
VI тяжелый, средний, легкий	β -Глюкуронидаза
VII	Глюкозамин-6-сульфатсульфатаза
VIII	

ние и выделение с мочой кислых мукополисахаридов (дерматансульфата, гепарансульфата и кератансульфата) и всю клиническую картину поражения (табл. 5).

Сравнение данных, приведенных в табл. 4 и 5, очень демонстративно. Оно показывает, что один и тот же ферментативный дефект может обуславливать разную клиническую картину поражения, как в случае мукополисахаридоза I типа (Гурлер и Шейе) или II типа (Хантера), и, напротив, разные ферментативные дефекты обуславливают сходную клинику, например три разновидности типа III-A, B и C. Эти результаты свидетельствуют о том, что в целом сходная клиническая картина поражения у больных мукополисахаридозом обуславливается дефектами как минимум в 7 разных генах.

Несомненно, когда исследования по наследственным болезням перейдут на молекулярно-биологический уровень установления характера изменений в мутантном ферменте, обнаружится широкое разнообразие в мутациях генов, контролирующих синтез отдельных ферментов. Именно так обстоит дело с мутантными гемоглобинами. Известно огромное количество мутаций генов α -, β -, γ - и δ -цепей глобина.

Таким образом, чем более глубоко изучена природа любого наследственного заболевания, тем более разнообразным оказывается спектр наследственных изменений, которые его обуславливают. Причины этого феномена кроются в сложности генетической регуляции любого клинического признака. В деградации кислых мукополисахаридов существует ряд этапов, каждый из которых контролируется специфическим ферментом. Нарушение любого из этих этапов может вызвать мукополисахаридоз.

Сходная картина существует и в обмене любого другого даже относительно простого вещества в организме. Например, наследственные дефекты синтеза стероидов приводят к формированию адреногенитального синдрома, одного из наиболее частых наследственных заболеваний у человека (по-видимому, частота синдрома в Европе близка к 1 : 5000. Дефект фермента в обмене стероидов приводит к накоплению предшественников кортизола и избыточному образованию андрогенов и благодаря этому вызывает вирилизацию у лиц женского пола и ускоренное половое развитие

у лиц мужского пола (дефект 21-гидроксилазы, 11 β -гидроксилазы, 3 β -гидростероид дегидрогеназы). Дефект в синтезе андрогенов (17-гидроксилаза, липоидная гиперплазия коры надпочечников) приводит к феминизации. Нарушение в синтезе альдостерона (18-гидроксистероид дегидрогеназы) приводит к избыточной потере натрия и воды с одновременной задержкой в организме калия.

Даже хорошо известная всем фенилкетонурия, по-видимому, может быть обусловлена не только дефицитом фенилаланингидроксилазы, но и дигидроптеридинредуктазы (возможно, и дегидрофолатредуктазы).

Довольно интенсивные исследования ведутся сейчас в ряде стран по изучению биохимических механизмов, лежащих в основе наследственных системных поражений соединительной ткани и обуславливающих их гетерогенность.

Одной из наследственных болезней, перспективных для исследования молекулярной природы нарушения синтеза коллагена, является IV тип синдрома Элерса — Данлоса. В отличие от других типов синдрома, для IV типа не характерна гиперрастяжимость кожи, а гиперподвижность суставов ограничена пальцами. Четвертый тип еще называется артериальным, или экхимотическим, так как у больных наблюдаются спонтанные разрывы крупных сосудов и кишечника. У больных с IV типом Элерса — Данлоса найдено снижение уровня коллагена III типа, являющегося основным компонентом соединительной ткани кровеносных сосудов, кожи и стромы некоторых органов. Фибробласты кожи больных синтезируют *in vitro* только коллаген I типа.

При других типах синдрома Элерса — Данлоса, в частности сцепленном с X-хромосомой V типе и аутосомно-рецессивных (VI, VII), которые характеризуются умеренной гиперрастяжимостью кожи и образованием стрий, гиперподвижностью суставов, по-видимому, имеет место нарушение так называемой посттрансляционной модификации молекул коллагена. При V типе биохимический дефект касается лизилоксидазы, при VI типе — лизилгидроксилазы проколлагена, при VII типе — пептидазы проколлагена. Все дефицитные ферменты, вероятно, важны для некоторых биохимических событий, способствующих образованию поперечных сшивок между

цепями коллагена, которые возникают за счет лизина и гидроксизина.

Таким образом, данные о биохимической и молекулярно-биологической природе нарушений в синтезе коллагена при различной наследственной патологии являются первыми ласточками в большой работе, которая может серьезно повлиять на представления о механизме развития многих заболеваний, сопровождающихся поражением соединительной ткани (сердечно-сосудистых, почек, скелета и др.).

Другой формой наследственной патологии, при которой также имеется, по-видимому, нарушение синтеза цепей коллагена, является несовершенный остеогенез. Предполагается существование генетически различных форм несовершенного остеогенеза. У больных с тяжелой формой несовершенного остеогенеза с выраженной клинической картиной, т. е. многочисленными переломами длинных костей, разболтанностью суставов, голубыми склерами и глухотой, найдено нарушение соотношения коллагенов III и I типов в пользу коллагена III типа. В костях больных найдены отложения коллагена III типа, хотя в норме здесь должен быть только коллаген I типа.

Представление о генетической гетерогенности важно не только с теоретической точки зрения, но и для практического здравоохранения. Например, фенилкетонурия, обусловленная дефицитом фенилаланингидроксилазы, поддается лечению диетой, лишенной фенилаланина, а клинически та же форма, обусловленная дефицитом дегидроптеринредуктазы, не поддается. Это особенно очевидно в случае разработки патогенетической терапии, основанной на замещении дефектных белков. При кровоточивости введение антигемофильного глобулина оправдано только в случае лечения гемофилии А. При лечении мукополисахаридозов, основы которого сейчас закладываются, необходимо будет вводить тот фермент, который дефектен при соответствующей форме, и т. д.

Из приведенных выше рассуждений следует, что, с одной стороны, в человеческих популяциях груз наследственных болезней ощутим и действительно представляет собой весьма серьезную проблему для практического здравоохранения, с другой — он чрезвычайно разнолик: тысячи нозологических форм, и вклад каждой из них, как правило, весьма незначителен. Каждый год

прибавляет все новые и новые нозологические формы. Выделение новых наследственных болезней в последние 10 лет идет небывалыми темпами. Этот прогресс в изучении наследственных вариаций у человека можно считать одним из основных достижений медицинской генетики. Он свидетельствует о пристальном внимании врачей разных специальностей к поискам наследственной патологии. За этим должно стоять изменение характера мышления клиницистов, их ориентации в изучении патологии не только у больных, но и у членов их семей. Высокие профессиональные знания и обращение к семье являются необходимыми условиями для изучения наследственных вариаций и для описания новых наследственных форм.

На Конгрессе ряд выступлений был посвящен выделению новых нозологических форм наследственных болезней (А. Перец-Комас, Ауэрто-Рико, С. В. Ходожевская, СССР; С. Максимилиан с соавт., Румыния; М. Женева с соавт., Болгария). Необходимо специально подчеркнуть значение клинико-генеалогического анализа как основополагающего в работе по «инвентаризации» наследственных болезней человека. Большинство истинных наследственных заболеваний является редкими состояниями. Поэтому далеко не всегда удается использовать методы классической генетики, т. е. сегрегационный анализ, для доказательства определенного типа наследования заболевания.

Наследственные болезни человека строго подчиняются менделевским законам наследования, и установление наследственной природы того или иного заболевания может быть в первом приближении сделано на основании изучения родословной семьи. Однако нужно учитывать, что отдельные родословные могут позволить только предположить о наличии наследственного заболевания в семье. При относительно небольшом числе больных в семье, если, кроме того, все они мужского пола, трудно решить, имеем ли мы дело с аутосомно-рецессивным или с рецессивным, сцепленным с X-хромосомой заболеванием. Сходным образом доминантное X-сцепленное заболевание легко спутать с аутосомно-доминантным, если опираться только на данные родословной, в которой отмечается небольшое число больных. Не всегда просто по родословным различить сцепленное с X-хромосомой от

доминантного, ограниченного полом заболевания. Значительным подспорьем в установлении типа наследования в некоторых случаях оказываются методы лабораторного, обычно биохимического исследования. Установление отсутствия определенного белка, обычно фермента, у больного и частичного дефицита того же фермента у его родителей позволяет считать доказанным аутосомно-рецессивное наследование заболевания.

Иногда наблюдается ложное соответствие распределения больных в родословной с определенным типом наследования. Эта так называемая симуляция менделизма может быть обусловлена различными причинами. Наиболее частой из них является небольшой объем наблюдений, когда заболевание со сложной генетической основой в отдельных родословных ведет себя как просто наследующийся признак. Можно привести много примеров неправильного установления наследственной природы таких относительно частых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарного диабета и др.

Несколько больных sibсов, т. е. братьев и сестер, могут появиться вследствие того, что они наследуют избыток или недостаток хромосомного материала, если кто-то из родителей несет сбалансированную хромосомную перестройку, и тогда причиной заболевания является не генная, а хромосомная мутация. Симуляция менделизма может быть обусловлена даже инфекционными заболеваниями матери, особенно когда инфекционный агент, например вирус краснухи, вызывает поражение, внешне сходное с известными наследственными аномалиями.

Все эти сложности, возникающие в ходе анализа родословных, надо иметь в виду, но следует еще раз подчеркнуть, что клинико-генеалогический анализ принес ощутимые плоды в изучении наследственной природы многих заболеваний у человека. Ниже приводится небольшое число примеров новой наследственной патологии, обнаруженной в последние несколько лет путем применения анализа родословных отдельных семей.

Болезни с установленным характером биохимического нарушения. Исследованиями нескольких больных sibсов в семье с аутосомно-рецессивным заболеванием гиперпролинемией II, сопровождающимся разнообразной неврологической симптоматикой, удалось показать, что

ферментативный дефект касается дегидрогеназы Δ -1-пирролин-5-угольной кислоты. Многим известно такое ауто-сомно-рецессивное заболевание, как гомоцистинурия, при котором может поражаться интеллект, наблюдаются характерные изменения скелета, эктопия хрусталика. Дефект фермента касался цистатионинсинтетазы. Однако недавно описана семья с типичными клиническими проявлениями гомоцистинурии, но у больных резко была снижена активность другого фермента — N (5, 10)-метилентетрагидрофолатредуктазы.

До последнего времени развитие подагры в некоторых семьях связывали с недостаточностью фермента гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы, участвующего в катаболизме пуринов до мочевой кислоты. Недавно описана семья, в которой подагра патогенетически была связана с дефицитом другого фермента пуринового обмена — фосфорибозилпирофосфатсинтетазы. В отношении ряда наследственных болезней установлен характер накапливающихся продуктов обмена, но еще не выяснен ферментативный дефект. Это относится, например, к изученным семьям с больными, у которых была симптоматика нейродегенеративного поражения с α -метилацетоуксусной ацидурией и глутаровой ацидезией.

На основании тщательного изучения не только клинической картины, но и биохимических сдвигов в крови и моче у 13 больных с умственной отсталостью из 8 семей, проживающих на севере Финляндии, предположено существование новой лизосомальной болезни накопления, характеризующейся увеличенной экскрецией сиаловых кислот. Также к болезням накопления относится новый вариант муколипидоза, найденный у сибсов с тяжелыми скелетными изменениями, контрактурами во многих суставах, помутнением роговицы, умеренной умственной отсталостью. Экскреция с мочой мукополисахаридов у этих больных была нормальной, хотя их соотношение было изменено, а активность ряда лизосомальных ферментов повышена в 10—100 раз.

Наследственные болезни соединительной ткани и скелета. В этой группе наследственных аномалий описано наибольшее число новых форм, часть из которых приведена ниже.

При аутосомно-доминантном несовершенном эмалегенезе с тауродонтизмом наблюдается гипопластический

тип, при котором задерживается созревание эмали постоянных зубов.

Аутосомно-доминантная камптобрахидактилия проявляется укорочением пальцев на руках и ногах с их сгибательной контрактурой.

Аутосомно-доминантная контрактурная арахнодактилия внешне сходна с синдромом Марфана и несовершенным остеогенезом одновременно.

У больных отмечаются тяжелый кифосколиоз, генерализованная остеопения, сгибательные контрактуры пальцев.

Сцепленная с X-хромосомой скелетная дисплазия проявляется низким ростом, слиянием шейных позвонков, укорочением средних фаланг пальцев, гипоплазией крестца и сопровождается умственной отсталостью. Заболевание найдено у 4 двоюродных братьев.

На основании описания отдельных семей выделены новые типы карликовости, в частности, аутосомно-доминантный II тип метатропной карликовости и аутосомно-рецессивная акромегалическая карликовость, при которой наблюдается заметное торможение роста скелета, так что рост взрослых больных обычно не превышал 120 см.

Аутосомно-рецессивное наследование предполагается для остеопетроза с почечно-канальцевым ацидозом, при котором наблюдается генерализованное поражение длинных трубчатых костей.

Наследственные синдромы. Выделение новых, обычно очень редких, наследственных синдромов, как правило, строится на описании отдельных родословных. Так, обнаружение 2 пораженных сибсов с укорочением конечностей, флексорными контрактурами, расщеплением губы и неба и рядом более мелких аномалий в семье, где родители были родственниками, позволило предположить существование самостоятельного аутосомно-рецессивного синдрома.

Сходным образом выделен аутосомно-рецессивный синдром, характеризующийся онихотриходисплазией, хронической нейтропенией и умственной отсталостью: заболевание было найдено у 2 сестер, родители которых были здоровы, но состояли в родстве.

У 3 сибсов найден синдром, в котором сочетались микроцефалия, хориоретинопатия и мраморность кожи.

На основании родословной предположен аутосомно-рецессивный тип наследования. Новый аутосомно-рецессивный синдром микроцефалии и катаракты был выделен на том основании, что в семье у 4 из 7 детей были обнаружены сходные поражения, включающие микроцефалию, кифосколиоз, вывих бедер, двустороннюю катаракту, отсутствие или недоразвитие ряда структур мозга.

Этот список, как мы уже указывали, можно было бы продолжать все новыми и новыми формами наследственной патологии: глазной, неврологической, кожной, скелетной, мышечной и т. д. Однако приведенных описаний достаточно для того, чтобы показать, что вклад в выделение новых наследственных болезней вносят все специалисты, взявшие на вооружение клинико-генеалогический метод исследования и широко его применяющие по отношению к необычно проявляющейся патологии.

Кроме того, следует отметить постоянное усиление тенденции глубокого изучения наследственной патологии с попыткой выявления первичного звена на биохимическом или молекулярно-биологическом уровне.

ЧАСТОТА И ГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Частота наследственных болезней дает представление о том, как часто врачам приходится сталкиваться с наследственными болезнями, какой должен быть примерный объем медицинской помощи таким больным.

Для оценки этого показателя используются два основных подхода. Первый из них можно было бы назвать обзорным. Его суть сводится к использованию тех или иных методов регистрации всех наследственных болезней. Это может быть достигнуто организацией так называемых регистров, куда собираются в обязательном порядке данные о всех больных с наследственной патологией (родильные дома, детские лечебные учреждения, лечебные учреждения для взрослого населения). При этом суммируются сведения о населении, проживающем

на определенной географической территории. Вариантом метода обзорного исследования являются «полевые» обследования, в которых одновременно выявляются все больные с наследственной патологией, проживающие на определенной территории. Эти варианты можно объединить, используя преимущества каждого из них.

В последние годы созданы и функционируют Регистры наследственных болезней в Канаде, Великобритании, Венгрии, а массовые полевые исследования проводились в СССР. Результаты этих исследований были представлены на Конгрессе (А. Е. Эмери, Великобритания; Е. К. Гинтер, СССР).

Второй подход заключается в объединении данных, полученных разными авторами, изучавшими распространение отдельных нозологических форм наследственной патологии. Таким способом можно относительно просто получить сведения о распространении некоторых наследственных болезней обмена веществ, поскольку в целом ряде стран разработаны и реализуются программы массового обследования новорожденных для выявления таких заболеваний, как фенилкетонурия, галактоземия, гистицинемия, цистинурия, болезнь Хартнупа и др. Кроме того, периодически появляются работы, в которых приводятся сведения о распространении отдельных наследственных болезней, для которых биохимическая природа неясна, но они четко дифференцируются клинически.

Не останавливаясь более подробно на недостатках и преимуществах обоих подходов, рассмотрим частоту наследственных болезней, которая оценена с помощью этих подходов. Данные по основным группам наследственных болезней, т. е. аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и сцепленных с X-хромосомой рецессивных, были недавно обобщены известным английским медицинским генетиком С. О. Картером. Распространенность некоторых относительно частых доминантных заболеваний приведена в табл. 6.

Приведенные в табл. 6 данные свидетельствуют прежде всего об относительно частой суммарной встречаемости аутосомно-доминантных заболеваний в популяциях человека: 7 больных в расчете на 1000 новорожденных. Они также свидетельствуют о том, что обнаружение новых наследственных заболеваний может существенным обра-

ТАБЛИЦА 6
Распространенность доминантных заболеваний в Европе
(на 1000 живорожденных)

Болезнь	Час- тота	Болезнь	Час- тота
Хорея Гентингтона	0,5	Туберозный склероз	0,01
Нейрофиброматоз	0,4	Базиллярные вдавления	0,03
Миотоническая дистро- фия	0,2	Танатоформная карлико- вость	0,08
Множественный полипоз кишечника	0,8	Синдром Марфана	0,04
Аплазия диафизов	0,5	Ахондроплазия	0,02
Доминантная форма сле- поты	0,1	Синдром Элерса — Дан- лоса	0,01
Доминантный отоскле- роз (тип взрослых)	1,0	Остеопетроз	0,01
Гиперхолестеринемия моногенная	2,0	Ретинобластома	0,03
Несовершенный денти- ногенез	0,1	Расщепление губы и (или) неба со слизистыми ям- ками у губ	0,01
Врожденный сфероцитоз	0,2	Порфирии	0,02
Поликистоз почек (тип взрослых)	1,0	Несовершенный остеогенез	0,02

зом менять наши представления о частотах наследственной патологии. В приведенном списке примерно $\frac{1}{3}$ всей частоты приходится на доминантную гиперхолестеринемию. Это собственно не заболевание, а наследственный признак, предрасполагающий к ишемической болезни сердца. У большинства лиц с этим признаком первые приступы стенокардии развиваются до 30-летнего возраста, ишемическая болезнь сердца — к 50 годам и около половины больных погибает к 60 годам.

Серьезную проблему для медицины составляют также такие аутосомно-доминантные заболевания, как поликистоз почек взрослых и множественный полипоз кишечника, опасный исходом в злокачественное перерождение полипов, которое наблюдается практически в 100% случаев. Почти 10-кратные различия в частотах заболеваний объясняются тем, что болезни по-разному влияют на репродуктивную функцию и, следовательно, на возможность оставить потомство, часть которого будет носителем мутантного гена.

Сравнение результатов, полученных с помощью регистра, показывает, что частота доминантных состояний оказалась равной 0,8 на 1000 новорожденных, т. е. в 10 с лишним раз меньше. Это объясняется тем, что в регистр включаются сведения в основном о врожденных болезнях и наследственной патологии, проявляющейся в детском возрасте.

С оценкой частоты рецессивных болезней дело обстоит несколько сложнее, так как, по-видимому, для разных популяций и даже разных стран может быть разным спектр аутосомно-рецессивных болезней, могут значительно колебаться частоты отдельных форм. Это связано с тем, что распространенность аутосомно-рецессивных болезней оказывается тесно связанной с популяционной динамикой: с характером становления популяции (большее или меньшее число людей составляло исходную популяцию), историческими изменениями структуры популяции (претерпевала ли она значительные сокращения в численности, был ли в последующем ее ускоренный рост, насколько интенсивно она смешивалась с окружающими популяциями и т. д.).

Можно найти множество примеров, когда для отдельных популяций и целых этнических групп характерна

ТАБЛИЦА 7
Распространенность аутосомно-рецессивных заболеваний
в Европе (на 1000 живорожденных)

Болезнь	Час- тота	Болезнь	Час- тота
Муковисцидоз	0,5	Болезнь Тея — Сакса	0,04
Фенилкетонурия класси- ческая	0,1	Мукополисахаридоз тип I	0,02
Нейрогенные мышечные атрофии	0,1	Мукополисахаридоз тип II	0,01
Серповидноклеточная анемия	0,1	Метахроматическая лей- кодистрофия	0,02
Гиперплазия надпочеч- ников	0,1	Галактоземия	0,02
Глухота врожденная	0,2	Гомоцистинурия	0,01
Слепота, рецессивные формы	0,2	Цистинурия	0,06
Умственная отсталость неспецифическая	0,5	Цистиноз	0,01
		Синдром Смита — Лем- ли — Опитца	0,01

высокая частота отдельных аутосомно-рецессивных заболеваний. С учетом сказанного следует рассматривать оценку частот аутосомно-рецессивных заболеваний, полученных путем объединения данных ряда авторов (табл. 7).

Суммарная частота аутосомно-рецессивных заболеваний по формам, приведенным в списке С. Картера, составляет 2,0 на 1000 новорожденных. Автор полагает, что ее можно увеличить до 2,5 на 1000, так как известны случаи заболевания еще примерно 100 аутосомно-рецессивными формами.

Частота аутосомно-рецессивных болезней, полученная по материалам Канадского регистра, оказалась равной 1 на 1600 новорожденных. Различия в частотах аутосомно-рецессивных заболеваний, полученных разными методами, не столь значительны, как для аутосомно-доминантных форм. Причины различий не только могут крыться в методических особенностях подходов, но и иметь биологические основы.

Наиболее частыми аутосомно-рецессивными заболеваниями для Англии и, вероятно, большинства стран Европы являются муковисцидоз и неспецифическая, т. е. не входящая в состав синдромов или многих наследственных болезней обмена веществ, умственная отсталость.

Сцепленные с X-хромосомой рецессивные заболевания встречаются реже, чем аутосомно-доминантные или аутосомно-рецессивные. Это понятно, так как у человека имеется 22 пары аутосом и только одна пара половых хромосом. Можно даже сказать, что данные о числе заболеваний, сцепленных с X-хромосомой, прямо свидетельствуют о том, что многие аутосомные болезни еще неизвестны. Наиболее частые рецессивные, сцепленные с X-хромосомой, заболевания в Европе следующие (в пересчете на 1000 новорожденных мальчиков): мышечная дистрофия Дюшенна — 0,2, гемофилия А — 0,1, ихтиоз — 0,1, неспецифическая умственная отсталость — 0,1.

С частотой между 0,1 и 0,01, вероятно, встречается еще ряд заболеваний, в том числе гемофилия В, глухота, сцепленная с X-хромосомой, альбинизм, нистагм, гипогаммаглобулинемия типа Bruton, гипофосфатемический рахит, ангидротическая эктодермальная дисплазия, стеноз Сильвиева водопровода, несовершенный эмалегенез. По С. Картеру, частота всех основных X-сцеплен-

ных рецессивных заболеваний составляет 0,4 на 1000 новорожденных. Такая же оценка получена и в Канадском регистре наследственных болезней.

Медицинская генетика не ограничивается только констатацией частот наследственных болезней. Не менее важно понять причины их распространения, а для этого необходим комплексный подход. До последнего времени клиническая генетика и эпидемиология наследственных заболеваний развивались в значительной мере самостоятельно. Только в последние годы появились работы, в которых клинический и биохимический полиморфизм наследственной патологии связывался с популяционно-генетическими закономерностями. Они позволили объяснить связь генетической гетерогенности наследственных болезней с особенностями их распространения, неравномерную встречаемость многих наследственных болезней.

В результате широкого изучения наследственных болезней накапливается все больше сведений об их неодинаковой распространенности в разных популяциях. В первую очередь это касается рецессивных заболеваний и синдромов. Доминантные и сцепленные с X-хромосомой рецессивные заболевания, резко снижающие приспособленность их носителей, практически не имеют шансов широко распространиться в популяциях. Сказанное, конечно, не исключает возможности обнаружения различий в спектре доминантных и сцепленных с X-хромосомой мутаций в разных популяциях человека.

Наиболее широкие исследования распространения наследственных заболеваний касаются наследственных гемоглобинопатий. Это связано с относительной простотой методов, позволяющих выявлять гемоглобинопатии с высокими частотами заболеваний в некоторых регионах Земли, наконец, с теми преимуществами, которые дает исследование гемоглобинопатий в изучении ряда кардинальных вопросов молекулярной биологии и генетики.

Частота различных мутантных вариантов гемоглобина в разных этнических группах колеблется в широких пределах.

Гемоглобин S наиболее распространен в тропической Африке, в отдельных районах которой он встречается примерно у 40% жителей. Гемоглобин C более част в Западной Африке. Ареал распространения гемоглобина E — это страны Юго-Восточной Азии (Бирма, Кампучия, Лаос,

Таиланд). Гемоглобин δ с наибольшей частотой обнаруживается в Индии и Пакистане, но нередок и в Латинской Америке и на Ближнем Востоке.

Гемоглобинопатии включают не только аномальные гемоглобины, но и наследственные состояния, которые проявляются нарушениями скорости синтеза отдельных цепей глобина — талассемии. В зависимости от того, синтез какой цепи страдает в первую очередь, сейчас различают β -талассемию (анемию Кули), α -талассемию, $\beta\alpha$ -талассемию и наследственную персистенцию фетального гемоглобина.

Гетерозиготная β -талассемия оказалась распространенной в странах Средиземноморья, в европейских странах (Болгария, Румыния), в СССР (в республиках Закавказья и Средней Азии), в Юго-Восточной Азии. Гетерозиготная α -талассемия — частый признак в странах Юго-Восточной Азии и Китае.

Почти так же широко, как и наследственные гемоглобинопатии, в мире распространена еще одна наследственная вариация — дефект обмена эритроцитов, обусловленный недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ). По последним подсчетам, число носителей мутантного гена составляет в мире около 300 млн. человек.

Недостаточность Г-6-ФДГ проявляется заболеванием (чаще всего после приема некоторых распространенных лекарственных препаратов или бобов *Vicia fava* в пищу) в виде гемолитических кризов. Иногда она сама по себе может давать хроническую несфероцитарную анемию.

В целом ареал распространения недостаточности Г-6-ФДГ близок или даже совпадает с ареалом распространения гемоглобинопатий. Нередко у лиц одной национальности с достаточно высокой частотой встречаются оба признака. Особенности распространения наследственных гемоглобинопатий и недостаточности Г-6-ФДГ связываются большинством авторов с распространением малярии, прежде всего тропической, и с тем обстоятельством, что гетерозиготы по соответствующим мутантным генам обладают в условиях распространенной малярии большей выживаемостью по сравнению с носителями «нормальных» генов.

Одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний во многих популяциях человека является

муковисцидоз. Проявления муковисцидоза разнообразны: мекониальный илеус новорожденных, кишечная форма с диареей, стеатореей, легочная форма, для которой характерны хронические бронхопневмонии. При муковисцидозе могут наблюдаться цирроз печени, легочное сердце и многие другие осложнения, которые до недавнего времени делали заболевание в абсолютном большинстве случаев летальным уже в первые годы жизни ребенка.

Муковисцидоз встречается во многих этнических группах с высокой частотой (1 : 1000 ÷ 4000 новорожденных), хотя в других группах, в частности среди негров и восточных народов, его частота значительно меньше. Объяснить широкое распространение гена муковисцидоза при его летальности в гомозиготном состоянии можно, вероятно, как и для распространенных гемоглобинопатий, за счет преимущества гетерозигот.

Широкое распространение некоторых мутантных генов в популяциях человека важно для практической медицины не только с точки зрения необходимости выявления и лечения больных с патологией, обусловленной этими мутантными генами, но еще и потому, что исследование патогенеза соответствующих заболеваний открывает биологически наиболее эффективные пути защиты от действия вредных факторов среды на патологические гены.

Особый интерес представляют результаты изучения частот наследственных болезней обмена веществ, поддающихся лечению, таких, например, как фенилкетонурия, галактоземия и некоторые другие. Этот интерес определяется прежде всего чисто практической необходимостью планирования медицинской помощи больным с соответствующей патологией. Широкие диагностические программы в некоторых странах охватывают практически всех новорожденных. Такие исследования позволяют получить представление и об этнических особенностях распространения некоторых наследственных болезней.

В табл. 8 приведены данные о частотах фенилкетонурии (ФКУ) в разных странах.

Сравнение частот фенилкетонурии в разных странах показывает, что частота ФКУ выше в славянских, чем в германских и в романских народах. В скандинавских по-

ТАБЛИЦА 8

Частота фенилкетонурии в разных странах

Страна	Число обследо- ванных новорожденных	Частота фенилкетонурии
ПНР	894 891	1:7 782
ЧССР	132 392	1:6 618
ГДР	886 287	1:9 329
Австрия	666 383	1:12 340
Швейцария	699 089	1:16 644
Франция	1 892 734	1:13 715
ФРГ	359 875	1:10 935
Дания	285 535	1:11 898
Швеция	907 746	1:43 226
Финляндия	71 111	1:71 111
Англия	112 362	1:10 215
Ирландия:		
западная	325 935	1:5 343
восточная	206 011	1:7 924
США	1 408 425	1:13 630
Канада	277 769	1:39 681
Новая Зеландия	381 536	1:18 168
Австралия	353 458	1:9 818
Япония	210 851	1:210 851
Израиль:		
евреи ашкенази	180 000	1:180 000
другие евреи и арабы	320 000	1:8 649

пуляциях, особенно Финляндии, частота ФКУ крайне низкая. Кроме Финляндии, отмечается низкая частота ФКУ в Японии, единственной из стран Дальнего Востока, в которой проводились массовые исследования, и у евреев ашкенази в Израиле. В США частота ФКУ такая же, как в большинстве европейских стран. В то же время во французской части Канады частота ФКУ значительно выше, чем в США и Франции.

Существуют различия в частоте ФКУ и внутри других стран. Так, в Ирландии и Шотландии частота ее, вероятно, вдвое выше (1 : 4000), чем в Англии.

Кроме того, анализ происхождения случаев ФКУ в юго-восточной Англии показал, что предки многих семей больных являются выходцами из Ирландии и Шотландии.

Весьма выраженные различия в разных популяциях

ТАБЛИЦА 9

Частота галактоземии в разных странах

Страна	Число обследованных новорожденных	Частота галактоземии
ПНР	307 947	1:12 317
ЧССР	132 392	1:44 130
Австрия	664 966	1:39 116
Швейцария	520 456	1:65 057
Бельгия	106 511	1:106 511
ФРГ:		
северные области	119 024	1:29 756
западные области	300 355	1:42 893
Швеция	907 746	1:49 000
Ирландия	144 843	1:48 218
США	732 911	1:104 701
Канада	148 872	1:148 872
Новая Зеландия	292 626	1:32 514

обнаружены для галактоземии, обусловленной недостаточностью трансферазы (табл. 9).

Данные о частоте галактоземии не столь точны, как для фенилкетонурии, но достаточно уверенно можно говорить о том, что в странах Нового Света частота галактоземии, обусловленной недостаточностью трансферазы, почти в 2 раза меньше, чем в европейских странах.

Цистинурия — болезнь обмена веществ, обусловленная прежде всего нарушением реабсорбции некоторых аминокислот в почках. Частота ее в разных странах (1 : 5000—1 : 20 000) достаточно высока, но различия для разных этнических групп пока не очевидны.

Примерно такая же картина распространения в разных странах гистидинемии (от 1 : 15 000 до 1 : 50 000).

Редким заболеванием для большинства стран является лейциноз (болезнь, при которой моча имеет запах кленового сиропа).

По данным большинства центров лабораторной диагностики наследственных болезней как в европейских странах, так и в США, Канаде, Новой Зеландии и Австралии, частота лейциноза и гомоцистинурии оказалась значительно меньше (1 : 100 000). Только в Швейцарии на 663 287 новорожденных выявлено 8 случаев лейциноза (частота 1 : 82 910). Такими же редкими для большинст-

ва стран являются тирозиноз и аргининощавелевая ацидурия.

Неравномерность распространения в разных популяциях человека перечисленных выше наследственных болезней является, так сказать, побочным выходом из широких программ медико-генетических исследований, направленных на профилактику наследственных болезней. В ходе этих исследований выявляются не только больные, которые подлежат специальной терапии, но и семьи, для которых высок повторный риск появления больных детей с такой же патологией. Семьи берутся на специальный учет и за ними ведется наблюдение. Обнаружение высокой частоты того или иного заболевания ставит также вопрос о поисках или применении других мер профилактики наследственной патологии, таких, например, как выявление гетерозиготных носителей определенных мутаций, пренатальная диагностика заболеваний и т. д. (см. главу 4). Таким образом, широкие исследования особенностей распространения наследственных болезней имеют в первую очередь практическую направленность, а их цель заключается в снижении частоты этих заболеваний.

