ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 4
Список сокращений и условных обозначений 6
Глава 1. Роль генетики в современной медицине 8
Глава 2. Классификация наследственных заболеваний 18
Глава 3. Методы и технологии генетики человека 32
Глава 4. Клиническая диагностика наследственной патологии. Семиотика наследственных болезней 49
Глава 5. Молекулярно-цитогенетические методы в диагностике наследственной патологии 61
Глава 6. Биохимические методы диагностики наследственных болезней 75
Глава 7. Молекулярно-генетические методы 95
Глава 8. Сканирующие молекулярно-генетические методы 103
Глава 9. Биоинформационный анализ и интерпретация результатов ДНК-диагностики 113
Глава 10. Пренатальная и преимплантационная диагностика и профилактика наследственных болезней. Неонатальный скрининг новорожденных 136
Глава 11. Редактирование генома 149
Глава 12. Клеточные технологии 170
Глава 13. Основные принципы и методы лечения наследственной патологии 190
Приложение 1 215
Приложение 2 217
Приложение 3 220
Приложение 4 223
Ответы на контрольные вопросы 226
Список литературы 227
Предметный указатель 237

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящее учебное пособие посвящено актуальным вопросам современной медицинской генетики и предназначено для студентов медицинских вузов, ординаторов, врачей.

Цель пособия — систематизировать знания о методах диагностики наследственной патологии и принципах ее лечения, а также сформировать у обучающихся комплексное понимание роли генетических факторов в развитии заболеваний человека.

Задачи пособия:

- ознакомить с основами современной генетики в медицине;
- представить классификацию наследственной патологии;
- раскрыть возможности современных методов генетической диагностики (молекулярно-цитогенетических, биохимических, молекулярно-генетических);
- рассмотреть особенности интерпретации результатов высокопроизводительного секвенирования (NGS);
- осветить вопросы пренатальной и преимплантационной диагностики, неонатального скрининга;
- познакомить с перспективами редактирования генома и клеточных технологий;
- сформировать представление о принципах лечения наследственной вариантов генов.

В пособии последовательно раскрываются ключевые аспекты медицинской генетики — от фундаментальных понятий до практических рекомендаций по интерпретации результатов исследований. Особое внимание уделено:

- правилам записи результатов цитогенетических и молекулярно-генетических исследований (в том числе согласно номенклатуре ISCN, 2020);
- клинической интерпретации данных (включая оценку патогенности вариантов генов);
- использованию открытых баз данных мутаций и полиморфизмов генов человека;
- этическим и правовым аспектам применения новых технологий (редактирование генома, клеточные технологии).

Структура пособия соответствует логике изучения дисциплины «Генетические технологии в медицине» и включает 13 глав, охваты-

вающих все основные разделы медицинской генетики. Каждая глава содержит:

- теоретический материал;
- ключевые термины и определения;
- схемы и таблицы для наглядности;
- контрольные вопросы для самопроверки;
- список рекомендуемой литературы.

Автор выражает благодарность рецензентам за ценные замечания и рекомендации, способствовавшие улучшению содержания пособия, и надеется, что данное издание станет надежным помощником в освоении сложной и динамично развивающейся области медицинской генетики.

Глава 1

Роль генетики в современной медицине

В 2020 г. генетике как науке исполнилось 120 лет. Это событие ознаменовалось получением новых знаний и открытием прорывных технологий в области естественных и гуманитарных наук. Многие проблемы здоровья населения, в том числе связанные с наследственными заболеваниями (моногенные, хромосомные, мультифакториальные, эпигенетические и экспансии тандемных повторов), а также врожденные пороки развития, экологические и социальные болезни обязаны своему более полному научному понимаю именно генетике. Это позволяет разрабатывать новые диагностические, лечебные и профилактические технологии и подходы в современной медицинской науке и практике.

СТРУКТУРА ГЕНЕТИКИ В МЕДИЦИНЕ

Генетика человека изучает явления наследственности и изменчивости человека на всех уровнях его организации и существования: молекулярном, клеточном, организменном и др. Современный уровень развития науки позволяет определить генетику как науку о коде жизни.

Медицинская генетика изучает роль наследственности в патологии человека, закономерности передачи от поколения к поколению наследственных болезней, разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии, включая болезни с наследственной предрасположенностью.

Медицинская генетика включает **общую генетику** (изучает универсальные проявления наследственности и изменчивости у всех живых организмов, в том числе у человека), **клиническую генетику** (изучает этиологию, патогенез, клиническую картину, диагностику, лечение и профилактику наследственных болезней человека) и **лабораторную генетику** (изучает лабораторные методы диагностики наследственных заболеваний человека).

