



© В. С. Баранов, Э. К. Айламазян

НИИ акушерства и гинекологии  
им. Д. О. Отта РАМН,  
Санкт-Петербург

## ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

■ **Обзор данных, свидетельствующих о неблагоприятном состоянии репродуктивного здоровья населения РФ. Рассмотрены эндогенные (генетические) и повреждающие экзогенные факторы, нарушающие репродукцию человека, особенности действия повреждающих факторов на процессы сперматогенеза и оогенеза, а также на зародыши человека разных стадий развития. Рассмотрены генетические аспекты мужской и женской стерильности и влияние наследственных факторов на процессы эмбриогенеза. Приведены основные алгоритмы профилактики наследственной и врожденной патологии до зачатия (первичная профилактика), после зачатия (пренатальная диагностика) и после рождения (третичная профилактика). Отмечены существующие успехи раннего выявления генетических причин нарушения репродуктивной функции и перспективы улучшения репродуктивного здоровья населения России на базе широкого внедрения прогрессивных технологий и достижений молекулярной медицины: биочипов, генетической карты репродуктивного здоровья, генетического паспорта.**

■ **Ключевые слова:** репродукция; экологическая генетика; гаметогенез; тератология; предиктивная медицина; генетический паспорт

### Введение

Хорошо известно, что репродуктивная функция человека является наиболее чувствительным показателем социального и биологического здоровья общества [1, 22]. Не касаясь сложных и весьма запутанных социальных проблем России, подробно рассмотренных в материалах XVII сессии общего собрания РАМН (4 октября 2006 года) и в программе объединенной научной сессии Российских академий наук, имеющих государственный статус (5–6 октября 2006 года), отметим только, что в своем послании Федеральному собранию в 2006 году президент В. В. Путин в качестве главной стратегической задачи Российского государства и общества на ближайшие 10 лет выдвинул решение демографического вопроса, то есть проблему «сбережения» российского народа [3]. Серьезное беспокойство правительства и всего общества в целом вызывает все более очевидный «демографический крест», когда показатель смертности населения России почти в 2 раза превышает показатель рождаемости!

Особенно большое значение в этой связи приобретают рождение полноценного здорового потомства и сохранение репродуктивного здоровья населения России [21, 27]. К сожалению, существующие статистические данные свидетельствуют о весьма тревожном состоянии репродуктивного здоровья населения России, что обусловлено как неблагоприятной экологией, так и наличием значительного генетического груза мутаций у жителей нашей страны.

Согласно официальной статистике, в Российской Федерации на каждую тысячу новорожденных приходится 50 детей с врожденными и наследственными заболеваниями.

При этом перинатальная патология регистрируется у 39 % детей в неонатальном периоде и остается основной причиной младенческой смертности (13,3 на 1000) [3]. Если к этому добавить, что почти 15 % всех супружеских пар бесплодны, а 20 % регистрируемых беременностей заканчивается спонтанными абортми, то картина репродуктивного здоровья населения России выглядит совсем удручающе [22].

В данном обзоре сделан акцент на биологической составляющей репродуктивной функции как эндогенной (генетической), так и экзогенной (экологической) природы и намечены наиболее реальные, с нашей точки зрения, пути ее улучшения, включая профилактику гамеопатий, наследственных и врожденных пороков развития.

### 1. Гаметогенез

Нарушения созревания мужских и женских гамет играют важную роль в патологии репродуктивной функции. Первичное и вторичное бесплодие, обусловленное соответственно

неблагоприятными генетическими и экзогенными факторами, определяет стерильность более 20 % супружеских пар. Не затрагивая вопросов вторичного бесплодия, являющегося следствием предшествующих болезней, рассмотрим некоторые патогенетические механизмы, лежащие в основе мужского и женского бесплодия.

### 1.1. Сперматогенез

Сперматогенез у человека занимает 72 дня, представляет собой гормонзависимый процесс, в обеспечении которого задействована значительная часть генома. Так, если в клетках печени, почек и большинства других внутренних органов (за исключением мозга) функционально активны не более 2–5 % всех генов, то процессы сперматогенеза (от стадии сперматогонии тип А до зрелого сперматозоида) обеспечивают более 10 % всех генов [17]. Не случайно, поэтому, как показано многочисленными экспериментами на лабораторных животных (мыши, крысы), сперматогенез, равно как функции мозга, нарушается при самых разных мутациях, поражающих скелет, мышцы, внутренние органы [6].