Выше уже указывалось на то, что представления об этнических различиях в частоте наследственных болезней складываются из отдельных работ по этой проблеме в отдельных странах. Особенную ценность такие исследования приобретают в том случае, когда они дополняются популяционно-генетическими данными. Такое комплексное изучение позволяет ответить предположительно на вопросы о причинах распространенности или, напротив, отсутствия тех или иных форм наследственной патологии.

Наиболее интересным из выполненных до настоящего времени можно, вероятно, считать медико- и популяционно-генетическое изучение населения Финляндии. Медико-генетические исследования в Финляндии оказались успешными по крайней мере по трем основным причинам: 1) уникальная популяционная структура; 2) высокий уровень медицины; 3) сохранность регистраций рождений, смертей, браков для последних 10 поколений.

Из редких наследственных болезней встречаются преимущественно в Финляндии не менее 20 форм. Причины накопления наследственных болезней, прежде

всего аутосомно-рецессивных форм, в Финляндии кроются в популяционно-исторических особенностях этногенеза этой страны. Популяция Финляндии относительно молода, поэтому в качестве реальных факторов, ответственных за накопление редких рецессивных генов, и за различия в частотах этих генов между популяциями внутри страны могли выступать такие факторы популяционной динамики, как эффект выборки. Популяции, возникающие за счет относительно небольшого числа основателей-поселенцев, будут различаться между собой по наборам генов в силу различий в генотипах этих поселенцев и дрейфа генов, который выражается в случайном изменении частот генов при переходе к каждому новому поколению. Различия между популяциями Финляндии в характере распространенных в них наследственных болезней определялись замкнутостью, изолированностью существования отдельных популяций, которые в основном занимались сельским хозяйством на пригодных для этого землях, мозаично разбросанных по всей стране.

Как и следует предполагать, исходя из популяционной структуры населения Финляндии, в этой стране наряду с накоплением одних наследственных заболеваний почти полностью отсутствуют другие болезни, распространенные в соседних странах. К таким формам, которые крайне редки в Финляндии, можно отнести галактозэмию, гликогеноз, цистиноз, лейциноз, гистидинэмию, муковисцидоз, гомоцистинурию, фенилкетонурию и болезни Тея — Сакса, Гоше, Хартнупа, Фабри.

Установленные факторы популяционной динамики финнов хорошо объясняют на качественном, описательном уровне выявленные в Финляндии разнообразие наследственной патологии и ее локально высокие частоты. Однако окончательные выводы о правильности высказанных предположений об основных механизмах распространения наследственных болезней в Финляндии можно будет сделать, когда будут подробно изучены в отношении наследственной патологии и другие народы финно-угорской группы, и прежде всего эстонцы.

Кроме финнов, подробно обследовались на распространение наследственных болезней евреи. У них также выявлено накопление ряда заболеваний, редких или практически не встречающихся в других этнических группах.

В наибольшей по размерам группе евреев — ашкенази (она составляет около 80% всех евреев) найдено редкое накопление четырех аутосомно-рецессивных болезней (их частота колеблется от 1 : 10 000 до 3 : 10 000): эссенциальной пентозурии, болезни Гоше (форма взрослых), болезни Тея—Сакса и семейной дисавтономии. Эти заболевания в других еврейских и нееврейских этнических группах встречаются значительно реже. Необходимо, кроме того, подчеркнуть, что частота этих и других так называемых болезней ашкенази варьирует в зависимости от географической подразделенности группы ашкенази. Так, болезнь Тея—Сакса наиболее часта среди евреев более южных районов восточной Европы. С меньшей частотой, но все же значительно чаще, чем среди других этнических групп, у ашкенази находят болезнь Ниманна — Пика (сфингомиелиновый липидоз), недостаточность фактора XI свертывания крови, спонгиозную дегенерацию центральной нервной системы, синдром Блума (карликовость с фотодерматозом) и торсионную дистонию.

У ашкенази, так же как и у финнов, наряду с распространением одних наследственных болезней другие отсутствуют или крайне редки. К таким в первую очередь следует отнести фенилкетонурию. Не только у евреев и финнов, но и в других этнических группах обнаружены локальные повышения частот мутантных генов, особенно вызывающих аутосомно-рецессивные заболевания. Например, встречаемость летального наследственного буллезного эпидермолиза (аутосомно-рецессивная леталь) составила в Северной Швеции $17 \cdot 10^{-5}$, что выше, чем в Южной Швеции и Норвегии. Генеалогические исследования показали, что большинство больных имеет общих предков 12—15 поколений назад, происходивших из одного округа на Севере Швеции.

Выше уже указывалось на относительную распространенность тирозинемии у канадцев французского происхождения. Изучение географического распределения больных по провинции Квебек выявило район с чрезвычайно высокой концентрацией больных (14,6 на 1000 новорожденных; средняя частота во всей провинции 0,8 на 10 000 новорожденных). Популяционный анализ причины накопления тирозинемии показал, что оно может быть связано с эффектом родоначальника.

Среди эскимосов значительно чаще, чем у других народов, встречается аденогенитальный синдром (с частотой 1 : 400), но особенно высока встречаемость этого синдрома среди одного из родов аляскинских эскимосов (1 : 150).

Значение факторов изоляции и, возможно, дрейфа генов было продемонстрировано для формирования локально высоких частот различной наследственной патологии в разных странах: церебромакулярной дегенерации в Квебеке и Ньюфаундленде; детского цистиноза во Франции; алкаптонурии в ЧССР; ювенильной метакроматической лейкодистрофии в Северной Швеции. Наиболее известным примером эффекта родоначальника является распространение одного из типов порфирии среди белых иммигрантов в Южной Африке.

Изучение особенностей распространения наследственных болезней в связи с популяционной структурой населения важно для того, чтобы выяснить, какие заболевания часты в определенной этнической группе и какими популяционно-генетическими механизмами вызвано накопление мутантных генов. Такие исследования дают также возможность прогнозировать поведение мутантных генов в последующих поколениях. Так, например, в Финляндии предполагается, что частоты большинства наследственных заболеваний по крайней мере в следующем поколении останутся на прежнем уровне, так как продолжают оставаться в силе основные факторы популяционной динамики, способствующие поддержанию изоляции популяций.

В качестве особого подхода в изучении связи между популяционной структурой населения и распространением наследственной патологии следует назвать медико-генетическое изучение изолятов. Исследование изолятов оказалось плодотворным для выявления «новых» форм наследственных болезней, а также для детального анализа и дополнения клинической картины поражения при уже, казалось бы, известных заболеваниях.

Наиболее значительным было исследование амишей (религиозный изолят), проводимое В. Маккьюстиком (США) и его сотрудниками с 1960 г. до настоящего времени. Секта амишей возникла в 1963 г. в Берне (Швейцария). Первые поселенцы амишей прибыли в США в 1720 г., и иммиграция продолжалась до 1850 г. В настоя-

щее время в США насчитывается около 70 000 амишей. Более 80% их проживает в штатах Пенсильвания, Огайо и Луизиана. Со времени иммиграции в течение 150—200 лет существенного притока в сформировавшиеся колонии не происходило, в то же время только за последние 70 лет их численность возросла примерно в 8 раз.

Популяционная структура амишей представляет собой не единый большой изолят, а ряд отдельных субизолятов. Обмен генами между субизолятами в значительной мере ограничен, что подтверждено историей иммиграции, распределением фамилий и групп крови в разных колониях и редких рецессивных генов. Так, синдром Эллиса — Ван-Кревельда (непропорциональная карликовость, полидактилия рук и ног, дефект межпредсердной перегородки) был обнаружен с большой частотой среди амишей графства Ланкастер (Пенсильвания), но не найден в других колониях амишей. В графстве Мифлин (Пенсильвания) найдена высокая частота анемии, связанной с недостаточностью пируваткиназы, но это заболевание не встретилось среди амишей штатов Огайо, или Индиана. Сходным образом среди амишей графства Хелм (Огайо) часта гемофилия В, а графств Адамс и Аллен — мышечная дистрофия поясов конечностей.

Полнота генеалогических сведений оказалась крайне важной для попытки объяснить распространенность некоторых наследственных заболеваний в отдельных колониях амишей. При полном учете у амишей графства Ланкастер было найдено 40 семей, в которых был хотя бы один больной с синдромом Эллиса — Ван-Кревельда. Используя записи родословных, удалось проследить общее происхождение 80 родителей с синдромом от одной родительской пары, иммигрировавшей в 40-х годах XVIII века. Сходным образом установлена пара родоначальников, каждый из которых или оба могли быть гетерозиготами по гену недостаточности пируваткиназы, вызывающей в гомозиготном состоянии тяжелую гемолитическую анемию.

Медико-генетическое исследование амишей оказалось крайне плодотворным для обнаружения многих «новых» рецессивных заболеваний. Их «сосредоточение» в одной группе людей обусловлено высокой частотой близкородственных браков из поколения в поколение и достаточно большим средним размером семьи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогресс в понимании наследственных болезней основывается на фундаментальных генетических исследованиях. Выше была показана динамика открытия новых форм и дана расшифровка патогенеза наследственных болезней по мере развития генетики человека. У читателя может сложиться впечатление о беспрерывном росте наследственных болезней, как правило, тяжелых по проявлению и фатальных по исходу. Однако это не так. Описанные и многие еще не описанные болезни существовали тысячелетия, сопровождая человечество на его пути социального прогресса. Тот факт, что теперь можно выделять «новые» нозологические формы наследственной патологии, свидетельствует о колоссальном прогрессе медицины, сумевшей справиться с широко распространенными заболеваниями, уносившими жертвы бесконечно большие, чем все наследственные заболевания, вместе взятые, и скрывавшие наследственные болезни. Достаточно убедительный пример этому — тропическая малярия. В Африке и Юго-Восточной Азии ежегодно от этого заболевания погибали десятки миллионов людей, в то же время даже при 3—5% частоте генов β -талассемии и гемоглобина S от гемолитических анемий, обусловленных гомозиготностью по этим генам, погибает 1 ребенок из 10 000.

Выделение «новых» наследственных болезней стало возможным также благодаря достижениям общей медицинской генетики и смежных с ними дисциплин. За последние 10 лет рост числа впервые выделенных наследственных болезней шел очень быстрыми темпами и столь же быстро изучалась биохимическая природа этих заболеваний. Благодаря успехам биохимической генетики стали понятны механизмы развития наследственных болезней, и во многих случаях это дало в руки исследователей ключ к поискам патогенетической терапии, методов пренатальной диагностики, выявления гетерозиготных носителей многих мутантных генов.

Нет никаких сомнений в том, что выявление новых наследственных болезней будет продолжаться столь же быстрыми темпами и впредь; параллельно, а может быть, даже более быстрыми темпами, будет происходить

расшифровка наследственных дефектов на биохимическом и молекулярно-биологическом уровне.

У человека описано много наследственных пороков развития, что может быть использовано для анализа проблемы генетической регуляции процессов развития. Кроме того, разработаны экспериментальные подходы и имеется большое число наследственных дефектов развития у лабораторных животных, что позволяет подойти к патогенезу наследственных болезней с разных сторон. Вероятно, в ближайшее время расширится изучение разнообразия и особенностей распространенности наследственных болезней, что внесет существенный вклад в решение спорных вопросов медицинской и популяционной генетики.

2

ГЕНЫ И СРЕДА.

*БОЛЕЗНИ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ
ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЕМ*



ВВЕДЕНИЕ

Все живые организмы характеризуются приспособленностью к самым различным факторам внешней среды. Среди них есть такие, которые действуют на организмы на протяжении многих геологических эпох (сила тяготения, смена дня и ночи и т. д.), и такие, которые действуют только короткое время и строго локально (недостаток пищи, охлаждение и т. п.). Для того чтобы быть приспособленным, организм должен обладать наряду со стабильными признаками, не меняющимися в течение жизни, варьирующими признаками в зависимости от факторов внешней среды. В особенности это касается человека, который в ходе своего исторического развития преобразует окружающую среду. У высших организмов, в частности у человека, высокий уровень адаптации к окружающей среде достигается тем, что гены определяют не только конечный признак, но и пределы вариации признаков в зависимости от определенных факторов внешней среды. Этим достигается меньшая зависимость организма от окружающей среды, но повышается сложность строения генетического аппарата и сложность контроля развития признаков.

Любой признак живого организма является результатом взаимодействия наследственности и среды. Это фундаментальное положение генетики позволяет правильно оценивать разное проявление одного и того же гена в зависимости от внутренней или внешней среды. Вместе с тем, как было показано в предыдущей главе, вариации в проявлении гена не могут быть беспредельными. Они ограничиваются возможностями материального субстрата наследственных структур, которые находятся в определенных границах. Это их свойство называется наследственно обусловленной нормой реакции организ-

ма. Она определяет гомеостаз организма в меняющихся условиях среды.

В экспериментальной и медицинской генетике уже давно были известны факты не проявления действия гена или разной степени выраженности наследственного признака у разных индивидов или в разных условиях. Детальный анализ подобных фактов позволил сформулировать понятия «пенетрантность» и «экспрессивность» и с их помощью количественно оценивать зависимость проявления признаков от внутренней (генотипической) или внешней среды.

Под пенетрантностью понимают частоту проявления гена или генной комбинации в признаках носителя. Она зависит от генотипа организма и среды, в которой он развивался. Пенетрантность считается неполной, если у лиц, несущих какой-либо доминантный ген или являющихся гомозиготными по рецессивному гену, не проявляется признак, определяемый этим геном.

Экспрессивность — это степень фенотипического (клинического) проявления гена от слабой до сильно выраженной. Она может выражаться в количественных или качественных различиях.

Факторы внешней среды редко действуют на организм изолированно, чаще они представлены в виде комплексов. Соответственно этому организм должен отвечать на их действие скоординированными адаптивными реакциями. В основе таких скоординированных комплексных реакций лежат два главных генетических механизма — плейотропный эффект генов и наличие так называемых коадаптированных систем генов. Возникновение последних в ходе эволюции обусловлено тем, что многие признаки являются на самом деле многокомпонентными комплексами, состоящими из более элементарных признаков. Гены, отвечающие за развитие многокомпонентного признака, эволюционировали вместе, так как в противном случае он не возник бы (Д. К. Беляев, СССР; Дж. Шайр, Великобритания).

Поскольку наследственная обусловленность признаков не является абсолютной, можно вмешиваться в процесс развития признака и изменять действие генов. Как показали материалы Конгресса, понимание высокой пластичности генотипа дает большие возможности для разработки принципов лечения наследственных болез-

ней. Дело в том, что чем сложнее организм, тем больше генетических ступеней в формировании признака, а следовательно, больше возможностей на том или ином этапе вмешаться в этот процесс.

Среда оказывает влияние не только на развитие конкретного индивидуума или всех людей одного поколения. Взаимодействие генов и среды формировало в процессе эволюции из поколения в поколение наследственные характеристики целых групп населения. Все это при наличии постоянного мутационного процесса приводило к сохранению и увеличению огромного наследственного разнообразия человечества.

Результатом длительного и сложного процесса эволюции человека явился необозримый наследственный полиморфизм человеческих популяций. Это явление изучается во многих странах, что было продемонстрировано на многих заседаниях Конгресса. О размерах наследственного полиморфизма в человеческих популяциях можно узнать в следующем разделе настоящей главы, а о его значении в патологии — в заключительной части при изложении вопроса о болезнях с наследственным предрасположением.

НАСЛЕДСТВЕННОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ПОПУЛЯЦИЙ ЧЕЛОВЕКА

С самого начала становления генетики человека одной из ключевых ее проблем была причина индивидуальных и групповых различий между людьми. Несходство между людьми, даже близкими родственниками, очевидно каждому. Они различаются по росту, массе тела, цвету волос и кожи, по склонности к тем или другим заболеваниям. Список этот можно продолжить на антигенном и молекулярном уровнях: группы крови, типы гемоглобинов, изоферментные различия и т. д. По современным представлениям, в основе биологических различий между людьми лежат либо качественные особенности белковых молекул, либо различия в скоростях их синтеза, либо и то, и другое вместе.

Группы белковых молекул, выполняющих одинаковую основную биологическую функцию, можно назвать белком одного определенного вида. Молекулы, принадлежащие к такому виду, могут быть продуктом разных

генов или разных аллелей одного гена (локуса). Кроме того, они могут быть вторично измененными продуктами одного аллеля. Все это и есть причины молекулярной гетерогенности белков, размах которой может быть очень большим. Последняя из упомянутых причин молекулярного разнообразия служит иногда источником ошибок в идентификации генетических систем контроля синтеза различных типов белков (Л. Клайджиева и И. Кременски, Болгария; Д. Огита, К. Ямамура, Япония).

Эволюционно допустимый размах молекулярной гетерогенности каждого вида белка определяется величиной той части его молекулы, которая сама непосредственно не участвует в катализируемой реакции (для ферментных белков), и вследствие этого не препятствует нормальной жизнедеятельности. Поэтому подобные изменения так или иначе накапливаются в популяции. Так, Н. А. Колчанов и В. Б. Бохонов (СССР) методом математического моделирования показали относительно высокую устойчивость вторичных структур белковой молекулы к аминокислотным заменам.

Если мутационный вариант некоего белка встречается в популяции с заметной частотой (не менее 1% членов популяции обладают таким вариантом), то принято говорить о полиморфизме этого белка в данной популяции. Более распространенные молекулярные формы белков называют «общими», менее распространенные — «адиоморфными», редкими или мутантными. Последний термин чаще употребляется по отношению к белкам с нарушенной метаболической функцией, приводящей к болезни или гибели организма. Например, на Конгрессе были приведены данные об идентификации нового атипичного варианта холинэстеразы сыворотки крови. Этот вариант представляет особый интерес в связи с длительной остановкой дыхания после применения мышечных релаксантов (суксаметоний и др.). За последние 3 года описано 11 новых редких молекулярных вариантов фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (К. Д. Краснопольская, Т. Л. Шатская, СССР). Эти варианты вызывают либо гемолитический криз после приема некоторых распространенных лекарств, либо хроническую несфероцитарную гемолитическую анемию у носителей.

Соответственно белковым молекулам различают общие и редкие аллели структурных генов. Биохимический

полиморфизм человека в конечном счете представляет собой молекулярный полиморфизм, рассматриваемый на уровне популяции.

Различные молекулярные формы белков с ферментными функциями принято обозначать как изозимы, изоэнзимы, изоферменты.

В каждом из четырех классов ферментов — оксидоредуктазы, трансферазы, гидролазы, лидазы, для которых исследовано по крайней мере 10 локусов, обнаружено явление полиморфизма. Для характеристики биохимического полиморфизма популяций полезной величиной является гетерозиготность на исследуемый локус, которая определяет пропорцию гетерозигот (т. е. носителей двух разных аллелей по данному локусу) в популяции. Средняя гетерозиготность для всех проанализированных локусов в популяциях Сев. Европы составляет 0,066. Таким образом, средний индивид должен быть гетерозиготен не менее чем по 6% своих локусов.

На основании исследования биохимического полиморфизма 70 ферментов, кодируемых 104 генными локусами, было выявлено два слагаемых этого явления: множественные локусы и множественные аллели. Оказалось, что не менее $\frac{1}{3}$ изученных ферментов кодируется более чем одним (двумя, тремя, иногда — четырьмя) локусами, возникшими, вероятно, вследствие механизма генной дубликации. Белковые продукты, кодируемые разными локусами, но выполняющие одну биохимическую функцию, отличаются друг от друга по своим свойствам, т. к. молекулярная эволюция одноименных локусов после дубликации осуществлялась независимо. 24 из 104 проанализированных локусов оказались полиморфными. Экстраполируя эти данные на геном в целом, можно считать, что примерно $\frac{1}{2}$ локусов человека представлена общими аллелями. Исходя из независимого характера наследования аллелей по каждому локусу, подсчитано, с какой частотой в европеоидной популяции могут встретиться два индивида с одинаковой комбинацией общих аллелей по 12 локусам, кодирующим 9 ферментов. Эта частота оказалась равной 1:600. Очевидно, что эта частота резко снизится при увеличении количества анализируемых локусов. Что касается редких аллелей, то их вклад в биохимический полиморфизм человеческих популяций количественно

оценить труднее. По-видимому, редкие аллели могут быть найдены по любому локусу, если анализируется достаточно большая выборка из популяций. Для многих локусов найдено несколько редких аллелей: в среднем 2,6 аллеля для 43 проанализированных на больших выборках локусов. При этом средняя гетерозиготность (по редким аллелям) на локус на 1000 индивидов составила 1,76. Таким образом, для любого единичного локуса один — два индивида на 1000 тестируемых будут гетерозиготными носителями редкого аллеля. Если исследовать очень большое число структурных генов, то практически каждый индивид будет иметь значительное число редких аллелей. На основании результатов этих исследований базируется вывод о том, что каждый индивид (кроме монозиготных близнецов) имеет уникальную генную и биохимическую конституцию. По-видимому, молекулярная гетерогенность популяций много больше той, которая известна. Ежегодно открываются новые полиморфные системы и новые редкие варианты уже известных генетических систем (лактатдегидрогеназа плаценты, α -антитрипсин и др.). Сведения о них можно получить из регулярно переиздаваемого каталога В. Маккьюсика «Наследственные признаки человека» (см. «Список рекомендуемой литературы»);

Основным методом выявления различных молекулярных вариантов белков служит электрофорез в крахмальном или полиакриламидном геле. Реже для этого применяют другие носители (агароза, силикагель, ацетатцеллюлоза). Суть метода сводится к выявлению различий в подвижности белковых молекул в электрическом поле.

Электрофоретическая подвижность молекул зависит от величины их электрического заряда. Далеко не все замещения аминокислот в молекуле белка могут привести к изменению ее заряда. Расчеты показывают, что такие изменения могут иметь место в 30% всех возможных замещений аминокислот.

Если сопоставить этот расчет с оценкой средней гетерозиготности по полиморфным локусам, то у среднего индивида следует ожидать примерно 20% гетерозиготных локусов.

Для выявления молекулярных вариантов в последние годы изучают другие параметры: относительную молекулярную массу, константу Михаэлиса, скорость ути-

лизации некоторых аналогов субстратов, температурную чувствительность фермента и зависимость реакции от рН среды. Широко применяются иммунохимические радиоизотопные методы. Например, показано, что применение изоэлектрического фокусирования (один из усложненных видов электрофореза) позволило обнаружить четыре молекулярных варианта фосфоглюкомутазы, тогда как ранее было известно только два. Оказалось, что каждый из двух ранее известных ее типов в свою очередь состоит из двух вариантов. Комплексное применение всех указанных методов значительно расширяет возможности выявления и дифференциации молекулярных вариантов (П. Кюнл, В. Шпильман, ФРГ).

К настоящему времени известно около 100 полиморфных локусов, выявляемых с помощью биохимических или иммунологических методик. Их перечисление заняло бы слишком много места. Некоторые необходимые для дальнейшего изложения генетические системы приведены в табл. 10.

В табл. 10 приведены средние значения генных частот для отдельных стран или народов. Вместе с тем известно, что локус, полиморфный в одном регионе, может быть представлен лишь одним аллелем в других регионах Земного шара. Примером этому служит локус лактатдегидрогеназы В, обычно не полиморфный, но в некоторых популяциях Индии вариант «Калькутта» встречается с частотой до 4%.

Для того чтобы иметь общее представление о распределении аллелей той или иной системы по странам света, составляется карта распределения генных частот. Например, отмечается закономерное убывание частоты аллеля В с Востока на Запад. Такой характер распределения генных частот носит название клинальной изменчивости.

У клинальной изменчивости существуют по крайней мере две причины. Во-первых, она может быть отражением смещения двух соседних народов или рас, исходно различающихся по частотам генов. Если один народ из центра своего обитания в течение длительного времени постепенно проникает в места расселения соседей и смешивается с ними, то чем дальше продвинется такое расселение от центра обитания, тем меньше будет частота характерного для мигрирующего народа аллеля в новом

народе, произошедшем от двух предшественников. Этот процесс интересен больше для историков, чем для врачей, хотя и для медиков он представляет немалый интерес. Дело в том, что исходные предковые популяции могут различаться не только по частоте генов, не связанных непосредственно с состоянием здоровья, но и по частотам или по типам наследственных болезней. Тогда изучение такой клинальной изменчивости может помочь организациям, планирующим профилированную медицинскую помощь населению.

Во-вторых, клины могут возникать в результате действия естественного отбора, интенсивность которого может меняться в зависимости от изменений ландшафтно-экологических условий или быть связанной с зоной распространения некоторых тяжелых эпидемий. В последнем случае фактором естественного отбора является частота или тяжесть инфекционного заболевания. Так, М. Маврудиева и соавт. (Болгария) представили на Конгрессе данные о зависимости распространения гена недостаточности Г-6-ФДГ от высоты местности над уровнем моря, что подтверждает гипотезу о селективной роли малярии в закреплении наследственного дефекта этого фермента в популяции.

Выше были показаны методические основы регистрации наследственных различий между популяциями. Происхождение или причины различий в частотах наследственных вариаций (аллелей) в разных группах населения связано как с поведением возникшей мутации (вредное или приспособительное значение), так и с генетической структурой популяции. Дело в том, что люди живут группами различного размера, внутри которых супруги находят друг друга. Каждая такая группа замкнута в брачном отношении, хотя и не абсолютно. Абсолютная брачная изолированность групп у человека встречается редко. На практике это означает большую вероятность для жениха и невесты найти друг друга внутри группы, чем вне ее. Так как это справедливо не только для нынешнего, но и для ряда предшествующих поколений, то большинство лиц такой группы связаны той или иной степенью кровного родства.

Бесконечно большие популяции, в которых родительские гаметы, формирующие зиготы следующего поколения, встречаются статистически случайно, называются

ТАБЛИ
Частота аллелей в некоторых

Название белка, образующего систему	Популяция, страна	Число обследованных	
Лактатдегидрогеназа	Парсы (Индия)	418	
Арилгидрокарбон- вая гидроксилаза	Европеиды (США)	161	
Кислая фосфатаза	Негры (Сенегал)	742	Pa
	Немцы (ФРГ)	210	0,2594
	Лопари (Швеция)	—	0,3595
			0,507
Супероксиддисмута- за-1	Шведы	1710	
β-Липопротеид	Негры (Нигерия)	426	
Церулоплазмин	Индейцы чьяпо (Бра- зилия)	184	
	Парсы (Индия)	368	
Ингибитор протеазы (α ₁ -антитрипсин)	Галисийцы (Испания)	129	
	Индонезийцы (Сумат- ра)	167	
Группоспецифиче- ский белок крови (Gc-протеин)	Андалузцы (Испания)	191	
	Ассами (Ассам)	75	
	Негры (Нигерия)	428	
Гаптоглобины	Норвежцы	1000	
	Негры (Дакар)	398	
	Индийцы (Шри Ланка)	291	
Эстераза D	Европейцы	705	
	Индийцы (Индия)	176	
Казеин молока локус α	Итальянки (Италия)	49	
Казеин молока локус β	То же	49	
Щелочная фосфатаза плаценты	Европейцы	1428	PI ₁ ^S
	Негры	322	0,623
			0,869

ТАБ 10
полиморфных системах белков человека

Частота аллелей					
LDH ^N 0,982 ANH ^a 0,717				LDH ^{Calcutta-1} 0,018 ANH ^b 0,283	
	Pb 0,7380 0,6048 0,462		Pc 0,0000 0,0357 0,031		Редкие 0,0026 — —
SOD-1 0,9754 Ag ^x 0,1079 Cp ^A 0,04				SOD-2 0,0246 Ag ^y 0,8921 Cp ^c (NH) —	
		Cp ^B 0,96			
0,0193 Pi ^M 0,8488 0,9729		0,9793 Pi ^S 0,1473 0,0271		0,0014 Pi ² 0,0039 0,0000	
Gc ¹ 0,6204 0,7600 0,9626 Hp ¹ 0,363 0,690 0,09				Gc ² 0,3796 0,2400 0,0374 Hp ² 0,637 0,310 0,91	
EsD ¹ 0,902 0,773 α-A 0,908				EsD ² 0,098 0,227 α-B 0,092	
β-A 0,678				β-D 0,322	
	PI ₁ ^t 0,277 0,069		PI ₁ ⁱ 0,083 0,050		Редкие 0,017 0,012

Название белка, образующего систему	Популяция, страна	Число обследованных	Частота аллелей					
			PGM ₁ ¹	PGM ₂ ²	PGM ₃ ³	GOT _m ¹	GOT _m ²	GOT _m ³
Фосфоглюкомутаза-3 (плаценты)	Австралийцы белые	205	0,78	0,22	0,0			
	Папуасы Новой Гвинеи	191	0,51	0,48	0,01			
Глутамат-оксалацетат трансминаза митохондриальная (плаценты)	Негры (Нигерия)	525	0,925			0,09		0,066
	Немцы (ФРГ)	204	0,9927			0,0073		0,0
Богатый пролином белок слюны околоушной железы	Белые	120		Pb ¹			Pb ²	
	Китайцы (США)	40		0,73			0,27	
				0,84			0,16	
Системы эритроцитарных антигенов А, В, 0	Русские	—	А		В			0
	Буряты	—	0,249		0,189			0,562
	Индейцы (Аргентина)	—	0,165		0,277			0,558
	Англичане	—	0,008		0			0,992
Резус-антиген	Немцы		0,251		0,050			0,699
	Китайцы (КНР, южные области)		cdE	c De	c DE	Cde	CDe	CDE
	Негры банту		0,10	0,026	0,137	0,006	0,439	0,004
			0	0,041	0,195	0	0,759	0,005
Система антигенов «Льюис» (эритроциты)	Англичане	1000	0	0,596	0,085	0,058	0,047	0,021
	Негры (Западная Африка)	125	Le ^a				Le ^b	
			0,82				0,18	
			0,32				0,68	
Система антигенов «Лютеран» (эритроциты)	Датчане	220	Lu ^a				Lu ^b	
	Лопари (Швеция)	193	0,0465				0,9535	
			0				1,000	

панмиксными. Однако бесконечно большие популяции — всего лишь математическая абстракция, поэтому противопоставление панмиксии и изолированности условно.

Степень изолированности (ее мерой служит так называемый средний коэффициент родства) и колебания численности популяции могут существенно влиять на распространение генных частот в ней, т. е. на наследственное разнообразие.

Основной причиной, привлекающей внимание генети-

ков к изучению малых популяций, является интенсивно протекающий в них процесс дрейфа генов. Под дрейфом генов понимают случайные, ненаправленные изменения генных частот от поколения к поколению в результате статистической ошибки конечной выборки гамет, положивших начало некоторому поколению из бесконечной генеральной совокупности возможных гамет родительского поколения. Отсюда ясно, что чем меньше размер популяции, тем интенсивнее протекает в них процесс дрейфа. Этот процесс приводит к снижению ген-

ной частоты или даже к полной утрате из популяции одних аллелей некоторого локуса и увеличению частоты других. Следует подчеркнуть, что дрейф случаен по отношению к характеристике «дрейфующих» аллелей. Поэтому иногда может возрастать частота вредных аллелей. Это особенно характерно для рецессивных аллелей, которые проявляют свой эффект только в гомозиготном состоянии. Большая частота кровнородственных браков, характерных для изолятов, увеличивает вероятность встречи двух таких аллелей в одной зиготе. Иными словами, в изолятах может быть повышена частота наследственных болезней. Этим и объясняется пристальный интерес врачей и генетиков к изолированным популяциям.

Причины полиморфизма у человека, хотя они широко обсуждаются и интенсивно исследуются на протяжении последних 20 лет, все же еще далеко не ясны. На Конгрессе приведено много примеров полиморфизма в разных популяциях без указания селективных преимуществ того или другого аллеля (А. Ибраимов и М. Миррахимов, СССР; А. Ланжени с соавт., Франция).

Во многих сообщениях приводились данные о распределении генных частот по нескольким полиморфным системам в крупных популяциях. Продолжаются работы по открытию и описанию новых полиморфных систем и аллелей у человека. В последние годы к наследственным полиморфизмам стали относить и признаки с наличием альтернативных фенотипов, генетический контроль которых еще не установлен. К ним относятся, например, тип мочки уха, рисунок кожных складок ладонных поверхностей, особенности прикуса и т. д. В материалах Конгресса имеется ряд сообщений о распределении в популяциях человека и этих признаков.

Классификация полиморфных генетических систем по их предполагаемой природе включает в себя три группы полиморфизмов: транзиторный, нейтральный, балансируемый.