В рамках медицинской генетики развиваются: **геномика** (изучает геном как совокупность генов организма), **цитогенетика** (изучает закономерности наследственности во взаимосвязи со строением и функциями органоидов, в особенности хромосом), **молекулярная и биохимическая генетика** [изучает изменения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и рибонуклеиновой кислоты (РНК) на молекулярном уровне], **иммуногенетика** (изучает наследственные факторы иммунитета), **генетика развития** (изучает процесс реализации генетической информации в ходе индивидуального развития организмов), **популяционная генетика** (изучает распределение частот аллелей и их изменение под влиянием движущих сил эволюции: мутагенеза, естественного отбора, дрейфа генов и потока генов), **фармакогенетика** (изучает наследственные основы вариабельности эффектов лекарственных средств и позволяет предсказывать эффективность и безопасность при применении лекарственных средств у пациентов), **экологическая генетика** (изучает генетические аспекты взаимодействия организма под влиянием среды обитания), **нутригенетика** (изучает генетические предрасположенности к заболеваниям с учетом генетических вариаций и потребления питательных веществ), **токсикогенетика** (изучает процессы всасывания, распределения и элиминации токсинов) и др.

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ГЕНЕТИКИ В МЕДИЦИНЕ

Генетика — наука об основах жизни, закономерностях ее развития, наследственности и изменчивости, информационных кодах, составляющих основу всего живого. Несмотря на активное развитие генетики, на сегодняшний момент это молодая наука, ей всего 120 лет. Официально рождением современной генетики считается 1900 г., год переоткрытия законов Менделя. Хотя основы генетики были заложены задолго до этого, официальный статус генетика получила только после независимых публикации Х. де Фриза, К. Корренса и Э. Чермака-Зейзенегга с изложением основных законов наследования. На заре своего рождения генетика рассматривалась как наука о наследственности и изменчивости, и только после открытия фундаментальных законов молекулярной биологии стали понятны сущность и место генетики в развитии биологических и медицинских наук. Развитие информационных технологий, оперирующих цифровыми кодами, позволяющими описать и запрограммировать любые процессы с помощью математических символов, позволило сопоставить генетику и информатику и осознать все безграничные возможности генетики.

Медицина всегда искала объяснение физиологическим и патологическим процессам в организме, и только благодаря генетике появилась возможность более детально объяснить процессы роста, развития, функционирования, нарушения здоровья, старения и смерти организма. Сегодня известно уже около 5000 хорошо описанных наследственных болезней. Генетические базы данных, такие как OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), содержат описание более чем 37 тыс. различных наследственных аномалий. И эти клинические описания пополняются каждый день.

Сегодня уже известно, что среди всех причин госпитализации пациентов 20–40% составляют наследственные заболевания. В странах с развитой системой здравоохранения генетические нарушения диагностируют у 80% пациентов с умственной отсталостью, у 70% с врожденной слепотой, у 50% с врожденной глухотой, а также 40–50% случаев самопроизвольных абортов и выкидышей и 20–30% случаев младенческой смертности вызваны генетическими аномалиями. Около 30% случаев перинатальной и неонатальной смертности приходится на врожденные пороки развития и наследственные болезни с другими проявлениями. Ежегодно рождается 5–5,5% детей с наследственными болезнями или врожденными пороками развития, часть наследственной патологии манифестирует или диагностируется позже (вплоть до преклонного возраста) либо при ее наличии не диагностируется вовсе. Практически все тяжелые клинические случаи, необъяснимые патофизиологические реакции, заболевания с прогредиентным течением и неэффективной классической терапией смело можно назвать синдромами наследственных заболеваний либо патологией с наследственной отягощенностью. И все это многообразие патологии можно объяснить с точки зрения генетики. В связи с этим генетику можно назвать фундаментальной клинической дисциплиной с колоссальными возможностями и перспективами для терапии.

Некоторые авторы выделяют основные особенности современной генетики, такие как точность обобщений и их фундаментальность, объективизация понимания патологических процессов на молекулярном, клеточном, тканевом, органном, популяционно-видовом и биосферном уровнях.