Генетические причины первичного мужского бесплодия весьма многообразны. Нередко оно обусловлено хромосомными перестройками типа транслокаций, инверсий, приводящих к нарушению конъюгации хромосом в мейозе и, как следствие этого, к массовой гибели созревающих половых клеток на стадии профазы мейоза. Серьезные нарушения сперматогенеза, вплоть до полной стерильности, наблюдаются у лиц с хромосомными болезнями, такими как синдром Клайнфельтера (47,XXY), болезнь Дауна (трисомия 21). В принципе любые хромосомные перестройки, а также генные мутации, интерферирующие с процессом конъюгации гомологичных хромосом в мейозе, ведут к блокаде сперматогенеза. Генные мутации, нарушающие сперматогенез, затрагивают преимущественно комплекс генов локуса AZF, расположенного в длинном плече «мужской» Y-хромосомы. Мутации в этом локусе встречаются в 7–30 % всех случаев необтурационной азооспермии [6].

Локус AZF не единственный детерминант сперматогенеза. Блок сперматогенеза и стерильность могут быть следствием мутаций в гене CFTR (локус 7q21.1), приводящих к тяжелому частому наследственному заболеванию — муковисцидозу, мутаций в гене половой дифференцировки SRY (локус Yp11.1), в гене андрогенного рецептора (AR) (Xq11-q12) и других [6].

Некоторые из уже известных мутаций в гене CFTR приводят к непроходимости семявыводящих протоков и сопровождаются нарушениями сперматогенеза разной степени тяжести, часто без

манифестации других признаков муковисцидоза. Среди пациентов с билатеральной непроходимостью семявыводящих протоков частота мутаций гена CFTR составляет 47 % [15].

Значительный вклад (> 40 %) в мужское бесплодие вносят мутации в гене AR. Известно, что делеции и точковые мутации в гене AR приводят к тестикулярной феминизации (женщины с кариотипом 46,XY) или синдрому Райфенштейна [12]. Частота мутаций гена AR при нарушениях сперматогенеза пока не выяснена, однако роль точковых мутаций в гормонсвязывающем домене в развитии олигоастенотератозооспермии давно доказана.

Что касается гена SRY, то он, как известно, является главным геном-регулятором развития организма по мужскому типу [28]. Мутации в этом гене сопровождаются широким диапазоном клинических и фенотипических проявлений — от полной реверсии пола до недоразвития мужских гонад [20]. Частота мутаций в гене SRY при реверсии пола (женщины с кариотипом 46,XY) составляет ~ 15–20 % [29], при других отклонениях половой дифференцировки и нарушениях сперматогенеза она точно не установлена, однако молекулярный анализ гена SRY представляется целесообразным.

Разработанный нами алгоритм обследования мужского бесплодия включает кариотипирование, количественный кариологический анализ незрелых половых клеток, микроделеционный анализ локусов AZF и широко применяется в практике для выяснения причин нарушения сперматогенеза и определения тактики преодоления бесплодия [19].

### 1.2. Оогенез

В отличие от сперматогенеза оогенез человека растянут по времени на 15–45 лет, точнее от 3-го месяца внутриутробной жизни до момента овуляции яйцеклетки, готовой к оплодотворению. При этом основные события, связанные с конъюгацией гомологичных хромосом, процессом кроссинговера, происходят еще внутриутробно, тогда как предмейотические этапы созревания начинаются за несколько дней до предполагаемой овуляции, а формирование гаплоидной яйцеклетки происходит уже после проникновения спермия в яйцо [22]. Сложность гормональной регуляции процессов оогенеза, его большая продолжительность делают созревающую яйцеклетку человека весьма чувствительной к повреждающим экзогенным факторам.

Важно обратить внимание на тот удивительный факт, что каждая яйцеклетка на протяжении всего развития является связующим звеном трех последовательных поколений: бабушка, в утробе которой развивается плод женского пола, и со-

ответственно, в организме которого происходят важные начальные этапы мейоза, мать, у которой созревает и овулирует яйцеклетка, и, наконец, новый организм, возникающий после оплодотворения такой яйцеклетки [30].