Транзиторный полиморфизм объясняется сменой генетического состава популяции по рассматриваемому локусу. Один аллель (назовем его «исходным») в изменившихся условиях среды становится менее выгодным, а другой (назовем его «новым», хотя он мог с малой частотой существовать так же долго, как «исходный») ста-

новится более выгодным и заменяет «исходный». Такой полиморфизм не может быть стабильным потому, что благодаря естественному отбору рано или поздно «исходный» аллель будет вытеснен «новым», и популяция будет мономорфной по «новому» аллелю. Скорость процесса такой замены зависит от сравнительной селективной ценности «исходного» и «нового» аллелей, но никогда не бывает настолько большой, чтобы ее можно было заметить прямыми наблюдениями на протяжении жизни одного поколения.

В случае нейтральной природы полиморфизма он обязан своим существованием стохастическим процессам, которые могут разыгрываться в популяциях ограниченного размера (дрейф генов, эффект родоначальника). Такой полиморфизм также должен будет рано или поздно исчезнуть в рассматриваемой популяции, так как процесс случайных изменений генных частот «нового» и «исходного» аллелей будет идти до тех пор, пока один из них не заполнит всей популяции (фиксируется), а другой утратится, что и рассматривается как конечный результат дрейфа генов. Скорость фиксации в этом случае зависит от размера популяции, а вероятность фиксации «нового» или «исходного» аллеля зависит только от их начальных концентраций и не зависит от их селективной ценности, так как последняя принимается равной и для одного, и для другого аллеля. В силу этого в одних популяциях случайно фиксируется один аллель, а в других — другой; вид же, состоящий из многих популяций, по-прежнему останется полиморфным, что выгодно скажется на сохранении его эволюционной пластичности. Если же условия среды изменятся в пользу «нового» аллеля, то обладающая им популяция постепенно заполнит весь ареал обитания вида и нейтральный полиморфизм сначала превратится в транзиторный, а затем исчезнет всякий полиморфизм.

Не разбирая дискуссии по вопросу нейтрального полиморфизма, отметим, что на Конгрессе были представлены данные по возникновению различий в адаптивно-индифферентных признаках, как, например, приросшая или свободная мочка уха. Изменения генных частот по этим признакам осуществляются по механизму дрейфа генов, чем и объясняется нейтральный тип их эволюции. Известны случаи, когда интенсивность генного дрейфа,

вызванная малым размером и сильной замкнутостью популяции или эффектом родоначальника, так велика, что частота вредного аллеля, особенно с рецессивным проявлением, может возрастать против давления естественного отбора. Разумеется, процесс этот строго локальный, но он приводит к разнообразию и обилию наследственных болезней в некоторых изолятах.

Как уже упоминалось ранее, помимо полиморфизмов, нестабильных по природе, существует один тип стабильного полиморфизма — балансируемый полиморфизм, имеющий особое важное отношение к патологии. Балансированным его называют потому, что своим происхождением он обязан сложному балансу между отбором против обеих гомозигот в пользу гетерозиготы. Такой полиморфизм возникает во всех тех случаях, когда гетерозиготный фенотип имеет селективные преимущества против обоих гомозиготных фенотипов (нормального и патологического). Сила действия отбора против этих последних почти никогда не бывает равной: обычно рецессивный генотип подвергается более сильной элиминации, чем доминантный. Различия в скорости элиминации двух этих генотипов поддерживают постоянное, стабильное равновесное существование в популяции обеих аллелей с собственной для каждого частотой. Этим и объясняется стабильность такого полиморфизма.

Наиболее полно изучены системы балансируемого полиморфизма, связанные с отбором по малярии. В ряде малярийных районов Земного шара найдена повышенная частота аномальных генов гемоглобинов (особенно S), талассемии (особенно β -формы), недостаточности эритроцитарного фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Гомозиготные носители аномальных аллелей либо тяжело больны, либо умирают в раннем детстве, но гетерозиготы оказываются существенно более устойчивыми к малярии, чем нормальные гомозиготы. Этим и объясняется наличие в бывших малярийных зонах, в том числе в республиках Средней Азии и Закавказья, большого числа носителей аномальных гемоглобинов, талассемий и недостаточности Г-6-ФДГ. Стабильность этих полиморфизмов исчезает в настоящее время в связи с успехами в искоренении малярии, и балансируемый полиморфизм превращается в транзиторный. Однако для существенного снижения генных частот теперь уже пол-

ностью патологических генов (поскольку нет нужды в защите от малярии) должно пройти, как показывают приблизительные расчеты, несколько десятков поколений.

Медицинские аспекты биохимического и иммунологического полиморфизма связаны с тем, что частоты некоторых аллелей полиморфных локусов, ряд которых приведен в табл. 10, выше у больных с широко распространенными заболеваниями. Следует сразу же оговориться, что, во-первых, связь эта, за редким исключением, не бывает слишком сильной, во-вторых, почти ничего достоверно не известно о природе причинно-следственных зависимостей в этих случаях. Тем не менее уже с середины 40-х годов рядом исследователей отмечалось, что у больных определенными болезнями, и при этом достаточно распространенными, некоторые варианты групп крови, а затем и варианты биохимических признаков встречаются чаще, чем у остальных людей.

В 1953 г. Эйрд и сотр. показали достоверное и значительное превышение частоты группы крови O у больных язвой желудка, менее значительное, но высокодостоверное превышение этой группы крови было найдено у больных язвой двенадцатиперстной кишки. В некоторых случаях такие корреляции обнаруживались одними авторами, но не подтверждались другими. Так, во многих работах была обнаружена патологическая корреляция между гаптоглобином Hp I—I и острым лимфолейкозом, но в нескольких работах наличие такой связи отрицалось. Сведения такого рода представляют двоякий интерес, ибо эти маркеры можно использовать как факторы риска, позволяющие заранее отнести носителей этих генетических маркеров в группу лиц, нуждающихся в специализированном регулярном медицинском контроле, и, кроме того, в некоторых случаях можно надеяться раскрыть с их помощью патогенетические механизмы заболеваний, ассоциированных с определенной группой крови, белков и т. д. Однако наличие у человека такого маркера не следует рассматривать как диагностический симптом, так как, с одной стороны, эти признаки встречаются у многих здоровых людей, а с другой — далеко не у всех больных. Именно это обстоятельство является причиной противоречий в результатах, полученных разными авторами. Эта проблема находится в стадии интенсивной разработки, и на Конгрессе ей было посвящено несколько

докладов (К. Парталога с соавт.; В. Тимофеев, СССР, и др.). Особенно много работ по связи болезней с нейтральными маркерами накопилось в последнее время в связи с изучением системы тканевой совместимости (HLA), несмотря на то, что это весьма сложная в формально-генетическом отношении и весьма трудоемкая для определения система. В ней насчитывается около 80 различных антигенов. Их идентификация представляет сложную задачу, отличаясь чрезвычайным полиморфизмом: у лиц кавказской расы число возможных сочетаний составляет несколько миллионов.

Изучение системы тканевой совместимости имеет большое значение для клинической медицины. Антигены тканевой совместимости обеспечивают приживаемость тканей при трансплантации, т. е. от совпадения или несовпадения их у реципиента и донора зависит успех трансплантации. Эта система выполняет функции, связанные с регуляцией иммунного ответа и синтезом некоторых компонентов комплемента. Наконец, значимость тканевой совместимости особенно возросла после того, как были установлены ассоциации отдельных антигенов этой системы с хроническими заболеваниями разнообразной природы. В настоящее время уже известно 29 таких болезней. В ряде случаев удалось установить патогенетические основы найденных ассоциаций. К ним относятся следующие свойства генов этой системы: а) контроль синтеза клеточных мембранных рецепторов для инфекционных агентов; б) сходство некоторых антигенов по структуре с антигенами микроорганизмов — возбудителей болезней, вследствие такого сходства организм не отвергает эти антигены как чужеродные (молекулярная мимикрия); в) синтез растворимых продуктов, взаимодействующих с болезнетворными агентами.

К заболеваниям, для которых установлена наиболее четкая связь с определенными антигенами тканевой совместимости, относятся анкилозирующий спондилит, ювенильный артрит, силикоз, псориаз, множественный склероз, полиомиелит, ювенильный диабет, острый лимфоблейкоз и т. д. Приведенный перечень заболеваний, разумеется, далеко не исчерпывающий, постоянно пополняется, потому что исследования в этой области интенсивно развиваются. На Конгрессе были представлены сведения об этой генетической системе в связи со спинномозго-

выми грыжами, гипопластической анемией, бронхиальной астмой, диабетом (Я. Питржик, ПНР; В. Шабалин, Л. Серов, СССР).

Как показывает анализ материалов Конгресса, проблеме наследственного разнообразия человеческих популяций было уделено значительное внимание. Накопленные к сегодняшнему дню сведения позволяют сформулировать следующие обобщения: в популяциях человека существует огромное количество структурно различных форм ферментов и неферментных белков, многие из них встречаются с ощутимой частотой. В ряде случаев наличие множественных форм одного и того же белка (фермента) можно объяснить механизмом балансируемого полиморфизма, в других случаях (таких большинство) объяснений пока нет.

Большое число открытых к настоящему времени полиморфных систем со значительным числом аллелей в некоторых из них приводит к тому, что практически каждый человек (за исключением монозиготных близнецов) обладает в высшей степени уникальным, только для него характерным набором генов. Это позволяет говорить о биохимической и иммунологической индивидуальности личности. Представления о генетической неповторимости индивидуума широко используются в судебно-медицинской практике, для медико-генетического консультирования, для оценки прогноза течения заболевания, индивидуального лечения болезни и т. д. Это имеет большое значение в медицинской практике.

Биохимическая и иммунологическая индивидуальность определяет соответствующие меры в трансплантационной хирургии и трансфузиологии. Биохимическая индивидуальность человека проявляется и в особенностях метаболизма лекарственных веществ. Индивидуальная чувствительность к лекарственным препаратам настолько велика, что уже давно в генетике человека выделилась фармакогенетика, изучающая наследственные особенности метаболизма лекарств.

БОЛЕЗНИ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЕМ

Учитывая факт значительного наследственного полиморфизма человека, можно предположить, что в населении существуют группы индивидов с разной степенью устой-

чивости к патогенным факторам среды. Еще в 30-х годах стало ясно, что наследственные факторы играют существенную роль в патогенезе многих хронических неинфекционных заболеваний. Такие формы патологии принято называть болезнями с наследственным предрасположением.

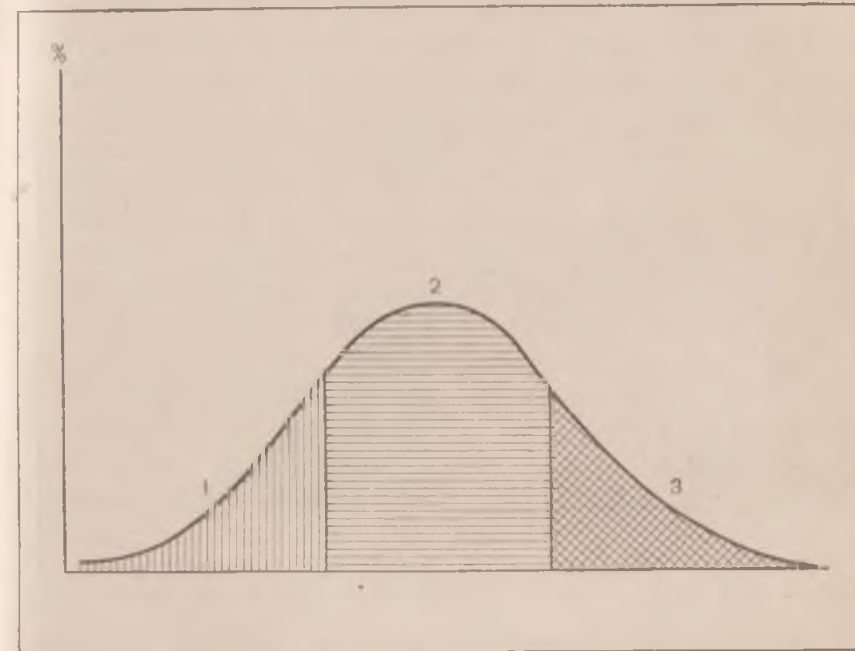
Обширные клинико-генеалогические и близнецовые материалы позволили получить общие представления о характере наследственных механизмов, предрасполагающих к развитию сердечно-сосудистых, нервно-психических, желудочно-кишечных и других заболеваний. Однако конкретизация роли отдельных генетических и средовых факторов в их взаимодействии оказалась трудноразрешимой задачей. В связи с этим проблемы генетики болезней с наследственным предрасположением остаются наименее разработанными в медицинской генетике. Указанное обстоятельство вызывает особую озабоченность, потому что именно эта группа болезней (атеросклероз и гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, ревматизм, язвенная болезнь, сахарный диабет, шизофрения и т. д.) вносит основной вклад в заболеваемость населения хроническими неинфекционными болезнями, составляя более 90% тех форм патологии, в развитии которых наследственные факторы играют значительную роль.

Одной из главных причин недостаточной разработанности этой проблемы является сложная многофакторная (так называемая мультифакториальная) природа этиологии и механизмов развития болезней с наследственным предрасположением (называемых также мультифакториальными). В связи с этим разработанные в прошлом традиционные методы генетического анализа болезней человека, рассчитанные на относительно простые формы наследственной патологии, оказались не вполне адекватными для изучения мультифакториальных заболеваний. Лишь в последние годы усилиями целого ряда исследовательских коллективов в нашей стране и за рубежом начала складываться общая теория и методология генетического исследования болезней с наследственным предрасположением и были разработаны достаточно эффективные методы их анализа.

Важность изучения генетики мультифакториальных заболеваний, как показывают материалы Конгресса, связана со значимостью их для практического здравоохранения

Рис. 1. Распределение больных по выраженности клинических проявлений типичных манифестных форм заболевания.

1 — легкие (доброкачественные) клинические формы; 2 — промежуточные и смешанные клинические варианты; 3 — тяжелые (злокачественные) клинические формы. Ось абсцисс — условная шкала тяжести клинических проявлений, ось ординат — процент больных.



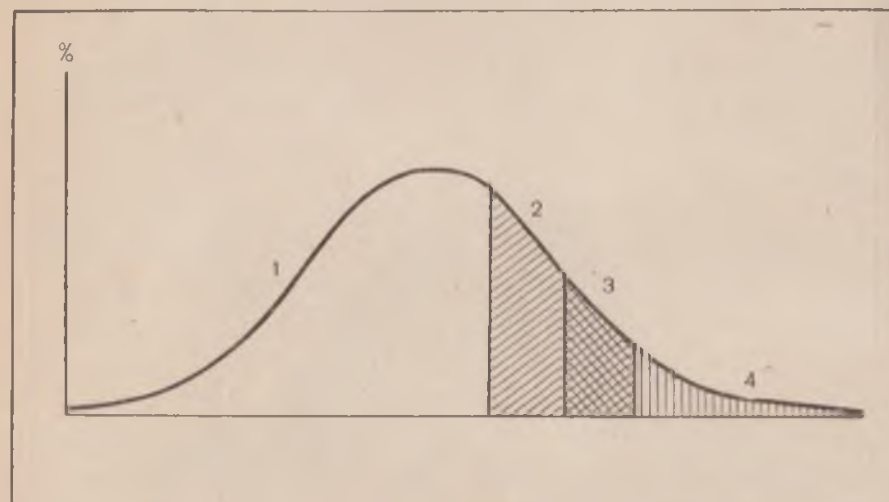
и для теоретической медицины (клинико-нозологическая классификация болезней, индивидуально ориентированная терапия и обоснованная профилактика и т. д.).

Группа мультифакториальных заболеваний при всем их разнообразии характеризуется некоторыми общими чертами, отличающими ее от группы редких наследственных болезней человека, наследующихся в соответствии с классическими менделевскими правилами. Основные из этих общих характеристик следующие.

1) Высокая частота распространения в популяции независимо от географических, этнических и социальных факторов (обычно от 0,1% и выше);

2) наличие клинических форм, образующих клинический континуум, который распространяется как на выраженные (манифестные), так и на стертые (субклинические) проявления;

Рис. 2. Распределение населения по подверженности к проявлению мультифакториального заболевания. 1 — здоровые (подверженность к заболеванию низкая); 2 — крайние варианты нормы, пограничные с патологическими отклонениями; 3 — стертые (субклинические) формы заболевания; 4 — типичные манифестные формы заболевания, самостоятельное распределение которых показано на рис. 1. Ось абсцисс — условная шкала значений подверженности заболеть, ось ординат — процент индивидуумов из общей популяции.



3) варьирующий возраст проявления (начала) заболевания и часто более раннее начало и некоторое утяжеление клинических проявлений в нисходящих поколениях семейных случаев;

4) значительные половые и возрастные различия в популяционной частоте отдельных клинических форм;

5) относительно низкий уровень конкордантности (совпадения) по манифестным проявлениям заболевания среди идентичных (монозиготных) близнецов (обычно 60% и ниже);

6) несоответствие закономерностей наследования простым менделевским правилам.

Важной особенностью мультифакториальных заболеваний является выраженный характер клинического полиморфизма симптоматики, синдромологии вариантов развития болезни. Этот полиморфизм имеет своеобразный характер и определяется двумя основными типами своего выражения. Первый из них (см. рис. 1) касается большого разнообразия переходных (промежуточных,

смешанных) клинических вариантов, благодаря которым основные клинические формы в пределах данной нозологической группы оказываются связанными единым непрерывным спектром форм проявления болезни. Вторым типом полиморфизма мультифакториальных заболеваний (рис. 2) определяется не меньшим разнообразием переходных субклинических форм в диапазоне между состоянием здоровья и манифестными проявлениями болезни.

Генетическими методами получено много фактов, подтверждающих существенную роль факторов наследственности в развитии болезней с наследственным предрасположением. Часть из них приведена в табл. 11.

Общий вывод из представленных данных не вызывает сомнений и состоит в том, что генетические факторы играют важную роль в развитии указанных заболеваний. Об этом свидетельствует существенное накопление повторных случаев той же патологии среди родственников больных, значительно превышающее популяционную частоту каждого заболевания. Об этом же свидетельствует значительное превышение показателей конкордантности (совпадения по диагнозу) в парах идентичных (монозиготных) близнецов по сравнению с теми же показателями в парах неидентичных (дизиготных) близнецов.

ТАБЛИЦА 11

Частота повторных случаев мультифакториальных заболеваний среди родственников 1-й степени родства и близнецов

Болезни	Частота, %		Конкордантность близнецов, %	
	в населении	среди родственников	монозиготные	дизиготные
Ишемическая болезнь сердца (мужчины 40—60 лет)	19	30—60	67	43
Ревматизм	2	10	37	7
Сахарный диабет (молодые 50 лет)	0,6	10	42	12
Язвенная болезнь (двенадцатиперстной кишки)	0,6	8	50	14
Шизофрения	1	14	67	18

Необходимо отметить, что представленные доказательства наследственной природы предрасположения к мультифакториальным заболеваниям вполне адекватны для заболеваний соматической сферы. В случае же психической патологии и аномалий поведения подобные аргументы не всеми научными школами принимаются безоговорочно. В связи с этим обстоятельством были разработаны новые методические подходы, которые позволяют однозначно интерпретировать получаемые на их основе факты. Речь идет о сравнительном исследовании заболеваемости среди биологических и приемных родственников больных. На основе указанного метода были получены важные данные по шизофреническим психозам и алкоголизму. Было показано, что, хотя средовые факторы несомненно вовлечены в детерминацию различий между больными и здоровыми, однако ведущая роль в развитии заболевания принадлежит генетическим факторам. В табл. 12 представлены обобщенные материалы для шизофрении и алкоголизма, из которых можно видеть, что среди биологических родственников (родителей и сибсов) частота шизофрении и алкоголизма много выше, чем среди приемных родственников. Это означает, что воспитание в приемной семье не могло быть причиной последующего заболевания приемных детей этими заболеваниями.

Таким образом, как следует из материалов Конгресса, в настоящее время подавляющее число специалистов приходят к общему согласию относительно важности участия наследственности в этиологии и патогенезе болезней с наследственным предрасположением. Однако степень

ТАБЛИЦА 12

Частота шизофрении и алкоголизма среди лиц, являвшихся биологическими и приемными родственниками больных шизофренией или алкоголизмом (суммарные литературные данные)

Приемные дети	Заболевшие родственники, %	
	биологические	приемные
Здоровые	1,9	3,6
Больные шизофренией	8,7	2,7
» алкоголизмом	19,3	9,3

этого участия при каждом заболевании и конкретные генетические механизмы, предрасполагающие к их развитию, остаются далеко еще не выясненными и требуют дальнейших исследований (М. Е. Вартанян, СССР; Ф. Фогель, ФРГ; У. Бодмер, Великобритания).

Центральное место в современном изучении генетики болезней с наследственным предрасположением занимает вопрос об однозначных критериях генотипической однородности в пределах традиционных нозологических форм этих заболеваний с их огромным клиническим разнообразием. Основной вопрос для решения — сколько и каких конкретно имеется самостоятельных клинико-нозологических единиц в пределах каждого из мультифакториальных заболеваний. Ответ на него имеет существенное практическое значение, поскольку он является необходимой предпосылкой обоснованных рекомендаций органам здравоохранения и отдельным семьям при медико-генетической консультации.

В связи с отсутствием эффективных лабораторных тестов дифференциальной диагностики мультифакториальных заболеваний определяющими при разработке критериев генотипической однородности продолжают оставаться клинические характеристики. По этой причине традиционные принципы генетического анализа сталкиваются с серьезными трудностями.

С формально клинической точки зрения родственники больного также могут быть разделены на две группы — определенно больные и определенно непораженные (т. е. здоровые или больные иными болезнями). Как показали неоднократные попытки осуществления такого подхода, закономерности наследования в семьях (независимо от того, рассматриваются ли больные как общая группа или подразделяются на отдельные клинические формы) не согласуются с простыми менделевскими законами. Некоторая иллюзия согласия достигается обычно лишь на основе предположения «о неполной пенетрантности» мутантного генотипа (т. е. в предположении, что не все носители генотипа заболевают). Эти предположения необоснованны, и соответствующие допущения о неполном проявлении мутантного генотипа, детерминирующего те или иные болезни с наследственным предрасположением, сопровождаются обычно весьма произвольными с генетико-математической точки зрения расчетами.

По мере развития исследований становилось все более ясным, что неформальный клинический анализ как самих больных с мультифакториальными заболеваниями, так и определенной части их родственников ставит вопрос о существовании в рамках исследуемых фенотипов таких вариантов, которые не могут быть достоверно отнесены ни к группе «определенно пораженных», ни к группе «определенно здоровых». Это обстоятельство ставило под сомнение правомочность самой концепции альтернативного проявления признака и использования для генетического анализа мультифакториальных болезней сегрегационных моделей.

В генетике полигенных количественных признаков с непрерывным распределением целевая установка состоит в разложении общей фенотипической дисперсии

ТАБЛИЦА 13

Компонентное разложение общей фенотипической дисперсии полигенного признака

Общая дисперсия — показатель разнообразия значений признака в населении:

$$V_p = \frac{1}{N} \sum (x_i - M)^2,$$

где M — среднее значение для всего населения, x_i — значение признака у отдельного индивида, N — число обследованных. Компоненты дисперсии:

$$V_p = V_A + \{V_D + V_I\} + V_{Ec} + V_{Ew},$$

где V_A — аддитивная (линейная) генотипическая, $\{V_D + V_I\}$ — доминантная (нелинейная) генотипическая, V_{Ec} — систематическая (общесемейная) средовая, V_{Ew} — случайная средовая. Коэффициенты генетической детерминации и средовой изменчивости:

$$\begin{aligned} Ca &= V_A/V_p = 2r_{op}; \\ Gd &= \{V_D + V_I\}/V_p = 4(r_{mz} - r_{sb} - r_{op})/3; \\ Ec &= V_{Ec}/V_p = (4r_{sb} - 2r_{op} - r_{mz})/3; \\ Ew &= V_{Ew}/V_p = 1 - r_{mz}, \quad G = G_a + G_d, \end{aligned}$$

где G (или H) — относительный вклад генетических факторов в изменчивость признака; E — относительный вклад средовых факторов в изменчивость признака, r_{op} , r_{sb} , r_{mz} — коэффициенты корреляции по изучаемому признаку в парах родители — дети, братья — сестры, монозиготные близнецы соответственно.

(разнообразия значений) признака на основные генотипические и средовые компоненты с последующим определением относительных показателей «генотипического разнообразия» и «средовой изменчивости» количественного признака. Аналитическим инструментом для этого является совместное решение систем уравнений относительно коэффициентов внутриспарной корреляции между родственниками, принадлежащими к различным генетическим классам (В. М. Гиндилис и др., СССР).

В табл. 13 приведены некоторые формулы, иллюстрирующие степень сложности используемых в этих случаях методов анализа.

Применительно к мультифакториальным болезням представление о фенотипическом континууме (т. е. о непрерывности выражения признака) с клинической точки зрения, как указывалось выше, становится все более приемлемым. Однако основная трудность состоит в том, что пока отсутствуют адекватно разработанные системы и шкалы количественного измерения различных клинических проявлений болезни в пределах указанного континуума.

При болезнях с наследственным предрасположением речь идет об особой группе признаков, характеризующихся сродством одновременно к моногенным и полигенным признакам. Это своеобразие получило специальное наименование — «квазиальтернативное проявление признака», в связи с чем мультифакториальные заболевания часто обозначают как признаки с «квазинепрерывным» распределением. Эффективный генетический анализ таких квазинепрерывных признаков должен использовать одновременно показатели сегрегационного анализа моногенных признаков и компонентное разложение фенотипической дисперсии полигенного признака. Логические основы указанного решения были связаны с введением новых понятий — «подверженность» (liability) и «порог» (threshold) проявления признака. Эти понятия играют в современной генетике мультифакториальных заболеваний такую же центральную роль, как понятия о «расщеплении признака в семьях» в сегрегационном анализе моногенных признаков и о «компонентах фенотипической дисперсии» в генетике полигенных признаков.

Подверженность отражает суммарный эффект многих генотипических и средовых причин, совместное действие

которых определяет проявление признака. При этом вероятность проявления признака у конкретного индивида зависит от значения его подверженности. Когда суммарный эффект генотипических факторов (носителем которых является индивид) и воздействие внешних факторов, влияющих на реализацию генотипа данного индивида, превышает некоторое пороговое значение подверженности, признак проявляется, т. е. становится наблюдаемым. Согласно этому подразделению все индивидуумы, у которых признак проявился (т. е. все «пораженные»), расположены на шкале подверженности выше порогового значения, образуя так называемый хвост популяционного распределения. Все остальные индивидуумы, подверженность которых данному заболеванию меньше порога, не являются пораженными данным заболеванием.

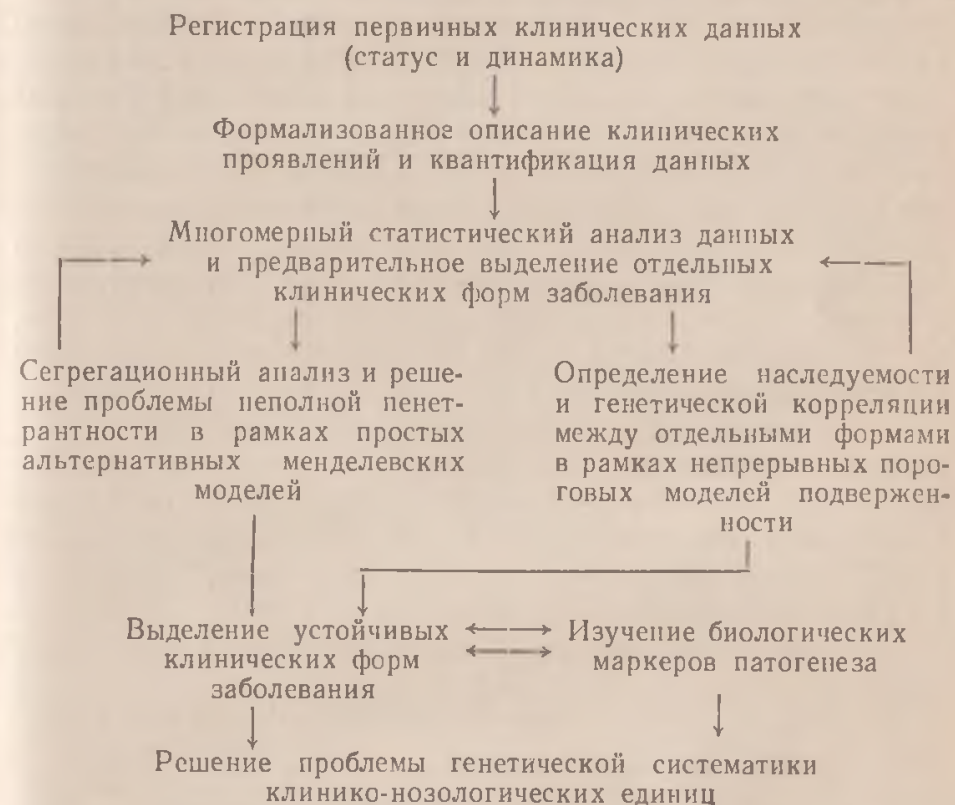
Как показали материалы Конгресса, эффективность исследований по генетике болезней с наследственным предрасположением существенно зависит от репрезентативности клинико-генетических материалов, их адекватной первичной регистрации и выбора корректных специальных аналитических методов. Традиционные генеалогические и близнецовые исследования, основанные на выборочном и нестандартизованном клиническом материале с фрагментарным охватом генетически информативных показателей, уже исчерпали свои возможности.

Именно поэтому современное генетическое исследование мультифакториальных заболеваний должно быть ориентировано в эпидемиологическом направлении и основано на клинических материалах, в высшей степени стандартизованных и допускающих воспроизведение диагностических оценок в разных исследовательских группах и на основе различных клинических принципов. Только в этом случае появляется возможность получать статистически устойчивые значения большого числа генетически информативных показателей, конструировать эффективные системы уравнений и сделать действительно однозначный выбор какой-либо одной среди нескольких различных моделей наследования признака, наилучшим образом соответствующей всей совокупности эмпирических данных. Необходимо в связи с этим подчеркнуть, что современные возможности математической генетики человека достаточны для того, чтобы приблизиться к полному решению вопроса о закономер-

ностях наследственного предрасположения к заболеваниям.

Современная методология генетических исследований мультифакториальных заболеваний представлена в виде схемы. В ней изложены в несколько упрощенном виде основные принципы анализа клинических данных.

Упрощенная схема генетического анализа мультифакториальных заболеваний по клиническим данным



Важным предварительным этапом генетического анализа конкретного мультифакториального заболевания является установление степени и характера генетической детерминации его как квазинепрерывного признака, т. е. проведение компонентного разложения общей фенотипической дисперсии этого признака. В табл. 11 приведены данные о накоплении повторных случаев патологии среди родственников, а также показатели конкордантности в близнецовых парах по сравнению с популяционной частотой при различных мультифакториальных заболеваниях. Эти данные можно использовать для получе-

ТАБЛИЦА 14

Компонентное разложение фенотипической дисперсии признака — заболевания для различных болезней с наследственным предрасположением по суммарным литературным данным (из табл. 11)

Компоненты общей дисперсии	Относительный вклад (в %) при различных мультифакториальных заболеваниях				
	ишемическая болезнь сердца	ревматизм	диабет	язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	шизофрения
Аддитивная генотипическая: $V_a/V_p = G_a$	58	70	80	76	87
Доминантная генотипическая: $(V_0 + V_1)/V_p = G_d$	4	5	0	0	4
Систематическая средовая: $V_{Ec}/V_p = E_c$	20	0	4	13	3
Случайная средовая: $V_{Ew}/V_p = E_w$	18	25	16	11	6
Суммарная генотипическая: $G_a + G_d = Q$	62	75	80	76	91
Суммарная средовая: $E_c + E_w = E$	38	25	20	24	9

ния соответствующих коэффициентов корреляции между родственниками по рассматриваемым признакам и осуществить разложение общей дисперсии на основные генотипические и средовые компоненты, как указано в табл. 13.

Результаты такого анализа представлены в табл. 14, из которой можно видеть, что для всех изученных таким образом мультифакториальных заболеваний вклад генотипических факторов в детерминацию различий между больными и здоровыми оказывается значительным, существенно превышая по крайней мере 50%. Не менее важно, однако, что и средовые факторы как систематического общесемейного характера, так и случайной

природы также оказываются вовлеченными в общую систему причин, влияющих на заболеваемость.

Генетическо-корреляционный анализ различных клинических форм в пределах некоторого конкретного рассматриваемого мультифакториального заболевания наиболее обоснованно был представлен на Конгрессе на примере широкого спектра функциональных психозов (В. М. Гиндилис с соавт., СССР).