С началом международного проекта The Human Genome Project, HGP (проект «Геном человека») положено начало развитию фундаментальных основ персонифицированной медицины, разработке новых лекарственных препаратов и методов лечения. Проект остается крупнейшим международным проектом, когда-либо проводившимся в биологии и медицине. Он начался в 1990 г. под руководством Джеймса Уотсона. В 2000 г. был сформирован рабочий черновик структуры генома, к 2003 г. было секвенировано 85% генома человека. Проект был завершен в 2022 г., когда было достигну-

то полное секвенирование генома человека. Основной объем секвенирования был выполнен в 20 университетах и исследовательских центрах США, Великобритании, Японии, Франции, Германии, России и Китая.

Секвенирование генома позволило выйти на качественно новый уровень развития медицины, а именно персонализированную медицину.

Персонализированная медицина — новая организационная модель построения медицинской помощи пациентам, которая основывается на подборе индивидуальных лечебных, диагностических и превентивных средств, оптимально подходящих по биохимическим, физиологическим и генетическим особенностям для организма. Основная ее цель — это персонализация и оптимизация лечения и профилактики для исключения негативных последствий и осложнений, проявляющихся из-за индивидуальных генетических особенностей. Персонализированная медицина использует инновационные диагностические методики и таргетные препараты, прицельно воздействующие на патологический очаг без вреда для здоровых клеток организма.

Впервые термин «персонализированная медицина» был использован в качестве названия монографии Кевала Джейна в 1998 г. и начал упоминаться в MEDLINE (MEDical Literature Analysis and Retrieval System OnLINE, Международная база медицинских публикаций) в 1999 г., однако большая часть авторов связывает персонализированную медицину с фармакогеномикой и фармакогенетикой. Персонализированная медицина, основанная на генетических особенностях организма, имеет синонимы: ориентированная, подобранная, основанная на генотипе, индивидуализированная или основанная на индивидуальном подходе терапия; информационно обоснованная, системная, геномная (genomic medicine), предсказательная (predictive medicine) или медицина под заказчика (tailored medicine), препараты генетического действия (фармакогеномика, фармакогенетика, фармакопротеомика), комплексное здравоохранение (объединение диагностики, скрининга, профилактики, лечения и мониторинга).

Весомым вкладом в развитие персонализированной медицины является создание генетического паспорта. Методика позволяет определить не только наследственные болезни, но и предрасположенность к развитию некоторых многофакторных и онкологических заболеваний. При создании генетического паспорта возможно предсказание возраста манифестации заболеваний и планирование профилактических мероприятий. Генетический паспорт позволяет определить национальное происхождение и этнический состав генов (дрейф генов), предрасположенность к определенным видам спорта, способности к науке и искусству, личные качества, особенности реакции на лекарственные средства, при-

вычки, усвоение витаминов и микроэлементов, а также пищевые пристрастия и особенности метаболизма. Вся эта информация позволяет сделать жизнь индивидуума более качественной и осознанной.

Развитие генетики позволило вывести на новый уровень помощь онкологическим больным. Онкогенетика развивается в нескольких направлениях: донозологическая и ранняя диагностика, фармакогенетика в онкологии и прогнозирование исходов, иммунотерапия с использованием Т-лимфоцитов (Chimeric Antigen Receptor T-cell, CART-T-терапия). С помощью выявления онкогенов можно разрабатывать как профилактические мероприятия, так и на ранних стадиях развития опухолей проводить их диагностику, не теряя времени на анализ развития клинических проявлений заболевания, назначать таргетное лечение. В настоящее время трудно переоценить роль генетики в понимании механизмов возникновения опухолей, диагностике и лечении онкологических заболеваний. Профиль молекулярно-генетических изменений лежит в основе обновленной классификации новообразований человека, идентификация их герминальной мутации является основным этапом лабораторной диагностики наследственных онкологических синдромов, с каждым годом расширяются номенклатура и области применения тестов по выявлению соматических мутаций для выбора персонализированной таргетной терапии в онкологии, все большее значение приобретает участие генетика в консультировании пациентов. Всегда нужно помнить, что любое злокачественное новообразование является генетическим заболеванием.

Индивидуальная непереносимость лекарственных препаратов известна давно, но с появлением генетики это явление стало возможно объяснить. Фармакогенетика объединила генетику и фармакологию. Впервые связь между индивидуальной реакцией человека на лекарственное средство и генетическим дефектом фермента была установлена для миорелаксанта сукцинилхолин. Позднее аналогичные исследования были проведены для препаратов примахин и изониазид. Особенно бурное развитие фармакогенетика получила после внедрения на рынок препарата варфарин (Wiskonsin Alumni Research Foundation), который показал высокую эффективность по предотвращению тромбоэмболических осложнений у больных, перенесших инфаркт миокарда. При этом частота геморрагических осложнений на фоне приема препарата достигала 10–16%, но попытка убрать его из клинической практики привела к существенному росту постинфарктных осложнений.

