



*Бібліотека
студента-медика*

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА



ОДЕСЬКИЙ
МЕДУНІВЕРСИТЕТ



100 років
ОДЕСЬКОМУ
МЕДУНІВЕРСИТЕТУ
1900~2000

Бібліотека студента-медика

*Започатковано 1999 р. на честь 100-річчя
Одеського державного медичного університету
(1900 — 2000 рр.)*

*Видається за загальною редакцією
лауреата Державної премії України
академіка АМН України
В. М. ЗАПОРОЖАНА*

ГОЛОВНА РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В. М. ЗАПОРОЖАН (*головний редактор*),
Ю. І. БАЖОРА, І. С. ВІТЕНКО,
В. Й. КРЕСЮН (*заст. головного редактора*),
О. О. МАРДАШКО, В. К. НАПХАНЮК,
Г. І. ХАНДРІКОВА (*відповідальний секретар*),
П. М. ЧУЄВ



Одеський державний
медичний університет



Вельмишановний читачу!

Одеський державний медичний університет продовжує видання нової серії навчальної літератури — «Бібліотеки студента-медика».

Розбудовуючи незалежну Україну, дбаючи про майбутнє, слід турбуватися про збереження і примноження історичних, культурних і наукових цінностей для нащадків. Найкращим засобом для цього слугує хороша книжка. Є й інші причини, які спонукали нас до роботи.

По-перше, недостатня кількість і якість сучасних підручників, виданих державною мовою. Тому ми прагнули створити серію підручників і навчальних посібників, яка б містила як класичні відомості з різних галузей медицини, так і новітні досягнення та великий досвід наших провідних фахівців.

По-друге, останнім часом згідно з навчальними планами та типовими програмами запроваджено цілу низку нових дисциплін і курсів, з яких немає ані яких підручників.

По-третє, ми вважаємо, що саме Одеський медуніверситет, якому 2000 року виповнилося сто років, має всі підстави для створення серії оригінальних підручників і навчальних посібників. Адже він є ядром, навколо якого згуртувалося чимало медичних шкіл і напрямків, очолюваних відомими медиками, що мають неабиякий авторитет не лише в Україні, а й у багатьох країнах світу.

Сподіваємося, що ця серія стане вагомим внеском у розвиток медицини, підготовку медичних кадрів.

Валерій ЗАПОРОЖАН,
головний редактор серії,
лауреат Державної премії України,
академік АМН України

**В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора,
А. В. Шевеленкова, М. М. Чеснокова**

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

*Рекомендовано
Міністерством охорони здоров'я України
як підручник для студентів вищих
медичних навчальних закладів
IV рівня акредитації*



Одеса
Одеський медуніверситет
2005

ББК 52.522.15я73+2874я73

М 42

УДК 616-055.5/7 (075.8)+612.6.05 (0758.8)

Автори: В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора,
А. В. Шевеленкова, М. М. Чеснокова

Рецензенти: Директор Інституту спадкової патології АМН України,
лауреат Державної премії, заслужений діяч науки і техніки
України, зав. кафедри пропедевтики дитячих хвороб з курсом
медичної генетики Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького, д-р мед. наук,
проф. О. З. Гнатейко

Зав. кафедри медичної генетики, клінічної імунології
та алергології КМАПО ім. П. Л. Шупика, заслужений діяч
науки і техніки України, чл.-кор. АМН України, д-р мед. наук,
проф. Н. Г. Горовенко

М 42 **Медична** генетика: Підручник для вузів / В. М. Запорожан, Ю. І.
Бажора, А. В. Шевеленкова, М. М. Чеснокова. — Одеса: Одес. держ.
мед. ун-т, 2005. — 260 с. — (Б-ка студента-медика).

ISBN 966-7733-66-1

У підручнику подано сучасні дані про організацію спадкової інформації в людини і механізми її реалізації, етіологію, патогенез і класифікацію спадкових захворювань, надано характеристику основних груп спадкових захворювань, включаючи мультифакторіальну патологію і генетичні основи онкозахворювань. Розглянуто методи медичної генетики і їх практичне застосування. Велику увагу приділено сучасним молекулярно-генетичним методам дослідження. Викладено принципи діагностики, лікування, пренатальної діагностики і профілактики спадкових захворювань.