Одной из главных задач при рассмотрении этой проблемы является вопрос о существовании генетических различий или генотипического сходства между различными клиническими формами указанных психозов. Решение этой задачи может быть достигнуто на основе использования различных генетических моделей. В одном случае можно проверить гипотезу о том, что различные формы функциональных психозов (шизофренические, шизоаффективные и аффективные психозы) являются ге-

ТАБЛИЦА 15

Коэффициенты генетической детерминации и генетической корреляции для различных клинических форм функциональных психозов

Клинические формы эндогенных психозов	Непрерывно-текущая шизофрения	Приступообразно-прогредиентная шизофрения	Шизоаффективные психозы	Аффективные психозы
Непрерывно-текущая шизофрения	$H=50$	$r_g=0,46$	$r_g=0,17$ незначимо	$r_g=0$
Приступообразно-прогредиентная шизофрения		$H=74$	$r_g=0,37$	$r_g=0,33$
Шизоаффективные психозы			$H=56$	$r_g=0,82$
Аффективные психозы				$H=61$

Примечание. H — коэффициент наследуемости для каждой из клинических форм (в процентах); r_g — коэффициент генетической корреляции между ними.

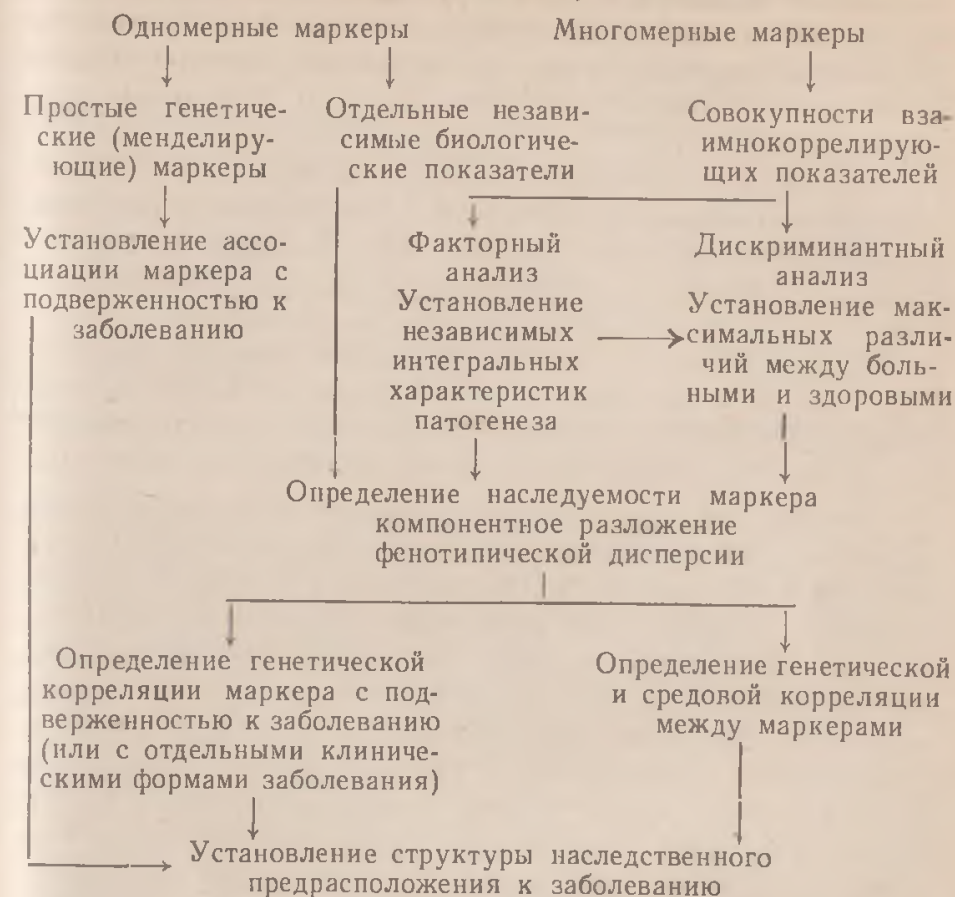
нетически независимыми болезнями. Во втором случае, напротив, можно проверить гипотезу о том, что все указанные формы служат проявлением единого генетического континуума и отличаются лишь по степени подверженности.

В табл. 15 представлены результаты генетико-корреляционного анализа различных клинических форм функциональных психозов, систематизированных в соответствии с принятой в Институте психиатрии АМН СССР клинической концепцией (А. В. Снежневский).

Можно видеть, что наследуемость всех указанных форм достаточно высокая — в пределах 50—75%, что свидетельствует о существенном вкладе генотипических факторов в развитие каждой формы психоза. Но самое важное состоит в том, что генетическая корреляция между отдельными формами функциональных психозов, как оказалось, значительно варьирует. При этом генетическая общность наиболее тяжелых форм шизофрении и легких форм шизоаффективных психозов близка к минимальной ($r_g=0,17$ и практически не отличается от нуля). Это означает, что генетические факторы, детерминирующие указанные формы психозов, различны. В то же время генетическая общность маниакально-депрессивного психоза и рекуррентной шизофрении близка к максимальной ($r_g=0,82$), что должно интерпретироваться как наличие почти полного генотипического сходства рассматриваемых двух форм функциональных психозов. Приведенные генетические корреляции служат аргументом в пользу существования континуума различных форм функциональных психозов.

Фундаментальным аспектом в исследованиях болезней с наследственным предрасположением является изучение биологических маркеров предрасположения к заболеванию, которые могут непосредственным образом отражать патогенез болезни (так называемые патогенетические маркеры) или, в других случаях, являться лишь вторичными ее проявлениями. Прежде всего для генетического анализа подобных маркеров необходимо располагать обширными данными не только о больных и их родственниках, но и о здоровых лицах из общей популяции и их родственниках. Основные принципы генетического исследования биологических маркеров предрасположения отражены на схеме.

Упрощенная схема генетического анализа (биологических маркеров предрасположения) к заболеванию



Можно выделить две основные группы маркеров: отдельные диагностические показатели (одномерные маркеры) и совокупность из нескольких сложным образом коррелирующих показателей (так называемые многомерные маркеры). Однако для тех и других необходимым является определение наследуемости самого маркера и степени генетической корреляции его с подверженностью к изучаемому заболеванию, а также установление генетической (и средовой) корреляции между отдельными маркерами. Такой подход позволяет выделить в конечном счете среди большого разнообразия биологических показателей заболевания (или предрасположения к нему) именно те, которые наиболее тесно связаны с основными генетическими детерминантами болезни и которые принято называть патогенетическими маркерами предрасположения (М. Е. Вартамян, СССР).

ТАБЛИЦА 16

Корреляция повышенного уровня холестерина и триглицеридов плазмы крови с подверженностью к ишемической болезни сердца

Маркеры и показатель их генетической детерминации	Генетическая корреляция маркеров с ИБС
Общий холестерин $Ga = 82\%$	$r_g = 0,54$
Триглицериды $Ga = 46\%$	$r_g = 0,03$

В качестве хорошей иллюстрации изложенных подходов можно привести результаты исследования, доложенные на Конгрессе и касающиеся установления генетической корреляции некоторых биологических показателей с подверженностью к ишемической болезни сердца — ИБС (В. А. Кошечкин и др., СССР). Авторы показали, что генетическая корреляция показателей сыровоточного холестерина и триглицеридов с подверженностью к ИБС существенно различается. Из табл. 16 видно, что, если повышенный уровень холестерина достаточно сильно коррелирует (за счет общности генетических факторов) с подверженностью к ИБС ($r_g = 0,54$), то повышенный уровень триглицеридов, если и обнаруживает корреляцию с подверженностью к ИБС, то не за счет общности генетических факторов (поскольку $r_g = 0,03$), а скорее всего за счет общности каких-то средовых детерминант. Эти результаты представляются достаточно важными, поскольку позволяют четко вычлнить роль генотипических и средовых факторов на уровне не простых количественных оценок наследуемости основных клинических проявлений болезни, а конкретных биологических показателей, отражающих различные звенья патогенеза заболевания.

Интересно отметить, что эти результаты хорошо согласуются с ранее опубликованными данными, касающимися поиска генетических маркеров предрасположения к атеросклерозу. Эти поиски привели, как известно, к обнаружению трех главных генов, детерминирующих

повышенный уровень некоторых сыровоточных липидов. Один из этих генов вызывает повышение уровня холестерина (семейная гиперхолестеринемия), второй — повышение концентрации в сыровотке триглицеридов (семейная триглицеридемия), третий — повышение уровня обоих липидов (комбинированная гиперлипидемия). Было также установлено, что два варианта, в особенности первый, ассоциируются с ранним атеросклерозом коронарных сосудов. В этом случае заболевание возникало в среднем около 50 лет (сравнить с группой больных нормолипидемией, в которой средний возраст начала болезни составил около 60 лет). Ряд ученых предполагают, что указанные маркеры в комбинации с другими биологическими факторами создают механизм предрасположения к атеросклерозу и развитию инфаркта миокарда.

Приведенные выше примеры исследования биологических маркеров предрасположения к различным заболеваниям не исчерпывают всего многообразия сложных взаимосвязей между отдельными генетически детерминированными маркерами и патогенезом заболевания. Для некоторых болезней описан целый ряд ассоциаций с простыми генетическими маркерами типа эритроцитарных изоантигенов или сыровоточных белков. Классическим примером таких ассоциаций является факт повышенной частоты проявления язвы двенадцатиперстной кишки у лиц с I группой крови.

В развитие этого направления за последние годы были получены многочисленные факты подобных ассоциаций и для других заболеваний. Можно привести результаты обширных исследований, проведенных в Институте ревматизма АМН СССР (Л. И. Беневоленская с сотр., СССР), свидетельствующие о несомненной ассоциации некоторых простых генетических маркеров с ревматоидным артритом (табл. 17). Можно видеть, что среди больных этим заболеванием определенно чаще встречаются лица с отсутствием секрета антигенов системы АВ0 и антигена P_1 и, с другой стороны, определенно реже встречаются носители фенотипа I—I по сыровоточному гаптоглобину. Совершенно ясно, что каждый из этих маркеров в отдельности не является главным звеном в патогенезе ревматоидного артрита и тем более не может быть использован в качестве диагностического

теста заболевания. Однако взятые в совокупности все подобные ассоциации могут вносить свой малый, но вполне реальный вклад в общую систему наследственного предрасположения к развитию ревматоидного артрита, которое реализуется во взаимодействии этих и других генетических и средовых факторов.

Аналогичные данные (табл. 18) были доложены на Конгрессе в отношении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (Б. А. Альтшулер, СССР).

ТАБЛИЦА 17

Ассоциации некоторых генетических маркеров с ревматоидным артритом

Маркер	Частота, %		Значимость различий
	контроль	ревматоидный артрит	
«Несекретор»	15,3	29,6	< ,01
Гаптоглобин I—I	19,2	6,5	< ,01
P ₁ -антиген	25,4	38,1	< ,01

ТАБЛИЦА 18

Ассоциации некоторых генетических маркеров с дуоденальной язвой

Маркер	Коэффициент ассоциации	χ^2	Значимость различий
O (I)-антиген	1,32	5,0	= ,025
«Несекретор»	2,12	25,9	< ,0001
Комбинация O (I) и «несекретор»	2,62	33,5	< ,0001
Le ^a + -антигены	1,94	18,3	< ,0001

На Конгрессе обсуждался вопрос о генетической интерпретации известного феномена «антиципации» (упреждения), который состоит в том, что «возраст начала заболевания у детей по сравнению с родителями снижается в ряду последовательных поколений». Хорошо известно, что продолжительная дискуссия по этой проблеме закончилась окончательным утверждением артефактной природы этого феномена в отношении классических доминантных менделирующих, т. е. моногенных, заболеваний. Однако клиническая практика показывает, что при многих болезнях с наследственным предрасположением более раннее проявление и некоторое утяжеление патологии в нисходящих поколениях встречаются настолько систематически и часто, что возникают сомнения в правомерности утверждения об артефактной природе феномена антиципации при мультифакториальных заболеваниях.

В связи с этим была предпринята попытка проверки реальности существования указанного феномена. Основные результаты отечественных авторов по этому вопросу представлены в табл. 19 (В. И. Трубников и др., СССР). Анализ данных по трем поколениям (больные, их родители и родители родителей), а также взятие в качестве контроля для родителей пробандов их сибсов (т. е. дядей — теток пробандов) позволили исключить систематическое влияние особенностей регистрации семейных случаев по пораженным детям на кривые динамики возраста начала психоза в трех последовательных поколениях. Из представленных данных отчетливо видно, что происходит явное снижение возраста начала психоза и указанная зависимость имеет линейный характер.

ТАБЛИЦА 19

Динамика возраста начала заболевания в ряде 3 последовательных поколений семейных случаев шизофренических психозов

Родственники	Деды — бабки	Родители	Дяди — тетки	Пробанды
Средний возраст начала психоза, годы	50 ± 1,9	39 ± 1,1	37 ± 1,1	25 ± 0,7
Число наблюдений	81	165	141	295

Возможная интерпретация феномена антиципации при мультифакториальных заболеваниях состоит в постулировании наследования соответствующих генетических детерминант от отца и матери. Между тем факт двустороннего наследования гена означает, что в нисходящих поколениях имеет место гомозиготизация по локусам, вовлеченным в общую систему детерминант, предрасполагающих к заболеванию.

На основании генеалогических данных и определения эффективного числа локусов, определяющих различия между ранними и поздними формами функциональных психозов, авторы предполагают, что указанный процесс гомозиготизации в случае функциональных психозов действует в течение 3—4 поколений. При этом важным механизмом, поддерживающим указанный процесс в отдельных семьях, является факт положительной брачной ассортативности среди лиц, предрасположенных к проявлению эндогенных психозов и связанных с ними субклинических и латентных форм психической патологии (М. Е. Вартанян, В. М. Гиндилис, СССР). Не исключено, что аналогичный или сходный механизм может иметь место при других мультифакториальных заболеваниях, что требует специальных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хорошо известное в медицине правило об индивидуальности каждого больного (прогноза заболевания, характера течения, терапии) находит теперь объяснение в огромном наследственном полиморфизме человеческих популяций. Всего лишь по 25 полиморфным наследственным признакам невозможно найти среди всего населения Земного шара двух одинаковых людей, а у человека несколько десятков тысяч таких признаков. Следовательно, наследственные характеристики каждого человека в высшей степени индивидуальны. Они определяют его реакцию на внешние факторы, в том числе патогенные.

Эволюция — сложный, многогранный процесс, который формировал наследственные характеристики видов, в том числе человека. Определенные сочетания генов

могли иметь раньше какое-то приспособительное значение или быть нейтральными, а теперь, при новых условиях среды, стали проявляться патологически. Взаимодействие генов и среды оказывается решающим в этиологии и патогенезе большой группы заболеваний — болезней с наследственным предрасположением или мультифакториальных.

Изучение генетики предрасположения к хроническим неинфекционным болезням открывает широкие перспективы дальнейшего прогресса наших знаний об этиологии и патогенезе этой большой группы заболеваний. Огромное значение для практического здравоохранения имеет надежное определение круга лиц, подверженных высокому риску заболеваний ввиду их наследственной предрасположенности. Эта группа лиц должна находиться под пристальным вниманием врачей (например, при диспансерном наблюдении) для проведения эффективных профилактических мероприятий. Выявление лиц с высоким наследственным риском заболеваний должно стать краеугольным камнем в системе современной профилактической помощи, что подчеркивалось во многих докладах на Конгрессе.

Познание закономерностей наследования и природы мультифакториальных заболеваний имеет немаловажное значение для определения прогноза течения уже развившейся болезни. Опыт показывает, что знание особенностей семейного фона значительно облегчает прогноз индивидуальных случаев болезни в пределах одной семьи.

Результаты изучения генетики предрасположения должны стать действенным инструментом в руках практического врача при проведении медико-генетической консультации, для определения прогноза здоровья, в выборе специфических методов дифференцированной и индивидуализированной терапии.

Изучение болезней с наследственным предрасположением ставит перед теорией медицины ряд важных вопросов. Прежде всего это касается проблемы отграничения нозологических форм. Существование многочисленных переходных клинических вариантов в пределах каждого из мультифакториальных заболеваний в диапазоне от едва заметных отклонений от нормы до выраженных и тяжелых форм патологии отражает различную степень количественного накопления факторов предрасположе-

ния, взаимодействующих с разными по силе и направлению действия факторами среды (стрессовыми, климатическими, инфекционными и др.). Многообразный характер этих взаимодействий, с одной стороны, определяет высокую степень клинической гетерогенности этой группы заболеваний, с другой — затрудняет дискретное определение понятий «болезнь» и «здоровье». Решение этих важных в практическом и теоретическом отношении проблем клинической генетики возможно при объединении усилий клиницистов, генетиков и патофизиологов.

3

ХРОМОСОМЫ И ПАТОЛОГИЯ



ВВЕДЕНИЕ

В предыдущих главах дано представление о той части наследственной патологии человека, возникновение которой обусловлено нарушениями (мутациями) отдельных генов. Однако генетически обусловленная патология человека не исчерпывается наследственными болезнями и болезнями с наследственным предрасположением. Существует еще одна категория наследственной патологии, когда отклонения от нормы связаны с изменением количества наследственных структур (в сторону их избытка или нехватки), т. е. в такие изменения вовлекаются большие группы генов или самостоятельные структуры, называемые хромосомами.

Первоначальное открытие и описание хромосом в животных и растительных клетках никак не было связано с разработкой фундаментальных законов наследственности. Однако уже в начале XX века стало очевидно прямое отношение этих цитологически обнаруженных структур ядра к единицам наследственности — к генам.

Разработка хромосомной теории наследственности явилась одним из существенных обобщений в биологии XX века. Основные положения этой теории таковы. Хромосомы — основные носители наследственной информации — заключают в себе гены, которые расположены в них в линейном порядке. Любой вид организмов характеризуется специфичным набором хромосом (по числу, размерам и форме). Каждая хромосома имеет только ей присущий и постоянный набор генов, поэтому одна хромосома не может заменить другую. Разные хромосомы набора генетически индивидуальны.

Хромосомный набор организма человека (каждой его клетки, исключая половые) является двойным или дип-

лоидным набором. Одна половина его происходит от матери, другая — от отца. Следовательно, каждая хромосома в соматической клетке присутствует в виде пары гомологичных элементов.

При образовании яйцеклеток или спермиев (в гаметогенезе) осуществляется специальное клеточное деление, называемое мейозом, при котором двойной набор хромосом становится одинарным (гаплоидным). После оплодотворения (в зиготе) в результате слияния мужской и женской половых клеток он вновь становится диплоидным. Постоянство в составе и в распределении генов по хромосомам и в пределах каждой хромосомы — непременное условие нормальной передачи генетической программы и реализации ее при развитии организма из оплодотворенной яйцеклетки.

Патология, о которой пойдет речь в данной главе, связана с изменением числа или структуры хромосом, т. е. с хромосомным, а значит, и генным дисбалансом.

Если такие изменения возникают в гаметах или в первых дроблениях зиготы, генный дисбаланс будет иметь место во всех клетках развивающегося организма. Это приведет к нарушениям развития организма. Возникающие множественные пороки развития, если они совместимы с жизнью, составляют клиническую картину хромосомных болезней.

Впервые открытие того, что синдромы врожденных пороков развития могут быть обусловлены отклонениями в составе хромосом, произошло в 1959 г. на болезни Дауна, клиническое описание которой было сделано еще в прошлом веке. Открытие последовало за разработкой к концу 50-х годов эффективных методов определения числа и морфологии хромосом в клетках человека и млекопитающих.

По современным данным, с хромосомными болезнями рождается 0,7% всех живорожденных младенцев. Основная часть эмбрионов с хромосомными аномалиями погибает в пренатальном периоде, обуславливая более 40% спонтанных аборт и около 6% мертворождений. Приведенные цифры определяют медицинское значение аномалий развития, обусловленных хромосомными нарушениями.

Если принять во внимание неизлечимость этих заболеваний, их вклад в инвалидизацию населения,

медицинское и социальное значение проблемы хромосомных болезней говорит само за себя.

Хромосомные изменения могут возникнуть в клетках тех или иных органов сформировавшегося, в том числе взрослого, организма. Как правило, такие изменения обнаруживаются в клетках злокачественных опухолей. В этом случае с хромосомным дисбалансом связано возникновение или развитие опухолей. Это еще один вид патологии, который можно поставить в связь с состоянием хромосомного аппарата.

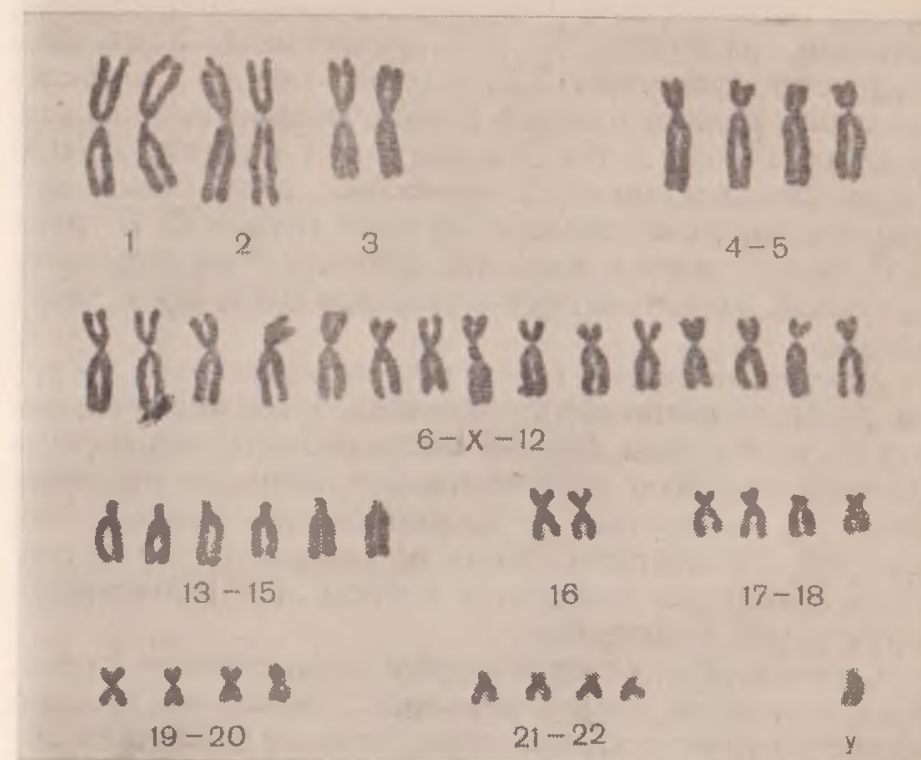
Проблемы организации хромосом человека, их роли в патологии заняли на Конгрессе видное место.

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ХРОМОСОМ ЧЕЛОВЕКА

Морфология и функциональное состояние хромосом существенно меняются в зависимости от того, находится клетка в промежутке между делениями или делится. Генетический аппарат специфически функционирует вне клеточного деления, в период интерфазы. В связи с этим в интерфазном клеточном ядре индивидуальных хромосом не видно: генетическое функционирование (транскрипция) требует их максимального удлинения. В это время хромосомный набор представляет собой сложно организованный клубок растянутых и переплетенных хромосомных нитей. В процессе подготовки клетки к делению хромосомы редулицируются (удваиваются) и конденсируются, клеточное ядро претерпевает сложные преобразования. В итоге на стадии метафазы митотического деления ядро оказывается преобразованным таким образом, что плотно конденсированные и укороченные хромосомы отделены друг от друга. На этой стадии в световом микроскопе сравнительно просто исследовать и число хромосом в клетке, и их размеры, и морфологию. Именно метафазные хромосомы исследуют для диагностики хромосомных болезней.

Около двух десятилетий прошло с того времени, как были разработаны методы приготовления препаратов метафазных хромосом, успешно применяемые в настоящее время. Они включают предварительное накопление размножающихся клеток человека на стадии метафазы

Рис. 3. Нормальные хромосомы мужчины при обычной окраске.



в культуре, их распластывание на предметном стекле для получения отдельно лежащих хромосом и последующее изучение препаратов в световом микроскопе.

Современная цитогенетика обладает богатым арсеналом методов анализа хромосом в метафазе митоза. Наиболее простым из них является такая окраска хромосомных препаратов, при которой хромосомы окрашиваются гомогенно по длине и достаточно плотно для световой микроскопии. При таком методическом подходе видно, что клетки человека содержат 46 хромосом (23 пары родительских хромосом), неодинаковых по величине и форме, однако не настолько, чтобы по этим двум признакам можно было отличать каждую хромосомную пару (рис. 3).

Все хромосомы безошибочно удается разбить на 7 групп (именуемых английскими буквами от А до G),

если расположить их в порядке уменьшения общей длины и длины короткого плеча. При этом хромосомы нумеруются цифрами от 1 до 22. Единственная пара хромосом, по которой имеются различия между мужскими и женскими клетками, именуется X- и Y-хромосомами. У женщин содержатся хромосомы XX, у мужчин — XY. В пределах групп удается надежно идентифицировать три пары хромосом группы A (1—3) и одну пару в группе E (16). Легко узнается также Y-хромосома, в то время как X-хромосома не отличима от аутосом группы C. В группе C иногда удается выделить аутосому 9 по вторичной перетяжке, встречающейся в длинном плече возле центромеры.

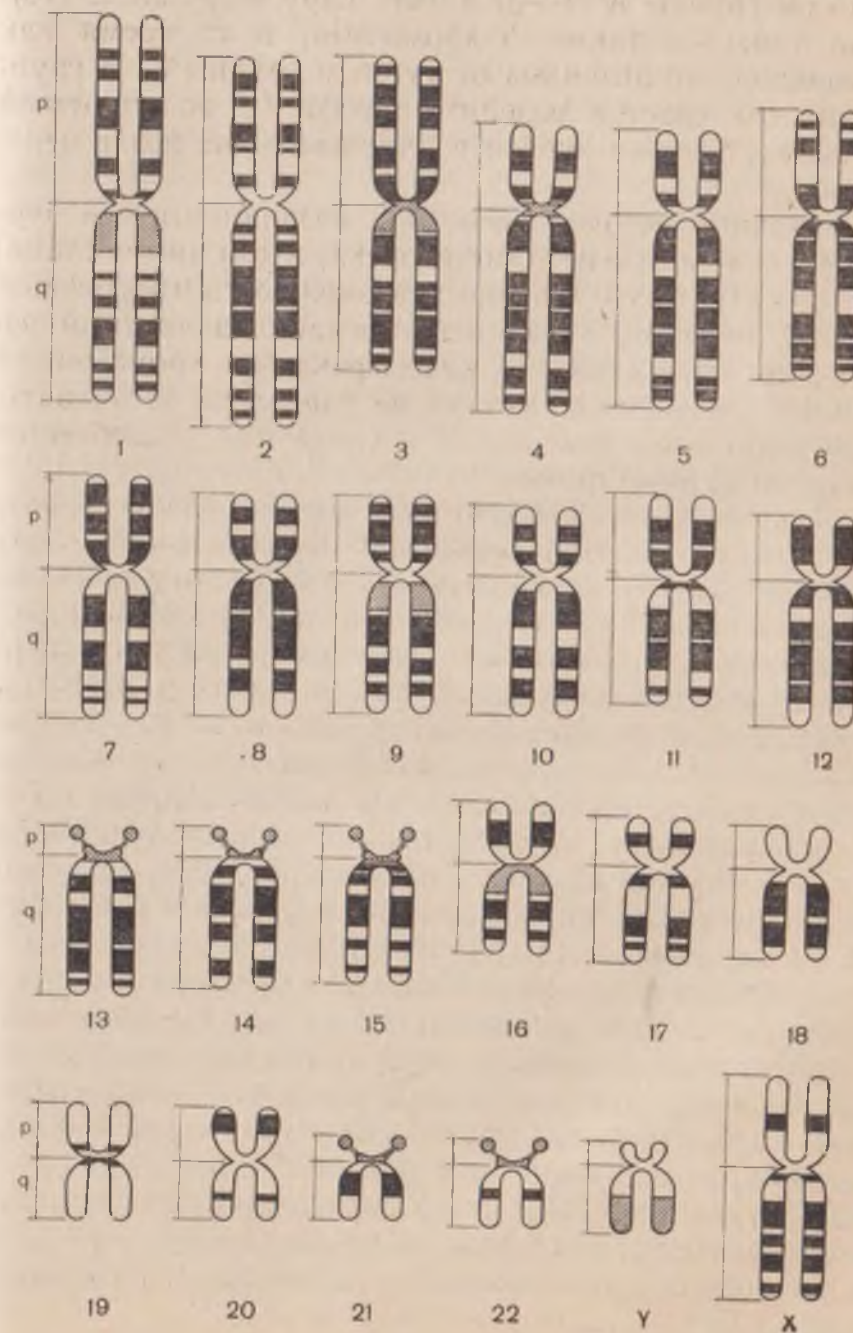
Указанные методы обеспечили возникновение и бурное развитие цитогенетики человека, в том числе клинической, в 60-е годы. Однако невозможность идентификации всех хромосом существенно ограничивала цитогенетическую диагностику и классификацию хромосомных болезней. Во многих случаях не удавалось установить, какая хромосома изменяется в числе или подвергается структурной перестройке.

С начала 70-х годов усилиями цитогенетиков разных стран положение резко изменилось. Предложены способы обработки и окраски хромосом, которые позволили выявлять индивидуальные особенности каждой хромосомы. Выяснилось, что гомогенность метафазной хромосомы по длине — обманчивое явление. Все хромосомы на самом деле имеют неоднородную линейную структуру, что выражается в разной окрашиваемости их участков по длине. Рисунок линейной дифференцированности оказался специфическим для каждой хромосомы, что и обеспечивает их идентификацию не только в нормальном сбалансированном наборе, но и при многих структурных хромосомных перестройках.

Методические нововведения дали мощный стимул к обнаружению многочисленных новых форм хромосомных болезней и уточнению хромосомных изменений в опухолевых клетках, поскольку стало реальностью выяснение происхождения аномальных хромосом, характера их структурных изменений.

Линейная дифференцированность хромосомы может быть получена с помощью методов дифференциальной окраски. В этом случае препараты подверга-

Рис. 4. Схематический рисунок дифференциального окрашивания нормальных хромосом. Каждая хромосома идентифицируется благодаря специфичности рисунка окрашивания.



ются обработке в растворах солей с определенным рН и при определенных температурах с последующей окраской флюоресцирующими (Q-окраски) или основными красителями типа раствора Гимзы (G-, R-окраски).

Уже в 1971 г. на международном совещании в Париже были разработаны карты линейной дифференцированности всех хромосом человека и система обозначения по-разному окрашивающихся сегментов в нормальных хромосомах и при их структурных изменениях (рис. 4). Цитологическая карта хромосом изменяется в зависимости от степени их конденсации. В не полностью конденсированных хромосомах сегментов значительно больше. В последнее время предпринимаются попытки более детально описать структуру хромосом. Результаты одного из таких исследований, проведенного в НРБ, были представлены на Конгрессе (Г. Манолов, Болгария). В настоящее время идентификация хромосомных перестроек в медицинской практике основывается на Парижских рекомендациях.

Помимо указанных видов окрасок, разработаны такие их способы, при которых достигается избирательное окрашивание тех или иных хромосомных районов. На первом месте по значению стоит С-окраска, с помощью которой в каждой из хромосом выявляются плотно красящиеся сегменты, расположенные в окружности центромерных районов всех хромосом, а также в коротких плечах хромосом 13—15, 21—22 и в длинном плече Y-хромосомы. Этот метод выявляет так называемый структурный гетерохроматин (см. ниже). Другим способом избирательной окраски является специальная обработка препаратов хромосом нитратом серебра, при которой его гранулы концентрируются в районах, где формируются ядрышки в интерфазном ядре (рибосомные цистроны). У человека такие районы находятся на коротких плечах пяти пар хромосом: 13—15 и 21—22. Число аргирофильных хромосом, морфология соответствующих районов могут быть неодинаковыми у разных людей. Кроме того, отдельные хромосомы могут вступать в ассоциацию друг с другом. Этот признак также может быть индивидуальным. Сам способ окраски и решаемые с его помощью вопросы сравнительно новы. На Конгрессе эти вопросы обсуждались в сообщении А.-В. Н. Микельсаара (СССР) и Г. Шварзахера (Австрия).

Открытие линейной неоднородности метафазной хромосомы с помощью красителей поставило вопрос о природе этого явления, о его связи с давно известным в цитогенетике подразделением хроматина на гетерохроматин и эухроматин. Эта проблема сейчас интенсивно исследуется, что нашло отражение в тематике докладов на Конгрессе, в частности, применительно к хромосомам человека в обзорном докладе известного цитогенетика Х. Ивенса (Великобритания).