Сегодня установлена полиморфная природа многих ферментов, участвующих в метаболизме лекарств, и транспортеров, отвечающих за их проникновение и выведение из клеток. Определение активности фермента с помощью генетического типирования является одним из самых

простых и эффективных фармакогенетических подходов для коррекции дозы препарата и оптимизации фармакотерапии. У здоровых людей активность ферментов, метаболизирующих лекарственные средства, часто варьирует в значительных пределах. В результате этого скорость элиминации лекарства может отличаться в 40 раз.

Выявление индивидуальных особенностей метаболизма играет важную роль при непереносимости определенных пищевых продуктов (например, молока) и при назначении некоторых лекарственных препаратов (оральные контрацептивы и гормональная заместительная терапия). Определение генетической причины индивидуальной чувствительности к препарату позволяет скорректировать дозу, повысить эффективность терапии и избежать осложнений.

Генотерапия — это метод лечения наследственной патологии, основанный на введении здоровых генов в организм пациента. Генотерапия тесно связана с редактированием генома. В свою очередь редактирование генома — новый генно-инженерный метод, применяемый в генной терапии и в исследованиях по функциональной геномике. В основе метода лежит использование специфичных нуклеаз, способных вызывать сайт-специфические изменения генома. Включение, удаление или перемещение фрагментов ДНК в геноме организма можно проводить с помощью специфически спроектированных «молекулярных ножниц», которые по сути являются эндонуклеазами. Всего таких нуклеаз четыре типа: мегануклеазы, нуклеазы «цинковые пальцы» (zinc fingers, или ZNF; Kim et al., 1996), нуклеазы TALEN (Transcription Activator-like Effector Nucleases; Sanjana et al., 2012) и система CRISPR-Cas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats; Cong et al., 2013). Первый метод геномного редактирования появился в 1996 г. и был основан на технологии «цинковых пальцев». С открытием в 2012–2013 гг. метода генетической инженерии CRISPR/Cas появились принципиально новые возможности для манипуляций на уровне генома высших организмов. Метод оказался простым и точным при воздействии на заданные участки ДНК, а значит мог быть использован практически в любой современной молекулярно-биологической лаборатории. С помощью системы CRISPR/Cas можно осуществлять любые изменения генома: включать точечные мутации и новые гены в определенный участок, удалять крупные участки нуклеотидных последовательностей, исправлять или заменять отдельные участки генов.

Применение метода CRISPR/Cas в комбинации с клеточными технологиями открывает принципиально новые возможности этиотропного лечения большинства болезней человека. Редактирование генома может быть осуществлено на уровне эмбриона, что позволит избавить его от на-

следственных болезней. Однако редактирование генома человека является этической проблемой, и это в значительной степени тормозит развитие этого лечения.

Другое перспективнейшее направление генетики в содружестве с клеточными технологиями — это возможность выращивания органов для трансплантации. Во всем мире ведется работа в этом направлении, и уже есть первые успехи.

Так, в Техасском университете вырастили легкие человека. А команда ученых из Медицинского центра Колумбийского университета (Columbia University Medical Center, New York) впервые в мире получила функциональное легкое с перфузируемой и здоровой сосудистой системой у грызунов *ex vivo*. Биоинженеры из университета Мичигана вырастили кусок сердечной ткани мыши. Израильская биотехнологическая компания Bonus BioGroup, используя трехмерную модель кости, вырастила кости грызунов. Ученые из Детского медицинского клинического центра в Цинциннати (Огайо) вырастили трехмерные структуры человеческого желудка при помощи эмбриональных стволовых клеток. Японские ученые вырастили глаз в чашке Петри, который содержит все основные слои сетчатки. Корпорация Genentech вырастила простату. Швейцарские ученые из Университета Цюриха (University of Zurich) вырастили человеческие сердечные клапаны из стволовых клеток, найденных в околоплодной жидкости. Они же с коллегами из Университетской детской больницы вырастили человеческую кожу с кровеносными и лимфатическими сосудами. Ученые из австралийского Университета Квинсленда вырастили почки из стволовых клеток кожи. Биологи сразу нескольких стран (Японии, Америки и России) заявили о том, что смогли вырастить полноценный аналог печени, способный очищать кровь от токсинов и выполнять другие функции этого органа. Группа американских ученых вырастила человеческие мочевые пузыри, полностью готовые к пересадке, из образцов собственных тканей пациентов. В настоящее время технология выращивания и трансплантации органов крайне ограниченно применяется на людях, однако успехи в этой области чрезвычайно обнадеживающие.