Для студентів медичних вузів і лікарів усіх спеціальностей.

Іл. 156. Бібліогр. 58 назв.

ББК 52.522.15я73+2874я73

ISBN 966-7733-47-5
ISBN 966-7733-66-1

© В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, А. В. Шевеленкова,
М. М. Чеснокова, 2005.

© Одеський державний медичний університет, 2005.

В молекулярній біології та генетиці за останні 10–15 років було зроблено революційні відкриття, які дозволяють вивчити етіологію та патогенез найпоширеніших захворювань людини на молекулярно-генетичному рівні, розробити високочутливі методи діагностики, визначити підходи до лікування і профілактики патології людини.

Сьогодні суттєво розширилися наші уявлення про структуру та функціонування геному ссавців, закони класичної генетики доповнено даними про геномний імпринтинг, уніпарентну дисомію, ізодисомію, тонкі механізми регуляції активності генів у онтогенезі людини, проведено секвенування геному людини і деяких ссавців. Ці та інші відкриття створили реальну базу для розробки методів патогенетичного та етіотропного лікування спадкової патології людини, подальшого прогресу таких напрямків, як онкогенетика, фармакогенетика, екогенетика. Все більшого поширення набувають технології, розроблені на основі об'єднання досягнень інформатики і молекулярної генетики — так звані мікрочіпові технології. Значно розширилися уявлення про роль генетичної компоненти в етіології мультифакторіальних захворювань, яким належить найбільший внесок у загальну захворюваність людини. Вивчення генів схильності до мультифакторіальних захворювань відкриває принципово нові можливості у їх діагностиці, профілактиці та етіотропному лікуванні.

Підручник «Медична генетика» створено колективом авторів для студентів старших курсів медичних вузів спеціальностей «Лікувальна справа» 7.110101, «Педіатрія» 7.110104 та «Медико-профілактична справа» 7.110105 напрямку підготовки 1101 «Медицина» відповідно до вимог освітньо-кваліфікаційної характеристики (ОКХ) та освітньо-професійної програми (ОПП) підготовки фахівців, затверджених Наказом Міністерства освіти та науки України від 16.04.03 № 239, і вимог Болонського процесу.

Головна мета підручника — у максимально доступній формі викласти сучасні уявлення про етіологію, патогенез спадкових захворювань і захво-

рювань зі спадковою схильністю, виділити основні принципи діагностики, профілактики і лікування цієї патології. Слід підкреслити, що всі розділи підручника чітко структуровані відповідно до програми з медичної генетики, що дозволяє студентові добре орієнтуватися при вивченні тих чи інших тем. Книга має багато ілюстрацій, схем, таблиць, що значно полегшує засвоєння навчального матеріалу. Кожний розділ завершується питаннями для самоконтролю, достатньою кількістю тестів, розроблених відповідно до вимог «Кроку-2». В кінці підручника є короткий тлумачний словник генетичних термінів. Все вищезазначене не тільки значною мірою полегшить підготовку студентів до аудиторних занять, але й сприятиме ефективному засвоєнню матеріалу при самостійній роботі протягом модуля.

Книга складається з 11 розділів. В розділі 1 сформульовано предмет та завдання медичної генетики, вказано основні етапи її історії, стисло викладено молекулярні і цитологічні основи спадковості. Розділ 2 присвячений етіології спадкових захворювань і захворювань зі спадковою схильністю. Звернено увагу на відхилення від класичних законів спадковості — менделівське успадкування у людини.

Розділи 3 і 4 присвячені принципам обстеження хворого з точки зору клінічної генетики. Особливу увагу приділено опису фенотипу хворого з використанням специфічної термінології, описано мікроаномалії та вади розвитку, які часто зустрічаються при спадковій патології. Розкрито роль клініко-генеалогічного методу при медико-генетичному консультуванні, наведено приклади родоводів із різними типами успадкування.

В розділах 5 і 6 подано загальну характеристику хромосомних і моногенних хвороб людини, підходи до діагностики, лікування, пренатальної діагностики, принципи медико-генетичного консультування.