Таким образом, в отличие от мужчин, где весь процесс созревания сперматозоидов, включая мейоз, длится чуть более двух месяцев, женские половые клетки чувствительны к внешним воздействиям на протяжении нескольких десятилетий, причем решающие процессы их созревания совершаются еще во внутриутробном периоде. Более того, в отличие от мужских гамет, селекция генетически неполноценных гамет у женщин в значительной степени происходит уже после оплодотворения, а подавляющее большинство (более 90 %) зародышей с хромосомными и генными мутациями отмирает на самых ранних стадиях развития [14]. Следовательно, основные усилия по профилактике наследственной и врожденной патологии, в том числе индуцированной неблагоприятными факторами внешней среды, должны быть направлены именно на женский организм. Естественно, это не означает игнорирования влияния экзогенных и генетических факторов на репродуктивное здоровье мужчин, однако, благодаря естественным биологическим особенностям созревания и селекции мужских гамет, а также разработкам новых вспомогательных репродуктивных технологий (например, метода ICSI), профилактика нарушений репродукции у мужчин в значительной мере упрощается.

## 2. Внутриутробное развитие

Внутриутробное развитие подразделяется на преембриональный (первые 20 дней развития), эмбриональный (до 12-й недели беременности) и плодный периоды. На протяжении всех периодов зародыш человека обнаруживает высокую чувствительность к действию самых разных повреждающих факторов как экзогенной, так и эндогенной природы [22]. Согласно теории критических периодов профессора П. Г. Светлова, массовый отбор поврежденных зародышей происходит во время имплантации (1-й критический период) и плацентации (2-й критический период) [24]. Естественным третьим критическим периодом является само рождение и переход плода к самостоятельной жизни вне материнского организма. Естественно, что воспроизводство здорового потомства как важнейшее составляющее репродуктивной функции требует особого внимания.

### 2.1. Экзогенные повреждающие факторы

Повреждающими, то есть тератогенными для плода человека, могут быть физические (облучение, механические воздействия, гипертермия), биологические (токсоплазмоз, краснуха, сифи-

лис) и химические (промышленные вредности, сельскохозяйственные яды, лекарственные препараты) факторы. К ним могут быть причислены и некоторые нарушения метаболизма у матери (сахарный диабет, гипотиреоз, фенилкетонурия). Особенно важную и наиболее спорную группу составляют лекарственные вещества, химические препараты и некоторые вредные привычки (алкоголь, курение) [6, 22].

Веществ, в том числе, лекарств с доказанной тератогенной активностью для человека сравнительно немного — около 30. К ним относятся противоопухолевые препараты, некоторые антибиотики, печально знаменитый талидомид, соли ртути. К веществам, опасность которых для плода человека велика, хотя окончательно не доказана, относятся аминогликозиды, некоторые противоэпилептические препараты (дифенилгидантоин), некоторые гормоны (эстрогены, искусственные прогестины), полибифенилы, препараты вальпроевой кислоты, избыток витамина А, ретиноевой кислоты, эретионат (препарат для лечения псориаза). Более подробную информацию об этих и других препаратах, зачастую применяемых при беременности, можно найти в ряде недавно вышедших отечественных монографий по проблемам тератологии у человека [10, 16]. Не вызывает сомнения выраженное повреждающее действие на плод человека и таких вредных факторов, как алкоголь (алкогольный синдром плода), курение (общая задержка развития) и ожирение матери (корреляция с дефектами зародыша невральная трубка). Важно обратить внимание на то, что применение во время беременности лекарственных препаратов — явление повсеместное. Как показывает мировая статистика, в среднем каждая женщина во время беременности принимает не менее 5–6 различных лекарств, в том числе нередко и таких, которые могут нанести вред развивающемуся зародышу. К сожалению, доказать наличие такого эффекта и оценить его опасность для плода, как правило, не представляется возможным. Единственной рекомендацией для такой женщины остается проведение ультразвукового исследования плода на разных стадиях развития.