И наконец, генетика позволяет изучать программы развития живого организма, включая старение и смерть, что дает возможность разработать технологии продления активного долголетия. Согласно современным генетическим теориям, старение является результатом накопления критического уровня мутаций в соматических клетках (теория мутаций) или связано с потерей большей части генетического материала из-за снижения активности теломеразы (теория теломеров) либо с работой определенных генов, программирующих апоптоз (те-

ория запрограммированной смерти). Всего теорий старения насчитывается около 100, и большая часть из них объясняется генетическими механизмами.

Весьма популярными являются теории, основанные на лимите Хейфлика. К группе этих теорий относится теломерная теория, выдвинутая А.М. Оловниковым. Он предположил, что старение клетки связано с укорочением при каждом делении теломер хромосом соматических клеток ввиду отсутствия в них фермента тандем-ДНК-полимеразы (теломеразы). Когда теломеры станут достаточно коротки, ДНК-полимераза потеряет способность реплицировать концы молекулы ДНК. Включается процесс апоптоза — запрограммированного саморазрушения клетки, что объясняет существование предельного числа делений для клеток человеческого организма — 52 деления (число Хейфлика). Однако А.М. Оловников остановился только на теоретических предположениях, более того, чуть позже отказался от своих взглядов. Тем не менее вдохновившиеся теорией А.М. Оловникова Элизабет Блекберн, Кэрол Грейдер и Джек Шостак открыли механизм ограничения репликации ДНК укорочением теломер и фермент теломеразу, за что в 2009 г. им была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине. Теоретические предположения генетики уже сейчас позволяют разрабатывать новые методики лечения и профилактики инволюционных заболеваний человека, продлевая активное долголетние.

Развитие и внедрение генетических методов в научную и практическую медицину существенно расширяют возможности ученых и врачей. Современное высшее медицинское образование конкурентоспособного специалиста невозможно без получения генетических знаний. Подготовка врача любой специальности требует не только знаний, умений и навыков в области пропедевтики клинической генетики, но и формирования навыков генетического тестирования, в том числе молекулярно-генетического исследования пациента, умений интерпретировать его результаты, проводить диагностику, назначать лечение и контролировать его эффективность.

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какой процент от всех причин госпитализации пациентов составляют наследственные заболевания, согласно современным данным?

1. 10–15%.
2. 15–25%.
3. 20–40%.
4. 45–50%.

2. Какая доля умственной отсталости обусловлена генетическими нарушениями?

1. 60%.
2. 70%.
3. 80%.
4. 90%.

3. Какой процент врожденной слепоты связан с генетическими факторами?

1. 50%.
2. 60%.
3. 70%.
4. 80%.

4. В каком году был запущен международный проект «Геном человека» и кто стоял во главе этого проекта?

1. 1985 г., Фрэнсис Крик.
2. 1990 г., Джеймс Уотсон.
3. 1995 г., Джеймс Уотсон.
4. 2000 г., Фрэнсис Коллинз.

***5.* Какой процент генома человека был успешно секвенирован к 2003 г. в рамках проекта «Геном человека»?**

1. 70%.
2. 75%.
3. 85%.
4. 90%.

6. Что представляет собой персонализированная медицина согласно современному определению?

1. Система лечения по стандартным протоколам с учетом возраста пациента.
2. Индивидуальный подход к лечению на основе генетических особенностей организма, включающий инновационные диагностические методики и таргетные препараты.
3. Только профилактические мероприятия с учетом генетического риска.
4. Диагностика заболеваний без последующего лечения.

7. Какие возможности предоставляет создание генетического паспорта человеку?

1. Только определение наследственных болезней.
2. Только установление этнического происхождения.
3. Определение наследственных болезней, предрасположенности к заболеваниям, особенностей метаболизма и реакции на лекарства.
4. Только прогнозирование спортивных способностей.

8. Сколько типов специфических нуклеаз используется в современных методах редактирования генома?

1. Два типа.
2. Три типа.
3. Четыре типа.
4. Пять типов.

9. Какое количество хорошо описанных наследственных болезней известно современной медицине?

1. Более 3000.
2. Более 4000.
3. Более 5000.
4. Более 6000.

10. Какой процент младенческой смертности связан с наследственными заболеваниями?

1. 10–15%.
2. 15–20%.
3. 20–25%.
4. 20–30%.