В розділі 7 «Мультифакторіальні захворювання», крім загальної характеристики цієї групи хвороб та принципу розрахунку генетичного ризику,

висвітлено сучасні уявлення про генетику найпоширеніших захворювань зі спадковою схильністю. В розділі подано поняття про екогенетику та фармакогенетику, приклади найпоширеніших екогенетичних і фармакогенетичних синдромів.

Розділ 8 «Основи онкогенетики» містить сучасні відомості про основні групи генів людини, які беруть участь у канцерогенезі, про роль канцерогенних факторів навколишнього середовища, а також перспективи використання молекулярно-генетичних методів для діагностики і лікування онкологічних захворювань.

Автори вважали за необхідне виділити розділ 9 — «Вроджені вади розвитку», в якому разом з вітчизняною класифікацією вад розвитку наведено класифікацію згідно з іноземними джерелами літератури. Вказано головні групи генів, відповідальних за формування вад розвитку.

Заключні розділи підручника (10 та 11) містять відомості про принципи діагностики і профілактики спадкових захворювань. При написанні цих розділів було враховано Наказ «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні» № 641/84 від 31.12.2003.

Ми сподіваємося, що матеріал підручника сприятиме засвоєнню основних досягнень сучасної медичної генетики — важливого напрямку медицини. Безперечно, книга буде корисною не лише для студентів медичних вузів, а й для лікарів різних спеціальностей.

Автори щиро вдячні колегам по роботі за сприяння у підготовці рукопису до друку. Ми свідомі того, що не все викладено детально, зважаючи на вимоги програми й обсяги видання, що не все вдалося і книга не позбавлена недоліків. Тож будь-яку доброзичливу критику сприйmemo з вдячністю.

*Від колективу авторів
академік АМН України,
професор В. М. Запорожан*

1.1. ПРЕДМЕТ І ЗАВДАННЯ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ. ІСТОРІЯ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ

1.1.1. ПРЕДМЕТ І ЗАВДАННЯ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ

Генетика — наука про основні закономірності спадковості і мінливості — сьогодні одна з основних теоретичних біологічних дисциплін. Кінець XX і початок XXI ст. ознаменувалися видатними відкриттями в галузі молекулярної біології і генетики, які докорінним чином змінили наші уявлення про механізми кодування і реалізації спадкової інформації в еукаріотів, створили можливості для вивчення генів і геномів. До найважливіших відкриттів належить розшифровка геномів багатьох організмів, у тому числі лабораторних тварин (дрозофіла, миша), і, нарешті, практично повна розшифровка геному людини, широке впровадження методів генної інженерії. Це створило теоретичну базу для швидкого розвитку одного з розділів генетики та медицини — медичної генетики.

Медична генетика вивчає роль спадковості в патології людини, закономірності успадковування, етіологію, патогенез спадкових хвороб, розробляє методи діагностики, лікування і профілактики спадкової патології, включаючи хвороби зі спадковою схильністю.

Медична генетика вирішує всі проблеми медичної практики, що стосуються генетичних питань. Галузями медичної генетики є клінічна генетика, молекулярна генетика, біохімічна генетика, цитогенетика, імуногенетика, онкогенетика, фармакогенетика, генетика розвитку, популяційна генетика. Найважливішим практичним аспектом є медико-генетичне консультування, спрямоване на запобігання народженню дітей із спадковими захворюваннями.

Одне з головних завдань медичної генетики сьогодні — вивчення патогенезу спадкових захво-

рювань людини на молекулярному рівні, картування генів захворювань, а на основі цього — розробка сучасних технологій діагностики, лікування, профілактики. Друге завдання — розшифровка генних мереж мультифакторіальних захворювань, що може стати основою сучасної предиктивної медицини. Використання усіх можливостей медичної генетики дозволяє не тільки забезпечити народження здорових дітей, зберегти здоров'я, але й закласти основи для повноцінного життя кожної людини.

