

**Н.П. Бочков,
В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина**

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА

УЧЕБНИК

Под редакцией академика РАМН Н.П. Бочкова

**4-е издание,
дополненное и переработанное**

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» в качестве учебника для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальностям 31.05.01 (060101.65) «Лечебное дело», 31.05.02 (060103.65) «Педиатрия», 32.05.01 (060105.65) «Медико-профилактическое дело» по дисциплине «Медицинская генетика»



**Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018**

Глава 2

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ПАТОЛОГИЯ*

ИЗМЕНЧИВОСТЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ПРИЗНАКОВ КАК ОСНОВА ПАТОЛОГИИ

Стабильность генетического аппарата и обусловливаемый этим аппаратом консерватизм наследственности — лишь одна сторона биологических закономерностей. Другая ее сторона, столь же неотъемлемая, как и первая, — изменчивость. Наследственность и изменчивость в совокупности обеспечили и сохранение жизни на Земле, и непрерывающуюся биологическую эволюцию. Наследственная изменчивость организма обеспечивает его приспособляемость к условиям существования как в пределах жизни одного индивида, так и в рамках существования биологического вида в целом.

Наследственное многообразие человека — результат длительной эволюции живой материи. Эволюция человека как **биологического и социального существа** имеет свои особенности. У человека как социального существа естественный отбор со временем принимал все более специфические формы, что, безусловно, расширяло наследственное разнообразие популяций. Сохранялось то, что могло «отметаться» у животных, или, наоборот, терялось то, что животным необходимо. Например, более полноценное обеспечение пищей и возможность удовлетворять потребность в витамине С привели к тому, что человек в процессе эволюции утерял ген L-гулонолактонооксидазы, катализирующей у животных синтез аскорбиновой кислоты. Этот ген у животных предохраняет их от цинги, а человек из-за такой «всеобщей врожденной ошибки метаболизма» подвержен авитаминозу С. В процессе эволюции человек приобретал и другие нежелательные признаки, имеющие прямое отношение к патологии. Большинство видов животных невосприимчивы к дифтерийному токсину и виру-

* *Исправлено и дополнено при участии д-ра биол. наук И.Н. Лебедева.*

су полиомиелита, потому что у животных отсутствуют компоненты мембраны клеток, обеспечивающие восприятие ряда патогенных факторов. У человека эти компоненты есть. Гены, их детерминирующие, уже идентифицированы. Например, ген для восприятия дифтерийного токсина локализован в хромосоме 5, для вируса полиомиелита — в хромосоме 19.

Большинство мутаций увеличивают полиморфизм человеческих популяций (группу крови, цвет волос, рост, разрез глаз и др.), но иногда мутации затрагивают жизненно важные функции, а это приводит к болезни. Таким образом, наследственная патология — это часть наследственной изменчивости, накопившейся за время эволюции человека. Человек, став биологическим видом *Homo sapiens*, как бы заплатил за «сапиентацию» своего вида накоплением патологических мутаций. На основе этих положений формулируется одна из главных концепций медицинской генетики об эволюционном накоплении патологических мутаций в человеческих популяциях. Подтверждением этой концепции служат патологические мутации у животных, сходные по проявлениям с наследственными болезнями у человека (ахондроплазии, гемофилии, мышечные дистрофии и др.). Наглядным примером служат таксы и кошки-манчкины. Необычные зверьки появились в результате спонтанной мутации. При этом мутация коротких лапок «навязывалась» человеку природой достаточно давно. Многочисленные известия о забавных кошках-таксах будоражили Европу (Англию, Германию) еще в 30-х годах XX в. Немцы дали название коротколапым кошкам «кошка-кенгуру» за то, что они любили садиться столбиком, внимательно осматривая свою охотничью территорию (рис. 2.1).

Наследственные болезни встречались у людей, живших несколько тысячелетий назад, об этом можно судить по находкам скелетов с признаками патологических процессов в раскопках и по произведениям искусства.

На рис. 2.2 представлена скульптура супружеской пары с двумя детьми периода 2563—2423 гг. до н.э. («музей египетского искусства» в Каире). Дети и женщина нормальные, у мужчи-



Рис. 2.1. Такса и кошка-манчкин как пример ахондроплазии у животных



Рис. 2.2. Больной с гипохондроплазией, живший 4500 лет назад, в скульптурном изображении



Рис. 2.3. Больной с ахондроплазией (с картины Р. Веласкеса)

ны укороченные конечности, уменьшенные кисти и стопы. Диагноз: одна из форм **хондродистрофий**, наиболее вероятно **гипохондроплазия**. На некоторых картинах знаменитого испанского художника Р. Веласкеса (1599–1660) изображены люди низкого роста. На одном из его лучших полотен, «Sebastian, de Morra» (1628), у мужчины большая голова, западающая переносица, ризомелически укороченные конечности. Диагноз: **ахондроплазия** (рис. 2.3).

Эволюция любого вида, в том числе и человека, в конечном счете сводится к эволюции генотипа. В биологической эволюции человека болезнь как фактор естественного отбора могла играть существенную роль, а эволюция генотипа, в свою очередь, меняла нозологию патологических процессов. Зависимость эволюции болезни от эволюции генотипа вряд ли может вызывать сомнение. Выше были приведены конкретные формы этой зависимости (цинга, дифтерия, полиомиелит). Факторы эволюции долго влияли не только на формирование биохимических, иммунных, физиологических или морфологических

свойств организма, но и на его патологические реакции, обуславливая значительно большее многообразие нозологических форм болезней у человека, чем у животных, поскольку человек как социальное существо помогал выживать слабым больным членам общества.