Глава 2

Классификация наследственных заболеваний

Классификация наследственной патологии имеет большое значение для диагностики, выбора тактики и разработки методов лечения.

Все наследственные заболевания можно разделить на группы по нескольким принципам:

1) по типу наследования;
2) по патогенетическим механизмам нарушений в организме;
3) по типу мутаций, которые произошли в клетке;
4) по преимущественному поражению той или иной системы;
5) по методикам лабораторной диагностики, позволяющим поставить диагноз.

Новые классификации появляются постоянно, и каждая из них имеет право на жизнь, отвечая теоретическим и клиническим потребностям изучения наследственной патологии.

ВИДЫ КЛАССИФИКАЦИЙ

Классификация наследственной патологии ***по уровню локализации мутаций*** в системе хранения генетической информации отражает типы наследственных заболеваний и выделяет геномные, хромосомные, генные (моногенные) болезни, многофакторные, эпигенетические и болезни микросателлитных тандемных повторов. Некоторые авторы называют ее ***генетической классификацией***. Ценность этой классификации заключается в понимании этиопатогенетических процессов и их локализации в иерархии хранения и передачи генетической информации. Благодаря этой классификации можно понять не только что происходит при поломке генетического кода, но и какие методы можно предложить для диагностики данной мутации. Более того, с ее помо-

щью удается понять, какие патогенетические методы лечения можно разработать и какие факторы могут способствовать развитию данной патологии.

Геномные заболевания — тяжелая форма наследственной патологии, у человека встречается редко и связана с явлением полиплоидии. Развитие организма с геномным заболеванием в подавляющем большинстве случаев заканчивается выкидышем, спонтанным абортом или мертворожденностью. Механизм геномных заболеваний состоит в нерасхождении гаплоидного набора хромосом в период созревания гамет либо в оплодотворении яйцеклетки двумя сперматозоидами (диспермное оплодотворение). В результате формируется организм, несущий не диплоидный (2n), а триплоидный (3n) и тетраплоидный (4n) набор хромосом. Как правило, такие организмы маложизнеспособны, однако наблюдения показали, что такие варианты патологии все же встречаются, хотя не всегда приводят к рождению ребенка. Часто к подобной аномалии приводят эпигенетические механизмы, связанные с выключением части генома (импринтингом целого генома), либо однородительская дисомия хромосом. Примером такой патологии является пузырный занос. Это диагноз, который обычно выставляет акушер-гинеколог при развитии в полости матки не обычной беременности, а хаотично разросшегося трофобласта (исход андрогенетической зиготы). Дело в том, что генетический материал отца служит регулятором для формирования плодных оболочек, и если вместо диплоидного набора хромосом после оплодотворения начинает развиваться зигота, содержащая только отцовский материал, то развивается пузырный занос. Другая ситуация — когда в оплодотворенной зиготе присутствует только материнский материал, то плодные оболочки не формируются, а развивается недифференцированная клеточная масса. Тогда развивается тератома (исход гиногенетической зиготы), которая может быть представлена зачатками зубов, волос и других тканей.

Вариант, при котором и материнский, и отцовский материал присутствует в увеличенном количестве, приводит к формированию и рождению организма, как правило, имеющего тяжелые органные нарушения.

Хромосомные болезни являются формой наследственной патологии, при которой нарушаются структура, количество или целостность хромосом. По типу мутаций, которые при этом происходят, все хромосомные аномалии можно разделить на делеции, дупликации, транслокации, инверсии, инсерции, появление изохромосом (вследствие аномального деления центромеры), изоцентрических хромосом (воссоединение двух поврежденных хромосом), кольцевых хромосом (дефишенси), а также микроаномалии хромосом. Как правило, хромосомные болезни имеют

тяжелые клинические проявления и вызывают грубые аномалии развития. Исключение составляют микроделеции и микродупликации. В зависимости от механизма возникновения они могут проявляться как генные заболевания или сочетаться с ними.

Хромосомные болезни внутри каждой группы можно разделить на типы. В соответствии с этиологическим принципом хромосомные болезни подразделяются по характеристике вида мутации, размеру поврежденного хромосомного участка и характеру генетического нарушения (**рис. 2.1**). По типу хромосом, в которых возникла мутация, выделяются хромосомные болезни в половых и соматических хромосомах. В соответствии с установлением поколения, в котором возникла мутация, выделяются мутации *de novo* либо мутации, переданные от родителей, в том числе путем геномного импринтинга.