1.1.2. ОСНОВНІ ЕТАПИ ІСТОРІЇ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ

Протягом усієї історії людства відбувалося нагромадження й аналіз фактів існування спадковості і мінливості різних організмів, у тому числі людини. Донаукові уявлення про розбіжності між людьми, що успадковуються, існували в античні часи — у працях Гіппократа, Арістотеля, Демокріта та ін. давньогрецьких філософів. Уже в працях Гіппократа відзначалася роль спадковості в походженні хвороб. У XVIII–XIX ст. з'явилися роботи про значення спадковості в походженні полідактилії (Мопертюї, 1752), гемофілії (Нассе, 1820). Були описані як нозологічні форми багато спадкових хвороб — синдром Дауна, нейрофіброматоз, вроджена дисплазія сполучної тканини. Однак тільки з народженням генетики як науки стало можливим розуміння етіології, а потім і патогенезу спадкової патології.

Основні класичні закони спадковості було відкрито Г. Менделем, який у 1865 р. виклав результати своїх досліджень у праці «Досліди над рослинними гібридами». Водночас було закладено основи генетики людини. Її засновником вважають англійського вченого Ф. Гальтона, який опублікував у 1865 р. дві короткі статті «Успадкування таланту і характеру». Ф. Гальтон уперше використав методи біометрії для вивчення кількісних ознак людини, розробив принципи генеалогічного, близнюкового і дерматогліфічного методів, започаткував теоретичні основи евгеніки. Євгеніка — науковий напрямок про поліпшення

спадкової природи людини шляхом переважного відтворення людей, яким притаманні бажані якості (позитивна євгеніка), і перешкоди відтворенню хворих (негативна євгеніка).

Робота Г. Менделя залишалася невідомою більшості біологів протягом 35 років, тому що він своїми дослідженнями набагато випередив загальний розвиток науки і значення цих досліджень не змогли оцінити його сучасники. Офіційним роком народження генетики прийнято вважати 1900 р., коли закони спадковості були знову відкриті трьома вченими — Г. Де Фризом (Голландія), Е. Чермаком (Австрія) і К. Корренсом (Німеччина).

Історія розвитку генетики з 1900 р. може бути розділена на 4 етапи, між якими немає чітких розмежувань.

Перший етап — це епоха класичної генетики (з 1900 по 1930 рр.). За цей час остаточно утвердився менделізм, відкрито явище зчепленого успадкування, сформульована теорія гена і хромосомна теорія спадковості. Важливе значення мали також розробки вчення про фенотип і генотип, про взаємодію генів.

Другий етап (з 1930 по 1953 рр.) відомий під назвою неокласицизму. В ці роки було відкрито індукований мутагенез, можливість штучного мутагенезу; обґрунтовано принципи генетики популяцій і еволюційної генетики; остаточно доведено, що ген — це дискретна одиниця спадковості; сформульовано центральну догму генетики стосовно ролі генів у процесах обміну речовин («один ген — один фермент»); отримано докази генетичної ролі ДНК як носія генетичної інформації.

Третій етап (з 1953 р. до початку 70-х рр.) — розвиток молекулярної генетики, відправною точкою якого вважають опублікування Дж. Уотсоном і Ф. Криком у 1953 р. праці про структуру ДНК. На цьому етапі відкрито основні молекулярні механізми реалізації спадкової інформації — генетичний код, основні етапи синтезу білка, редуплікацію ДНК, оперонну регуляцію генів у прокариотів.

Четвертий етап — виникнення «мобільної» генетики, який характеризується розвитком генної інженерії, розробкою методів ДНК-аналізу. Початком його можна вважати відкриття у 1970 р. ферменту рестриктази (В. Арбер, Г. Сміт і Д. Натан) та ферменту зворотної транскриптази (Г. Темін і Д. Балтімор) та отримання у 1972 р. першої рекомбінантної ДНК (С. Коен, Г. Бойєр). Це дало можливість вивчити тонку молекулярну природу гена, механізми регуляції генної активності, маніпулювати індивідуальними генами, переносити гени одних організмів у клітини інших, створюючи таким чином біологічні системи, яких ніколи не було у природі. Найважливішим досягненням генетики наприкінці ХХ — на початку ХХІ ст. стало розшифрування геномів багатьох організмів, включаючи людину. Молекулярні та генно-інженерні підходи забезпечили новий рівень досліджень у розвитку теорії гена і мутагенезу, біохімічної і еволюційної генетики, імуногенетики, генетики людини, медичної генетики та інших розділів науки про спадковість і мінливість.