Основным источником многообразия наследственных признаков и их непрекращающейся эволюции служит **мутационная изменчивость**. Способность ДНК мутировать сложилась в эволюции и закрепилась отбором, по-видимому, так же, как и способность противостоять мутационным изменениям, т.е. репарировать их. В организации ДНК заложена возможность ошибок ее репликации наряду с возможностью изменения первичной структуры. Вероятность сбоя в точности репликации молекулы ДНК невелика и составляет $1:10^{-5}$ — 10^{-7} . Однако, принимая во внимание исключительно большое число нуклеотидов в геноме ($3,2 \times 10^9$ на гаплоидный набор), следует признать, что в сумме на геном клетки на одно ее поколение приходится несколько мутаций в структурных генах. По мнению разных авторов, каждый индивид наследует 2—3 новые мутации, которые могут давать летальный эффект или способствовать усиленному размножению, увеличивая генетическое разнообразие человеческих популяций.

Изменение нуклеотидной последовательности молекулы ДНК может отразиться на первичной (аминокислотной) структуре белка или на регуляции его синтеза. Так, большой опыт изучения молекулярной природы гемоглобинозов показывает, что значительная часть мутаций не изменяет функций гемоглобина. Некоторые мутации нейтральны и не подвергаются отбору. Другие мутации приводят к функциональным отклонениям в молекуле белка. Эти отклонения могут оказаться полезными в некоторых условиях жизни организма, т.е. иметь адаптивное значение, поэтому сохраняются, а иногда и умножаются в последующих поколениях. Таким путем возникали и сохранялись в популяциях разнообразные варианты структурных, транспортных и ферментных белков организма. Свойственный организму человека широкий белковый полиморфизм, благодаря которому каждый индивид биохимически неповторим, исходно обусловлен мутационной изменчивостью и отбором адаптивных белковых вариантов.

Однако если структурные отклонения несовместимы с выполнением белком его функции, а она жизненно важна для клетки (организма), мутация становится патологической и в дальнейшем либо исключается из популяции вместе с нежизнеспособной клет-

кой (организмом), либо сохраняется, обуславливая наследственную болезнь. В отдельных случаях гетерозиготные носители патологической мутации подвергаются положительному отбору. Примером этого служит **серповидно-клеточная** анемия, которая широко распространена в популяциях, обитающих в эндемичных по малярии районах, вследствие большей устойчивости гетерозиготных носителей аномального гена (мутантного аллеля) к малярийному плазмодию, чем индивидов с нормальными генотипами.

Различные гены, а следовательно, и признаки организма по-разному устойчивы к мутационным изменениям, что связано, по-видимому, с их значением в системе организма и с их эволюционным «возрастом». Например, гистоновые белки, входящие в состав хромосом, или сократительные белки актин и тубулин, или ферментные белки репликации и транскрипции весьма консервативны и одинаковы не только у разных представителей человечества, но и у биологических видов значительной филогенетической отдаленности. По-видимому, мутации в соответствующих генах летальны. Большинство белков организма, особенно ферментных, существует в нескольких изоформах и подвержено мутационным изменениям, ведущим к патологии.

Мутации имеют различные способности сохраняться и распространяться в популяциях. Одни из них, позволяющие их носителю сохранять плодовитость и не вызывающие серьезных неблагоприятных сдвигов в фенотипе, могут долго передаваться из поколения в поколение. Признаки, обусловленные такими мутациями, сегрегируют в поколениях согласно законам Менделя, и обусловленный ими генетический груз в популяциях может долго сохраняться. Некоторые комбинации условно-патологических рецессивных аллелей могут давать селективное преимущество индивидам (выживаемость, плодовитость). Частота таких аллелей в популяции будет повышаться до определенного уровня в ряду поколений, пока не наступит равновесие между интенсивностью мутационного процесса и отбора. Частота разных мутантных аллелей этого рода может быть неодинаковой в различных популяциях, что определяется популяционными закономерностями (эффектом родоначальника, частотой кровнородственных браков, миграцией и экологическими условиями).

Если вновь возникшая мутация имеет доминантное патологическое проявление и ведет к летальному генетическому исходу (индивид

не оставляет потомства), то такой мутационный груз не передается следующему поколению. Это обычно доминантные формы тяжелых болезней, а также большая часть хромосомных болезней.

В целом, эффекты генетического груза у человека выражены в эволюционно-генетических явлениях балансируемого полиморфизма, летальности и сниженной фертильности.

На основе постоянного изменения наследственности (мутаций) и отбора генотипов в процессе длительной эволюции человека в популяциях сформировался **балансируемый полиморфизм**. Под этим названием понимают следующее. В популяции представлены 2 формы аллелей одного гена или более, причем частота редкого аллеля составляет не менее 1%. Поскольку возникновение мутаций — редкое событие (1×10^{-7}), частоту мутантного аллеля в популяции более 1% можно объяснить только каким-то селективным преимуществом этого аллеля для организма и постепенным накоплением в ряду поколений после его появления. Примерами балансируемого полиморфизма являются группы крови АВ0, резус-фактор, гены **муковисцидоза, фенилкетонурии, первичного гемохроматоза**. Генетическое многообразие человека основано на балансируемом полиморфизме, формировавшемся в течение десятков и сотен тысячелетий. Такое многообразие — основа развития человека как биологического вида и социального существа. Вероятность возникновения и фиксации в популяциях какой-либо мутации с положительным эффектом в эволюционно отшлифованном человеческом организме существует и в настоящее время, но она крайне мала. Новые мутации практически всегда дают отрицательный эффект.

К эффектам мутационного груза относится **летальность**. Она проявляется гибелью гамет, зигот, эмбрионов, плодов, детей. Наиболее интенсивно летальные эффекты в человеческих популяциях выражены на уровне зигот. Примерно 60% зигот погибают до имплантации, т.е. до клинической регистрации беременности. Исходы всех клинически зарегистрированных беременностей следующие: спонтанные аборт — 15%, мертворождения — 1%, живорождения — 84%. Из 1000 живорожденных не менее 5 умирают в возрасте до 1 года по причине наследственной патологии, несовместимой с жизнью. Таков объем летального груза мутационной изменчивости в популяциях человека с медицинской точки зрения.