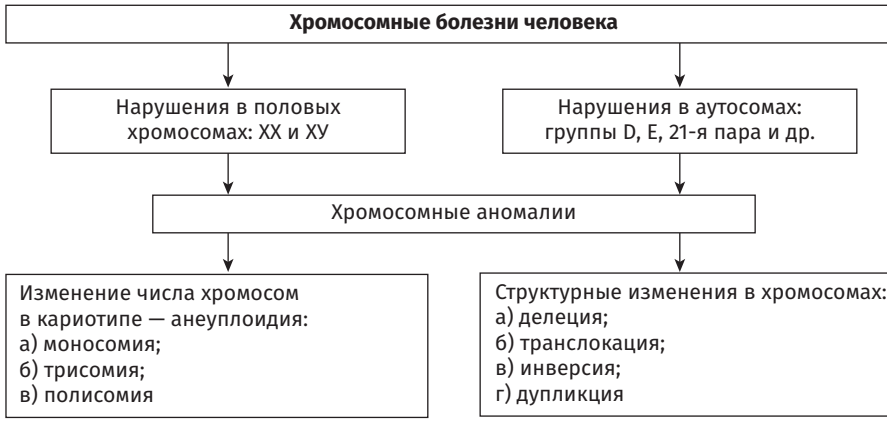


Рис. 2.1. Классификация хромосомных болезней человека

Примерами хромосомных болезней с нарушением числа половых хромосом могут служить триплоидия X (кариотип 47,XXX), синдром Шерешевского–Тернера (кариотип 45,X), синдром Джейкобса (Якобса) (кариотип 47,XYY либо 48,XYYY), синдром Кляйнфелтера (кариотип 47,XXY либо 48,XXXY).

Примерами хромосомных болезней с нарушением числа соматических хромосом являются синдром Пату (трисомия по 13-й паре хромосом), синдром Эдвардса (трисомия по 18-й паре), синдром Дауна (трисомия по 21-й паре).

Хромосомные аномалии составляют в материале спонтанных абортусов до 70% в первые 2–4 нед беременности.

Генные или моногенные заболевания (**рис. 2.2**) появляются при возникновении мутации в структуре определенного гена и передаются по наследству в соответствии с типом наследования.

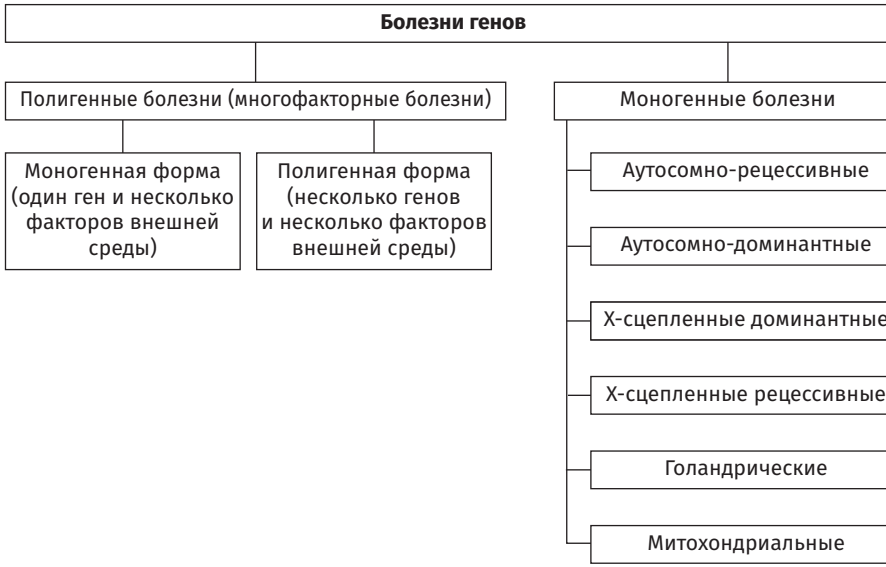


Рис. 2.2. Классификация болезней генов

Моногенные заболевания можно разделить ***по типу наследования*** на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, Х-сцепленные доминантные и рецессивные, Y-сцепленные (голандрические), митохондриальные (**см. рис. 2.2**).

Аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные заболевания являются менделирующими заболеваниями, то есть подчиняются законам Менделя (**табл. 2.1**). Наследование митохондриальных заболеваний не подчиняется этим законам, так как митохондрии всегда материнского происхождения. В связи с разным вкладом родителей в механизм наследования частично не подчиняются законам Менделя Х-сцепленные доминантные и рецессивные, а также голандрические заболевания (**см. табл. 2.1**). Однако закономерности наследования этих заболеваний достаточно просто определить с помощью генеалогического метода, также можно рассчитать вероятностный риск для потомства. Поэтому в клинической практике на первом этапе диагностики используют именно эту классификацию наследственных болезней, основанную на типах наследования. Данная классификация является удобной в диагностике, часто

используемой, но не полной. Как известно, не все типы наследственной патологии укладываются в эту классификацию, поэтому она применяется только для генных мутаций. Например, данная классификация не включает геномные мутации и хромосомные аномалии.

