

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА: ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ, МЕТОДЫ, ЗАДАЧИ (сообщение 1)

И.Ж. Семинский.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, курс медицинской генетики, зав. – д.м.н. И.Ж. Семинский)

Резюме. Медицинская генетика наряду с иммунологией является наиболее быстро развивающейся отраслью медицины. С одной стороны, это обусловлено большим количеством наследственных болезней, нарастанием мутационного давления на геном человека и влиянием генетической конституции на течение ненаследственных болезней, а с другой стороны, возрастающей возможностью с помощью современных наукоемких технологий диагностировать, регистрировать и предупреждать появление наследственной патологии у потомства. В лекции даны определения основных понятий, представлены методы и задачи медицинской генетики.

Медицинская генетика – наука которая изучает явления наследственности и изменчивости человека и их роль в патологии. Наследственность – это свойство организма получать от родителей и передавать потомкам совокупность признаков. Изменчивость – это свойство организма приобретать в течение жизни новые признаки, которых не было у родителей.

Медицинская генетика состоит из двух основных разделов: общей (классической) генетики и клинической генетики. Общая генетика изучает универсальные проявления наследственности и изменчивости у всех живых организмов независимо от уровня их организации. Это вопросы материальной основы наследственности, механизмы изменчивости, закономерности наследования признаков, генетика популяций и др. Клиническая генетика – наука об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике, лечении и профилактике наследственных болезней человека.

Известно уже около 4000 нозологических форм наследственных болезней человека, которые обусловлены определенным генетическим дефектом, и имеют специфические клинические проявления (моногенные болезни). Ежегодно в литературе появляются около сотни новых описаний генетически обусловленных аномалий. Кроме того, существует большое количество болезней с наследственной предрасположенностью (полигенные или мультифакториальные болезни), когда заболевание возникает в результате наследования “слабого звена” в генетической конституции и под влиянием факторов риска формируется патологический фенотип. К таким заболеваниям относятся большинство обменных нарушений, эндокринная патология, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, атеросклероз, язвенная болезнь, псориаз, бронхиальная астма, психические расстройства, опухоли и др.

Не менее 30% перинатальной и неонатальной смертности обусловлено врожденными пороками развития, половина спонтанных аборт происходит под влиянием генетических причин.

Кроме того, каждый индивидуум наследует определенный уровень защитных реакций (воспаление, иммунитет), а значит и резистентность к чужеродным инфекционным и неинфекционным агентам, что отражается на течении заболеваний. Знание основ медицинской генетики позволяет врачу понимать механизмы индивидуального течения болезни и выбирать адекватные методы лечения.

По данным ВОЗ за 1999 г. 60% наследственной патологии проявляется в раннем детском возрасте (примерно до 5 лет), 30% – до 25 лет и 10% – после 25 лет. 50% наследственных болезней и пороков развития неизлечимы, 40% поддаются частичной коррекции и только 10% – излечиваются.

Необходимо различать понятия “наследственные” и “врожденные” болезни. Врожденные болезни более широкое понятие, которое включает все патологические состояния, которые существуют при рождении ребенка. Сюда входят и внутриутробные инфекции, и осложнения патологии беременности и родов, и собственно наследственная патология, обусловленная влиянием мутантного генотипа. Некоторые наследственные заболевания вообще проявляются в более позднем возрасте и при рождении ребенка не диагностируются (миодистрофия Дюшенна-Беккера, муковисцидоз, хорей Гентингтона и др.).

Этиология наследственной патологии обязательно связана с мутационной изменчивостью половых клеток или их предшественников. Мутация – это стойкое изменение генотипа под влиянием экстремальных (мутагенных) факторов внешней среды. Различают три основных группы

мутагенов: 1) физические (радиационное, рентгеновское, ультрафиолетовое, электромагнитное и другие виды излучения, сверхвысокая и сверхнизкая температуры, критические значения давления и т.д.); 2) химические (кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, перекиси, свободно радикальные соединения, анилиновые красители, ароматические углеводороды, бензпирен, психотропные лекарственные препараты, цитостатики и др.); 3) биологические (простейшие паразиты, токсины бактерий, вирусы).