Большинство наследственных болезней сопровождается **сниженной фертильностью** из-за нарушения репродуктивной функции. Это

ведет к уменьшенному воспроизводству потомства (и больного, и здорового) в семьях с наследственной патологией.

Другие медицинские и социальные последствия мутационного процесса — **социальная дезадаптация больных** (инвалидность), **повышенная потребность в медицинской помощи и сниженная продолжительность жизни** — изложены в главе 11.

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И СРЕДЫ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ

Любые проявления жизнедеятельности организма являются результатом взаимодействия наследственных и средовых факторов. Болезнь также развивается на основе тесного взаимодействия внешних повреждающих и внутренних факторов. Если внутренние факторы наследственно изменены, то возникает патологический процесс. Факторы внутренней среды — это в конечном счете результат взаимодействия генетических и средовых факторов в онтогенезе, потому что уровень гормонов в организме, особенности обмена веществ, иммунные реакции исходно определяются функционированием соответствующих генов, другими словами, генетической конституцией.

Наследственные факторы, определяющие основу внутренней среды организма в широком смысле слова, принимают самое непосредственное участие в формировании патологических процессов, либо выступая в роли этиологического фактора, либо участвуя в патогенезе заболевания. Процессы выздоровления и исход болезни при прочих равных условиях во многом определяются генетической конституцией организма. Более того, генетические факторы существенно определяют даже смертность в возрасте от 20 до 60 лет. Об этом можно судить на основании близнецовых исследований. Конкордантность близнецов по смертности в возрасте 20–60 лет от всех болезней составила у монозиготных пар 30,1%, а у дизиготных — 17,4%. Даже по смертности от травм конкордантность у монозиготных близнецов выше (6,9%), чем у дизиготных (3,9%).

С генетической точки зрения все болезни в зависимости от относительной значимости наследственных и средовых факторов в их развитии можно разделить на наследственные болезни, болезни с наследственной предрасположенностью и ненаследственные болезни (рис. 2.4).

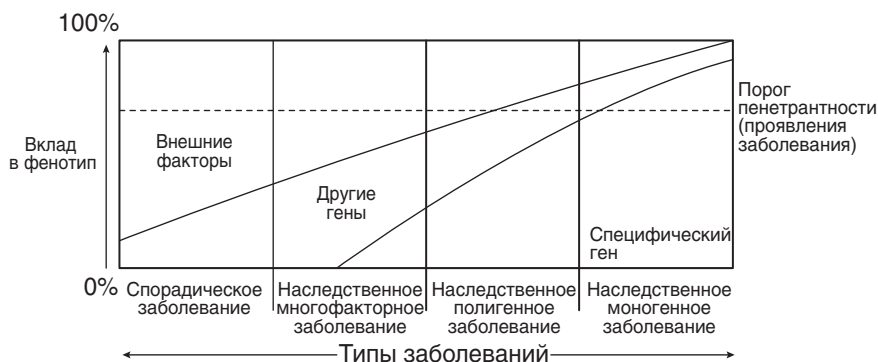


Рис. 2.4. Спектр наследственных заболеваний: влияние на фенотип

Наследственными болезнями называют болезни, вызванные мутациями. Проявление патологического действия мутации как этиологического фактора практически не зависит от среды. Среда может только менять выраженность симптомов болезни и тяжесть ее течения. К заболеваниям этой группы относятся хромосомные и генные наследственные болезни с полным проявлением (болезнь Дауна, нейрофиброматоз, гемофилия, фенилкетонурия, муковисцидоз, ахондроплазия и др.). Болезнь может проявляться не обязательно в детском возрасте, она диагностируется у человека любого возраста в соответствии с временными закономерностями генной экспрессии (например, средний возраст начала хореи Гентингтона равен 38–40 годам, болезнь Альцгеймера начинается после 50 лет).

О **болезнях с наследственной предрасположенностью** говорят тогда, когда болезнь развивается у лиц с определенной генетической характеристикой под влиянием факторов окружающей среды. Эти болезни называют также многофакторными. Наследственность служит и этиологическим, и патогенетическим фактором. Для пенетрантности мутантных генов необходим соответствующий фактор окружающей среды. К таким заболеваниям относятся, например, некоторые формы подагры, диабета, фармако- и экогенетические болезни. Подобные заболевания развиваются после контактов с проявляющим болезнь внешним воздействием, специфичным для каждого мутантного гена. Этиологическими факторами могут быть и средовые влияния, но

частота возникновения и тяжесть течения болезней существенно зависят от наследственной предрасположенности (как в индивидуальном, так и в групповом варианте). К таким болезням относятся атеросклероз, гипертоническая болезнь, туберкулез, экзема, псориаз, язвенная болезнь и др. Они возникают под действием внешних факторов (иногда не одного, а сочетания многих), гораздо чаще у лиц с наследственной предрасположенностью.

В происхождении **ненаследственных болезней** определяющую роль играет среда. Сюда относится большинство травм, инфекционных болезней, ожогов и т.д. Генетические факторы могут влиять только на течение патологических процессов (выздоровление, восстановительные процессы, компенсация нарушенных функций).

Приведенное выше объяснение происхождения многофакторных заболеваний (см. рис. 2.4) в некоторой степени условно, но оно помогает оценить относительное значение наследственности и среды в развитии болезней человека. При диалектическом понимании процессов развития необходимо признать значение и наследственных, и средовых факторов в этиологии и патогенезе многофакторных болезней. Анализ патологических процессов возможен только с учетом взаимодействия наследственных и средовых факторов.