Полученные в последние годы материалы позволяют заключить, что в феномене дифференциальной окрашиваемости хромосом находит отражение фундаментальная черта организации хромосом человека и других видов животных — структурно-функциональная линейная дифференцированность интерфазных хромосом. В основе ее лежит разнородность ДНК в разных участках по длине хромосомы. В молекулярной биологии установлено, что у высокоорганизованных существ имеются разные классы ДНК, которые различаются нуклеотидными последовательностями. Наряду с тем, что имеется ДНК с неповторяющимися (уникальными) последовательностями, значительное количество ДНК генома представлено участками, повторяющимися многие тысячи раз. С помощью биохимических методов фракционирования ДНК и метода гибридизации ДНК с РНК на хромосомных препаратах проводится выяснение локализации разных фракций ДНК в хромосомных наборах. Уже установлено, что ДНК с многократно повторяющимися последовательностями локализована в хромосомах преимущественно в околоцентромерных гетерохроматиновых сегментах, хорошо выявляющихся с помощью С-окраски. Разные хромосомы могут различаться по количественному соотношению классов ДНК и их содержанию.

Сложная задача получить «химические» карты всех хромосом человека в принципе решается. На Конгрессе были представлены доклады на эту тему, в частности, по особенностям ДНК в Y-хромосоме человека, на основе гибридизации нуклеиновых кислот (К. Смит с соавт., США).

Другая характеристика, по которой различаются по-разному окрашенные сегменты хромосом, есть время начала их редупликации. Это было изучено первоначально радиоавтографически с помощью оценки распределе-

ния над хромосомами меченного тритием тимидина, который предварительно вводится в клетку как предшественник ДНК. Разные участки хромосомы включают метку в разное время в течение всего периода синтеза ДНК в клетке, который продолжается несколько часов. Было установлено, что самыми поздними реплицируются гетерохроматиновые районы. Порядок репликации ДНК разный в разных хромосомах. В свое время этот метод по рисунку распределения метки в хромосомах позволил различить хромосомы 4, 5, 13, 14, 15, 17 и 18, а также выделить в группе С одну из Х-хромосом в женских клетках из-за ее поздней репликации. Эти дополнительные возможности идентификации сыграли в 60-е годы важную роль в выявлении новых форм хромосомных болезней, обусловленных нарушениями хромосом 4, 5, 13—15, 17 и 18, половых хромосом.

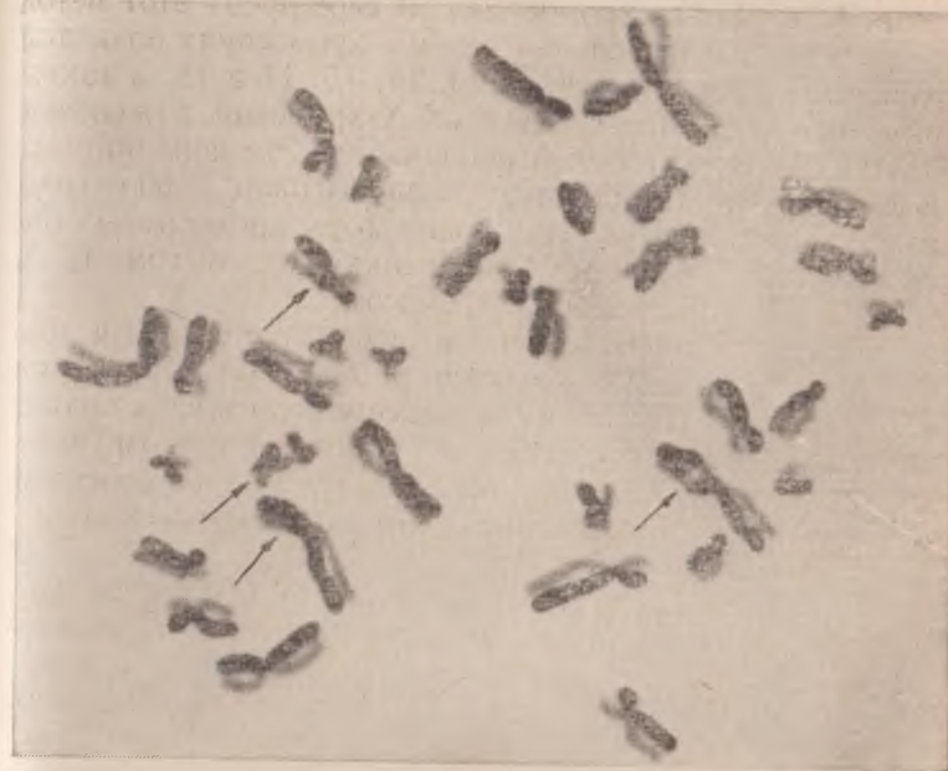
Радиоавтография хромосом используется, хотя и в меньшей степени, для изучения аномальных кариотипов и по-прежнему служит инструментом исследования законов хромосомной репродукции. На конгрессе прозвучали два аспекта этих исследований: изучение репликации ДНК хромосом и выяснение особенностей нуклеотидного состава хромосомной ДНК.

В докладах советских исследователей были представлены характеристики скорости репликации ДНК и размеров единиц ее репликации на основе радиоавтографического исследования нитей ДНК на цитологических препаратах (Н. А. Ляпунова, Ю. Б. Юров, Н. М. Хаитова, СССР), а также характеристики состава оснований ДНК в гетерохроматиновых районах некоторых хромосом человека (Е. Р. Лозовская, С. И. Слезингер, А. А. Прокофьева-Бельговская, СССР).

С начала 70-х годов для исследования времени репликации хромосом стал применяться аналог тимидина 5-бромдезоксимуридин. Включившие его участки хромосом окрашиваются слабо, причем пропорционально величине включения. Сравнение таких хромосом и дифференциально окрашенных хромосом обнаруживает хорошее совпадение обоих рисунков неоднородности, показывая тем самым не только структурную, но и функциональную природу дифференциальной окрашиваемости.

С использованием 5-бромдезоксимуридина связано еще одно современное направление исследований — изучение

Рис. 5. Дифференциальная окраска сестринских хроматид в хромосомах, включавших 5-бромдезоксимуридин, в течение двух циклов репликации ДНК. Стрелками указаны сестринские хроматидные обмены.



так называемых сестринских хроматидных обменов (СХО). Для обнаружения обменов нужно одно условие — уметь различать сестринские хроматиды в каждой хромосоме.

Обмен участками между сестринскими хроматидами был обнаружен в конце 50-х годов, когда сестринские хроматиды различались по разному их насыщению радиоактивно меченным тимидином. Однако метод радиоавтографии не обладал достаточной разрешающей способностью для точного выявления СХО. Меченные 5-бромдезоксимуридином хроматиды во втором после введения метки митозе резко различны по окраске, поэтому количество обмениваемых участков, их величину и локализацию удается регистрировать с большой точностью (рис. 5).

На Конгрессе доклады по СХО заняли большое место, с ними выступили ученые из СССР, ВНР, ПНР, ЧССР, Италии, США и других стран. В докладах были представлены материалы по механизмам СХО, использованию их в качестве показателя повреждающего действия химических веществ и радиации, а также изучения состояния хромосом при некоторых наследственных болезнях.

С цитологическими, химическими и редупликационными особенностями хромосомных участков хорошо совпадает и их генный состав. Районы хромосом с повторяющимися последовательностями ДНК последними проходят редупликацию, специфически окрашиваются по С-методике и содержат мало генов, кодирующих специфические белки. Эти районы получили название гетерохроматиновых, так как для них характерно сохранение в конденсированном состоянии в интерфазном ядре, в противоположность эухроматиновым участкам, которые между делениями деконденсированы, что облегчает транскрипционную активность содержащихся в них генов.

У человека сведения о малом количестве (или отсутствии) функционирующих генов в гетерохроматиновых районах получены из клинико-цитогенетических сопоставлений. Установлено, например, что сохранение жизнеспособности, хотя и с аномалиями развития, возможно только при утрате или появлении дополнительного числа тех хромосом, которые богаты гетерохроматиновым материалом (половые хромосомы X и Y, аутосомы 13, 18, 21).

С разработкой специфических окрасок на структурный гетерохроматин круг подобных наблюдений значительно расширился. Выяснено, что размеры околоцентромерного гетерохроматина, выявляемого с помощью С-окраски, могут значительно различаться у разных индивидов, причем независимо по разным хромосомам и без неблагоприятных последствий. Особенно варьируют эти блоки хроматина в хромосомах 1, 9, 13—16, 21—22 и Y. Эти факты являются убедительным свидетельством небольшого числа генов в указанных районах. Варианты хромосом по гетерохроматину довольно стабильны и передаются от родителей детям, как правило, в неизменном состоянии. В итоге в человеческой популяции существует широкий хромосомный наследственный полиморфизм.

Хромосомный полиморфизм — проблема в цитогенетике человека новая. Выясняются такие вопросы, как размах variability полиморфных районов в разных хромосомах, характер передачи в поколениях, частоты распространения вариантов в разных популяциях. По всем этим вопросам на Конгрессе было представлено много докладов из разных стран: СССР, Австрии, Индии, Мексики, СФРЮ, ЧССР. Особое значение имеет вопрос о том, любые ли колебания в количестве гетерохроматинового материала совместимы с нормальным развитием, не возникают ли при их крайних вариантах нарушения развития. Ответ на этот вопрос пытаются получить в разных странах. О том, как обсуждался этот вопрос на Конгрессе, сообщено в разделе «Хромосомные изменения и болезни».

Генетическое картирование хромосом человека, т. е. локализация в хромосомах конкретных индивидуальных генов, — главное направление изучения генетического значения каждой хромосомы и ее участков. До конца 60-х годов эта область цитогенетики человека развивалась недостаточно. В последние годы благодаря разработке новых эффективных методов картирования в этой области произошел коренной перелом. Ежегодно узнается локализация ряда генов, тестируемых по их продуктам: ферментам, структурным белкам, антигенам. В результате теперь известно о локализации около 200 генов (в каких хромосомах и даже их участках). Мировые сведения по этим вопросам подытоживаются на ежегодных специальных международных совещаниях. Тем не менее на Конгрессе было несколько сообщений о генах хромосом 9 и 12 (М. Ло, Ф. Као, Т. Можандас с соавт., США), о полоопределяющих и других генах X- и Y-хромосом (К. Бочковский, ПНР; Дж. Сарто, США).

Изучение строения и функционирования хромосом человека имеет не только теоретический интерес, внося вклад в познание законов организации генетического аппарата у высокоорганизованных существ. Знание того, что представляет собой каждая хромосома человека в химическом, цитологическом и генетическом отношениях, существенно для понимания хромосомных нарушений и обусловленных ими аномалий развития, а следовательно, и поиска путей исправления отклонений.

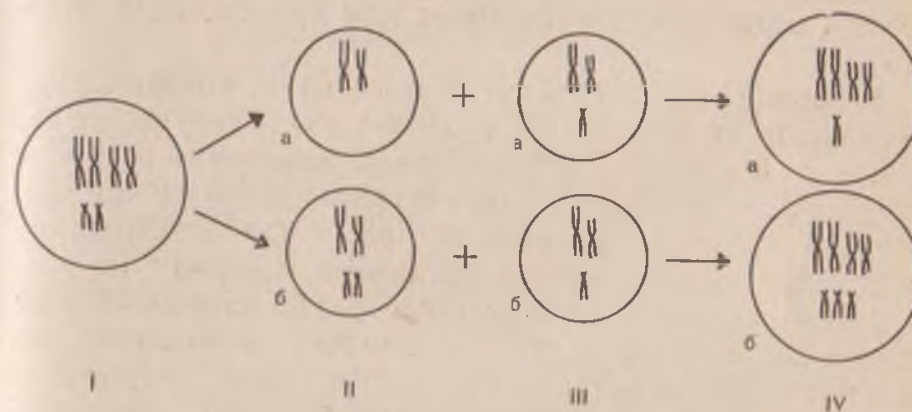
ХРОМОСОМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И БОЛЕЗНИ

Хромосомный набор может изменяться под влиянием разных причин, что ведет к нарушению генного баланса. Это является причиной нарушений развития, известных как хромосомные болезни. Таким образом, прогресс цитогенетики обеспечил понимание этиологии хромосомных болезней — численных или структурных изменений хромосом (соответственно геномных или хромосомных мутаций).

К первой группе относят те изменения, которые касаются числа хромосом, не затрагивая их структуры, не нарушая их целостности. Диапазон таких изменений широк — от нарушения кратности полного гаплоидного набора хромосом (в патологии человека это триплоидии и тетраплоидии, когда каждая клетка организма содержит не два, а три или четыре гаплоидных набора) до изменений в одной из пар в сторону утраты гомолога (моносомия) или приобретения дополнительного (трисомия, тетрасомия и т. п.). В основе численных хромосомных изменений лежат нарушения в расхождении хромосом в клеточном делении. Важно подчеркнуть следующее обстоятельство. Чтобы отразиться на развитии организма, нерасхождение хромосом должно произойти либо в гаметогенезе, либо в первых делениях оплодотворенной яйцеклетки. На рис. 6 дана схема нерасхождения одной из хромосом в гаметогенезе, на которой за диплоидный набор условно приняты 3 пары хромосом. Один акт нерасхождения одной из хромосом приводит к тому, что в одной из гамет будет не хватать одной хромосомы, в другой их станет на одну больше. Все клетки развивающегося из нее после оплодотворения организма будут иметь или полную моносомию по затронутой хромосоме, или ее полную трисомию. Аналогичное нерасхождение в первых делениях нормальной зиготы приведет к развитию организма, часть клеток которого будет иметь моносомию, другая часть — трисомию, т. е. к развитию мозаичного организма.

Структурное изменение может состоять в перемещении материала в пределах одной хромосомы (инверсия) или между двумя и более хромосомами (транслокация), не меняя сбалансированности генного набора в целом.

Рис. 6. Схема нерасхождения хромосом в гаметогенезе и образования зигот с моносомией и трисомией.
I — исходная клетка (гония) с диплоидным набором из 6 хромосом; II — дочерние гаметы с нехваткой одной из трех хромосом (а) и с двумя такими хромосомами (б); III — нормальные гаметы другого родителя; IV — зиготы, образовавшиеся в результате слияния аномальной и нормальной гамет и являющиеся моносомной по одной из хромосом (а) или трисомной (б).



При расхождении транслоцированных хромосом в гаметогенезе сбалансированность нарушается, гамета может приобрести хромосому с нехваткой материала или с его избытком. При слиянии с нормальной гаметой другого родителя возможны четыре типа зигот: нормальная, перестроенная сбалансированная, частично трисомная и частично моносомная.

Структурное изменение может первично изменять генный баланс хромосомы. Таковы делеции (утрата части хромосомы без ее переноса на другую) или дупликации (удвоение какого-либо хромосомного участка).

Названные типы хромосомных нарушений не исчерпывают всего их многообразия. К тому же в клетке могут возникать комбинированные нарушения хромосомного набора.

Любая хромосома набора может быть вовлечена в численные или структурные изменения. Можно себе представить, какое многообразие повреждений потенциально ожидает гаметы и зиготы у человека. Практика цитогенетического обследования человека на всех этапах

его развития, эмбрионального и постнатального, согласуется в целом с таким теоретическим ожиданием, внося определенные поправки в частоту разных типов повреждений в разных хромосомах, с которыми приходится встречаться в действительности, т. е. в частоту разных хромосомных болезней.

Распознавание типов повреждений и индивидуальных хромосом, которые ими затрагиваются, а следовательно, точное выделение хромосомных синдромов, получило хорошую методическую базу сравнительно недавно, с разработкой точных методов идентификации хромосом и их участков, о чем говорилось в предыдущем разделе.

Патогенез хромосомных болезней. В результате многочисленных сопоставлений типов хромосомных повреждений и вызываемых ими отклонений развития может быть сформулировано следующее главное положение по патогенезу хромосомных болезней. Хромосомный дисбаланс нарушает нормальное физическое (соматическое) и психическое развитие организма.

Нарушения развития имеют широкий спектр: от гибели и элиминации зиготы на первых стадиях дробления до вполне совместимых с постнатальным существованием сравнительно небольших отклонений в физическом, психическом или половом статусе пациента. Степень аномалий развития коррелирует со степенью хромосомных нарушений. Можно сказать, что чем большее количество хромосомного материала утрачено или приобретено, тем сильнее отклонения в развитии, тем раньше в онтогенезе они проявляются. Поэтому аномалии по крупным хромосомам встречаются реже, чем по мелким. Самой распространенной хромосомной болезнью является болезнь Дауна, возникающая вследствие трисомии хромосомы 21, одной из самых маленьких в кариотипе человека. Нехватка генетического материала переносится тяжелее, чем его избыток, поэтому полные моносомии, особенно у живорожденных, несравнимо более редки, чем полные трисомии.

Выживание индивидуума (до любой стадии) определяется не только общей величиной измененной хромосомы, но и генетическим ее значением, т. е. генным составом. Имеет значение, во-первых, количество генетически активного (эухроматинового) материала. Так, полные трисомии у живорожденных обнаруживаются в основном

по аутосомам 8, 13, 18 и 21, которые содержат больше гетерохроматинового материала по сравнению со сходными по величине другими хромосомами соответствующих групп (С, D, E и G). У женщин возможны совместимые с постнатальной жизнью моносомии, трисомии и даже тетра- и пентасомии по одной из X-хромосом, которая генетически инактивирована. Число Y-хромосом, содержащих очень большой гетерохроматиновый блок, может увеличиваться до 3, не влияя на жизнеспособность носителя. Важен и качественный состав генов хромосомы. Очевидно, клетка погибает, если произойдет нехватка генов, определяющих продукцию таких белков, которые участвуют в ключевых биохимических реакциях, обеспечивающих жизнеспособность клетки.

Отличительной особенностью врожденных пороков развития, обусловленных хромосомным дисбалансом, является их множественность, причем нарушается формирование нескольких систем. Характерны черепно-лицевые дисморфии, пороки развития скелета конечностей, особенно кистей и стоп, пороки сердца, мочеполовой и пищеварительной систем, нервной системы, отставание в росте, психическое недоразвитие. Для 10 наиболее часто встречающихся хромосомных болезней найдены характерные сочетания врожденных пороков, что позволяет с высокой вероятностью сделать правильное патологоанатомическое заключение о природе множественных дефектов развития. Следует, однако, отметить, что у разных индивидуумов одно и то же хромосомное нарушение может проявиться клинически в разной степени, быть разной тяжести. Пример этого — одни из самых частых хромосомных болезней — трисомия по хромосоме 21 (болезнь Дауна) и X-моносомия (синдром Шерешевского — Тернера). Внутриутробно погибает $\frac{2}{3}$ эмбрионов с трисомией 21, доживает до рождения лишь один из 40—50 эмбрионов с X-моносомией.

Механизмы реализации хромосомного дисбаланса в аномалии развития неизвестны. Накопление знаний в этой области зависит от прогресса в познании генетических механизмов нормального развития. А это самая сложная проблема не только генетики, но биологии в целом. Решению этой задачи служит и генетическое картирование хромосом человека, о котором говорилось выше, и тщательное сопоставление в каждом случае ано-

маний развития с характером хромосомной перестройки. Особенно интересны такие сопоставления в том случае, если известна локализация тех или иных генов в хромосомном участке, который подвергается изменению. На Конгрессе был представлен пример такого анализа (В. Риккард с соавт., США), в котором сопоставлены клиническая картина и некоторые генетические маркеры при нехватке и дупликации одного из районов длинного плеча хромосомы 13.

Частоты и типы хромосомных нарушений во внутриутробном развитии. Из изложенных в предыдущем разделе общих положений об эффектах хромосомного дисбаланса ясно следует, что какая-то доля хромосомно несбалансированных зигот и развивающихся из них эмбрионов при тяжелых нарушениях развития должна элиминироваться уже во внутриутробном периоде. Медицинская цитогенетика накопила по этому вопросу обширные наблюдения, на основе которых сегодня сделаны и количественные оценки груза хромосомных аномалий у человека в целом, и их вклад во внутриутробную смертность. Эти сведения, подытоженные по собственным данным и литературным источникам Н. П. Кулешовым (СССР), представлены в табл. 20.

О роли хромосомных аномалий во внутриутробной смертности можно судить по результатам хромосомного обследования спонтанных аборт и мертворожденных.

Более 42% всех спонтанных абортов происходит вследствие летального эффекта хромосомных аномалий.

ТАБЛИЦА 20

Частота хромосомных аномалий среди спонтанных абортов, мертворождений и живорожденных

Группа	Число обследованных	Частота хромосомных аномалий	
		число	%
Спонтанные аборты	4 209	1775	42,2
Мертворожденные	283	17	6,0
Живорожденные	28 828	202	0,7

На разных сроках беременности величина летального эффекта различна. В первом триместре беременности около 53% абортов имеет хромосомную этиологию, и цифра возрастает до 70% на первых 2—4 нед. Во втором триместре хромосомные аномалии обнаруживают в среднем у 30% спонтанно абортированных эмбрионов, на отрезке беременности 20—27 нед — уже 4%. Среди мертворожденных 6% имеют летальные хромосомные аномалии.

Как известно, оптимальная частота спонтанных абортов среди регистрируемых беременностей составляет 15%, а мертворождений от общего числа рождений — около 2%. Следовательно, можно рассчитывать вклад хромосомных аномалий во внутриутробную смертность в расчете на все диагностируемые беременности. На 1000 беременностей приходится 64 беременности, оканчивающиеся аборт или мертворождением в результате нарушений в хромосомном наборе. Из этого числа 98% гибели происходит до 28-й недели беременности.

Хромосомные аномалии и перинатальная смертность. Для правильного представления о перинатальной детской смертности, для разработки обоснованных мероприятий по ее снижению существенно знать обуславливающие ее факторы. Медицинская цитогенетика вносит вклад в эту проблему. В табл. 21 представлены обобщенные данные по этому вопросу.

Перинатальная смертность в 6,2% обусловлена хромосомной патологией, причем в антенатальном периоде

ТАБЛИЦА 21

Частота хромосомных аномалий среди перинатально умерших детей

Период	Число обследованных	Частота хромосомных аномалий	
		число	%
Антенатальный	61	7	16,5
Интранатальный	222	10	4,5
Постнатальный	559	35	6,3
Перинатальный в целом	842	52	6,2

эта частота почти в 2 раза выше, чем в постнатальном, и почти в 3 раза выше, чем в интранатальном периоде. В этом периоде онтогенеза гибель наступает от разных хромосомных аномалий, но в основном от трисомий, в числе которых наиболее частые хромосомные болезни живорожденных: синдром Патау (трисомия 13), Эдвардса (трисомия 18) и Дауна (трисомия 21).

Поскольку перинатальная смертность составляет около 1,5% всех рождений, следовательно, из-за хромосомных нарушений погибает 1 из 1000 детей. Подозрение на хромосомную этиологию должно возникать всегда, когда у мертворожденного или погибшего вскоре после рождения имеются многочисленные и тяжелые пороки развития.

Хромосомные болезни у живорожденных. Наибольшее врачебное и социальное значение имеют случаи хромосомно обусловленных врожденных пороков развития, которые в той или иной степени совместимы с жизнью родившегося. Именно о таких случаях можно говорить как о случаях хромосомных болезней в полном смысле этого определения.

Наблюдения за хромосомными больными показывают, что продолжительность жизни их сильно зависит от типа хромосомного нарушения. Например, при тяжелых пороках развития (большинство аутосомных трисомий) родившиеся умирают в первые же дни. В то же время при аномалиях по половым хромосомам полная и четкая клиническая картина разворачивается лишь в периоде полового созревания, поскольку в этих случаях основные нарушения связаны с генами, определяющими половое развитие организма и формирование вторичных половых признаков. Жизнеспособность таких больных обычно не снижается.

Общая частота хромосомных больных среди живорожденных составляет 7 на 1000. В конкретных исследованиях по определению частот, которые выполняются в разных регионах мира, сообщаемые цифры существенно не различаются. Однако различия возможны по спектру болезней. Поэтому следует считать все еще актуальной задачу определения на больших выборках людей частот разных хромосомных аномалий в географически разных районах, учитывая возможную специфику повреждающего действия факторов окружающей среды на хромосомы.

На Конгрессе были сообщены сведения о частотах хромосомных болезней в Литовской ССР, Болгарии, СФРЮ, а в предыдущие годы подобные сведения были опубликованы в Москве, США, Великобритании, Канаде, Дании.

Остановимся подробнее на наиболее частых болезнях или их группах.

Среди пациентов, с которыми имеют дело педиатры, акушеры-гинекологи, эндокринологи и психиатры, обязательно встречаются те, у которых в основе отклонений лежат изменения в числе или структуре половых хромосом. Частота этих аномалий на 1000 рождений составляет 2,6. Основные синдромы были выделены клинически задолго до открытия их связи с хромосомными нарушениями.

Среди девочек наиболее часты синдромы Шерешевского—Тернера (частота 0,7 на 1000 новорожденных девочек) и трипло-Х (1,4 на 1000 девочек). Синдром Шерешевского—Тернера проявляется в нескольких клинических формах, что связано с характером изменений Х-хромосомы. Более половины таких больных содержат в хромосомном наборе только одну Х-хромосому (формула кариотипа — 45,Х). В других случаях обнаруживается лишь частичная Х-моносомия; делеция короткого плеча хромосомы (при сохранении и даже удвоении длинного), делеция длинного плеча и др. Часты случаи мозаицизма, причем могут комбинироваться разные клеточные линии, в их числе могут быть и нормальные (например, 46,ХХ/45,Х). Клинические проявления синдрома в виде отставания в росте, отклонений в строении лица, шеи и др. проявляются в ранние годы, но основная симптоматика, выражающаяся в отсутствии развития и недоразвитии вторичных половых признаков, в первичной amenoree, развивается в годы полового созревания. Взрослые пациенты бесплодны.

Трисомию Х заподозрить трудно, так как у ее носительниц отклонений от нормы может не быть даже во взрослом состоянии или эти отклонения незначительны, например имеется лишь слабое умственное недоразвитие, незначительные скелетные нарушения. Плодовитость у этих пациенток не страдает. В редких случаях Х-полисомии (48,ХХХХ и др.) отклонения выражены сильнее.

Синдром Клайнфельтера — это группа клинически сходных отклонений в половом, соматическом и психи-

ческом развитии, которые развиваются у индивидуумов мужского пола при полных или частичных X- или Y-полисомиях. Его суммарная частота около 2,5 на 1000 живорожденных мальчиков. Типичная хромосомная конституция при синдроме Клайнфельтера — 47,XXY. Другие варианты возникают при дальнейшем увеличении числа X- или Y-хромосом. В допубертатном периоде, если не прибегать к исследованию полового хроматина или хромосом, диагностировать синдром невозможно. Симптоматика разворачивается с пубертатного возраста и обуславливается главным образом недоразвитием вторичных половых признаков. Поскольку в основе синдрома лежит недоразвитие яичек и серьезное нарушение сперматогенеза, больные бесплодны.

Для исключения хромосомной этиологии следует проводить цитогенетическое обследование и при интерсексуальных состояниях.

Типичные хромосомные синдромы, связанные с аномалиями половых хромосом, изучены в целом достаточно полно. Продолжаются углубленные исследования отклонений с помощью биохимических, электрофизиологических и других методов. Тщательному клинико-цитогенетическому обследованию подвергаются случаи редких или комбинированных изменений X-, Y-хромосом и аутосом. Несколько подобных работ, выполненных в СССР, ПНР, СФРЮ и других странах, было представлено и на Конгрессе. В частности, в докладе Д. К. Верлинской с соавт. (СССР) подытожен многолетний опыт изучения перестроек X-хромосом, в докладе Г. Волковой (НРБ) сопоставлены клиника и цитогенетика при гонадальной дисгенезии, в докладе И. В. Бутомо с соавт. (СССР) рассмотрены особенности электроэнцефалограмм при численных изменениях X-хромосом.

Аутосомные хромосомные болезни весьма разнообразны. Выше уже говорилось, что выделение все новых относящихся сюда клинико-цитогенетических синдромов интенсивно происходит в наше время, по мере накопления в мировой литературе редких случаев одних и тех же структурных изменений аутосом, и этот процесс будет продолжаться далее. Обобщению таких случаев помогают международные каталоги, в которых собираются по возможности все опубликованные сообщения о хромосомных болезнях. Дело это новое и не простое, тем бо-

лее что пока нет достаточного опыта организации и использования национальных регистров-каталогов. Д. Боргаонкар (США) составил программу международного каталога и организовал его работу.

Из полных аутосомных трисомий с живорождением совместимы трисомии всего по нескольким хромосомам. Наиболее частой из них и достаточно известной среди врачей и населения является трисомия по хромосоме 21, или болезнь Дауна.

На примере всесторонне изученной болезни Дауна хорошо видны полисистемность врожденных аномалий развития, отклонения в биохимическом и иммунологическом статусе по многим тестам. Эта же болезнь особенно ярко демонстрирует увеличение частоты рождения больных детей с увеличением возраста матерей, что важно учитывать при разработке мер профилактики этой болезни.

На втором месте по частоте находится трисомия по хромосоме 18, или синдром Эдвардса. Она встречается примерно в 10 раз реже болезни Дауна, пороки развития тяжелее; такие младенцы погибают в основном на 1-м году жизни. Еще реже, с частотой 7:100 000, рождаются живые дети с полной трисомией по хромосоме 13 (синдром Патау). Очень редки также трисомии по аутосомам 8 и 9.

С разработкой в 70-х годах методов выявления линейной неоднородности хромосом и построением карт такой неоднородности по каждой хромосоме резко возросло число точно диагностируемых хромосомных синдромов, объединяемых с цитологической стороны в группу структурных хромосомных перестроек. Их общая частота на 1000 рождений составляет 2,4.

При разнообразии конкретных типов перестроек (делеции, дупликации, инверсии, транслокации) отклонения в развитии определяются двумя конечными эффектами: приобретением хромосомного материала (частичные трисомии) или его утратой (частичные моносомии). Следует подчеркнуть, что выделение новых синдромов в клиническом плане — дело непростое, поскольку пороки развития, которые формируют клиническую картину при разных хромосомных болезнях, очень сходны, различия синдромов тонки, к тому же для каждого из них характерен клинический полиморфизм. Тем не менее по мере накопления случаев аналогичных или очень близких по

характеру хромосомных изменений растет и список цитологически очерченных хромосомных синдромов. В этом списке на первом месте по числу стоят *частичные трисомии*. Выделены синдромы, обусловленные дополнительным материалом коротких или длинных плеч аутосом 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 15 и др. В числе синдромов, вызванных *частичной моносомией*, имеются сравнительно часто встречающиеся синдромы Вольфа — Хиршхорна (делеция короткого плеча хромосомы 4) и «кошачьего крика» (делеция короткого плеча хромосомы 5) и более редкие, связанные с утратой того или иного участка многих других аутосом.

Структурные перестройки могут быть двоякого происхождения. Одни из них вновь возникают в процессе гаметогенеза или на первых стадиях дробления зиготы у клинически здоровых и цитогенетически нормальных лиц. Доля таких заново возникших перестроек около 20% в общем числе.

Другие перестройки уже существуют у родителей (от предыдущих поколений) и передаются от родителей детям. Выше (при разборе цитологических механизмов возникновения структурных перестроек хромосом) говорилось о так называемых реципрокных транслокациях, когда в одном хромосомном наборе происходит обмен участками между двумя хромосомами, а в целом генный баланс клетки не нарушается. У носителей таких и некоторых других *сбалансированных* перестроек часть гамет будет несбалансированной. Следовательно, эта группа людей имеет повышенный риск иметь потомство с врожденными пороками развития, иметь повторяющиеся спонтанные аборт. Подчеркнем, что клинически такие супруги нормальны. Здесь речь идет о той части хромосомных болезней, которые четко обусловлены передачей аномальных хромосом от фенотипически здоровых родителей и могут быть заранее для данной семьи предсказаны и с помощью определенных мер предотвращены (см. главу 4).

Анализ частоты разных исходов беременности в семьях со сбалансированными перестройками, выяснение характера врожденных пороков развития в зависимости от типа хромосомной перестройки представляют большой научный и практический интерес. Эта работа позволяет накапливать опыт медико-генетического консультирования

и предотвращения рождения больных детей. Результаты обследований такого рода постоянно публикуются в научной литературе, а на Конгрессе сообщения по этому вопросу были представлены из Италии, Великобритании, США, СФРЮ.