По степени нарушения генотипа выделяют геномные, хромосомные и генные мутации.

Геномные или числовые мутации связаны с нарушением количества хромосом. Механизм этого типа мутаций заключается в нерасхождении хромосом при мейозе и проявляется в виде полиплоидий или гетероплоидий (анэуплоидий). Полиплоидия – это увеличение хромосом кратное гаплоидному набору (3п – триплоид, 4п – тетраплоид, 5п – пентаплоид). Для человека полиплоидия летальна и эмбрионы, как правило, не выживают. Анэуплоидия – это изменение количества хромосом на одну ($2п+1=47$ – трисомия, $2п-1=45$ – моносомия). Большинство анэуплоидных зародышей спонтанно abortируются на разных сроках беременности, другие выживают и рождаются дети с определенными наследственными синдромами (Дауна, Патау, Эдвардса, Клайнфельтера, Тернера и др.)

Хромосомные мутации вызывают нарушения строения хромосом (абберации) при сохраненном их количестве. Механизм хромосомных перестроек до конца не изучен и, по-видимому, связан с непосредственным влиянием мутагенного фактора на нуклеопротеидные структуры. Выделяют несколько типов хромосомных аббераций: 1) делеция – нехватка участка; 2) инверсия – переворот участка на 180; 3) транслокация – перенос участка хромосомы на другую; 4) дупликация – удвоение участка. Часть хромосомных аббераций являются сбалансированными и клинически не проявляются, другие – приводят к наследственной патологии и дают полиморфную, часто неспецифическую, клинику. Наиболее хорошо изучен синдром “кошачьего крика”, хронический миелоидный лейкоз, транслокационный синдром Дауна.

Генные или точковые мутации – это изменения последовательности нуклеотидов ДНК, приводящие к нарушению генетического кода и синтеза белка. Механизмы молекулярных перестроек ДНК разнообразны: замена нуклеотида, выпадение нуклеотида, перестановка нуклеотидов, удвоение нуклеотида, разрыв цепи ДНК и др. Подавляющее число точковых мутаций восстанавливается под влиянием ДНК-репараз – ферментов, устраняющих дефекты в молекуле ДНК, остальные приводят к развитию молекулярных болезней.

Заболевания, связанные с геномными и хромосомными мутациями, называются хромосомными болезнями, а заболевания, вызванные точковыми мутациями, проявляются в виде генных болезней.

Патогенез наследственных болезней определяется степенью повреждения генетических структур, характером биохимических нарушений и формируется на уровне целостного организма. Чем больше хромосомного материала вовлечено в мутацию, тем раньше заболевание проявится в онтогенезе, и тем значительнее будут нарушения фенотипа. Как правило, избыток генетического материала переносится гораздо более благоприятно, чем его недостаток. Характерной чертой большинства наследственных болезней является заинтересованность многих органов и систем, резистентность к проводимой терапии, неблагоприятный прогноз для выздоровления.

Изучение генетики человека представляет значительные трудности, которые связаны с “неудобством” объекта исследования.

У человека низкая плодовитость, позднее наступление половой зрелости, большое количество хромосом, сложный механизм наследования признаков, на людях не проводят экспериментальные скрещивания и т.д. Тем не менее, задачи практической медицины потребовали от ученых и врачей разработки комплекса методов, применяемых в медицинской генетике. Основными из них являются клинко-генеалогический, цитогенетический, молекулярно-биохимический, популяционно-статистический, близнецовый, дерматоглифика и экспериментальный (моделирование наследственных болезней на лабораторных животных).