Безусловный повреждающий эффект на развитие плода человека оказывают и различные промышленные загрязнения, сельскохозяйственные яды. Непосредственную тератогенную активность этих веществ доказать довольно сложно, однако все показатели репродуктивной функции у жителей промышленно загрязненных районов, как правило, хуже таковых в благополучных областях. Нет сомнения и в том, что различные заболевания у женщин, препятствующие или делающие невозможным наступление беремен-

ности (эндометриоз, гормональные дисфункции) и представляющие серьезную угрозу для ее репродуктивной функции в неблагоприятных экологических условиях встречаются значительно чаще. Поэтому оздоровление экологической обстановки, улучшение условий проживания, соблюдение необходимых гигиенических стандартов являются важными условиями нормальной репродуктивной функции населения РФ.

## **2.2. Эндогенные (генетические) факторы врожденной патологии**

Вклад наследственных факторов в нарушение внутриутробного развития человека необычно высок. Достаточно отметить, что более 70 % спонтанно абортированных зародышей I триместра беременности имеют тяжелые хромосомные aberrации. Только на этих стадиях встречаются такие числовые нарушения кариотипа как моносомии (отсутствие одной из хромосом) и трисомии многих, особенно крупных хромосом. Таким образом, имплантация и плацентация, действительно, являются жесткими барьерами селекции зародышей с хромосомными aberrациями. Согласно нашим многолетним наблюдениям, которые хорошо соответствуют мировым данным, частота хромосомных aberrаций в первом триместре составляет около 10–12 %, тогда как уже во II триместре эта величина уменьшается до 5 %, снижаясь до 0,5 % у новорожденных. Вклад мутаций отдельных генов и микроaberrаций хромосом, методы детекции которых появились только в последнее время, пока не поддается объективной оценке. Наши многочисленные данные, подтвержденные исследованиями других авторов, доказывают важную роль неблагоприятных аллельных вариантов отдельных генов и даже генных семейств в возникновении эндометриоза, гестоза, привычного невынашивания беременности, плацентарной недостаточности и других серьезных нарушений репродуктивной функции. К таким уже доказанным генным семействам относятся гены системы детоксикации, свертывания крови и фибринолиза, гены иммунной системы и другие [2, 4, 8, 11, 18, 22].

Таким образом, отбор генетически полноценных зародышей происходит на протяжении всего внутриутробного развития. Профилактика таких нарушений и предотвращение рождения генетически неполноценных плодов составляют важнейшую задачу охраны репродуктивной функции.

## **3. Пути профилактики наследственных и врожденных болезней**

Возможные пути диагностики и профилактики нарушения репродуктивной функции у мужчин были рассмотрены ранее (см. 1.1). Профилактика нарушений репродуктивной функции у женщины в значительной мере касается устранения болез-

ней, а иногда врожденных аномалий, препятствующих нормальной овуляции и имплантации яйцеклетки, предупреждения болезней, осложняющих беременность, а также наследственных и врожденных болезней у плода.

Собственно профилактика наследственных и врожденных болезней у плода относится к разделу медицинской генетики и включает несколько последовательных уровней: первичную, вторичную и третичную [9, 12].

### **3.1 Первичная профилактика**

Первичная профилактика называется также прекоцепционной профилактикой. Она направлена на предупреждение зачатия больного ребенка и включает комплекс мероприятий и рекомендаций, связанных с планированием деторождения. Это — консультация врача-репродуктолога в центрах планирования семьи, медико-генетическое консультирование в центрах пренатальной диагностики, дополненное при необходимости генетической картой репродуктивного здоровья.

Прекоцепционная профилактика включает информирование супругов по вопросам гигиены брака, планированию ребенка, назначение терапевтических доз фолиевой кислоты и мультивитаминов до зачатия и на протяжении первых месяцев беременности. Как показывает мировой опыт, такая профилактика позволяет уменьшить риск рождения детей с хромосомной патологией и с дефектами нервной трубки.