Выше говорилось о том, что разные индивидуумы различаются своими хромосомными наборами за счет вариабельности гетерохроматиновых районов, причем при нормальном развитии. Более тщательное исследование показало, что у некоторых индивидуумов к аномалиям развития приводят значительные отклонения в содержании гетерохроматинового материала в тех или иных хромосомах. В литературе имеются сообщения о случаях повторяющихся спонтанных аборт, мертворождений или рождении живых детей с врожденными пороками развития, когда в кариотипе единственными изменениями являются необычные варианты хромосом по гетерохроматиновым районам. Результаты большого исследования по этому вопросу были доложены на Конгрессе (А. Ф. Захаров, СССР). В группе супружеских пар (200 человек) с указанными нарушениями детородной функции по сравнению с парами, имевшими нормальное деторождение, достоверно выше оказалась частота носителей хромосомы 9 с крупным блоком околоцентромерного гетерохроматина, нередко в сочетании с повышенным содержанием хроматина этого типа в других хромосомах. Подобные наблюдения должны накапливаться и систематизироваться. Генетикам предстоит исследовать сложный вопрос, каким образом дисбаланс по гетерохроматиновым районам может нарушать эмбриональное развитие.

Хромосомные нарушения и злокачественные новообразования. Итоги цитогенетических исследований в онкологии были подведены на Конгрессе, как на секционных докладах 6 заседаний, так и в докладе Е. Е. Погосянц (СССР) на специальном симпозиуме по онкогенетике. В первую очередь они касались гемобластозов человека, привлекавших за последние годы особое внимание исследователей.

Многочисленными исследованиями в предыдущие годы, проведенными как на клетках опухолей лабораторных животных, так и на материале разнообразных новообразований человека, были установлены следующие важные факты.

Кариотип злокачественных клеток (число хромосом и их структура), как правило, изменен, и иногда весьма значительно. При этом следует подчеркнуть два существенных отличия нарушений кариотипа в опухолях от нарушений его при хромосомных болезнях. Даже весьма резкие изменения числа или структуры хромосом не мешают опухолям расти и размножаться, а при хромосомных болезнях даже сравнительно небольшие изменения вызывают резкие соматические и психические расстройства или даже гибель плода или ребенка. При опухолях же кариотип изменен лишь в клетках с а м о й о п у х о л и, а остальные клетки организма имеют нормальный кариотип, в то время как при хромосомных болезнях все соматические клетки (или какая-то доля их в случае мозаицизма) несут врожденную хромосомную аномалию. Лишь в редких случаях развития опухолей у больных некоторыми наследственными синдромами ломкости хромосом (атаксия — телеангиэктазия, синдром Блума, анемия Фанкони и др.) неопухолевые соматические клетки больного имеют нарушения кариотипа (Д. Джерман, США).

Характерной чертой опухолевых клеток является не просто какое-то отклонение кариотипа от нормы, а значительная гетерогенность клеток в отношении их хромосомного набора. В некоторых новообразованиях имеются четко выраженные клоны кариотипически однородных клеток и большее или меньшее число отклоняющихся от основного клона вариантов, в других опухолях гетерогенность бывает столь велика, что выделить основную (стволовую) клеточную линию невозможно.

Хромосомная характеристика опухоли, являющаяся относительно стабильным признаком, может меняться при изменении условий (лучевая или химиотерапия, изменение состояния организма). Поэтому кариологическая (генетическая) гетерогенность популяций опухолевых клеток и ее подверженность изменениям в биологическом смысле имеет адаптивный характер, обуславливая выживание опухолевых клеток при изменении условий среды, в том числе в результате лечения.

Несмотря на то что число цитогенетически изученных опухолей до начала 70-х годов было весьма велико, специфическое изменение кариотипа было выявлено всего при одном заболевании — хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ) человека. Это изменение, характерное для

лейкозных клеток подавляющего числа больных ХМЛ, состояло, как тогда полагали, в делеции участка длинного плеча хромосомы 21, т. е. той же хромосомы, трисомия по которой вызывает болезнь Дауна. Наличие в клетках этой маленькой хромосомы, получившей название филадельфийской (Ph^1), служило хорошим дополнительным диагностическим признаком ХМЛ. Позже было выяснено, что филадельфийская хромосома является результатом транслокации участка длинного плеча хромосомы 22 на хромосому 9 или другие.

С появлением методов дифференциальной окраски хромосом, резко увеличивших разрешающие возможности цитогенетического анализа, стали накапливаться новые данные о существовании специфических изменений кариотипа не только при ХМЛ, но и при других новообразованиях человека. Показано, что при некоторых злокачественных лимфомах имеется специфическая маркерная хромосома, образовавшаяся в результате транслокации участка хромосомного материала на длинное плечо хромосомы 14. В некоторых случаях, но не всегда, транслоцированным является участок хромосомы 8. Для острого миелоидного лейкоза наиболее характерным, хотя и не строго обязательным изменением является транслокация между хромосомами 8 и 21. Одними из первых солидных опухолей человека, в клетках которых была обнаружена специфическая аномалия кариотипа, являются менингиомы, при которых специфически утрачивается (частично или полностью) хромосома 22. Но в отличие от ХМЛ транслокации здесь, по-видимому, нет.

В самые последние годы появились данные о том, что хромосома 1 не случайно часто вовлекается в структурные и числовые изменения в опухолях яичника, мочевого пузыря, молочной железы и некоторых других новообразований. Есть ли какие-либо различия в изменениях хромосомы 1 в этих разных опухолях, пока неизвестно.

Значительное внимание в цитогенетике злокачественных новообразований уделяется за последние годы анализу характера хромосомных изменений, происходящих в процессе прогрессии новообразований. По мере роста и развития опухолей и лейкозов хромосомная изменчивость усиливается. Так, при обострениях ХМЛ и в терминальной стадии заболевания нарастает анеуплоидия, появ-

ляются новые, маркерные хромосомы. Но раньше эта изменчивость казалась многим исследователям более или менее случайной. Анализ дифференциально окрашенных хромосом клеток ХМЛ на различных стадиях заболевания позволил уловить некоторые закономерности этого процесса. Оказалось, что в наиболее характерные изменения кариотипа вовлекаются лишь некоторые хромосомы и что это происходит в определенной последовательности. Так, например, трисомия по хромосоме 8 развивается после образования изохромосомы 17, а трисомия 19 возникает, как правило, на фоне двух только что перечисленных изменений. В то же время оказалось, что не всегда изменение кариотипа при ХМЛ следует по этому пути. По-видимому, существует некая связь между клинико-морфологическими подгруппами ХМЛ и характером и степенью нарастания анеуплоидии. Этому вопросу в настоящее время уделяется специальное внимание (Е. Л. Пригожина, Е. В. Флейшман, СССР).

Другой раздел цитогенетики злокачественных новообразований, представленный на Конгрессе, посвящен изучению особенностей изменений кариотипа при некоторых наследственных заболеваниях (атаксия — телеангиэктазия, синдром Блума, анемия Фанкони). Хотя эти заболевания редки, но они привлекают большое внимание потому, что у больных повышен риск возникновения злокачественных новообразований. Все болезни характеризуются нарушением процессов репарации ДНК. Вот почему для понимания злокачественности клеток и вообще процесса канцерогенеза эти синдромы представляют большой интерес.

За последние годы усилилось внимание к одновременному цитогенетическому и генетическому изучению опухолей и лейкозов. Некоторые опухоли оказались связанными с врожденным нарушением кариотипа. Так, появились данные о том, что у лиц с врожденной делецией хромосомы 13 не случайно часто возникает ретинобластома. Ранее были известны две формы этого новообразования: спорадическая и семейная. Теперь уже известно около 20 случаев ретинобластом, развившихся у лиц с делецией длинного плеча хромосомы 13.

В 1978 г. появилось сообщение о семье, в которой на протяжении трех поколений 5 мужчин и 5 женщин заболели раком почки. Цитогенетический анализ выявил в

лимфоцитах больных врожденную транслокацию между хромосомами 3 и 8. Здоровые члены семьи имели нормальный кариотип.

Анализ характера нарушений кариотипа в нескольких сотнях опухолей и лейкозов позволил шведским авторам установить, что не все 23 пары хромосом человека вовлекаются в изменения, наблюдаемые в злокачественных новообразованиях. Чаще всего в этих изменениях участвуют хромосомы 8, 9, 14, 22, реже хромосомы 1, 6, 11, 20 и половые; остальные пары, если и бывают изменены, то значительно реже.

Обсуждая значение новых данных по цитогенетике рака, большинство авторов склонны теперь считать хромосомную изменчивость в клетках опухолей и лейкозов отнюдь не случайным феноменом, а одним из существенных условий малигнизации и прогрессии опухолей. При этом можно допустить различные генетические механизмы канцерогенеза. Это могут быть мутации генов, расположенных лишь в некоторых хромосомах; мутации могут либо непосредственно вести к малигнизации (нарушая синтез ДНК, синтез белка и т. п.), либо меняя восприимчивость клетки к действию вирусов или химических канцерогенов, меняя метаболизм канцерогенов и т. п. В то же время можно допустить, что анеуплоидия и структурные аномалии хромосом способствуют малигнизации не сами по себе, а вызывая нарушения генного баланса клетки. Молекулярно-биологический и генетический анализ сущности и последствий хромосомных нарушений соматических клеток в процессе их малигнизации остается задачей будущих исследований.

Независимо от того, как будет решен вопрос о теоретическом значении хромосомной изменчивости опухолевых клеток, данные современной цитогенетики злокачественных новообразований уже используются клиницистами как для уточнения диагноза (особенно в гематологической клинике), так и с прогностическими целями. Иногда установление характера изменения кариотипа в лейкозных клетках позволяет еще до развернутого blastного криза предсказать его наступление. Некоторые клиницисты решают вопрос о необходимости и характере химиотерапии острого лейкоза в зависимости от наличия или отсутствия клеток с нормальным кариотипом в костном мозге больного.

ХРОМОСОМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Хромосомные изменения в половых клетках, клетках развивающегося зародыша или соматических клетках родившегося организма не возникают беспричинно. Эти изменения, называемые в генотипе геномными (изменение числа хромосом) или хромосомными (изменение их структуры) мутациями, как и генные мутации, обусловлены мутагенным действием факторов окружающей среды. Мутагенные факторы разнообразны, их подразделяют на три большие группы: физические (ионизирующее излучение), химические и биологические.

Вопрос об опасности для наследственных структур радиации твердо обоснован, и во всех странах в связи с использованием ионизирующего излучения радиационная защита вошла в повседневную жизнь. Большую реальную и потенциальную опасности представляют сегодня химические вещества, которые в результате научно-технической революции все глубже входят в нашу жизнь. Сегодня химические искусственно синтезируемые препараты широко применяются в сельском хозяйстве в виде пестицидов, гербицидов, в пищевой промышленности — как пищевые добавки и консерванты, в быту, в медицине. Ежегодно синтезируется около 250 тыс. новых химических соединений, около 500 из них внедряются в практику.

Химические соединения могут проявлять их действие через мутагенную активность на зародышевые или соматические клетки. Первый эффект особенно важен, потому что мутации унаследуются клетками нового организма и проявятся в виде той или иной хромосомной болезни. Мутации в соматических клетках, по современным представлениям, играют важную роль в злокачественном перерождении клеток.

Важно подчеркнуть, что мутагенез в популяции — это процесс динамический. Можно знать средние частоты возникающих мутаций, но невозможно предвидеть, у каких конкретно индивидуумов и когда гаметическая или соматическая мутация произойдет и тем более проявит себя. Поэтому вопрос о борьбе с мутационной опасностью ставится не столько в плане личной профилактики, сколько в общем плане, как задачи определения мута-

генов в окружающей среде, оценки степени их опасности, выработки мер защиты.

На современном этапе в связи с новизной такой постановки вопроса о мутагенной опасности химических факторов среды на первом месте стоит разработка методов оценки мутагенной активности химических веществ. Сложность задачи состоит в том, что: а) химические вещества вызывают мутации в широком спектре, и разные мутации имеют свою специфику проявления; б) разные вещества различаются в своей мутагенной активности; в) возможности прямого испытания веществ на человеке весьма ограничены. Разработка систем тестирования не закончена и проводится в разных странах. В нашей стране Н. П. Бочковым с сотр. предложена такая система, состоящая из двух частей — просеивающей и полной. В первой для тестирования используются микроорганизмы (генные мутации) и клетки костного мозга млекопитающих (геномные и хромосомные мутации), цель ее состоит в предварительной, ориентировочной оценке вещества на мутагенные свойства. Такой проверке должны подвергаться промышленные химические вещества, инсектициды, гербициды и нешироко распространенные лекарственные препараты. В полную программу, помимо этого, включены дополнительные тесты, среди которых важное место принадлежит хромосомному анализу культивируемых клеток человека. Эта программа более глубокая, но одновременно и более длительная и дорогостоящая. По ней проверяются вещества, показавшие мутагенный эффект в просеивающих тестах, а также широко применяющиеся пестициды, пищевые добавки, лекарства. Задача состоит в том, чтобы внедрить ее в жизнь. Быстро сделать это невозможно. Тем временем, помимо совершенствования тест-систем как таковых, во многих странах проводятся популяционные оценки мутагенного влияния конкретных химических факторов в конкретных группах населения, контактирующих с ними. На Конгрессе был представлен ряд докладов на эту тему. Из ВНР, ПНР, СФРЮ, США были доклады по уровню хромосомных повреждений в клетках крови лиц, подвергавшихся ионизирующему облучению, принимавших определенные лекарственные препараты. В современных работах такого рода параллельно с хромосомными абберациями испытывают другой показатель — сестринские хроматидные обмены;

сопоставление обоих показателей было проведено в докладах из Италии, Швеции, Испании, ЧССР и других стран.

Выше мы уже говорили (см. с. 121), что сестринские хроматидные обмены, выявленные в настоящее время в хромосомах человека после предварительного включения в ДНК хромосом 5-бромдезоксимурина, являются точно регистрируемым количественным показателем обмена материалом между хромосомами. Имеющийся опыт сравнения уровня хромосомных aberrаций и уровня СХО при воздействии многими химическими мутагенами говорит о том, что частота обменов существенно повышается при дозах мутагена, которые никак не сказываются на частоте обычных хромосомных aberrаций. Другими словами, СХО обещают стать более чувствительным тестом на мутагенную активность химических соединений окружающей среды, чем хромосомные aberrации. Для оценки мутагенной опасности среды это обстоятельство является очень важным. Задача заключается в том, чтобы еще и еще раз сопоставить оба показателя при действии как можно большего количества веществ из разных классов соединений. Эта задача и решается усилиями многих лабораторий разных стран.

Учитывая рост химического загрязнения окружающей человека среды, важнейшей задачей, которая должна решаться гигиенистами и генетиками, является прогнозирование генетических эффектов химических веществ, прогнозирование химического мутагенеза. В научной литературе обсуждается несколько способов оценки того, как изменяется интенсивность мутационного процесса под влиянием химических веществ, окончательных рекомендаций пока не имеется. Одним из них, безусловно заслуживающим большого внимания, является сравнение реально определяемого уровня мутаций для какого-то периода времени и какого-то региона со спонтанным, контрольным уровнем мутаций. Уровень мутаций определяется либо на экспериментальных живых объектах, с последующей экстраполяцией данных на человека, либо путем прямого определения наследственной изменчивости в популяциях человека. Оба пути интенсивно исследуются, на обоих путях имеются пока неопределенные трудности.

Отметим здесь, например, что очень непросто переносить данные об уровне мутаций, полученные на животных, на человека в связи с различиями биологической организации животных и человека. Сложен вопрос и о показателях наследственной изменчивости человека. Одним из них может служить учет уровня хромосомных мутаций, вызывающих у человека спонтанные аборт, мертворождение, рождение живых детей с множественными пороками развития.

Есть надежда на то, что в результате подобных популяционных разработок, а также дальнейшего совершенствования тест-системы и программ испытания применяющихся и внедряющихся химических агентов в производство и быт людей в конечном итоге будет достигнут успех в деле снижения уровня мутагенного воздействия на человека со стороны окружающей среды, в деле снижения частоты генных и хромосомных болезней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возникновение и развитие раздела медицинской генетики, связанного с хромосомными болезнями, служит ярким примером того, как первоначально сугубо теоретические исследования на определенном этапе принимают практическую направленность, ставятся на службу здравоохранения. И сегодня строго разделить фундаментальные и прикладные исследования в цитогенетике человека затруднительно. В современной цитогенетике стоят такие фундаментальные проблемы, как изучение молекулярной организации индивидуальных хромосом и их районов, картирование хромосом по локализации генов, выяснение законов формирования метафазной хромосомы, познание общих закономерностей реализации исходной генетической информации в ходе развития организма и роли отдельных хромосом в этом процессе, выяснение механизмов хромосомных и геномных мутаций. Очевидно, не достигнув прогресса в этих областях, казалось бы, чисто теоретического исследования, мы не продвинемся в понимании патогенеза хромосомных болезней в целом и отдельных их форм, не научимся с необходимой точностью прогнозировать хромосомный мутагенез на популяции в целом

или риск появления аномального ребенка в конкретной семье, не сможем разработать обоснованных патогенетических методов лечения больных, не научимся эффективно предотвращать возникновение хромосомно обусловленных врожденных пороков развития.

Хромосомные болезни в общей массе наследственных болезней и тем более болезней с наследственным предрасположением имеют небольшой удельный вес. Многие из ежегодно рождающихся в СССР детей с хромосомными болезнями из-за тяжести поражений организма погибают вскоре после рождения или в последующие годы, не доживая до репродуктивного возраста. Тем не менее груз хромосомных и геномных мутаций, лежащий на плечах общества, не мал. Современная генетика уже намечает эффективные пути снижения этого тяжелого груза. Важная задача состоит в том, чтобы широкие массы практических врачей были ориентированы в этой области, без их участия даже имеющиеся на сегодня достижения генетики не смогут дойти до больного, до семьи.

4

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ



ВВЕДЕНИЕ

Значение генетики для практической медицины определяется тем, что ее достижения способствуют успешной борьбе с наследственными заболеваниями. Кроме того, она вносит большой вклад в общий прогресс медицины, помогая глубже понять индивидуальное течение болезней и причины их большого клинического разнообразия, т. е. специфику патологических процессов у каждого человека. Эти знания способствуют разработке методов индивидуальной профилактики и лечения болезней.

Большинство наследственных заболеваний имеет тяжелое хроническое течение, в связи с чем такие больные нуждаются в более частой госпитализации. Установлено, что 25—30% коек в детских стационарах заняты пациентами с наследственными болезнями. На обслуживание больных с наследственными заболеваниями расходуются огромные средства. Подсчитано, что с экономической точки зрения расходы на болезнь Дауна практически равны расходам, затрачиваемым на борьбу с гриппом. Если еще учесть, какой большой моральный ущерб причиняет больной с наследственной болезнью членам семьи, то становится очевидной необходимость дальнейшей разработки методов лечения и профилактики таких болезней. Это, по-видимому, обуславливает быструю разработку практических методов диагностики и лечения наследственных болезней после теоретических разработок. Как правило, в современной медицинской генетике на это затрачивается 2—3 года.

Наследственные болезни существенно влияют на некоторые демографические показатели, прежде всего на смертность. Так, 10—20% детской смертности обусловлено наследственной патологией. Предупреждение рожде-

ния детей с летальными наследственными заболеваниями будет способствовать снижению этого показателя.

Не менее важной является профилактика болезней с наследственным предрасположением, о которых шла речь в главе 2 (сердечно-сосудистые, многие нервно-психические заболевания, врожденные пороки развития, аллергические заболевания и др.). В настоящее время известен ряд конкретных биологических маркеров тех свойств организма, которые создают предрасположение к отдельным болезням. Определенные успехи в этом направлении получены при изучении псориаза, атеросклероза, шизофрении, язвенной болезни, эмфиземы легких. В современных условиях, когда в среде обитания человека появляется все больше новых внешних факторов, медицинская генетика призвана своевременно распознавать предрасположение к вызываемым ими болезням и предупреждать их развитие.

Применение генетических подходов помогает успешному решению многих общемедицинских задач, таких, например, как переливание крови или преодоление несовместимости тканей при пересадке. Дальнейший прогресс медицины невозможен без понимания наследственно обусловленных различий в реакциях на лекарственные средства. Генетические исследования в этом направлении помогают понять явления лекарственной устойчивости и повышенной чувствительности организма к фармакологическим препаратам. Знание наследственных основ реакции организма на лекарственное вещество дает возможность осуществлять на деле принцип «лечить не болезнь, а больного». Для успешной борьбы с наследственными заболеваниями необходимым условием является точность их диагностики, от которой зависит правильный выбор лечения или вида профилактики. На Конгрессе большое внимание уделялось этим вопросам.

ДИАГНОСТИКА

Больные с наследственными заболеваниями постоянно встречаются в практике врача любой специальности. Так, например, в дерматологии известно около 250 наследственных заболеваний, в офтальмологии — свыше 200, в клинике нервных болезней — около 200 и т. д. Некоторые наследственные болезни имеют типичную кли-

ническую картину, относительно часто встречаются и поэтому легко диагностируются врачами, как, например болезнь Дауна или гемофилия. Многие другие болезни встречаются реже, а для некоторых имеются единичные описания в мировой литературе. Распознавание таких болезней для врачей затруднительно. Кроме того, диагностика многих наследственных болезней затруднена из-за их широкого клинического полиморфизма, который обусловлен взаимодействием генетических и средовых факторов.

Принципиально диагностика наследственных болезней не отличается от диагностики других болезней. Она также основывается на данных клинической картины болезни, анамнеза и лабораторных исследований. Особенностью методов диагностики здесь является сбор сведений о родственниках больного и анализ родословной.

Заподозрить наследственный характер болезни врач может на основании следующих признаков: длительного, хронического течения болезни, не поддающегося разнообразной лекарственной терапии (хронический понос, рвота при дисахаридазной недостаточности), вовлеченности в патологический процесс многих систем и органов (при хромосомных болезнях, при многих моногенных синдромах), наличия семейных случаев заболевания. При подозрении на наследственное заболевание во время клинического обследования больного врач должен собрать подробную родословную. При этом нельзя ограничиваться только вопросами, есть ли подобные заболевания в семье. Это может привести к ошибкам и неправильным заключениям, так как больной часто склонен находить подобные признаки болезни у своих родственников там, где их нет. Поэтому такие записи в истории болезни в графе «наследственность», как: «подобных болезней в семье нет» или «сифилисом, туберкулезом не болел», бессмысленны с точки зрения медицинской генетики.

После сбора сведений о родственниках больного следует проводить такое же полное клиническое и специальное лабораторное обследование определенного круга лиц в родословной. Это и будет применением клинко-генеалогического метода в диагностике. Обнаружение аналогичных, как и у больного, клинических симптомов и ре-

зультатов лабораторных исследований даст возможность при стертой клинической картине поставить диагноз наследственного заболевания или наследственного предрасположения.

Генеалогический метод относится к наиболее универсальным и классическим методам в генетике человека. Несмотря на давность применения, его разрешающие возможности, особенно для практических врачей, далеко не исчерпаны. Новые, более совершенные методы анализа состояния организма повышают точность генеалогического метода.

Клинко-генеалогический метод в работах по генетике человека, представленных на Конгрессе, занимал наибольшее место. Были продемонстрированы огромные родословные, где прослеживалось наследование признака или болезни во многих поколениях. Эти работы показали целесообразность более широкого применения клинко-генеалогического метода в медицинской практике.

Полное использование всех возможностей генеалогического метода на современном этапе позволяет раскрывать генетическую гетерогенность наследственных болезней, новые формы взаимодействия генов между собой и внешней средой. Открытия в области молекулярной и биохимической генетики, цитогенетики обеспечили целенаправленные подходы к поиску новых наследственных аномалий. На Конгрессе было много выступлений на эту тему (Д. Роттер с соавт., США; М. Крачунова с соавт., НРБ; Р. А. Ткачев, Е. Маркова, СССР; Ф. Бибер, В. Нэнс, США; А. Перес-Комас, Пуэрто-Рико).

Диагностика хромосомных болезней. Понятие «хромосомные болезни» прочно вошло в медицину с 1959 г., когда Ж. Лежен с соавт. обнаружили лишнюю хромосому при болезни Дауна. За короткий промежуток времени в их изучении был достигнут большой прогресс. Сейчас известно уже более 300 хромосомных синдромов, связанных либо с излишком генетического материала, либо с утратой его части, либо с его перестройкой.

Как правило, хромосомные болезни представляют собой спорадические случаи в семье, возникшие в результате спонтанных мутаций в половых клетках одного из родителей. И только 3—5% являются унаследованными формами, передающимися из поколения в поколение.

Хромосомные болезни классифицируют по типам вовлекаемых хромосом и по видам их нарушения. Тяжесть клинической картины в большинстве случаев коррелирует с количеством избыточного или недостаточного хромосомного материала. Диагностика хромосомных болезней основывается на комплексе клинических признаков, патологоанатомической картины и результатов цитогенетического анализа.

Клинические проявления хромосомных болезней сильно варьируют: от незначительных аномалий развития до множественных пороков, не совместимых с жизнью. Аномалии аутосом, как правило, вызывают более тяжелые нарушения, чем аномалии по половым хромосомам. Установлено, что большинство хромосомных мутаций в системе аутосом летально, в связи с чем эмбрион погибает в ранние сроки беременности.

На основании клинической картины с большой вероятностью можно диагностировать следующие хромосомные синдромы.

Синдромы моносомий: X0 (синдром Шерешевского—Тернера).

Синдромы трисомий: 8+, 9+, 13+ (синдром Патау), 18+ (синдром Эдвардса), 21+ (синдром Дауна), 22+, Y+, X+ (синдромы трипло-X, Клайнфельтера).

Синдромы частичных трисомий: 4p+, 5p+, 7q+, 9p+ (синдром Реторе), 10p+, 10q+, 13q+.

Синдромы, обусловленные делециями: 4p— (синдром Вольфа—Хиршхорна), 5p— (синдром «кошачьего крика»), 9p—, 13q—, 18q—, 18r, 21q—, 22q—.

По мере накопления сведений и обобщения данных, приведенных в литературе, по описанию отдельных случаев постоянно выделяются новые синдромы.

В диагностике хромосомных болезней очень большое значение имеет патоморфологическая характеристика симптомов. В настоящее время разработаны четкие патологоанатомические признаки, позволяющие с большой достоверностью поставить диагноз хромосомного заболевания (Г. И. Лазюк, СССР). К этим признакам относятся: западение кожи в виде глубокой борозды между I и II костями плюсны (трисомия 8), островки ткани селезенки в измененной (кистофиброз) поджелудочной железе, удвоение матки и влагалища, многодольчатые почки с кистами (13+), утолщение дорсального колена нижних

ядер олив продолговатого мозга (18+), пятна Брушфильда и персистирование атриовентрикулярного отверстия (21+), гипоплазия и аплазия ногтей (9p+), «клювовидный нос» и сакральный синус (4p—), синдром «кошачьего крика» (5p—), ретинобластома и Y-образный синостоз IV—V метакарпальных костей (13q—), алопеция (18p—), гидроническая и псевдокистозная дегенерация отдельных ворсин плаценты и гидранэнцефалия (триплоидия).

Однако как бы ни была точна клиническая и патоморфологическая характеристика хромосомных болезней, окончательный диагноз может быть поставлен только на основании цитогенетического обследования с применением современных методов анализа хромосом.

Ниже приводится краткий перечень симптомов, которые являются показаниями для цитогенетического обследования больного:

1) множественные врожденные пороки развития (с вовлечением трех и более систем); наиболее постоянные нарушения — это пороки развития головного мозга, опорно-двигательной системы, сердца и мочеполовой системы;

2) умственная отсталость в сочетании с нарушением физического развития, дисплазиями, гипогенитализмом;

3) стойкое первичное бесплодие мужчин и женщин при исключении гинекологической и урологической патологии;

4) привычное невынашивание беременности, особенно на ранних стадиях;

5) нарушения полового развития (гипогонадизм, половые инверсии и др.);

6) небольшая масса тела ребенка, рожденного при доношенной беременности.

В настоящее время наряду с обычным методом исследования хромосом, хорошо описанным в литературе, применяется ряд новых и усовершенствованных методов (А. Ф. Захаров, СССР; Ж. Лежен, Франция). К ним относятся радиоавтографический метод, дифференциальное окрашивание хромосом флюорохромами, красителем Гимзы, метод выявления дифференциальной спирализации по длине хромосом, метод гибридизации нуклеиновых кислот на цитологических препаратах. Новые способы окраски хромосом позволяют обнаружить различия между отдельными участками разных хромосом, благодаря чему стала возможной диагностика даже незначитель-

ных хромосомных перестроек. Эти методы особенно важно использовать в случае, когда произошел обмен разными участками между двумя хромосомами и возникает вопрос о прогнозе здоровья будущего потомства.

Цитогенетические методы диагностики хромосомных аномалий широко внедрены в практику лечебных учреждений многих стран. Отчасти этим обстоятельством объясняется большое количество докладов на Конгрессе по результатам цитогенетических обследований различных групп населения. Особенно интенсивно проводились цитогенетические исследования при врожденных пороках развития, мертворождениях, спонтанных абортах (Р. Бумиллер с соавт., США; В. Диклич с соавт., Югославия; Г. И. Лазюк, И. В. Лурье, СССР). Проводились цитогенетические исследования при аномалиях половых хромосом (К. Бочковский, ПНР; И. С. Розовский, И. Дзенис, СССР, и др.), при умственной отсталости (А. Синкус, СССР); Б. Виттвер с соавт., ГДР, и др.).

Изучение хромосомного полиморфизма, которое началось только в последние 3—4 года, уже дало выход в практику здравоохранения. Показано существование связи некоторых хромосомных полиморфных вариантов с патологическими состояниями: врожденными пороками, невынашиванием беременности, спонтанными абортами (А. Ф. Захаров с соавт., и др.). Подобная информация очень важна для медико-генетического консультирования.

Методы цитогенетического исследования постоянно совершенствуются. Так, В. Хиттельман (США) предложил новый метод цитогенетического анализа в неделящихся клетках. Разработаны автоматические системы приготовления (Д. Мельник с соавт., США) и анализа (Х. Кинцль, ГДР) хромосомных препаратов.

Биохимическая диагностика наследственных дефектов обмена. Наследственные заболевания, которые обусловлены генными мутациями, изменяющими структуру или скорость синтеза белков, обычно называют наследственными дефектами обмена. Анализ последовательности включения аминокислот в структуру нормальных и мутантных белков показал, что большинство наследственных дефектов обмена является следствием замены всего лишь одной аминокислоты в нормальном белке. Начало исследованию наследственных дефектов обмена было положено

английским педиатром А. Гарродом вскоре после открытия законов Менделя в начале XX века. Он не только установил наследственный характер ряда редких заболеваний у детей — алкаптонурии, цистинурии, пентозурии и др., но и высказал адекватную современным представлениям гипотезу о происхождении наследственных болезней обмена у человека. Спустя 50 лет его гипотеза была экспериментально подтверждена.

Большинство наследственных дефектов обмена обусловлено мутациями генов, изменяющих структуру ферментов, и относится к классу наследственных энзимопатий. Значительно меньший удельный вес среди наследственных дефектов обмена имеют мутационные изменения циркулирующих белков, как, например, гемоглобин и плазменные белки, и белков, выполняющих функции транспорта различных соединений через клеточные мембраны.

Тяжесть клинических проявлений различных наследственных дефектов обмена зависит от той роли, которую играет подвергшийся изменению белок в нормальной жизнедеятельности организма, а также от степени изменения его структуры. Известны бессимптомно протекающие наследственные дефекты обмена (пентозурия) или дефекты, проявляющиеся только при приеме ряда лекарственных препаратов (недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). Однако большинство наследственных дефектов обмена характеризуется тяжелым клиническим течением и даже не совместимо с жизнью.

Характерным свойством наследственных дефектов обмена является выраженный клинический полиморфизм. Почти каждая нозологическая форма состоит из нескольких типов. Теперь уже известно 10 форм гликогенозов, 14 типов мукополисахаридозов, 4 формы фенилкетонурии. Каждая из форм имеет специфические нарушения обмена и обусловлена мутацией в соответствующем локусе, т. е. является самостоятельной нозологической единицей. В силу выраженности клинического полиморфизма наследственных дефектов обмена диагностика их должна быть основана не только на основании клинических проявлений, но и на применении биохимических методов.

В общем виде основные показания для проведения биохимических исследований следующие:

1) умственная отсталость — изолированная и в сочетании с патологией других органов и систем;

2) психические нарушения — расторможенность или аутизм, дефекты поведения, дизлексия, алалия, летаргия, снижение памяти и т. п.;

3) нарушение физического развития — неправильный рост с искривлением костей туловища и конечностей, чрезмерное отложение жира, тугоподвижность или разболтанность суставов, плохое зрение или полная слепота, тугоухость или глухота, нарушение обоняния, аномальный рост и строение волос, ногтей;

4) судороги, мышечная гипотония, гипо- и гиперпигментация, фоточувствительность, желтуха;

5) непереносимость отдельных пищевых продуктов и лекарственных препаратов, нарушения пищеварения — частая рвота, диарея, жирный стул, гепато- и спленомегалия;

6) почечнокаменная болезнь, необычный цвет и запах мочи.