Генетическая программа индивида может участвовать в развитии патологии прямо или опосредованно. Передаваясь из поколения в поколение, она обеспечивает воспроизведение типологических характеристик человека как биологического вида и создает каждый раз (на основе генетических закономерностей) индивида, уникального по генотипу, в том числе по патологическим вариациям. При образовании гамет и затем зигот возможна любая рекомбинация аллелей от отца и матери, пополняемая новыми мутациями.

Факты, накопленные медицинской генетикой, показывают многообразие относительной роли наследственности и среды в развитии любых видов патологии, кроме двух крайних ситуаций, т.е. полной независимости от генетических или средовых факторов. Вклад каждого компонента может быть различным при разных видах патологии. Так, мутации этиологически обуславливают возникновение наследственных болезней. Факторы среды будут влиять в этом случае только на клиническую картину. Известно, что даже при жесткой генетической детерминации патологии условия внешней среды и весь генотип в целом могут существенно модифицировать характер и степень проявления эффектов патологического гена.

Ряд внешнесредовых причин, несомненно, обуславливает заболевания при любом генотипе (ожоги, травмы). Однако и в этом случае восстановление, интенсивность и разнообразие клинических проявлений, спектр возможных осложнений и исходов могут определяться не только собственно повреждением, но и генетической конституцией организма.

Мутации как этиологический фактор наследственных болезней

Этиологическими факторами наследственных болезней являются геномные, хромосомные и генные мутации. Заболевания, обусловленные геномными (изменением числа хромосом) и хромосомными (изменением структуры хромосом) мутациями, называются **хромосомными болезнями**. Как правило, при хромосомных болезнях нарушаются сбалансированность набора генов и строгая детерминированность нормального развития организма. Это приводит к внутриутробной гибели эмбрионов и плодов, появлению врожденных пороков развития и других симптомов клинической картины хромосомных болезней.

Большинство форм наследственных заболеваний обусловлено генными мутациями, т.е. молекулярными изменениями на уровне ДНК (муковисцидоз, гемофилия, фенилкетонурия, нейрофиброматоз, миопатия Дюшенна и др.). Это **генные болезни**.

Фенотипически генные мутации могут проявляться на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях.

Множественность метаболических путей, функций белков в организме, ограниченность наших представлений о нормальном метаболизме затрудняют разработку обоснованной этиологической классификации генных болезней. Даже число генных болезней можно определить только ориентировочно (4500–5000), потому что нет строгих критериев для нозологических форм ни с клинической, ни с генетической точек зрения. Например, с клинической точки зрения миопатии Дюшенна и Беккера являются разными формами, а с генетической точки зрения — это результат мутации в одном и том же локусе. Более определенно можно говорить о тех генах, в которых идентифицированы обуславливающие болезнь мутации. В настоящее время известно около 1500 таких генов. Однако в ближайшее время на основе знаний генома человека обнаружение генов и мутаций в них, вероятно, будет ускорено. В связи с тем, что различные мутации в

одном и том же гене часто приводят к различным нарушениям, общее число болезней с установленной мутационной природой можно считать равным 2000.

Унаследование патологического гена (а в случае рецессивных мутаций — двух аллелей) не всегда сопровождается развернутой клинической картиной. Выше уже говорилось о возможном влиянии факторов внешней среды на проявление генов. Однако и другие гены, формирующие генотип особи, т.е. генетическую конституцию индивида, могут влиять на проявление патологического гена. В случаях отклонения от выраженной картины болезни говорят о неполной **пенетрантности** и варьирующей **экспрессивности** гена. Поскольку генетическая среда для патологического гена всегда индивидуальна, возникают широкие возможности для разного проявления этого гена у различных индивидов.

Многие генные мутации обуславливают возникновение таких молекулярных форм белков, патологическое действие которых выявляется не в обычных условиях, а только при взаимодействии со специфическими факторами внешней среды. Это так называемые **экогенетические варианты**. Например, у лиц с мутациями в локусе глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) при лечении сульфаниламидами возникает гемолиз эритроцитов, у лиц с аномальной холинэстеразой введение дитилина[▲] приводит к длительной остановке дыхания (см. главу 8).

Наследственность и патогенез наследственных болезней

Многие специфические стороны патогенеза наследственных болезней определяются характером повреждения генетических структур, но формируются на уровне целостного организма, что и обуславливает индивидуальные особенности патологических процессов.

При хромосомных болезнях отклонения от нормального развития коррелируют, как правило, с выраженностью хромосомного дисбаланса. Чем больше хромосомного материала вовлечено в мутацию, тем раньше заболевание проявится в онтогенезе и тем значительнее будут нарушения в физическом и психическом развитии индивида.

Сопоставление фено- и кариотипа при хромосомных болезнях показывает, что специфические проявления синдрома зависят от небольших сегментов хромосом. Дисбаланс по большому объему генетического материала приводит к более неспецифической картине поражения.

Каких-либо специфических черт патогенеза хромосомных болезней не обнаружено ни на молекулярном, ни на клеточном уровне. Основная черта хромосомного дисбаланса — множественность пороков развития разных органов и систем (черепно-лицевые дисморфии, пороки развития скелета, сердечно-сосудистой, нервной и мочеполовой систем).

Механизмы патогенеза моногенных заболеваний весьма разнообразны. Специфичность этих механизмов во многом определяется биохимическими нарушениями, обусловленными данной мутацией.

Некоторые общие закономерности патогенеза менделирующей патологии можно рассмотреть на примере наследственных болезней обмена веществ, для которых установлена связь между мутантным геном и биохимической реакцией.

Патологические проявления развиваются как следствие сложного взаимодействия биохимических сдвигов и физиологических изменений в организме. Даже при сходстве вида нарушения, например накопления субстрата, патогенетические механизмы развития различных заболеваний будут различны. В одном случае накапливающийся субстрат может откладываться в клетках, приводя их к гибели, в других он легко покидает клетки и его концентрация в биологических жидкостях может многократно превысить нормальный уровень. В результате возникают условия для существенного изменения кислотно-основного равновесия крови, конкуренция с физиологическим аналогом при транспорте через гематоэнцефалический барьер, накопление вещества в разных тканях.