Суть *клинко-генеалогического метода* заключается в прослеживании болезни в семье или роду, составлении и анализе родословной и прогнозировании появления больных потомков. Метод состоит из двух основных этапов: сбор семейного анамнеза и составление родословного древа (таблицы), анализ родословной с определением типа наследования, генотипов членов семьи и расчета риска заболеваемости для потомков. К недостаткам генеалогического метода следует отнести скудность семейного анамнеза, малое количество потомков и условно-теоретический характер прогноза.

Цитогенетический метод является основным современным генетическим методом исследования, который позволяет поставить точный диагноз наследственной болезни. Он состоит в визуальном исследовании хромосомного набора больного с определением конкретного генетического дефекта. Чаще всего исследуют кариотип лимфоцитов периферической крови, клеток костного мозга, фибробластов кожи и клеток эмбриона. Обычно при помощи светового микроскопа изучают метафазные хромосомы, окрашенные по методу Гимза (дифференцированная окраска). Пробоподготовка заключается в заборе материала, выделении клеток, их культивировании, обработке ФГА и кол-хином.

Молекулярно-биохимические методы направлены на выявление в организме химических веществ, которые образуются при определенных наследственных нарушениях и являются маркерами

болезней. Биохимические показатели (первичный белковый продукт гена, накопление патологического метаболита внутри клетки и во внеклеточных жидкостях больного) отражают сущность болезни более адекватно, чем клинические симптомы, не только в диагностическом, но и в генетическом аспекте. Именно поэтому, несмотря на сложность и высокую стоимость биохимических методов, им принадлежит ведущая роль в диагностике моногенных наследственных болезней. Современные сверхточные технологии (жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, магнитная резонансная спектроскопия, ДНК-идентификация и др.) позволяют выявить вариации в структуре гена, полипептидной цепи, промежуточных метаболитов, конечных продуктов реакции.

Популяционно-статистические методы исследования основаны на законе Харди-Вайнберга (закон генетической стабильности популяций). Смысл этого закона заключается в том, что при определенных условиях соотношение частот доминантных и рецессивных генов, сложившееся в генофонде популяции сохраняется неизменным в ряду поколений. Популяций, полностью отвечающих требованиям закона Харди-Вайнберга, в природе не существует. В каждой естественной популяции, в том числе и человеческих, происходят мутационный процесс, естественный отбор и миграционные процессы. Однако изменение частот аллелей под действием эволюционных факторов осуществляется очень медленно и поэтому популяционно-статистический метод успешно применяется при исследовании частот встречаемости признаков, генов и наследственных заболеваний в человеческих популяциях. Метод позволяет выявить роль наследственных и средовых факторов в возникновении наследственной патологии и фенотипического полиморфизма.

Близнецовый метод позволяет определить роль генетического вклада в развитии патологического признака (болезни). Исследуется наличие и выраженность интересующего признака у однояйцовых (монозиготных) и двуяйцовых (дизиготных) близнецов. Монозиготные близнецы генетически идентичны и имеют высокую парную частоту (конкордантность) для наследственных заболеваний, а дизиготные близнецы имеют в среднем около 50% общих генов и низкую конкордантность для наследственных болезней. Если этиология заболевания не связана с генотипом, то конкордантность для однояйцовых и двуяйцовых близнецов будет примерно одинаковой.

Метод моделирования наследственных болезней человека на лабораторных животных имеет все преимущества экспериментального исследования: возможность работы на линейных животных, получение любых гибридов, изучение клеток и тканей в динамике заболевания, разработка и применение новых методов терапии и др. Именно на модельных животных успешно проводят исследования по клеточной инженерии, генотерапии, разрабатываются новые молекулярно-генети-

ческие способы диагностики наследственных болезней.

Дерматоглифика исследует рисунок кожных складок на ладонях и стопах, которые коррелируют с наследственной патологией. В настоящее время установлена наследственная обусловленность кожных узоров, хотя характер наследования окончательно не выяснен. Изучение людей с хромосомными болезнями выявило у них специфические изменения рисунков пальцев и ладоней, что позволяет использовать методы дерматоглифики и пальмоскопии в диагностике этих заболеваний. Менее изучены дерматоглифические отклонения при генных болезнях. Однако описаны специфические отклонения этих показателей при шизофрении, миастении, лимфоидной лейкемии.