Медико-генетическое консультирование направлено на выяснение особенностей родословных обоих супругов и оценку риска повреждающего действия возможных неблагоприятных генетических и экзогенных факторов. Принципиально важным нововведением в первичную профилактику является разработанная в НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН генетическая карта репродуктивного здоровья (**ГКРЗ**) [5, 22]. Она предполагает исследование кариотипов обоих супругов для исключения сбалансированных хромосомных перестроек, тестирование на наличие носительства мутаций, приводящих, в случае поражения одноименных генов у обоих супругов, к появлению у плода тяжелой наследственной болезни (муковисцидоз, фенилкетонурия, спинальная мышечная атрофия, адреногенитальный синдром и др.). Наконец, важным разделом ГКРЗ является тестирование женщины на предрасположенность к такому тяжелому и трудноизлечимому заболеванию, как эндометриоз, а также предрасположенность к частым болезням, нередко осложняющим беременность, таким как привычное невынашивание, гестозы, плацентарная недостаточность. Тестирование функционально неблагоприятных аллелей генов

систем детоксикации, свертывания крови, обмена фолиевой кислоты и гомоцистеина позволяет избежать тяжелых осложнений, связанных с патологией имплантации и плацентации, появлением хромосомных болезней у плода, врожденных пороков развития, выработать рациональную тактику лечения при наличии заболевания [4, 15].

Пока ГКРЗ все еще находится на уровне научных разработок. Однако обширные исследования доказывают четкую ассоциацию определенных аллелей этих генов с вышеперечисленными осложнениями беременности, что не оставляет сомнения в необходимости широкого внедрения ГКРЗ для профилактики осложнений и нормализации репродуктивной функции населения России [5, 8, 11, 22, 26].

### 3.2. Вторичная профилактика

Вторичная профилактика включает в себя весь комплекс скринирующих программ, инвазивные и неинвазивные методы исследования плода, специальные лабораторные анализы плодного материала с помощью цитогенетических, молекулярных и биохимических методов исследования с целью предупреждения рождения детей с тяжелыми хромосомными, генными и врожденными пороками развития. Следовательно, вторичная и, кстати, наиболее действенная в настоящее время форма профилактики реально включает весь богатый арсенал современной пренатальной диагностики. Ее основными составляющими являются алгоритмы пренатальной диагностики в I и во II триместрах беременности, подробно рассмотренные в нашем руководстве [6, 22, 26]. Отметим только, что, по мере совершенствования методов оценки состояния плода, пренатальная диагностика распространяется на все более ранние стадии развития. Стандартной на сегодняшний день является пренатальная диагностика во II триместре беременности. В последние годы, однако, все более ощутим удельный вес пренатальной диагностики и в I триместре, точнее диагностики хромосомных и генных болезней плода на 10–13 неделях беременности. Особенно перспективным оказался комбинированный вариант ультразвукового и биохимического скрининга, позволяющий уже на этих сроках отобрать женщин групп высокого риска по рождению детей с хромосомной патологией [6, 22].

Определенный вклад в снижение частоты наследственных пороков развития может внести и доимплантационная диагностика. Реальные успехи доимплантационной диагностики весьма значительны. Уже сейчас на доимплантационных стадиях возможна диагностика практически всех хромосомных и более 30 генных болезней. Эта высокотехнологичная и организационно достаточно сложная процедура может быть выполнена

только в условиях клиники экстракорпорального оплодотворения. Однако ее высокая себестоимость, отсутствие гарантий наступления беременности с одной попытки существенно осложняют внедрение доимплантационной диагностики в клиническую практику. Поэтому ее реальный вклад в повышение репродуктивной функции еще долгое время будет оставаться весьма скромным и, конечно, никак не повлияет на демографический кризис в нашей стране.

### 3.3. Третичная профилактика

Касается создания условий не проявления наследственных и врожденных пороков, методов коррекции уже имеющихся патологических состояний. Она включает различные варианты нормокорирования. В частности, такие как использование специальных диет в случае врожденных нарушений процессов обмена, лекарственных препаратов, выводящих токсины из организма или замещающих отсутствующие ферменты, операции по коррекции функции поврежденных органов и т. д., например, диета, лишенная фенилаланина для предупреждения поражений мозга у больных фенилкетонурией, лечение ферментными препаратами детей, больных муковисцидозом, гипотиреозом, наследственными болезнями накопления, разнообразные хирургические операции для коррекции различных пороков развития, в том числе пороков сердца, почек, скелета и даже мозга.