Розвиток медичної генетики був тісно пов'язаний з досягненнями класичної генетики. Основні етапи історії генетики, що мають значення для

розвитку генетики людини і медичної генетики, подано в додатку 1.

Однією з перших робіт у галузі медичної генетики, в якій було використано закони Менделя для пояснення природи захворювання, була робота англійського лікаря А. Геррода «Поширеність алькаптонурії: вивчення хімічних особливостей» (1902). Автор дійшов висновку, що алькаптонурія може слугувати моделлю вроджених помилок метаболізму й успадковується за законами Менделя як рецесивна ознака. Його вважають засновником біохімічної генетики людини. У 1908 р. А. Геррод повідомив чотири спадкові хвороби (алькаптонурію, альбінізм, пентозурію та цистинурію) у спільну групу — «природжені порушення метаболізму».

У 1934 р. А. Феллінг виділив фенілкетонурію як самостійну нозологічну форму.

У 1940 р. К. Ландштейнер і О. Вінер відкрили резус-фактор, і було доведено, що гемолітична жовтяниця немовлят виникає внаслідок імунологічної несумісності матері та плода. У 60-ті роки з'явилася можливість запобігання гемолітичній хворобі немовлят шляхом введення анти-Rh-антитіл матерям із групи ризику розвитку цього захворювання.

У цей же час вивчаються моногенні хвороби і молекулярні основи спадковості людини. У 1948 р. Гібсон уперше довів, що метгемоглобінемія (авто-сомно-рецесивне захворювання) обумовлена порушенням активності ферменту NADH-залежної метгемоглобінредуктази, а в 1952 р. подружжя Корі виявили недостатність ферменту глюкозо-6-фосфатази при хворобі Гірке (одна з форм глікогенозів). У 1949 р. Л. Полінг з колегами встановили, що причиною розвитку серпоподібно-клітинної анемії є аномалія в структурі гемоглобіну. Це відкриття стало поштовхом до розвитку подібних досліджень, і у 1956 р. В. Інграм визначив, що серпоподібно-клітинна анемія є наслідком заміни глютамінової кислоти на валін у шостій позиції в ланцюзі β-глобіну. Наявність аномальних гемоглобінів дала можливість для детального вивчення наслідків мутацій. Було виявлено, що мутації можуть призводити до заміни амінокислот, зрушення рамки зчитування або спричинювати обрив поліпептидного ланцюга. Було показано, що причиною багатьох уроджених порушень метаболізму є мутації, які змінюють структуру білків-ферментів. У 1953 р. Джерві продемонстрував відсутність фенілаланінгідроксилази при фенілкетонурії, а Г. Біккель повідомив про ефективність дієти з низьким вмістом фенілаланіну при цій хворобі. З цього часу з'явилася можливість патогенетичного лікування метаболічних захворювань. У 1961 р. Р. Гатрі розробив методику масового скринінгу немовлят на фенілкетонурію. На початку 60-х рр. були описані дефект глюкозо-6-фосфатдегідрогенази у випадку індукованої гемолітичної анемії, ферментативна недостатність при галактоземії. Удосконалювалися методи біохімічних досліджень. З'явилася можливість пренатальної діагностики ферментопатій.

Переломним моментом в історії медичної цитогенетики був 1956 р., коли двоє шведських вчених Дж. Тіо і А. Леван установили, що в диплоїдному наборі людини є 46 хромосом. Медична ге-

нетика, яка не вважалася клінічною дисципліною до 1956 р., отримала свій предмет для вивчення — ядро клітини. У 1959 р. французький цитогенетик Д. Лежен довів, що синдром Дауна обумовлений наявністю додаткової хромосоми 21 в каріотипі. На початку 60-х рр. було виявлено аномалії кількості хромосом при синдромах Шерешевського — Тернера, Клайнфельтера, описано синдроми Патау, Едвардса і синдром «крику кішки», різноманітні транслокації, делеції, дуплікації, поліплоїдії та інші хромосомні й геномні мутації. Це надало можливість діагностувати хромосомні хвороби, чому сприяло також удосконалення методів цитогенетичних досліджень. З 1966 р. проводиться пренатальна діагностика хромосомних хвороб шляхом амніоцентезу.