Роль генетических факторов в патогенезе болезней неинфекционной природы выявляют через обнаружение ассоциаций таких болезней с менделирующими признаками (их называют **генетическими маркерами**). Для некоторых заболеваний уже выяснена патогенетическая роль маркеров [туберкулез, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)].

Специфичность патогенеза многих наследственных и ненаследственных болезней во многом может определяться состоянием иммунной и эндокринной систем, функции которых генетически детерминированы. Неблагоприятный наследственный фон может стать провоцирующим моментом в развитии любой патологии. Например, как правило, бессимптомная гетерозиготность по гену β -талассемии во время беременности приводит к развитию выраженной анемии, требующей терапевтического вмешательства. При

мутациях в генетических системах репарации ДНК мутагенные и канцерогенные факторы ускоряют развитие злокачественных новообразований.

Наследственность и клиническая картина болезней

Многоплановость клинических и лабораторных проявлений любого заболевания охватывается понятием **клинического полиморфизма**. О причинах клинического полиморфизма в общей форме можно сказать, что он обусловлен взаимодействием генетических и средовых факторов. В связи с этим объяснение клинического разнообразия болезней тесно связано с такими фундаментальными понятиями генетики, как генетическая гетерогенность, пенетрантность, экспрессивность, плейотропия.

Генетические причины полиморфизма наследственных болезней обусловлены генетической уникальностью каждого индивида, а конкретные механизмы обусловлены либо генетической гетерогенностью (мутации в разных локусах или множественные аллели), либо модифицирующим влиянием всего генотипа особи, т.е. генотипической конституцией индивида.

Истинный клинический полиморфизм наследственных болезней может быть обусловлен модифицирующим влиянием генотипа на проявление патологического гена, т.е. взаимодействием генов. На эту сторону клинического полиморфизма впервые обратил внимание С.Н. Давиденков еще в 1930-х годах, изучая наследование отдельных симптомов нервных болезней среди родственников больного. Согласно его гипотезе, клинические проявления заболевания становятся наибольшими, если в одном генотипе объединяются «патологический задаток» и другие наследственные факторы сходно направленного действия. Усилительный тропизм, по С.Н. Давиденкову, специфичен для каждого гена.

Несмотря на общепринятые представления о значении наследственности, в реализации патологических процессов, до недавнего времени роль наследственности представляли в виде некоего недифференцированного фона. Однако многочисленные примеры связей некоторых генетически детерминированных полиморфных систем с особенностями патологических процессов убедительно свидетельствуют о значимой роли наследственности в индивидуальной патологии. Таким образом, наследственная конституция организма — это база, которая может во многом определять инди-

видуальную специфику клинической картины наследственных и ненаследственных болезней. Хорошая иллюстрация сказанного — большие индивидуальные различия иммунного ответа.

Не меньшую роль, чем генотипическая среда, в происхождении клинического полиморфизма наследственных болезней могут играть факторы внешней среды, взаимодействующие с наследственными факторами на любом этапе внутриутробной или постнатальной жизни. Например, богатая фенилаланином пища беременной усиливает развитие фенилкетонурии у будущего гомозиготного ребенка. Более того, у генетически нормальных потомков женщин с фенилкетонурией наблюдаются внутриутробная задержка роста, отставание в умственном развитии, микроцефалия. Эти нарушения связаны с воздействием на плод высоких концентраций фенилаланина и его метаболитов в сыворотке крови беременной.

Болезни с наследственной предрасположенностью имеют еще больший клинический полиморфизм по сравнению с моногенными заболеваниями, поэтому при многих многофакторных болезнях речь идет о клиническом континууме с многообразием форм — от субклинических до тяжелых.

Наследственность и исходы заболеваний

Патологическое действие мутации (или мутаций) может приводить к летальному исходу на разных стадиях онтогенеза. Существенный вклад летальных и полублетальных мутаций во внутриутробную гибель и в раннюю постнатальную смертность не вызывает сомнений, хотя и не всегда можно определить, прямое это действие (этиологическое) или опосредованное через патогенез. Летальный эффект мутаций может проявиться сразу после оплодотворения. По-видимому, 60% всех зачатий не реализуется в беременность и в большинстве случаев — в результате наследственных нарушений. Около 50% всех спонтанных абортс связано с генетическими факторами. В первой половине беременности происходит наибольшая элиминация эмбрионов и плодов. При этом чем раньше прерывается беременность, тем вероятнее, что причиной аборта были хромосомные аномалии. Хотя механизмы гибели различны, в целом они связаны с нарушениями генетического контроля различных этапов эмбриогенеза — от невозможности имплантации бластоцисты до неспособности кариотипически аномальных клеток формировать тканевые структуры.

Не только хромосомные аномалии, но и генные мутации обуславливают внутриутробную гибель. Известно более 150 таких нозологических форм. Генетические факторы имеют существенное значение и в перинатальной смертности. Почти у каждого 3-го перинатально умершего обнаруживается наследственная и врожденная патология.

Значение генетических факторов в летальных исходах не отрицает и не умаляет значения внешних факторов в структуре смертности, а лишь подчеркивает, что повреждающие воздействия (гипоксия, родовая травма, интоксикация, гипотрофия, инфекции) у детей с аномальным генотипом скорее приведут к гибели, чем у нормальных детей. Таким образом, наследственные болезни могут приводить к смерти больных с наследственной патологией в качестве первопричины либо служат неблагоприятным фоном, усложняющим течение ненаследственных болезней.

Среди причин детской смертности существенное значение имеют хромосомные болезни и такие наследственные генные болезни, как муковисцидоз, болезни обмена веществ.