Повышение качества репродуктивной функции может быть достигнуто и путем профилактики серьезных соматических нарушений, тяжелых хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, онкологические, психические и др. В этой связи особенно важное значение приобретает досимптоматическая диагностика наследственной предрасположенности к этим болезням и их эффективная профилактика. В настоящее время ведутся масштабные популяционные исследования для выяснения ассоциации аллельных вариантов многих генов с тяжелыми хроническими заболеваниями, приводящими к ранней инвалидизации и смерти. Достаточно подробно проанализированы генные сети, то есть наборы генов, продукты которых определяют развитие бронхиальной астмы, диабета, ранней гипертензии, хронического обструкционного бронхита и др. Эти сведения включены в так называемый генетический паспорт, концептуальная основа которого была разработана еще в 1997 году [4].

Неблагоприятная экологическая обстановка во многих регионах страны, неудовлетворительное питание, низкое качество питьевой воды, загрязнение атмосферы являются тем неблагоприятным фоном, на котором отмечаются снижение качест-

ва жизни, нарушение репродуктивного здоровья и рост антенатальных потерь и постнатальной патологии [26]. Все эти демографические показатели получены при анализе популяционных выборок населения различных регионов страны. Они, однако, не учитывают гетерогенность генетического состава изученных групп населения РФ [12]. Такие исследования до настоящего времени проводятся без учета уникальных этнических и индивидуальных особенностей генома, во многом определяющих популяционные и индивидуальные различия чувствительности к действию неблагоприятных факторов внешней среды. Между тем, опыт предиктивной медицины убедительно свидетельствует о том, что индивидуальная чувствительность может варьировать в очень широких пределах. Как показывают исследования по фармакогенетике, один и тот же лекарственный препарат в одной и той же дозировке может обладать лечебным эффектом у одних пациентов, быть вполне пригодным для лечения у других и при этом оказывать выраженный токсический эффект у третьих. Такие колебания нормы реакции, как сейчас известно, определяются многими факторами, но в первую очередь зависят от скорости метаболизма препарата и времени его выведения из организма. Тестирование соответствующих генов позволяет заранее выявить людей повышенной и пониженной чувствительности не только к определенным лекарствам, но и к различным повреждающим факторам внешней среды, в том числе к промышленным загрязнениям, сельскохозяйственным ядам, к другим экстремальным для человека экологическим факторам [4, 5, 23].

Широкое внедрение генетического тестирования в область профилактической медицины неизбежно. Однако уже сегодня оно порождает ряд серьезных проблем. Прежде всего, проведение популяционных исследований наследственной предрасположенности невозможно без внедрения новых технологий, позволяющих проводить широкомасштабные генетические анализы. Для решения этой проблемы активно создаются, а в ряде случаев уже созданы, специальные биочипы. Эта технология значительно упрощает сложную и весьма трудоемкую процедуру генетического тестирования. В частности, создан и уже применяется на практике биочип для тестирования 14 полиморфизмов восьми основных генов системы детоксикации, разработанный в наших совместных исследованиях с Центром биологических микрочипов Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН [25]. На стадии разработки находятся биочипы для тестирования наследственных форм тромбофилии, остеопороза и др. Использование таких биочипов

и внедрение других прогрессивных технологий генетического тестирования дает основание надеяться, что уже в ближайшее время проведение скрининговых исследований полиморфизмов многих генов станет вполне реальным.

Массовые популяционные исследования генетических полиморфизмов, сравнение аллельных частот определенных генов в норме и у больных с теми или иными тяжелыми хроническими заболеваниями позволят получить максимально объективную оценку индивидуального наследственного риска этих заболеваний и выработать оптимальную стратегию персональной профилактики.

### Заключение

Высокие показатели смертности в сочетании с низкой рождаемостью и высокой частотой наследственных и врожденных пороков являются причиной серьезного демографического кризиса в нашей стране. Современные методы диагностики и новые медицинские технологии позволяют существенно повысить эффективность репродуктивной функции. Важный прогресс достигнут в диагностике и профилактике мужского и женского бесплодия. Основные усилия по профилактике наследственной и врожденной патологии, индуцированной неблагоприятными экзогенными и эндогенными факторами, должны быть направлены именно на женский организм. Большое значение в улучшении репродуктивной функции женщины могут сыграть прекоцепционная профилактика и медико-генетическое консультирование, дополненные генетической картой репродуктивного здоровья, применение которой позволяет предупредить зачатие генетически неполноценных детей, а также развитие заболеваний, зачастую осложняющих течение беременности. Впечатляющие достижения современной пренатальной диагностики объясняются успехами решения методических проблем, связанных с биохимическим и ультразвуковым скринингом, получением плодного материала на любых стадиях развития, его молекулярным и цитогенетическим анализом. Перспективными являются внедрение молекулярных методов диагностики хромосомных болезней у плода, диагностика состояния плода по ДНК и РНК плода в крови матери. Как показывает опыт службы пренатальной диагностики Санкт-Петербурга, уже сегодня в условиях успешного решения организационных и финансовых вопросов можно добиться реального снижения числа новорожденных с хромосомными и генными болезнями [4, 5, 22, 26]. Правомерно ожидать улучшения репродуктивной функции и при широком внедрении в практическую медицину достижений молекулярной медицины, прежде всего, индивидуально-