Таблица 2.1. Примеры распределения наследственных заболеваний по типу наследования

Тип наследования	Примеры наследственных заболеваний
Аутосомно-доминантные заболевания	Ахондроплазия, нейрофиброматоз Реклингхаузена, ретинобластома, семейная гиперхолестеринемия, синдром Крузона, синдром Марфана, синдром Холт–Орама, хорея Хантингтона и др.
Аутосомно-рецессивные заболевания	Алкаптонурия, альбинизм, болезнь Тэя–Сакса, врожденная гиперплазия коры надпочечников, фенилкетонурия, галактоземия, синдром Гурлер, синдром Моркио, пропионовая ацидурия и др.
Х-сцепленные аутосомно-доминантные заболевания	Гипофосфатемия, орофациодигитальный синдром, синдром недержания пигмента, синдром Альпорта, синдром Блоха–Сульцбергера, синдром Ретта и др.
Х-сцепленные аутосомно-рецессивные заболевания	Гемолитическая анемия, гемофилия А и В, миодистрофия Дюшенна–Беккера, синдром Менкеса, синдром Хантера, Х-сцепленная адренолейкодистрофия, Х-сцепленный ихтиоз, синдром Аарского–Скотта и др.
Голандрические заболевания	Азооспермия, Y-сцепленный гипертрихоз ушных раковин, частичная делеция хромосомы Y и др.
Митохондриальные заболевания	Наследственная оптическая невропатия Лебера (LHON), синдром Ли, синдром MELAS (митохондриальная энцефалопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами), синдром MERRF (миоклоническая эпилепсия с «рваными красными волокнами» в мышечных волокнах — myoclonic epilepsy with ragged red fibers), синдром NARP (нейропатия, атаксия, ретинальная пестрота — neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa), синдром Кернса–Сейра, синдром Альперса, синдром Пирсона и др.

Гораздо сложнее понять механизм возникновения **многофакторных (мультифакториальных) болезней**. Они являются интегральным показателем работы не только нескольких генов или даже ансамблей генов, но также зависят от влияния факторов окружающей среды. Фактически все заболевания человека в зависимости от вклада в патогенез наследственных и средовых факторов можно разделить на три группы: наследственные болезни (вызваны мутациями), болезни с наследственной предрасположенностью (развиваются на основании определенных генети-

ческих особенностей организма в ответ на действия факторов внешней среды), ненаследственные болезни (**рис. 2.3**). Болезни с наследственной предрасположенностью являются многофакторными болезнями. Примерами наиболее распространенных мультифакториальных заболеваний человека являются сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гипертоническая болезнь, атеросклероз и др. Эта группа заболеваний относится к компетенции врача-терапевта, и ее изучение с точки зрения генетических поломок дает большие перспективы к дальнейшему развитию теории и практики таких медицинских специальностей, как внутренние болезни, педиатрия, психиатрия и онкология.

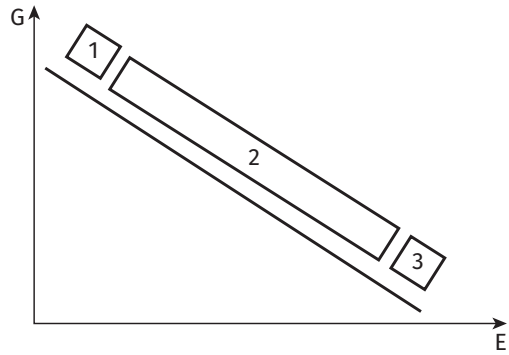


Рис. 2.3. Роль генетических (G) и средовых (E) факторов в развитии болезней человека (Бочков Н.П.): 1 — наследственные болезни; 2 — болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные болезни); 3 — ненаследственные болезни

Для мультифакториальной патологии большое значение имеет «порог подверженности», который определяет вероятность заболевания. С математической точки зрения это явление было описано Ф. Фогелем и А. Мотульски (**рис. 2.4**).



Рис. 2.4. Распределение подверженности к мультифакторной патологии (по Ф. Фогелю, А. Мотульски, 1989)