Патологические мутации как этиологический фактор могут быть причиной хронических болезней. Наследственные болезни практически всегда относятся к хроническим процессам, если только мутация не приводит к гибели на эмбриональной стадии либо к смерти в раннем детстве. Хроническое течение свойственно как генным, так и хромосомным наследственным болезням. Большинство наследственных болезней (в том числе болезни обмена веществ) имеют, как правило, прогрессирующее течение. Генные мутации могут не только специфически проявляться, но и обуславливать неспецифическое снижение сопротивляемости организма сопутствующим заболеваниям, обуславливая их хронизацию.

Наследственная конституция может существенно изменять эффективность лечебных мероприятий. Во-первых, это широко известные наследственно обусловленные патологические реакции на различные лекарственные вещества; во-вторых, это полиморфизм по скорости выведения или окисления некоторых лекарственных веществ либо метаболитов, модифицирующих фармакокинетику ряда лекарственных препаратов (см. главу 8).

Значение генетических факторов в летальном эффекте или хроническом течении известно не только для наследственных, но и для ненаследственных болезней. Хотя их роль в выздоровлении при ненаследственных болезнях изучена недостаточно, но в общей форме

ясно, что отдельные мутации или их сочетания приводят к пониженной способности организма выдерживать повреждающее влияние среды (гены иммунитета, ферментопатий и т.д.). Следовательно, у таких лиц выздоровление будет затягиваться, что обусловит переход патологического процесса в хронический. Действие конкретных генов в хронизации ненаследственных болезней осуществляется через измененную направленность биохимических реакций, нарушение гормонального статуса, снижение иммунного ответа и т.д. Например, при отсутствии каталазы в крови (наследственная акаталазия) наблюдаются хронические воспаления слизистых оболочек, при наследственных иммунодефицитных состояниях – хронические заболевания верхних дыхательных путей, носоглотки.

КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

В связи со сложной природой наследственной патологии существует несколько вариантов ее классификации (и с генетической, и с клинической точки зрения). Прямое отношение к классификации наследственной патологии имеет терминология, употребляемая в медицинской литературе.

Термин **«наследственные болезни»** не равен понятию **«врожденные болезни»**. Под врожденными болезнями понимают такие состояния, которые существуют уже при рождении ребенка. Врожденные болезни могут быть обусловлены наследственными и ненаследственными факторами. Последние вызывают врожденные пороки, возникшие в результате тератогенного действия внешних факторов, врожденные инфекции (сифилис, цитомегаловирус, краснуха и др.). В то же время не все наследственные болезни являются врожденными (очевидно, около 50%). Некоторые заболевания проявляются в детском (миопатия Дюшенна, муковисцидоз), другие в зрелом (миотоническая дистрофия, хорья Гентингтона) и даже в пожилом (болезнь Альцгеймера) возрасте.

Термин **«семейные болезни»** не является синонимом термина **«наследственные болезни»**. Семейные болезни могут быть наследственными и ненаследственными. Этот термин говорит только о том, что заболевание встречается у членов одной семьи, да и само понятие «семья» включает родственников от двух до нескольких поколений. Болезнь может быть обусловлена влиянием одного и того же вредно-

го фактора в семье: неправильного питания, плохой освещенности, сырой квартиры, одной и той же профессии (шахтеры, ткачи и др.). Иногда заболевания разделяют на семейные и спорадические. При этом для семейного заболевания подразумевается его наличие у родственников, а для спорадического — отсутствие в семье. Таким образом, при подобной классификации большинство рецессивных заболеваний будет относиться к спорадическим, поскольку в родословных (особенно если родословная не очень большая) часто не наблюдается других случаев этого заболевания. Термин «спорадический» можно с известной долей условности применять в случаях доминантных и хромосомных болезней. Спорадические случаи противопоставляются унаследованным от больного родителя, т.е. термин «спорадичность» подчеркивает первичное возникновение мутации.

Генетическая классификация наследственных болезней

В основу генетической классификации наследственных болезней положен этиологический принцип, а именно тип мутаций, в том числе эпимутации, тип клеток и характер взаимодействия со средой. Вся наследственную патологию можно разделить на 3 группы.

- Болезни, обусловленные мутациями в половых клетках:
 - хромосомные (например, синдромы Дауна, Клайнфельтера, «кошачьего крика»);
 - генные (например, гемофилия, ахондроплазия, фенилкетонурия);
 - многофакторные или болезни с наследственным предрасположением (как правило, полигенные; например, шизофрения, эссенциальная гипертензия, псориаз);
 - эпигенетические (например, синдромы Ретта, Коффина—Лоури, Прадера—Вилли).
- Болезни, обусловленные мутациями в соматических клетках:
 - хромосомные (например, мозаичные формы хромосомных болезней, лейкозы);
 - генные (например, опухоли на фоне мутаций онкогенов);
 - многофакторные (например, вторичные иммунодефициты, врожденные пороки развития, опухоли);
 - эпигенетические (например, опухоли пищевода, молочной железы).
- Болезни, обусловленные мутациями в половых и соматических клетках:

- хромосомные (например, лейкозы у больных с синдромом Дауна);
- генные (например, ретинобластома, опухоль Вильмса);
- многофакторные (например, аутоиммунные заболевания);
- эпигенетические (например, семейный неполипозный коло-ректальный рак).

Генные болезни — это болезни, вызываемые генными мутациями. **Хромосомные болезни** определяются хромосомными и геномными мутациями. Деление наследственных болезней на эти две группы неформальное. Генные мутации передаются из поколения в поколение в соответствии с законами Менделя, а большинство хромосомных болезней, обусловленных анеуплоидиями, вообще не наследуется (летальный эффект с генетической точки зрения), структурные перестройки (инверсии, транслокации) передаются с дополнительными рекомбинациями, возникающими в мейозе у носителя перестройки.