Наследственные дефекты обмена диагностируются на трех уровнях проявления действия гена: 1) молекулярном (определение структуры белка или его количества); 2) клеточном (определение дефектных ферментов); 3) организменном (обнаружение промежуточных метаболитов в экстраклеточных жидкостях).

Первый уровень достигнут только для одной группы наследственных дефектов — гемоглобинозов. Анализ аминокислотных последовательностей мутационно измененных глобиновых цепей позволил выявить генетический дефект, лежащий в основе этих заболеваний, описать многообразие их форм, обеспечить точную диагностику. На Конгрессе была продемонстрирована работа С. А. Нейфаха с соавт. (СССР) по изучению молекулярных основ патогенеза болезни Вильсона—Коновалова. Они показали, что имеет место изменение синтеза и структуры церулоплазмينا, связанное с мутациями.

Биохимические исследования на уровне клеточных культур являются сейчас основными методами диагностики энзимопатий. В этой области используются современные биохимические методы, изучающие активность поврежденного фермента. Чаще всего это касается тех заболеваний, при которых биохимический дефект локализован в доступном для исследования материале (кровь,

кожа, биоптат печени). Таким исследованиям было посвящено много докладов (Л. Тинтерис, А. Кнапп, Ю. Вельтищев, ГДР, СССР, и др.). Обнаружены первичные дефекты на уровне метаболической цепи более чем для 400 наследственных дефектов обмена.

Исследования на уровне организма, т. е. на уровне патологических метаболитов, привели к выявлению большого количества новых наследственных дефектов обмена. Эти методы являются основными в практике здравоохранения, для научных целей они почти не применяются. Например, без определения концентрации натрия и хлора в поте при диагностике муковисцидоза не может обойтись ни одна клиника.

Высокими темпами ведутся поиски первичных биохимических дефектов при разных наследственных моногенных заболеваниях. В настоящее время для 150 наследственных дефектов обмена точно локализован биохимический дефект на уровне мутантного белка. Эти результаты очень важны для разработки новых методов диагностики наследственных болезней.

Экспресс-диагностика наследственных болезней. Знание принципов функционирования мутантных генов позволило разработать экспресс-методы активной диагностики ряда наследственных болезней у новорожденных и специальных контингентов больных. К концу 60-х годов были разработаны так называемые просеивающие (их называют также скринирующими) программы, постепенно внедряемые в практику здравоохранения. В некоторых странах они законодательно закреплены.

Существует два вида просеивающих программ — массовые и селективные, которые различаются как по своим задачам и практическому выходу, так и в методическом отношении. Первые применяются для неотобранных групп населения, вторые — для выборочных групп повышенного риска.

Массовое «просеивание» оправдано для тяжелых заболеваний, имеющих достаточно высокую частоту распространения (не ниже 1:10 000), для которых разработаны методы терапии. Оптимальный срок обследования — это период новорожденности и грудной возраст (3—8 нед). Для новорожденных объектом исследования является кровь (пуповинная и капиллярная), для детей раннего возраста — капиллярная кровь и моча. Массовые просеи-

вающие программы обычно просты в применении, рассчитаны на выявление небольшого числа болезней. Как пример этих программ можно привести выявление фенилкетонурии, галактоземии. Только на фенилкетонурию обследовано более 28 млн. новорожденных, более 2 тыс. ранее обреченных больных стали полноценными членами общества.

Селективное «просеивание» предназначено для контингентов, в которых ожидается накопление наследственных заболеваний (пациенты клиник, домов инвалидов, спецшкол и др.). Оно является такой же неотъемлемой частью практического здравоохранения, как и массовое «просеивание». В настоящее время разработаны показания к «просеиванию» — перечень клинических симптомов. На основе оценки клинического состояния и анамнеза проводится так называемый клинический отбор. Затем применяются соответствующие лабораторные тесты, рассчитанные на диагностику широкого круга наследственных болезней.

Характерным свойством просеивающих программ является двухэтапность диагностики заболевания: первый этап — «просеивание», обеспечивающее предположительное выявление больных, второй — идентификация больных среди групп предположительно пораженных с помощью более трудоемких и точных методов исследования, т. е. уточнение клинического диагноза. Просеивающие программы, как массовые, так и селективные, имеют профилактическую направленность, так как больные могут быть выявлены в доклинической фазе или в начале заболевания. При наличии методов профилактического лечения возникновение клинических проявлений заболевания может быть предотвращено.

Кроме программ, выявляющих гомозиготных носителей (диагностика болезней), существует «просеивание» на состояние гетерозиготного носительства, что позволяет проводить медико-генетическое консультирование еще до рождения больного ребенка. Примерами таких программ являются просеивающие программы на гетерозиготное носительство болезни Тея — Сакса среди евреев ашкенази, бета-талассемии и аномальных гемоглобинов среди негритянского населения в США и жителей Средней Азии СССР (Р. Ф. Гарькавцева) и среди новорожденных на Кубе (Л. Хередеро, Л. Гранда).

В настоящее время для просеивающих программ применяются следующие методы: микробиологические, биохимические и цитологические.

Микробиологические методы построены на использовании прототрофных и ауксотрофных штаммов различных микроорганизмов. В основе первой группы методов лежит принцип «бактериального ингибирования» с использованием преимущественно спорообразующего микроорганизма *B. subtilis*. Такой метод был разработан американским ученым Гатри и в 1961 г. был приспособлен для массового обследования новорожденных на фенилкетонурию, затем на лейциноз, гистидинемию, гомоцистинурию, тирозинемию и галактоземию. В настоящее время тест Гатри используется более чем в 50 зарубежных лабораториях. Для выявления фенилкетонурии он утвержден законодательством в 30 странах мира.

Методы, использующие ауксотрофные штаммы, выявляют наследственные дефекты, сопровождающиеся накоплением в крови больного тех метаболитов, без которых не может расти мутантный микроорганизм на минимальной питательной среде. Ауксотрофные штаммы *E. coli* для выявления наследственных дефектов обмена были модифицированы Д. М. Гольдфарбом в 1968 г. Получены ауксотрофные штаммы по 10 аминокислотам и некоторым углеводам. Недостатком метода является необходимость постоянного контроля за состоянием микробов, так как у них возможны обратные мутации. Используются также ауксотрофные штаммы некоторых молочнокислых бактерий из-за более низкой частоты обратного мутирования. Имеются данные об использовании этих методов в просеивающих программах для обследования новорожденных в СССР и Швеции.

Биохимические методы включают набор качественных и полуколичественных тестов с мочой (уринализис), бумажную хроматографию, тонкослойную хроматографию, флюорометрические методы, определение активности ферментов. Принцип программ с применением биохимических методов состоит в последовательном (поэтапном) исключении определенных групп болезней и дальнейшем более глубоком исследовании конкретной формы обмена.

Впервые было проведено обследование умственно отсталых детей для определения частоты фенилкетонурии после обнаружения Фелингом в 1934 г. реакции фенил-

пировиноградной кислоты с хлорным железом (проба Фелинга). В настоящее время биохимические просеивающие программы получили широкое распространение. В начале 70-х годов была разработана первая отечественная программа для одновременного выявления большого спектра наследственных дефектов обмена (около 60) среди разных групп больных. На Конгрессе было сообщено об усовершенствованной и более экономичной программе для выявления 80 болезней (А. Э. Мартинсон, К. Д. Краснопольская, СССР).

В последние годы появился метод определения активности ферментов, приемлемый для массового «просеивания». Это метод «флюоресцирующих пятен» Бойтлера для полуколичественной оценки активности НАД- и НАДФ-зависимых эритроцитарных ферментов, а также для определения активности галактокиназы.

Цитологические методы применяются для диагностики хромосомных болезней. Наиболее распространенным методом является определение полового хроматина в эпителии слизистой щеки. С его помощью можно диагностировать числовые аномалии по половым хромосомам (синдром Клайнфельтера, синдром Шерешевского—Тернера, трипло-Х). С помощью этого метода можно обследовать большие контингенты детей с относительно небольшой затратой времени. Средняя частота аномалий, диагностируемых этим методом, составляет 1 на 500 новорожденных. Простота методики при сравнительно высокой разрешающей способности определяет целесообразность его применения для обследования всех новорожденных. Другой экспресс-метод с использованием флюоресцентной микроскопии применяется для диагностики добавочной Y-хромосомы. Выявленные таким образом анеуплоидии по половым хромосомам обязательно проверяются анализом кариотипа.

Таким образом, «просеивающие» программы стали важной частью современного практического здравоохранения. Основное внимание уделяется массовому обследованию новорожденных, поскольку для ряда наследственных дефектов разработаны методы профилактической терапии. В последние годы намечается тенденция к расширению массового «просеивания» новорожденных путем введения тестов на такие тяжелые наследственные заболевания, как муковисцидоз, гипотиреоз, недостаточность

альфа-1-антитрипсина, мышечная дистрофия Дюшенна. Повседневным становится и «просеивание» специальных контингентов больных. Результаты используются как для проведения патогенетически обоснованного лечения, так и для организации медико-генетического консультирования.

Диагностика гетерозиготных состояний. Важным достижением молекулярной и биохимической генетики является возможность определения гетерозиготного носительства рецессивных генов, что особенно ценно при медико-генетическом консультировании. Диагностика гетерозиготного состояния у родителей больных детей, а также у их братьев и сестер является необходимой при определении прогноза потомства для рецессивных и X-сцепленных заболеваний. Особенно это важно для проспективного консультирования, т. е. еще до рождения детей.

Выявление состояния носительства может осуществляться несколькими путями. Во-первых, в некоторых случаях помогает подробное изучение микросимптомов заболевания. Так, например, носительство гена анофтальмии проявляется уменьшенным размером глазных яблок, гетерозиготы при X-сцепленной мышечной дистрофии Дюшенна имеют повышенное содержание в крови фермента креатинфосфокиназы и т. д.

В ряде случаев гетерозиготное носительство мутантного гена может быть установлено с помощью так называемых нагрузочных тестов. У гетерозигот по фенилкетонурии после приема фенилаланина обнаруживается повышенное его содержание в крови по сравнению с контролем. Нагрузка жиром облегчает выявление гетерозиготности по эссенциальной гиперлипемии, сахарами — при дисахаридазной недостаточности.

Гетерозиготное носительство некоторых генов может быть выявлено с помощью микроскопического исследования клеток крови и тканей. При некоторых болезнях накопления в лимфоцитах и клетках культуры кожных фибробластов гетерозиготных носителей можно обнаружить аномальные включения. Так, при липидозах обнаруживаются пенистые липидосодержащие клетки, при гликогенозах — скопления гликогена, при мукополисахаридозах — метакроматические зерна, содержащие мукополисахариды.

При некоторых рецессивных наследственных заболеваниях гетерозиготное носительство мутантного гена может быть распознано с помощью прямого определения активности фермента, пострадавшего в результате мутации. Это, в частности, возможно при гемофилии, галактоземии, недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, акаталазии и при других заболеваниях с установленным первичным биохимическим дефектом.

Успехи в области биохимической генетики способствуют более широкому внедрению методов диагностики гетерозиготного носительства в практику. Если всего лишь 15 лет назад можно было диагностировать только 10—15 гетерозиготных состояний, то сейчас — больше 200. Однако проблема выявления гетерозиготных носителей мутантных генов пока не решена. Большинство методов диагностики гетерозиготности не имеет 100% разрешающей способности и позволяет судить о гетерозиготном состоянии лишь с той или иной степенью вероятности. Достоверное определение носительства возможно пока что при небольшом числе наследственных болезней, когда гетерозиготы четко отличаются от нормальных гомозигот. И, наконец, существует много наследственных заболеваний, при которых методы гетерозиготной диагностики вообще не разработаны.

Пренатальная диагностика. Пренатальная диагностика имеет исключительно важное значение при медико-генетическом консультировании, позволяя перейти от вероятностного к однозначному прогнозированию исхода беременности в семьях с отягощенной наследственностью. Общепринятыми показаниями для дородовой диагностики являются следующие: 1) точное установление наследственного заболевания в семье; 2) гетерозиготное состояние у обоих родителей при аутосомно-рецессивных заболеваниях или только у матери — при X-сцепленных дефектах; 3) возраст матери старше 35—40 лет (из-за увеличения частоты хромосомных аномалий в гаметах таких женщин).

Для пренатальной диагностики в настоящее время применяются ультразвуковое сканирование (ультрасонография), амнио- и фетоскопия, контрастная рентгенография, амниоцентез, определение α -фетопротеина в крови беременных женщин и в амниотической жидкости. Для первых трех методов объектом исследования

является плод, они применяются в основном для диагностики врожденных скелетных аномалий.

Для диагностики большинства заболеваний плода необходимым материалом для исследования является амниотическая жидкость с содержащимися в ней клетками плода, получаемая методом амниоцентеза. Для исследования требуется 7—10 мл амниотической жидкости. Оптимальный срок проведения амниоцентеза — 14—16-я неделя беременности.

В настоящее время с помощью амниоцентеза можно определить пол плода (что важно при X-сцепленных заболеваниях), диагностировать все хромосомные болезни, 60 наследственных болезней обмена веществ, несовместимость матери и плода по эритроцитарным антигенам. Среди болезней обмена диагностируются такие тяжелые формы, как болезнь Тея — Сакса, синдром Леша — Нихана, мукополисахаридозы. С помощью амниоскопии благодаря получению биоптата кожи плода и крови из пуповинных сосудов можно диагностировать гемоглобинопатии, эритроцитарные энзимопатии и иммунодефицитные состояния.

Основную ценность для диагностики наследственных болезней представляют культивируемые клетки амниотической жидкости. Они служат источником диагностики хромосомных аномалий, пола плода, наследственных дефектов обмена. Процедура выращивания клеток занимает в среднем 2—3 нед для анализа кариотипа и 4—5 нед для биохимических исследований. Однако сейчас разрабатываются биохимические микрометоды, для которых требуется меньшее количество клеток, а, следовательно, сокращается срок культивирования. Проводится также биохимическое исследование амниотической жидкости и некультивируемых клеток, но оно имеет лишь вспомогательное значение. Исключение составляет диагностика изоантигенной несовместимости матери и плода. Для оценки состояния плода при резус-конфликтных беременностях используют спектрофотометрический метод определения концентрации билирубина в амниотической жидкости. При выраженном повышении концентрации билирубина показано немедленное родоразрешение с последующим обменным переливанием крови новорожденному или внутриматочная гемотрансфузия для сохранения жизни плода.

Методы пренатальной диагностики наследственных болезней уже прочно вошли в повседневную практику медико-генетического консультирования. Уже сделаны десятки тысяч амниоцентезов. Если на предыдущем конгрессе были представлены единичные работы на эту тему, то на XIV Конгрессе этой проблеме было отведено большое место. Сообщалось как об опыте работы больших центров по пренатальной диагностике (А. Герби, Х. Надлер, США), так и об отдельных случаях внутриутробной диагностики: синдрома Леша — Нихана (Б. Бэкей и В. Нихан, США), хромосомной патологии (Х. Кезнер, ГДР) и др.

В настоящее время в мире организовано более 50 центров по пренатальной диагностике, в быстром темпе разрабатываются новые методы, совершенствуются старые. Представляется перспективным использование метода сцепления генов в области пренатальной диагностики.

ЛЕЧЕНИЕ

Научная информация о новых формах наследственных болезней, методах их диагностики значительно опережает разработку способов их лечения. Тем не менее больные, страдающие наследственной патологией, не являются в настоящее время обреченными людьми, для их лечения имеется довольно широкий арсенал методов.

Наибольшие успехи в лечении наследственных болезней достигнуты на основе знания механизмов их патогенеза. Для многих заболеваний известна цепь биохимических процессов от первичного действия мутантного гена до проявления симптомов болезни. Подробное понимание патогенеза заболевания дает возможность вмешиваться в их развитие на разных этапах.

Возможны три вида лечения наследственных болезней: этиологическое, патогенетическое и симптоматическое.

Этиологическое лечение любых заболеваний всегда является предпочтительным, так как оно устраняет первопричину заболевания. Суть этиологического лечения наследственных болезней состоит во введении

в организм больного нормально функционирующих генов. Это молекулярно-генетическое направление получило название «генной инженерии». Исследования в этой области стали интенсивно проводиться на микроорганизмах, клетках растений, животных и человека с конца 1971 г., когда появилось сенсационное сообщение об удачном эксперименте по замене мутантного гена с помощью фага в культуре фибробластов больного галактоземией.

Экспериментальные успехи, создающие основу этого направления, очевидны. Уже разработаны методы синтеза генов, созданы предпосылки для введения генов в клетки. Принципиально доказано, что введенные гены могут функционировать в клетке реципиента. Однако для практического решения этой проблемы потребуется время. Она не так проста и легка, как кажется на первый взгляд. Во-первых, лишь для очень небольшого числа генов человека могут быть найдены эквиваленты микробных или вирусных генов. Во-вторых, неизвестно, будут ли их продукты специфичны на уровне целого организма. Современные представления о наследственности человека еще крайне недостаточны для широких рекомендаций по «генной инженерии». Пока не ясно, как будет меняться работа генома в целом при введении дополнительной информации. В то же время исследования по «генной инженерии» позволяют глубже проникнуть в законы наследственности. Если удастся их реализовать в методы лечения наследственных болезней, то это будут наиболее точные, наиболее специфичные методы, как и любые другие методы этиологического лечения.

За последние годы появились сообщения о методах лечения, имеющих непосредственное отношение к «генной инженерии». Оказалось возможным использование искусственно созданных липосом, в которых заключены белки с ферментативными активностями. Показано, что липосомы могут проникать внутрь клетки, и содержащиеся в них белки включаются в процесс метаболизма. Этот методический подход является перспективным в плане лечения ряда обменных заболеваний.

На Конгрессе были продемонстрированы способы коррекции иммунодефицитных состояний путем «иммунной инженерии» (Ю. М. Лопухин, Р. В. Петров, СССР).

Если методы этиологической терапии наследственных болезней проходят в настоящее время этап экспериментальной разработки, то средства **патогенетического** лечения являются наиболее обоснованными и с успехом применяются в клинической практике. Существует несколько методов патогенетического лечения наследственных заболеваний.

Первый метод — диетотерапия: исключение или добавление определенных веществ в рацион. Современная медицинская генетика располагает достаточно апробированными схемами диетического лечения ряда наследственных болезней. Примером могут служить диеты: при галактоземии — с исключением из питания молока и продуктов, содержащих лактозу и галактозу; при фенилкетонурии — с исключением продуктов, содержащих фенилаланин, и назначением белкового гидролизата, например «Берлофена»; при гликогенозах — с повышенным содержанием углеводов и т. д.

Второй метод — возмещение не синтезируемых в организме веществ, так называемая заместительная терапия. Так, например, при сахарном диабете достигнуты большие успехи в лечении благодаря применению инсулина. Заместительная терапия инсулином позволила резко снизить инвалидность, уменьшить осложнения и тяжесть течения. Известны и другие примеры заместительной терапии: введение антигемофильного глобулина при гемофилии, гамма-глобулина при иммунодефицитных состояниях, введение больным мукополисахаридозом нормальной лейкоцитарной взвеси, содержащей ферментативные системы, ответственные за расщепление глюкозоамингликанов. За последнее время разработан успешная заместительная терапия при таком тяжелом заболевании, как болезнь Паркинсона.

Третий метод — удаление токсических продуктов обмена из организма. Характерным примером может служить выведение меди при гепатолентикулярной дегенерации с помощью пенициллина, сульфида калия и других препаратов. При подагре избыток мочевой кислоты выводится с мочой при даче препарата пробеницида, сульфипиразона и других урикозурических средств.

Четвертый метод — медикаментозное воздействие, основная задача которого оказать влияние на механизмы

синтеза ферментов. Например, назначение барбитуратов при болезни Криглера — Найяра способствует индукции синтеза фермента глюкоронил-трансферазы. Витамин В₆ активизирует фермент цистатионинсинтазу и обладает лечебным действием при гомоцистинурии.

Пятый метод — исключение из употребления лекарств, как, например, барбитуратов при порфирии, сульфаниламидов при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Шестой метод — хирургическое лечение. Прежде всего это относится к новым методам пластической и восстановительной хирургии (врожденные пороки сердца и сосудов, расщепление губы и неба, различные костные дефекты и деформации). В настоящее время известны положительные опыты по пересадке иммунокомпетентных органов, например вилочковой железы больным с наследственным иммунопарезом, по пересадке почки при врожденном кистозном перерождении и т. д.

Симптоматическое лечение применяется практически при всех наследственных болезнях. Его успехи связаны, с одной стороны, с развитием фармакологии, с другой — со знанием отдельных звеньев патогенеза заболевания. Последнее обстоятельство способствует более целенаправленному и обоснованному применению стимулирующих и общеукрепляющих средств.

В лечении болезней с наследственной предрасположенностью наряду с совершенствованием методов медикаментозной терапии важное место занимает устранение вредных факторов внешней среды. С помощью такого комплексного подхода возможно воспрепятствовать клиническому проявлению неблагоприятного наследственного предрасположения или по крайней мере смягчить течение уже имеющегося заболевания.

Таким образом, уже сегодня помощь больным, страдающим наследственными заболеваниями, во многих случаях может быть весьма эффективной. Дальнейшее изучение механизмов возникновения и течения болезней, а также уточнение типов их наследственной передачи даст возможность выделить контингент лиц, подлежащих диспансерному наблюдению с целью ранней постановки диагноза и своевременного лечения.

ПРОФИЛАКТИКА

Несмотря на достигнутые успехи в области лечения наследственных болезней, существенная роль в борьбе с ними принадлежит профилактике. Профилактические мероприятия осуществляются в основном в двух направлениях: профилактика вновь возникающих мутаций и унаследованных из предыдущих поколений. Хотя с клинической точки зрения между этими формами нет различий, принципы профилактики для этих групп различаются.

Профилактика наследственных болезней, возникающих за счет спонтанных мутаций в гаметах у родителей, пока еще затруднена. Вместе с тем известно, что под влиянием ионизирующей радиации и многих химических веществ мутационный процесс усиливается. В этом случае необходимы строгий контроль за уровнем радиации и воздействием различных мутагенов и гигиенические рекомендации, которые ограничили бы это явление.

Человечество уже эволюционно приспособлено к определенному уровню мутаций, поэтому повышение интенсивности мутационного процесса от внешних факторов особенно опасно. В настоящее время генетиками разработаны методы, которые позволяют устанавливать повышение мутационного процесса у человека. Эти методы взяты на вооружение гигиенистами. В ближайшее время намечаются введение строгой и точной системы оценки мутагенности факторов внешней среды и их устранение из среды обитания человека (Н. П. Бочков, СССР). В широком плане сюда относятся не только охрана внешней среды, но и исключение мутагенных лекарственных средств, ряда медицинских процедур. Устранение необоснованных радиологических обследований, мутагенных фармакологических препаратов может существенно снизить в будущем частоту наследственных болезней.

На Конгрессе этому вопросу было уделено большое внимание, проведен пленарный симпозиум на тему: «Генетика и проблемы биосферы», продемонстрировано огромное количество работ по изучению влияния факторов внешней среды на наследственность человека и животных. С одной стороны, речь шла о разработке

методов быстрой и объективной оценки мутагенного влияния химических веществ, с другой — об исследованиях по тестированию химических веществ и физических факторов на мутагенную активность. Советскими учеными достигнуты определенные успехи в этой области. Вместе с учеными ЧССР создана система проверки химических веществ на мутагенную активность.

Наибольшее значение для профилактики унаследованных патологических мутаций имеет медико-генетическое консультирование, которое является своеобразной формой реализации достижений в разных областях медицинской генетики в практику здравоохранения. Основная задача медико-генетических консультаций — определение степени риска появления больного с наследственной патологией в данной семье, объяснение родителям смысла медико-генетического заключения и помощь в принятии решения. На современном этапе развития здравоохранения в СССР медико-генетическая консультация должна выполнять и другие функции: 1) помощь врачу в дифференциальной диагностике наследственного заболевания, если для этого требуются специальные генетические методы исследования; 2) пропаганда медико-генетических знаний среди врачей и населения.

Медико-генетическое консультирование — это сложный процесс, требующий от консультанта всесторонней подготовки по генетике и по теории вероятности, так как он сталкивается с решением многих разнообразных генетических задач. Кроме того, консультант должен иметь опыт в области клинической медицины и хорошо знать наследственную патологию в связи с необходимостью уточнять диагноз наследственного заболевания. Наконец, консультант должен быть высокогуманен и принципиален в отношении позиций различных категорий пациентов, так как в процессе консультирования возникает множество морально-этических проблем.

Очень важная роль в эффективном функционировании медико-генетических консультаций принадлежит практическим врачам, так как они определяют контингент консультаций. Задача врача состоит в том, чтобы правильно выявить необходимость в консультировании для конкретной семьи и вовремя направить эту семью к врачу-генетику. Врач не должен говорить о прогнозе

потомства в этой семье, а тем более давать советы в отношении дальнейшего деторождения. Это связано с тем, что многие наследственные болезни, будучи клинически сходными, являются генетически гетерогенными, имеют разные типы наследования, а следовательно, и разный повторный риск, поэтому уточнение природы заболевания имеет решающее значение для прогноза потомства. Хорошим примером является глухонмота. Есть такие случаи, когда у двух людей с наследственной глухонмотой рождаются дети с нормальным слухом. Это связано с тем, что болезнь обусловлена мутациями разных генов. Только тщательный анализ родословных, а во многих случаях применение тонких генетических методов позволяет правильно прогнозировать здоровье будущих детей в наследственно отягощенной семье.

Первые медико-генетические консультации в СССР появились в 30-е годы по инициативе и под непосредственным руководством С. Н. Давиденкова. В настоящее время их насчитывается примерно 60. Консультации открыты почти во всех крупных городах страны. По всему миру насчитывается около 900 учреждений, осуществляющих медико-генетическое консультирование. Существует два вида консультаций — общего профиля и специализированные. По-видимому, в будущем все больше будут открываться специализированные консультации. В этом случае консультант приобретает опыт работы в какой-то одной области наследственной патологии и эффективнее проводит консультирование. Однако среди наследственных заболеваний много синдромов, поэтому останется необходимость и в консультациях общего профиля.

В настоящее время в области медико-генетического консультирования достигнуты определенные успехи. Разработаны организационные принципы консультирования как за рубежом, так и в СССР. Определены структура консультаций и их место в системе здравоохранения. Об опыте работы и нерешенных проблемах в области медико-генетического консультирования говорили многие докладчики на Конгрессе (Е. Ф. Давиденкова с соавт., СССР; А. Эмери с соавт., Великобритания; Я. Домжал, М. Захалкова, ЧССР; А. Кристич с соавт., СФРЮ, и др.). По мнению большинства, первоочередной задачей в развитии этого вида помощи населению явля-

ется повышение уровня медико-генетических знаний у врачей.

Важное значение для эффективности медико-генетического консультирования имеет также правильная методика проведения консультаций, которая заключается в наиболее рациональном решении задачи, связанной с возникновением или риском появления больного с наследственным дефектом и донесении смысла этого решения до пациентов. При различных формах патологии возникают особенности проведения консультации, которые касаются методов диагностики, способов расчета генетического риска и форм объяснения информации о риске разным группам консультирующихся. Основные усилия исследователей в настоящее время направлены на совершенствование методов расчета риска, в частности, введения математических расчетов, основанных на полигенных моделях наследования; разработку методов обнаружения гетерозиготного носительства; улучшение методов антенатальной диагностики; разработку вопросов межличностной коммуникации при консультации.

На основе широкого изучения генетики наследственных болезней существенно уточнены эмпирические таблицы генетического риска и усовершенствованы статистические методы определения прогноза для многих наследственных болезней (М. Толарова, ЧССР; А. Ситос с соавт., ПНР, и др.).

Одним из главных вопросов при медико-генетическом консультировании является диагностика скрытого носительства патологических генов, диагностика гетерозиготного состояния. В этом вопросе также достигнуты успехи (А. Кнапп, К. Шленца, ГДР, и др.).

Большие перспективы для профилактики наследственных болезней открывает метод сцепленных генов, который позволяет установить возможность передачи патологического гена по другому гену — маркерному, который расположен в той же хромосоме. Изучая маркерный ген в родословной, можно узнать, с какой хромосомой передается патологический ген. По наличию или отсутствию маркерного признака у индивидуума можно судить, унаследовал ли он хромосому с патологическим геном, и таким образом предсказать возможное рождение больного ребенка. В настоящее время этот

метод может быть применен для диагностики гемофилии, миопатии Дюшенна, пигментного ретинита, синдрома недоразвития ногтей и отсутствия коленной чашечки, одной из форм маниакально-депрессивного психоза и некоторых других заболеваний.

Большие достижения в медико-генетическом консультировании связаны с разработкой методов пренатальной диагностики наследственных болезней. Стало возможным не только рекомендовать ограничение рождения в семьях с наследственно обусловленными дефектами, но и прерывать беременность в случае обнаружения патологии у плода или начать лечение. Однако возможности внутриутробной диагностики полностью еще не раскрыты. Очень перспективными при этом являются биохимические и иммунологические методы.

Наряду с проблемами, лежащими в области медицинской генетики, при медико-генетическом консультировании возникают вопросы морально-этического и юридического плана. Наиболее существенные из них — вмешательство в тайну при сборе родословной, моральная ответственность врача-генетика при определении вероятности повторного риска и даче совета относительно дальнейшего деторождения. Это безусловно общая медицинская проблема, проблема профессиональной врачебной этики. Но в связи с тем, что генетическое консультирование приобретает широкий размах, а уровень генетического образования врачей еще недостаточный, эти проблемы возникают острее и чаще, чем в медицине вообще.

Несмотря на достигнутые успехи в области медико-генетического консультирования, эффективность его на современном этапе недостаточно высокая. В среднем 50% обратившихся семей не следуют советам врача-генетика. Это объясняется двумя причинами: 1) на супругов, помимо медико-генетической информации, действуют другие, не менее важные для них социальные факторы; 2) консультирующиеся недостаточно понимают смысл заключения о повторном риске. Многие исследователи считают, что коммуникативная сторона процесса консультирования является наиболее важной. Действительно, как бы ни совершенствовались методы расчета риска, как бы полно ни внедрялись достижения медицинской генетики в практику консультирования,

нельзя получить желаемого эффекта, если до сознания консультирующихся не донесена необходимая информация. Повышение биологических знаний среди населения наряду с улучшением медико-генетического образования врачей и совершенствованием методики консультирования будет способствовать и общей эффективности медико-генетического консультирования.

Для практических целей приводится список наиболее часто встречающихся наследственных болезней с указанием типа наследования, сгруппированных по системам. Их полную характеристику можно найти в 3-м издании БМЭ и в работах, приведенных в «Списке рекомендуемой литературы».

Список наиболее часто встречающихся наследственных болезней и синдромов

1. Нервная система

1. Акантоцитоз (абетаполипротеинемия) — кишечные расстройства в раннем детстве, неправильная форма эритроцитов, спинно-мозжечковый синдром, отсутствие β -липопротеинов в сыворотке крови, Р.

2. Атаксия Фридрейха — спинальная атаксия, Р.

3. Болезнь Гиппеля — Линдау — ретино-церебеллярный ангиоматоз, Д.

4. Болезнь Гоше: очаговая гиперпигментация кожи, большой живот, увеличение селезенки, общая мышечная ригидность, эпилепсия, дегенерация сетчатки, клетки Гоше, богатые цереброзидами, Р.

5. Болезнь Коновалова — Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация) — цирроз печени, нарушение экстрапирамидной системы, торсионный спазм, дрожание, кольцо Кайзера — Флейшнера в роговице. Низкий уровень церулоплазмينا в сыворотке крови и нарушение обмена меди, Р.

6. Болезнь Леша — Нихана — умственная отсталость, пирамидные и экстрапирамидные нарушения, увеличение количества мочевого кислоты в сыворотке крови, мочевые камни, X-сц.

7. Болезнь Ниманна — Пика (сфингомиелиновый липидоз) — мышечная ригидность, парез конечностей, накопление сфингомиелина во внутренних органах и

мозге, гепатоспленомегалия, изредка малиновое пятно на глазном дне, Р.

8. Болезнь Пеллицеуса — Мерцбахера — лейкодистрофия с мозжечковыми, пирамидными и экстрапирамидными симптомами, Р.

9. Болезнь Реклингхаузена (нейрофиброматоз) — множественные нейрофибромы в центральной нервной системе, по ходу периферических нервов, пигментация кожи в виде пятен кофейного цвета, костные деформации, Д.

10. Болезнь Тея — Сакса — задержка психомоторного развития, пирамидные симптомы, эпилепсия, нередко с миоклонусом, симптом «вишневого пятна» на глазном дне, Р.