го генетического паспорта. Досимптоматическая диагностика наследственной предрасположенности к частым тяжелым хроническим заболеваниям в сочетании с эффективной индивидуальной профилактикой — непереносимые условия подъема репродуктивной функции. Разработанный и уже используемый на практике генетический паспорт требует серьезных медицинских гарантий, официальной поддержки со стороны органов здравоохранения и правительства страны. Его массовое использование должно быть закреплено соответствующими правовыми и законодательными документами.

### Литература

1. Айламазян Э. К. Репродуктивное здоровье женщины как критерий биоэкологической диагностики и контроля окружающей среды / Айламазян Э. К. // Ж. акуш. жен. бол. — 1997. — Т. XLVI, Вып. 1. — С. 6–10.
2. Ассоциация аллельных вариантов некоторых генов детоксикации с результатами лечения больных эндометриозом / Швед Н. Ю., Иващенко Т. Э., Крамарева Н. Л. [и др.] // Мед. генетика. — 2002. — Т 1, № 5. — С. 242–245.
3. Баранов А. А. Смертность детского населения России / Баранов А. А., Альбицкий В. Ю. — М.: Литера, 2006. — 275 с.
4. Баранов В. С. Геном человека и гены «предрасположенности»: введение в предиктивную медицину / Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э., Асеев М. В. — СПб.: Интермедика, 2000. — 271 с.
5. Баранов В. С. Молекулярная медицина — новое направление в диагностике, профилактике и в лечении наследственных и мультифакториальных болезней / Баранов В. С., Айламазян Э. К. // Медицинский академический журнал. — 2001. — Т. 3. — С. 33–43.
6. Баранов В. С. Цитогенетика эмбрионального развития человека / Баранов В. С., Кузнецова Т. В. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. — 620 с.
7. Баранова Е. В. ДНК — знакомство с собой, или как продлить молодость / Баранова Е. В. — М., СПб., 2006. — 222 с.
8. Беспалова О. Н. Анализ полиморфизма генов нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS) NO-синтетаз при плацентарной недостаточности и задержке внутриутробного развития плода / Беспалова О. Н., Тарасенко О. А., Иващенко Т. Э., Баранов В. С. // Ж. акуш. жен. бол. — 2006. — Т. LV, Вып. 1. — С. 57–62.
9. Бочков Н. П. Клиническая генетика / Бочков Н. П. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 447 с.
10. Вихрук Т. И. Основы тератологии и наследственной патологии / Вихрук Т. И., Лисовский В. А., Сологуб Е. Б. — М.: Советский спорт, 2001. — 204 с.
11. Генетические факторы предрасположенности к привычному невынашиванию беременности ранних сроков / Беспалова О. Н., Аржанова О. Н., Иващенко Т. Э., Асеев М. В., Айламазян Э. К., Баранов В. С. // Ж. акуш. жен. бол. — 2001. — Т. L, Вып. 2. — С. 8–13.
12. Гинтер Е. К. Медицинская генетика / Гинтер Е. К. — М.: Медицина, 2003. — 448 с.
13. Горбунова В. Н. Введение в молекулярную диагностику и генную терапию наследственных заболеваний / Горбунова В. Н., Баранов В. С. — СПб.: Специальная литература, 1997. — 286 с.
14. Дыбан А. П. Цитогенетика развития млекопитающих / Дыбан А. П., Баранов В. С. — М.: Наука, 1978. — 216 с.
15. Иващенко Т. Э. Биохимические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза муковисцидоза / Иващенко Т. Э., Баранов В. С. — СПб.: Интермедика, 2002. — 252 с.
16. Карпов О. И. Риск применения лекарств при беременности и лактации / Карпов О. И., Зайцев А. А. — СПб., 1998. — 341 с.
17. Корочкин Л. И. Биология индивидуального развития / Корочкин Л. И. — М.: Изд-во МГУ, 2002. — 263 с.
18. Мозговая Е. В. Полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия и его связь в развитии гестоза / Мозговая Е. В., Малышева О. В., Иващенко Т. Э., Баранов В. С. // Мед. генетика. — 2003. — Т. 2, № 7. — С. 324–330.
19. Молекулярно-генетический анализ микроделеций Y-хромосомы у мужчин с тяжелыми нарушениями сперматогенеза / Логинова Ю. А., Нагорная И. И., Шлыкова С. А. [и др.] // Молекулярная биология. — 2003. — Т. 37, № 1. — С. 74–80.
20. О генетической гетерогенности первичного гипогонадизма / Нагорная И. И., Лисс В. Л., Иващенко Т. Э. [и др.] // Педиатрия. — 1996. — № 5. — С. 101–103.
21. Покровский В. И. Научные основы охраны здоровья детей / Покровский В. И., Тутельян В. А. // XIV (77) Сессии РАМН, М., 2004, 9–11 декабря. — М., 2004. — С. 1–7.
22. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Ред. Э. К. Айламазян, В. С. Баранов — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 415 с.
23. Пузырев В. П. Геномная медицина — настоящее и будущее / Пузырев В. П. // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Вып.3. — Новосибирск: Изд-во Альфа-Виста, 2003. — С. 3–26.
24. Светлов П. Г. Теория критических периодов развития и ее значение для понимания принципов действия среды на онтогенез / Светлов П. Г. // Вопросы цитологии и общей физиологии. — М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1960. — С. 263–285.
25. Создание биочипа для анализа полиморфизма в генах системы биотрансформации / Глотов А. С., Наседкина Т. В., Иващенко Т. Э. [и др.] // Молекулярная биология. — 2005. — Т. 39, №3. — С. 403–412.
26. Частота, диагностика и профилактика наследственных и врожденных пороков развития в Санкт-Петербурге / Баранов В. С., Романенко О. П., Симаходский А. С. [и др.]. — СПб.: Медицинская пресса, 2004. — 126 с.
27. Экологическая доктрина Российской Федерации. — М., 2003.
28. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif / Sinclair A. H., Berta P., Palmer M. S. [et al.] // Nature. — 1990. — Vol. 346, N 6281. — P. 240–244.
29. Cameron F. J. Mutations in SRY and SOX9: testis-determining genes / Cameron F. J., Sinclair A. H. // Hum Mutat. — 1997. — Vol. 5, N 9. — P. 388–395.