Болезни с наследственной предрасположенностью, или многофакторные. Для их реализации недостаточно соответствующей генетической конституции индивида, нужен еще фактор или комплекс факторов среды, запускающих формирование мутантного фенотипа (или болезни). С помощью средового фактора реализуется наследственная предрасположенность.

Группа многофакторных болезней крайне сложная, и генетические механизмы развития большинства нозологических форм далеки от расшифровки. Особенно это касается синтропных (встречающихся вместе) и дистропных («взаимно отталкивающихся») болезней, которые будут подробнее разобраны в главе 6.

Эпигенетические болезни обусловлены нарушениями регуляции функций генов без изменения первичной структуры ДНК (эпимутации).

Клиническая классификация наследственных болезней

Клиническая классификация наследственных болезней по органному, системному принципу или по типу обмена веществ очень условна. Наследственные болезни едины по этиологическому принципу (мутации), и основу их классификации составляет, прежде всего, системный и органный принцип: нервные, нервно-мышечные, психические, болезни опорно-двигательного аппарата, кожи, зубочелюстной системы, крови и др. Естественно, такой подход неоднозначен.

Например, больные с нейрофиброматозом (аутосомно-доминантное заболевание) встречается и в нейрохирургических клиниках (у больных развиваются опухоли мозга), и в дерматологических клиниках, поскольку у этих больных первоначально появляются обширные светло-коричневые пятна и нейрофиброматозные узелки на коже, и в клиниках нервных болезней в связи с глубокими нейрофибромами. Больные с хореей Гентингтона являются пациентами и невропатолога, и психиатра, больные с гепатолентикулярной дегенерацией — терапевта и невропатолога. При очень немногих наследственных болезнях избирательно поражается одна система. Даже моногенно детерминированные болезни вследствие плейотропного действия гена и вторичных патогенетических звеньев затрагивают разные органы и системы. Большинство генных мутаций, а тем более хромосомные и геномные, вызывают генерализованное повреждение какой-либо ткани (например, болезни соединительной ткани) или захватывают несколько органов. В связи с этим многие наследственные болезни проявляются в виде синдромов или комплекса патологических признаков, на первый взгляд не связанных между собой.

Классификация наследственных болезней, выражающихся в нарушении обмена веществ, проведена по типу повреждения первичного звена обмена. Такая биохимическая классификация объединяет генетический и физиологический (клинический) подходы. По такому принципу различают наследственные болезни обмена углеводов, липидов, аминокислот, витаминов, пуринов и пиримидинов, биосинтеза гормонов и т.д.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ГОМЕОСТАЗА

Болезнь — одно из проявлений приспособительных реакций на действие повреждающих факторов окружающей среды. Поскольку каждый человек с генетической точки зрения строго индивидуален и неповторим, то и реакции каждого человека специфичны. То, что является благоприятным фактором для одного, может быть резко патогенным для другого.

По мере развития медицины и проникновения биологической науки в глубинные механизмы «построения» и жизнедеятельности человека будут полнее распознаваться и условия, при которых происходит гармоничное развитие человека, сохраняется и укрепляется его здоровье или, наоборот, возникают нарушения функций и болезнь.

Гомеостаз как способность организма сохранять равновесие своей внутренней среды в условиях постоянно изменяющейся окружающей среды всегда основан на **норме реакции**, под которой понимают размах колебаний реакций организма на внешние воздействия без патологических отклонений. Эти реакции обусловлены врожденными характеристиками организма, которые обеспечивают ему возможность вариаций любых признаков или параметров (физиологических, морфологических, биохимических, иммунологических) в допустимых пределах без неблагоприятных последствий. Не вызывает сомнений изначальная наследственная обусловленность и индивидуальных, и видовых признаков организма.

Наследственная информация, реализующаяся в индивидуальном развитии организма через биосинтез РНК и белков, обеспечивает формирование признаков и свойств организма не как стабильных, инвариантных по отношению к изменяющейся среде, а как способных к определенной вариабельности. Размах этой вариабельности, ее нижние и верхние границы строго индивидуальны. Таким образом, норма реакции генетически обусловлена и формируется в процессе онтогенеза как один из элементов фенотипа в целом. В эволюционном формировании как самой нормы реакции, так и ее генотипической обусловленности естественный отбор закрепил

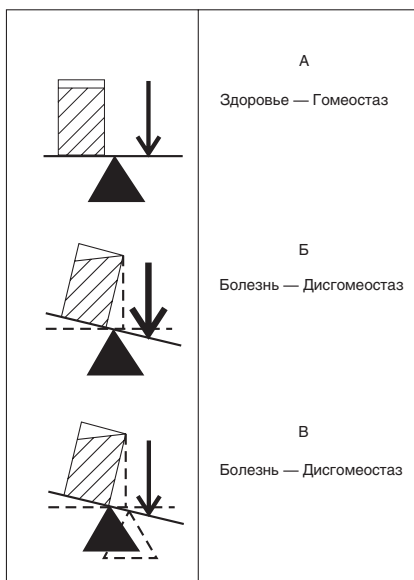


Рис. 2.5. Здоровье как гомеостаз (по Ч. Скрайверу, модифицировано): А — здоровье поддерживается на основе генетически детерминированной нормы реакции, обеспечивающей гомеостаз при умеренном воздействии факторов среды (гомеостаз); Б — болезнь, обусловленная усиленным действием факторов среды, которые выходят за пределы возможной нормы реакции (дисгомеостаз); В — болезнь, обусловленная генетически уменьшенной нормой реакции, при которой дисгомеостаз возникает при умеренных воздействиях факторов среды

гибкие и варьирующие реакции организма на внешние воздействия или, другими словами, закрепил норму реакции. Следовательно, с позиции генетики **гомеостаз — генетически обусловленный компонент фенотипа.**

Взаимодействие факторов среды и генетически детерминированных норм реакций в обеспечении здоровья или развития болезни представлено на рис. 2.5.