11. Болезнь Хартнупа — пеллагроподобные высыпания, мозжечковая атаксия, умственная отсталость, аминокислотурия, Р.

12. Галактоземия — непереносимость галактозы, цирроз печени, катаракта, задержка физического развития, умственная отсталость, Р.

13. Гистидинемия — задержка умственного развития, нарушение речи, Р.

14. Гликогенозы (все типы) — гипотония, умственная отсталость, диффузное поражение нервной системы, гепатомегалия, Р.

15. Гомоцистинурия — деформация скелета с остеопорозом, вывих хрусталика, катаракта, тромбоз артерий и вен, умственная отсталость, Р.

16. Метахроматическая лейкодистрофия — дегенеративные процессы в белом веществе мозга, задержка психического развития, расстройство ходьбы, гиперкинезы, судорожные припадки, Р.

17. Мукополисахаридозы — деформации костно-суставной системы, гаргоилизм, гепатоспленомегалия, гидроцефалия, умственная отсталость, судороги, Р и X-сц.

18. Непереносимость фруктозы — вегетативные симптомы, расстройство сознания, судороги, цирроз печени, умственная отсталость, Р.

19. Синдром Бера — атаксия, атрофия зрительного нерва, Р.

20. Синдром Блоха — Сульцбергера (см. V).

21. Синдром Бурневилля — Прингла (туберозный склероз) — умственная отсталость, эпилепсия, множест-

венные опухоли нервной системы, кожные проявления, Д.

22. Синдром Грефе — Сьегрена (см. р. VI).

23. Синдром Криглера — Найяра — тяжелая желтуха новорожденных без признаков несовместимости по группам крови или гемолиза, билирубиновая энцефалопатия, Р.

24. Синдром Лоу (окулоцереброренальный) — отсталость психофизического развития, хореоатетоз, глаукома, катаракта, почечные нарушения, рахит, аминокислотурия, X-сц.

25. Синдром Лоуренса — Муна — умственная отсталость, пигментная ретинопатия, гипогенитализм и спастическая параплегия, Р.

26. Синдром Лоуренса — Муна — Барде — Бидля — олигофрения, ожирение, высокий рост, полидактилия, гемералопия, пигментная дегенерация сетчатки, тугоухость или глухота, гипогенитализм, Р.

27. Синдром Луи — Бар (атаксия — телеангиэктазия) — телеангиэктазии кожи, слизистых и особенно конъюнктивы, мозжечковые и пирамидные симптомы, дисгаммаглобулинемия, рецидивирующие поражения верхних дыхательных путей, Р.

28. Синдром Маринеску — Сьегрена — врожденная мозжечковая атаксия с катарактой и умственная отсталость, Р.

29. Синдром Нормана — Вуда (см. VI).

30. Синдром Рефсума — хронический полиневрит, поражение мозжечка, пигментный ретинит, глухота, изменения ЭКГ, ихтиоз, Р.

31. Синдром Смита — Лемли — Опитца — микроцефалия, умственная отсталость, гипотония, недоразвитие мужских половых органов, короткий нос с открытыми вперед ноздрями, стеноз привратника, Р.

32. Синдром Сьегрена — Ларсона — олигофрения, спастическая диплегия, врожденный ихтиоз, карликовый или гигантский рост, Р.

33. Синдром Урбаха — Вите (см. V).

34. Синдром Ушера (см. XI).

35. Фенилкетонурия — слабоумие, сниженная пигментация кожи, волос, радужных оболочек, судороги, «мышинный» запах мочи, Р.

36. Хорея Гентингтона — слабоумие, хореоподобные движения, мышечная ригидность, вегетативные расстройства, Д.

II. Костная система

1. Ахондроплазия — карликовость, гидроцефалия, Д.
2. Болезнь Реклингхаузена (нейрофиброматоз) (см. I).
3. Врожденная эпифизарная дисплазия, Р.
4. Гомоцистинурия (см. I).
5. Краниоключичный дизостоз, Д.
6. Краниометафизарная дисплазия (нарушение резорбции костной ткани), Р.
7. Множественные экзостозы (диафизарная дисплазия), Д.
8. Множественная эпифизарная дисплазия, Д.
9. Мукополисахаридозы (см. I).
10. Несовершенный остеогенез, Д, Р.
11. Синдром Абдергальдена — Фанкони (цистиноз) — пропорциональная карликовость, рахитические и псевдорахитические поражения костей, симптомы сморщенной почки, Р.
12. Синдром Апера (acrocephalosyndactylia) — гипоплазия средней части лица. Широкие концевые фаланги I пальцев кистей и стоп, Д.
13. Синдром Блума — системное заболевание с нарушением роста, развития и поражением кожи, малый или карликовый рост, гипогенитализм, телеангиэктазии вследствие повышенной чувствительности к солнечному свету, Р.
14. Синдром Вейля — Марчезани — сферофакция с эктопией хрусталика, брахидактилия, малый рост, Р.
15. Синдром Гарднера (см. IX).
16. Синдром Клейна — Варденбурга (см. XI).
17. Синдром Крузона — аномалии черепа, прогрессирующие аномалии глаз (экзофтальм, атрофия зрительного нерва, слепота), гипоплазия верхней челюсти, тугоухость, слабоумие, Д.
18. Синдром Лоу (см. I).
19. Синдром Лоуренса — Муна — Барде — Бидля (см. I).
20. Синдром Марфана — скелетные аномалии (высокий рост, арахнодактилия, деформированная грудная

клетка, высокий свод стопы); глазные аномалии (вывих хрусталика, миопия, дрожание радужки); сердечно-сосудистые аномалии (аневризма аорты, ВПС, пролапс митрального и аортального клапанов), Д.

21. Синдром Нуннена (псевдоТернера синдром) — короткая шея с кожными складками.

22. Синдром Олбрайта — Баттлера — Блумберга (см. VII).

23. Синдром Холта — Орама (см. IV).

24. Синдром Элерса — Данлоса — разболтанность суставов, плоскостопие, повышенная растяжимость кожи, аневризмы крупных сосудов, пролапс митрального клапана, грыжи, бронхоэктазы, глазные нарушения, Д, Р, X-сц.

25. Синдром Эллиса — Ван-Кревельда — малый или карликовый рост с нормальной длиной туловища и укороченными конечностями; двусторонняя полидактилия, множественные экзостозы, ВПС, Р.

III. Мышечная система

1. Амиотрофический боковой склероз (болезнь Шарко), Д.

2. Амиотрофия прогрессирующая Арана — Дюшенна, Д.

3. Амиотрофия спинальная детская Верднига — Гоффманна, Р.

4. Амиотрофия спинальная Кугельберга — Веландера, Р.

5. Амиотрофия невральная Шарко — Мари — Ту-са, Д.

6. Дистрофия миотоническая Куршманна — Баттена, Д.

7. Дистрофия мышечная Дюшенна, псевдогипертрофическая, прогрессирующая, X-сц.

8. Дистрофия мышечная Ландузи — Дежерина, плечелопаточно-лицевая форма, Д.

9. Дистрофия мышечная Эрба — Рота, тазово-плечевая форма, Д.

10. Синдром Томпсона — врожденная миотония, мышечная атаксия, Д.

11. Синдром Эрба — Шарко — врожденная полая стопа, прогрессирующая мышечная слабость, пирамидные знаки, Р.

IV. Сердечно-сосудистая система

1. Болезнь Фабри (см. V).
2. Вторичный дефект межпредсердной перегородки, Д.
3. Мукополисахаридозы (см. II).
4. Мышечный гипертрофический субаортальный стеноз, Д.
5. Синдром Картагенера (см. VIII).
6. Синдром «Леопард» — множественные веснушки, изменения ЭКГ, глазной гипертелоризм, стеноз легочной артерии, аномалии гениталий, отставание роста, Д.
7. Синдром Нуннена (см. II).
8. Синдром Рефсума (см. I).
9. Синдром Холта — Орама («рука — сердце») — дефект межпредсердной перегородки, аномалия I пальца кисти, Д.
10. Синдром Элерса — Данлоса (см. р. II).
11. Синдром Эллиса — Ван-Кревельда (см. II).

V. Кожа

1. Альбинизм — депигментация кожи и глазного дна, нистагм, нарушение зрения, глухота, дисплазия, Р.
2. Болезнь Фабри — на коже и слизистых оболочках пятна величиной с булавочную головку и цветом от пунцового до черного, парестезии, сердечно-сосудистый и почечный симптомокомплекс, X-сц.
3. Ладонно-подошвенный гиперкератоз — усиленное ороговение кожи ладоней и подошв, ногтевых валиков, дистрофия ногтей, Д.
4. Синдром Блума (см. II).
5. Синдром Блоха — Сульцбергера — системный пигментный невус (очаги гиперпигментации кожи коричневого или стального цвета), гипоплазия зубов, задержка развития, микроцефалия, дебильность Р.
6. Синдром Гарднера (см. IX).
7. Синдром Ослера — телеангиэктазии, главным образом на красной кайме губ, ангиомы, гепатомегалия, Д.
8. Синдром Рефсума (см. I).
9. Синдром Ротмунда — Томсона — атрофическая пойкилодерма и катаракта, Р.
10. Синдром Сьегрена — Ларсона (см. I).

11. Синдром Чедиака — Хигаши — общая недостаточность пигмента, частичный альбинизм, светлая прозрачная кожа, светлые тонкие сухие волосы, светобоязнь, гепатоспленомегалия, Р.

VI. Органы зрения

1. Альбинизм (см. V).
2. Атрофия зрительного нерва Лебера, X-сц.
3. Болезнь Гиппеля — Линдау (см. I).
4. Болезнь Гоше (см. I).
5. Галактоземия (см. I).
6. Дистрофия роговой оболочки, Р. Д.
7. Синдром Бера (см. I).
8. Синдром Грефе — Сьегрена — пигментный ретинит, осложненная катаракта, вестибулярный нистагм, глухота или резко выраженная тугоухость, олигофрения, Р.
9. Синдром Крузона (см. II).
10. Синдром Лоу (см. I).
11. Синдром Лоуренса — Муна (см. I).
12. Синдром Лоуренса — Муна — Барде — Бидля (см. I).
13. Синдром Нормана — Вуда (врожденный тип амавротической идиотии) — резко выраженная микроцефалия, пигментная дегенерация сетчатки, Р.
14. Синдром Рефсума (см. I).
15. Синдром Ротмунда — Томсона: атрофическая пойкилодерма и катаракта (см. V).
16. Синдром Элерса — Данлоса (см. II).
17. Тапеторетинальная амиотрофия: снижение остроты зрения, гемералопия, Д. Р, X-сц.

VII. Мочеполовая система

1. Агенезия почек одно- и двусторонняя, Р.
2. Аденогенитальный синдром (см. I).
3. Болезнь Фабри (см. V).
4. Дисгенез гонад, XX тип, Р.
5. Дисплазия почек и аплазия сетчатки, Р.
6. Почечный канальцевый ацидоз I (ацидоз и нефрокальциноз), Д.

7. Почечный канальцевый ацидоз с прогрессирующей глухотой, Р.

8. Синдром Абдергальдена — Фанкони (цистиноз) (см. I).

9. Синдром Альпорта — наследственная нефропатия и глухота, Д.

10. Синдром Блума (см. II).

11. Синдром Кальманна — гипогонадотропный гипогонадизм и аносмия, X-сц.

12. Синдром Лоу (см. I).

13. Синдром Олбрайта — Баттлера — Блумберга (фосфат-диабет) — малый рост, рахит, устойчивый к лечению обычными дозами витамина D, X-сц.

14. Синдром Смита — Лемли — Опитца (см. I).

15. Синдром де Тони — Дебре — Фанкони: почечный рахит с почечным фосфоглюкоаминодиабетом, Р.

VIII. Органы дыхания

1. Легочный альвеолярный микролитиаз, Р.

2. Муковисцидоз — бронхоэктазы, мекониевый илеус, билиарный цирроз печени, кистозный фиброз поджелудочной железы Р.

3. Синдром Картагенера — situs viscerum inversus, бронхоэктазы, синуситы, Р.

4. Синдром Луи-Бар (см. I).

5. Синдром Элерса — Данлоса (см. II).

IX. Органы пищеварения

1. Акантоцитоз (см. I).

2. Аденогенитальный синдром — псевдопилоростеноз, синдром потери солей, женский ложный гермафродитизм, вирилизация, Р.

3. Гликогенозы (см. I).

4. Муковисцидоз (см. VIII).

5. Непереносимость сахарозы, Р.

6. Синдром Гарднера — множественные полипы толстого кишечника со склонностью к перерождению, множественные остеомы и остеофибромы, атеромы и дермоидные кисты, Д.

7. Синдром Пейтца — Егерса — очаги меланоза разных размеров; распространенный полипоз желу-

дочно-кишечного тракта, особенно тонкого кишечника, Д.

8. Синдром Смита — Лемли — Опитца (см. I).

9. Синдром Швахмана — недостаточность поджелудочной железы и дисфункция костного мозга, Р.

10. Целиакия — непереносимость пшеничного белка, глютена, нарушение всасывания, большой живот, обильный стул, Р.

X. Кровь

1. Анемия вследствие недостаточности аденилаткиназы, Д.

2. Анемия вследствие недостаточности дифосфоглицератмутазы, Р.

3. Болезнь Верльгофа (тромбоцитопеническая пурпура).

4. Гемолитическая анемия вследствие недостаточности глутатиосинтетазы эритроцитов, Р.

5. Гемолитическая анемия, связанная с недостаточностью глутатионредуктазы эритроцитов, Р.

6. Гемолитическая анемия (лекарственная), связанная с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, X-сц.

7. Гемолитическая сфероцитарная анемия (синдром Минковского — Шоффара), Д.

8. Гемоглобинопатии, Р.

9. Геморрагическая тромбоцитопения Гланцманна, Р.

10. Гемофилия А (недостаточность VIII фактора), X-сц.

11. Гемофилия В (недостаточность IX фактора), X-сц.

12. Метгемоглобинемии, связанные с аномальным гемоглобином и недостаточностью метгемоглобинредуктазы, Р.

13. Синдром Швахмана (см. IX).

14. Синдром Леттерера — Зиве (острый ретикулоэндотелиоз) — приступы лихорадки септического характера, гепатоспленомегалия, генерализованное увеличение лимфатических узлов, тромбоцитопеническая пурпура, Р.

15. Телеангиэктазия (болезнь Рандю — Ослера), Д (см. V).

16. Эритропоэтическая порфирия Р.

XI. Органы слуха

1. Альбинизм (см. V).
2. Глухонмота и дефект проводящей системы сердца (удлиненный интервал QT на ЭКГ и обмороки).
3. Глухота, врожденная воспринимающего типа, X-сц.
4. Глухота проводящего типа, X-сц.
5. Глухота прогрессирующая, высокочастотная, невроральная, Д.
6. Глухота прогрессирующая, низкочастотная, Д.
7. Глухота проводящего типа с аномалией наружного уха, Р.
8. Синдром Альпорта (см. VII).
9. Синдром Грефе — Сьегрена (см. VI).
10. Синдром Клейна — Варденбурга — врожденная глухота или резко выраженная тугоухость, белые беспигментные пряди волос, дисплазия внутриглазной области, малый рост, брахицефалия. Д.
11. Синдром Крузона (см. II).
12. Синдром Пендреда: наследственный зоб и глухота, Р.
13. Синдром Рефсума (см. I).
14. Синдром Ушера — врожденная глухонмота, пигментный ретинит, остановка психомоторного развития, Р.
15. Слуховая неврома двусторонняя, Д.

XII. Полость рта

1. Болезнь Дарье — Уайта — фолликулярный кератоз с поражением слизистой полости рта, Д.
2. Гипоплазия эмали и выходящие волосы, Д.
3. Несовершенное образование зубной эмали, Д.
4. Отсутствие зубной эмали, Р.
5. Отсутствие верхних постоянных резцов, Д.
6. Опалесцирующий дентин, Д.
7. Расщелина губы и неба, мукозная киста нижней губы, шейная складка, аномалии пальцев и гениталий, Д.

8. Синдром Ашера — блефарохалазис и «двойная губа», Д.

9. Синдром Бука — премолярная аплазия, гипергидроз, Д.

10. Синдром Палийона — Пеона — рото-пальцецевой, Д.

11. Фиброматоз челюстей с гипертрихозом, Д.

12. Фиброзная дисплазия челюстей, Д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

XIV Международный генетический конгресс подтвердил, что наблюдается очевидный прогресс в диагностике, лечении и профилактике наследственных болезней у человека. Этот прогресс связан прежде всего с глубоким проникновением в сущность этиологии и патогенеза многих наследственных заболеваний человека. Точное знание биохимической природы болезни дает возможность не только разрабатывать методы ее диагностики, но и вести направленные поиски лечебных мероприятий, предотвращающих развитие тяжелой клинической симптоматики даже в тех случаях, когда мы не знаем всего сложного пути от первичных биохимических нарушений до развития разнообразной клинической картины поражения.

Прогресс также связан с практическим использованием достижений теоретических разделов медицинской генетики. Наиболее наглядно это проявилось в широком распространении и даже законодательном закреплении в ряде стран просеивающих программ для выявления ряда наследственных болезней обмена веществ, прежде всего тех, которые поддаются лечению. Очевидна также тенденция к использованию данных об особенностях распространения наследственных болезней в разных этнических группах. Так, в Канаде наибольшее внимание уделяется просеивающим программам, выявляющим тирозинемии, в Англии — фенилкетонурию и т. д.

Во многих странах имеются специализированные лаборатории или центры для уточнения диагностики наследственных болезней, в которых применяются тонкие биохимические методы установления ферментатив-

ного (белкового) дефекта для определенных групп наследственных болезней. Наиболее известны центры по диагностике гемофилии. Достижения теоретических раз-делов медицинской генетики вылились в широкое ис-пользование методов пренатальной диагностики многих наследственных и хромосомных болезней, распро-странение медико-генетического консультирования как одного из основных методов профилактики наследствен-ной патологии и болезней с наследственным предраспо-ложением.

Другой, не менее важной стороной успехов в диагно-стике, лечении и профилактике наследственных болез-ней несомненно является возросшая профессиональная подготовленность медицинского персонала практической сети здравоохранения. Об этом с несомненностью сви-детельствуют, например, опросы врачей разных специ-альностей, проведенные в США, или авторство практи-ческих врачей в статьях, посвященных описаниям ред-кой наследственной патологии. Можно не сомневаться, что этот интерес к наследственной патологии в практи-ческом здравоохранении будет все больше расширяться и углубляться, а это в свою очередь будет стимулировать развитие теоретических исследований в медицинской генетике.

Наиболее актуальной в настоящее время является разработка теоретических основ изучения роли наслед-ственных факторов в развитии мультифакториальной, широко распространенной патологии. Успехи в этой области несомненно скажутся на улучшении диагностики, лечения и профилактике этой группы заболеваний, что явится серьезным вкладом медицинской генетики в улуч-шение здоровья людей.

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Аберрация хромосомная — изменение структуры хро-мосомы, возникающее в результате ее разрыва, за кото-рым может следовать соединение разорванных концов в новых сочетаниях.

Аллель — одна из двух (или нескольких) форм гена. Аллели занимают в хромосоме один и тот же локус. В клетке могут одновременно находиться два аллеля, если она содержит две гомологичные хромосомы.

Анеуплоид — клетка или организм с увеличенным или уменьшенным, некратным гаплоидному, числом хромосом.

Аутосомы — все хромосомы, кроме половых.

Гамета — половая клетка, способная к оплодотво-рению.

Гаплоид — клетка, в которой каждая хромосома пред-ставлена в одном экземпляре. Гаплоидный набор в клет-ках человека состоит из 23 хромосом. В норме гаплоидами являются гаметы человека. Гаплоидный набор обозна-чается символом *n*.

Геном — гаплоидный набор хромосом с локализован-ными в нем генами. В половых клетках человека имеется один геном, в соматических — два генома.

Геномные мутации — изменение числа хромосом в клетке (увеличение нормального числа целых геномов) (см. *Триплоидия*, *Тетраплоидия*).

Генотип — сумма всех генов организма.

Гетерохроматин — разновидность или тип хроматина интерфазного ядра или метафазной хромосомы, характе-ризующиеся содержанием небольшого количества генов, ДНК с часто повторяющимися последовательностями нуклеотидов, поздней репликацией, конденсированным состоянием в интерфазном ядре и специфической окра-шиваемостью.

Гетерозигота — целый организм или диплоидная клетка, несущие два различных аллеля одного или нескольких рассматриваемых генов.

Гомозигота — целый организм или диплоидная клетка, несущие два одинаковых аллеля одного или нескольких рассматриваемых генов.

Группа сцепления — гены, локализованные в одной хромосоме и наследующиеся совместно целой группой.

Делеция — потеря одного из участков хромосомы.

Диплоидный (ая) — клетка или организм, обладающие полным набором гомологичных пар хромосом, одна половина которых внесена женской гаметой, а другая — мужской. В норме диплоидный набор хромосом содержат соматические клетки. У человека диплоидный набор состоит из 46 хромосом ($2n$).

ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) — биополимер, в котором закодирована генетическая информация.

Доминирование — явление, при котором один из двух аллелей гетерозиготы (доминантный аллель) отчетливо подавляет проявление другого (рецессивного) аллеля.

Дрейф генов — ненаправленное изменение генных частот от поколения к поколению, вызываемое случайными причинами (например, малыми размерами популяции).

Зигота — клетка, возникающая в результате слияния двух гамет (оплодотворение яйцеклетки сперматозоидом).

Изолят — небольшая, замкнутая в брачном отношении популяция с высоким уровнем кровного родства.

Изохромосома — аномальная моноцентрическая хромосома с двумя генетически равноценными плечами. Изохромосомы образуются в результате неправильного деления центромеры.

Инбридинг (кровное родство) — браки между людьми, имеющими одного или более общих предков.

Инверсия — внутрихромосомная структурная перестройка, при которой участок хромосомы поворачивается на 180° . Если инвертированный участок захватывает центромеру хромосомы, говорят о перичесентрической инверсии.

Интерфаза — период жизнедеятельности клетки между двумя митотическими делениями, в котором интенсивно идут синтетические процессы.

Кариотип — совокупность признаков хромосом (их число, форма, размеры, положение центромер), характерных для клеток данного организма.

Маркерные хромосомы — хромосомы, имеющие какую-либо внешнюю особенность (наличие четкого варианта полиморфизма хромосом, хромосомной перестройки и т. д.), которая позволяет достаточно точно визуально идентифицировать ее при исследовании кариотипа.

Мейоз — процесс образования половых клеток (гамет) в результате клеточного деления. Сущность мейоза состоит в редукции диплоидного числа хромосом до гаплоидного.

Митоз — деление ядра клетки, в котором произошло удвоение хромосомного материала, приводящее к образованию двух дочерних клеток. Сущность митоза состоит в передаче генетического материала от одного клеточного поколения к другому.

Моносомия — клетка или организм, в диплоидном наборе которых отсутствует одна хромосома ($2n - 1$).

Мультифакториальные заболевания — заболевания, в развитии которых важную роль играют как генетические факторы, так и факторы внешней среды.

Мутация — изменение наследственного материала клетки, передающееся потомству. Мутация может определенным образом влиять на признаки человека.

Панмиксия — случайный выбор брачных партнеров в популяции.

Пенетрантность — частота или вероятность проявления аномального гена или генной комбинации в признаках носителя в зависимости от условий внешней среды и генотипа.

Плейотропия — способность гена оказывать влияние одновременно на несколько признаков организма.

Полигенные признаки — признаки, которые контролируются несколькими (многими) генами, действующими в одном направлении. Иногда в полигенной системе удается выделить один главный ген и несколько дополнительных.

Половые хромосомы — пара хромосом (X и Y), определяющих развитие пола. В нормальном женском кариотипе имеются две X-хромосомы, в мужском — X и Y-хромосомы.

Популяция — совокупность размножающихся индивидуумов, отделенная от других таких же совокупностей географическими, этническими или другими барьерами.

Пробанд — индивидуум, с которого началось исследование родословной.

Репликация ДНК — воспроизведение (удвоение) количества ДНК в интерфазной клетке.

Рецессивный ген — см. *Доминирование*.

Сибсы — братья и сестры пробанда (родные, двоюродные и т. д.).

Спутник — концевой участок короткого плеча акроцентрической хромосомы, отделенный от остальной ее части нитевидной вторичной перетяжкой.

Сцепление — см. *Группа сцепления*.

Тетраплоид — клетка, содержащая четыре гаплоидных набора хромосом (4n).

Транскрипция — синтез информационной РНК на матрице ДНК. Информационная РНК переносит записанный в ней код к рибосомам (центрам синтеза белков).

Транслокация — структурное изменение хромосом, в ходе которых хромосомный сегмент включается в другое место той же хромосомы или переносится на другую хромосому.

Трансляция — синтез полипептидной цепи (белка) согласно структуре информационной РНК.

Триплоид — клетка или организм, содержащие три гаплоидных набора хромосом (3n).

Трисомия — клетка или организм, в кариотипе которых имеется одна лишняя хромосома ($2n+1$).

Хроматида — часть удвоенной в результате репродукции хромосомы. Хромосома состоит из двух хроматид, соединенных вместе в области центромеры.

Х-сцепленное (сцепленное с полом) заболевание, причиной которого является наличие в X-хромосоме аномального гена. Для X-сцепленного рецессивного заболевания характерно: 1) наличие его преимущественно у лиц мужского пола; 2) половина братьев больного поражена, его сестры здоровы; 3) этим заболеванием поражены мужские родственники пробанда со стороны его матери.

Фенотип — совокупность наблюдаемых свойств организма. Фенотип не всегда служит прямым и полным

выражением генотипа, а представляет собой результат взаимодействия между генотипом и окружающей средой.

Центромера — участок хромосомы в области ее первичной перетяжки, направляющей движение хромосом к полюсам клетки в митозе и мейозе. В норме каждая хромосома имеет одну центромеру.

Экспрессивность — степень фенотипического (клинического) проявления гена (от слабой до сильно выраженной). Экспрессивность во многом зависит от взаимодействия генов и от условий внешней среды.

Эффект родоначальника — широкое распространение в популяции редкого гена, происходящее в том случае, когда популяция берет начало от исходно небольшой группы людей.

**СПИСОК
РЕКОМЕНДУЕМОЙ
ЛИТЕРАТУРЫ**

- Бадалян Л. О., Таболин В. А., Вельтищев Ю. Е. Наследственные болезни у детей.—М.: Медицина, 1971.—367 с.
- Бочков Н. П. Генетика человека (Наследственность и патология).—М.: Медицина, 1978.—382 с.
- Давиденкова Е. Ф., Верлинская Д. К., Тысянчук С. Ф. Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом.—Л.: Медицина, 1973.—199 с.
- Давиденкова Е. Ф., Либерман И. С. Клиническая генетика.—Л.: Медицина, 1975.—432 с.
- Захаров А. Ф. Хромосомы человека (Проблемы линейной организации).—М.: Медицина, 1977.—192 с.
- Калмыкова Л. Г. Наследственная гетерогенность болезней нервной системы.—М.: Медицина, 1976.—319 с.
- Маккьюсик В. А. Наследственные признаки человека.—М.: Медицина, 1976.—684 с.
- Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика.—М.: Медицина, 1976.—336 с.
- Стивенсон А., Дэвисон Б. Медико-генетическое консультирование.—М.: Мир, 1972.—504 с.
- Суворова К. Н., Антоньев А. А. Наследственные дерматозы.—М.: Медицина, 1977.—230 с.
- Терци М. Генетика и животная клетка.—М.: Мир, 1977.—291 с.
- Эфроимсон В. П., Блюмина М. Г. Генетика олигофрений, психозов, эпилепсий.—М.: Медицина, 1978.—244 с.
- Антенатальная диагностика генетических болезней /Под ред. А. Е. Х. Эмери.—М.: Медицина, 1977.—203 с.
- Итоги науки и техники. Генетика человека.—Т. 1 /Под ред. Н. П. Бочкова.—М.: ВИНТИ АН СССР, 1973.—165 с.
- Итоги науки и техники. Генетика человека.—Т. 2 /Под ред. Н. П. Бочкова.—М.: ВИНТИ АН СССР, 1975.—208 с.
- Итоги науки и техники. Генетика человека.—Т. 3 /Под ред. Н. П. Бочкова.—М.: ВИНТИ АН СССР, 1978.—219 с.
- Лекции по медицинской генетике /Под ред. А. А. Прокофьевой-Бельговской и В. П. Эфроимсона.—М.: Медицина, 1974.—359 с.
- Основы цитогенетики человека /Под ред. А. А. Прокофьевой-Бельговской.—М.: Медицина, 1969.—544 с.
- Физиологическая генетика /Под ред. М. Е. Лобашева и С. Г. Инге-Вечтомова.—Л.: Медицина, 1976.—472 с.
- Цитогенетические исследования при системных заболеваниях крови /Под ред. В. П. Дыгина.—Л.: Медицина, 1976.—208 с.

**СПИСОК
МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВОПРОСАМ
ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ, ИЗДАННЫХ
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР**

1. Методические рекомендации по выявлению наследственных болезней обмена (1974).
2. Генеалогический метод исследования (1974).
3. Метод учета хромосомных aberrаций как биологический индикатор влияния факторов внешней среды на человека (1974).
4. Методические рекомендации по выявлению различных форм талассемий (1975).
5. Диагностика гетерозиготного (скрытого) носительства гена фенилкетонурии в медико-генетических консультациях (1976).
6. Методические рекомендации по проведению контроля пола у спортсменов (1976).
7. Клиника, диагностика и лечение муковисцидоза у детей (1976).
8. Методические рекомендации по исследованию полового хроматина (1976).
9. Методические рекомендации по цитологическим методам диагностики хромосомных болезней человека (1976).

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Предисловие	5
1	Гены и наследственные болезни	9
	Введение	10
	Современные представления о наследственности человека	13
	Современные методы изучения наследственных болезней	33
	Наследственные болезни	39
	Гетерогенность наследственных болезней и «новые» формы	44
	Частота и географическое распространение наследственных болезней	54
	Заключение	69
2	Гены и среда. Болезни с наследственным пред- расположением	71
	Введение	72
	Наследственное разнообразие популяций человека	74
	Болезни с наследственным предрасположением	89
	Заключение	108
3	Хромосомы и патология	111
	Введение	112
	Строение и функционирование хромосом человека	114
	Хромосомные изменения и болезни	124
	Хромосомные изменения и факторы окружающей среды	140
	Заключение	143
4	Диагностика, лечение и профилактика наследст- венных болезней	145
	Введение	146
	Диагностика	147
	Лечение	162
	Профилактика	166
	Заключение	181

ГЕНЕТИКА И МЕДИЦИНА

Редакторы *Р. Ф. Гарькавцева, Г. Ф. Крутова*
Художественный редактор *Н. А. Гурова*
Корректор *Н. М. Рутман*
Техн. редактор *Н. А. Ветрова*
Переплет художника *В. Е. Вольфа*

Сдано в набор 09.02.79. Подписано к печати
16.05.79. Т—03568. Формат бумаги
84×108¹/₃₂. Бум. маш.—мел. Лит. г. Печать
высокая. 10,08 усл. печ. л. 9,25 уч.-изд. л. Ти-
раж 100 000 экз. Заказ № 3709. Цена 60 к.

Ордена Трудового Красного Знамени
Издательство «Медицина», Москва
Петроверигский пер., 6/8

Ордена Октябрьской Революции
и ордена Трудового Красного Знамени
Первая Образцовая типография
имени А. А. Жданова

Союзполиграфпрома при Государственном
комитете СССР по делам издательств,
полиграфии и книжной торговли.
Москва, М-54, Валовая, 28

К сведению читателей!

Из плана выпуска литературы издательства «Медицина»
на 1979 год:

Медико-генетическое консультирование в системе профилактики ишемической болезни сердца и инсультов/Давиденкова Е. Ф., Колосова Н. Н., Либерман И. С. и др. — Л.: Медицина, 1979 (III кв.). — 15 л., ил. — В пер.: 2 р. 42 к. 7 000 экз. 50101

В монографии обосновывается и предлагается новая форма медицинского обслуживания населения — медико-генетическое консультирование и диспансеризация лиц с отягощенной в отношении атеросклероза и гипертонической болезни наследственностью. Приводятся данные генетического анализа семей больных с различными формами сосудистой патологии, а также результаты катamnестического наблюдения этих семей. Описаны разработанные лабораторией медицинской генетики АМН СССР диагностические критерии генетических факторов риска, а также генетические показания для диспансерного наблюдения.

Издание рассчитано на организаторов здравоохранения и терапевтов.

Книги издательства «Медицина» поступают в продажу в специализированные книжные магазины и магазины, где имеются отделы медицинской литературы.

60 к.

Медицина-1979