30. *Golubovsky M. D.* Oocytes physically and genetically link three generations: genetic/demographic implications / Golubovsky M. D., Manton K. // *Environment and perinatal medicine.* — SPb., 2003. — P. 354–356.

#### ECOLOGICAL GENETIC CAUSES OF HUMAN REPRODUCTION IMPAIRMENT AND THEIR PREVENTION

Baranov V. S., Aylamazian E. K.

■ **Summary:** Review of the data which confirm unfavorable reproductive health of Russian populations are presented. Endogenous (genetic) and detrimental environmental factors contributing to reproduction health decline in Russia are outlined with special emphasis on their effects in oogenesis,

spermatogenesis and early human embryos. Genetic aspects of male and female sterility as well as impact of inherited factors in human embryogenesis are presented. Basic algorithms adopted for prevention of inborn and inherited disorders before conception (primarily prevention), after conception (secondary prevention — prenatal diagnostics) as well as after the birth (tertiary prevention) are surveyed. Obvious achievements in unrevealing the basic genetic causes of reproduction failure as well as the perspectives in improving of reproductive health in native population of Russia through the wide scale implementation of recent advances in molecular biology including biochip-technology, genetic charts of reproductive health and genetic passes are discussed.

■ **Key words:** human reproduction; ecological genetics; gametogenesis; teratology; predictive medicine; genetic passes