Здоровье поддерживается при условии сохранения гомеостаза всех компонентов внутренней среды организма на основе нормы реакции. Нарушение гомеостаза (дисгомеостаз) проявляется в виде болезни. Причинами дисгомеостаза могут быть либо усиленные воздействия факторов среды, либо ограниченные возможности врожденной нормы реакции организма.

Основу надежности генотипа составляют дублированность его структурных элементов, матричный принцип биосинтеза, способность к репарации, регуляция генной активности.

В эволюционном развитии живого появление диплоидных организмов обеспечило **пересортировку и рекомбинацию генетического материала** при образовании каждой новой половой клетки и при оплодотворении, что увеличивает размах генетической variability. Существование всех генетических локусов в двойном количестве повышает надежность генетической детерминации признаков.

Стабильность генотипа обеспечивается не только дублированностью генетических элементов. Постоянство генотипа заложено в **матричном принципе биосинтеза ДНК** (репликация) и РНК (транскрипция). Этот принцип обеспечивается двумя замечательными особенностями молекулы ДНК: двуспиральностью молекулярной структуры и способностью каждой из полинуклеотидных нитей-спиралей служить матрицей для синтеза новой нуклеотидной нити, которая комплементарна исходной нити и поэтому полностью соответствует ей. В процессе репликации самой ДНК обеспечивается точное воспроизведение генетической информации в ряду последовательных этапов синтеза ДНК и последующих клеточных делений. В процессе транскрипции матричный синтез гарантирует точную, неискаженную трансформацию закодированной в ДНК генетической информации через нуклеотидные последовательности РНК в первичную аминокислотную последовательность молекул специфических белков.

Эволюция снабдила клетки разносторонними **механизмами устранения** (или репарации) **повреждений генетических структур** (ДНК и

хромосом). В организме не может быть ничего абсолютно стабильного, в том числе не может быть абсолютно устойчивым генетический аппарат клеток. Первичная структура ДНК может изменяться при репликации ДНК, хотя и с малой частотой. Эти события известны как «ошибки репликации». ДНК повреждается гораздо больше от воздействия мутагенов окружающей среды или мутагенов, возникающих в организме.

К настоящему времени открыто несколько механизмов, с помощью которых устраняются те или иные повреждения ДНК. В их основе лежат ферментативные процессы, познакомиться с которыми можно на компакт-диске в разделе «Современный взгляд на мутационный процесс у человека».

Гомеостаз внутренней среды организма должен обеспечиваться, помимо только что изложенных фундаментальных механизмов, надежностью **генетического контроля генной активности**. Механизмы такого контроля на молекулярном и надмолекулярном уровнях пока не раскрыты. Однако кажется несомненным, что такой контроль удивительно помехоустойчив.

Хотя еще не полностью выяснено, какими генетическими механизмами обеспечивается постоянство внутренней среды организма (фенотипический уровень), можно предположить, что это молекулярно-генетические и биохимические цепочки событий протягиваются от гена до признака. В ряде примеров можно расчленить физиологические механизмы гомеостатической реакции на составляющие.

В общей форме можно говорить о двух видах **генетической детерминации гомеостаза**. Один из них — контроль элементарных проявлений гомеостаза (выделение гормона, синтез фермента и т.д.), другой — системные проявления. Разумеется, границы между элементарными и системными проявлениями гомеостаза условны. Чем больше цепочек расшифровывается генетической детерминации элементарных проявлений гомеостаза, чем глубже познаются звенья каждой из них, тем полнее и предметнее становятся наши представления о генетике и физиологии гомеостаза в целом. В качестве примера генетической обусловленности **элементарной гомеостатической реакции** можно привести генетический контроль свертываемости крови. (См. статью О.В. Сироткиной и др. «Генетика тромбофильных состояний» на компакт-диске).

Генетический анализ **системных проявлений гомеостаза** представляет трудную задачу. Эти проявления интегральны, их невозможно

свести к сумме элементарных реакций, за которыми стоят конкретные цепочки: ген → его первичный продукт → метаболические превращения продукта. На более высоком системно-органном уровне вступают в действие физиологические механизмы регуляции функций. Однако и в этом случае глубинную основу таких регуляций составляют унаследованные нормы реакций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА И ПОНЯТИЯ

Болезни с наследственной предрасположенностью
Врожденные болезни
Генетическая классификация болезней
Генетическая несовместимость матери и плода
Генетическая обусловленность гомеостаза
Генетические болезни соматических клеток
Генетические маркеры
Генетические основы хронических болезней
Клиническая классификация наследственных болезней
Менделирующие болезни и признаки
Моногенные болезни
Наследственность и выздоровление
Наследственность и исходы болезней
Наследственные болезни
Норма реакции
Причины клинического полиморфизма болезней
Роль наследственности в патогенезе
Семейные болезни
Спорадический случай
Унаследованные болезни
Хромосомные болезни
Эволюция генотипа человека
Элементы стабильности генотипа
Этиология наследственных болезней

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Генетика: учебник / под ред. акад. РАМН В.И. Иванова. — М.: Академкнига, 2006. — 638 с.

Голубовский М.Д. Век генетики: эволюция идей и понятий. — СПб.: Борей Арт, 2000. — 262 с.

Гинтер Е.К. Медицинская генетика: учебник. — М.: Медицина, 2003. — 448 с.

Клаг У., Каммингс М. Основы генетики. / Пер. с англ. — М.: Техносфера, 2007. — 896 с.

Примроуз С., Тваймен Р. Геномика. Роль в медицине. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. — 277 с.

Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. — Новосибирск.: Наука, Сибирское предприятие РАН, 1997. — 224 с.

Нусебаум Р., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф. Медицинская генетика: учеб. пос. / Пер. с англ. А.Ш. Латыпова; под ред. Н.П. Бочкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 624 с.: ил.