Основной задачей медицинской генетики в широком смысле является расшифровка механизмов наследственности и изменчивости человека и предупреждение наследственной патологии. Эта задача решается биологами и биохимиками на молекулярном уровне, морфологами – на клеточном и тканевом, врачами – на организменном уровне организации жизни.

Остановимся на клиническом аспекте задачи, т.е. на общих положениях и принципах медико-генетического консультирования населения.

Медико-генетическое консультирование – один из видов специализированной помощи населению, направленный на предупреждение появления в семье больных с наследственной патологией. Основные задачи медико-генетического консультирования включают:

- 1) установление точного диагноза наследственного заболевания;
- 2) определение типа наследования заболевания в данной семье;
- 3) расчет риска повторения болезни в семье;
- 4) определение наиболее эффективного способа профилактики.

Показаниями для медико-генетического консультирования являются рождение ребенка с врожденным пороком развития, задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка,отягощенный семейный анамнез, близкородственные браки, повторные спонтанные аборт, выкидыши, мертворождения, неблагополучное протекание беременности, воздействие на беременную женщину мутагенных факторов.

В последние годы широкое внедрение методов пренатальной диагностики значительно повысило эффективность медико-генетического консультирования и позволило в ряде случаев перейти от вероятностного к однозначному прогнозу здоровья потомства в семьях с наследственной патологией. В настоящее время применяют две группы методов пренатальной диагностики – неинвазивные и инвазивные. К первой группе относится ультразвуковое исследование плода. С помощью УЗИ на 16-20 неделе беременности, когда заканчивается органогенез плода, выявляют значительное число пороков развития. Другой метод неин-

вазивной пренатальной диагностики – определение а-фетопroteина, хорионического гонадотропина и других маркеров в сыворотке женщины на 16-20 неделе беременности для выявления синдрома Дауна у плода. Инвазивные методы пренатальной диагностики представлены амниоцентезом, биопсией хориона и плаценты, кордоцентезом. С их помощью получают клетки плода для цитогенетического, биохимического и молекуляр-

но-генетического анализа. Обнаружение генетической патологии на ранних сроках беременности позволяет сделать медицинский аборт. Принятие окончательного решения о деторождении остается за семьей.

Методы пренатальной диагностики постоянно совершенствуются, и в недалеком будущем, почти каждой семье можно будет помочь в предупреждении рождения больного ребенка.

THE MEDICAL GENETICS: GENERAL CONCEPTION, METHODS, PROBLEMS (a report 1)

I.J. Seminsky

(Irkutsk State Medical University)

From this lecture the students may receive the information about basic conception, methods and the problems of the modern medical genetics. Etiology, pathogenesis and problems of the genetic diseases are described. 4000 genetic diseases in the human population take place. Chromosome and gene diseases develop owing to mutations. There are many methods of medical genetics: cytogenetic, genealogical, populational, statistical, biochemical and others. Prevention of the genetic diseases includes invasive prenatal procedures.

Литература

1. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 1984. – 366с.
 2. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. – М.: Медицина, 1997. – 288с.
 3. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: Практика, 1996. – 415с.
 4. Кулешов Н.П. Современные методы в клинической цитогенетике: Учебно-методическое пособие. – М., 1991. – 95с.
 5. Приходченко Н.Н., Шкурят Т.П. Основы генетики человека: Уч. пособие, Ростов-на-Дону. – Феникс, 1997. – 368с.
 6. Прозорова М.В. Медико-генетическое консультирование при хромосомных болезнях и их пренатальная диагностика. – СПб.: МАПО, 1997. – 15с.
 7. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека, Т.1: Пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – 312с.
-