Таким чином, на початку 60-х рр. медична генетика стає клінічною дисципліною. Були відкриті основні групи спадкових захворювань, з'явилася можливість їхньої діагностики, пренатального дослідження плода, розроблено методи профілактичного лікування деяких ферментопатій.

Подальший розвиток медичної генетики як науки був пов'язаний з розробкою методів молекулярно-генетичних досліджень, вивченням будови генів, удосконаленням методів пренатальної діагностики. Важливі результати щодо геному людини та інших організмів було отримано при виконанні міжнародного проекту «Геном людини». Офіційно проект стартував з 1 жовтня 1990 р., його першим керівником став Дж. Вотсон, а з 1993 р. — Ф. Коллінс. Цілями проекту були: визначення нуклеотидної послідовності геному людини; складання точної генетичної карти; секвенування і картування геномів інших організмів, які мають значення для біологічних досліджень (кишкова паличка, дріжджі, дрозофіла, миша та ін.); розвиток технологій дослідження ДНК; вирішення етичних, соціальних та юридичних аспектів дослідження геному людини. Проект, розрахований на 15 років, було успішно виконано достроково — попередня версія геному людини була опублікована у лютому 2001 р., остаточна версія — у квітні 2003 р. Для визначення генів схильності до мультифакторіальних захворювань велике значення мала дочірня програма проекту з вивчення генетичного поліморфізму людини.

На основі досягнень молекулярної біології, генетики та генної інженерії виник новий розділ медичної науки — молекулярна медицина. Її науковим підґрунтям є ідентифікація тисяч структурних і регуляторних генів, з'ясування генної природи і молекулярних механізмів розвитку багатьох моногенних і мультифакторіальних хвороб, ролі генетичних факторів у етіології та патогенезі різних патологічних станів, докази генетичної унікальності кожного індивідуума. Головні особливості молекулярної медицини — індивідуальність підходу і профілактична спрямованість.

Найважливіші досягнення молекулярної медицини сьогодення такі (В. С. Баранов, 2004) :

— розроблено точні, ефективні й універсальні методи діагностики спадкових хвороб на будь-якій стадії онтогенезу, в тому числі й до народження (пренатальна діагностика);

— розроблено підходи до точної ідентифікації особистості (геномна дактилоскопія), генотипування органів і тканин, призначених для трансплантації;

— закладено експериментальні й клінічні основи генної терапії спадкових і неспадкових хвороб;

— на основі даних про індивідуальні біохімічні (геномні) особливості розпочато роботи в галузі фармакогенетики, фармакогеноміки і генетичної епідеміології;

— активно розробляються молекулярні основи профілактичної медицини.

Розвиток медичної генетики в СРСР і Україні

У СРСР медична генетика успішно розвивалася в 20–30-ті рр. XX ст. основоположником клінічної генетики в СРСР вважають видатного невропатолога С. М. Давиденкова (1880–1961). Він організував першу у світі медико-генетичну консультацію (1929), опублікував кілька книг з генетики спадкових хвороб нервової системи.

З 1930 по 1937 рр. над розвитком медичної генетики працювали в Медико-біологічному інституті, перейменованому в 1935 р. у Медико-генетичний інститут, директором якого був С. Г. Левіт. В інституті проводилися роботи з цитогенетичних, близнюкових досліджень, клінічної і формальної генетики. У 1937 р. інститут було закрито, а С. Г. Левіта репресовано. Протягом тривалого часу, з початку 40-х і до початку 60-х рр., дослідження в галузі генетики в СРСР було заборонено, а багато видатних генетиків репресовано.

Розвиток медичної генетики в СРСР відновився на початку 60-х рр. Активну участь у відродженні радянської генетики взяли В. Д. Тімаков, С. М. Давиденков, В. П. Ефроїмсон, О. О. Прокоф'єва-Бельговська, Є. Ф. Давиденкова, С. А. Нейфах, Е. Е. Погосянц. Досягнення в галузі медичної генетики послужили поштовхом для розвитку медико-генетичної служби в СРСР у 70–80-ті рр. Істотний внесок у розвиток генетики на Україні вніс С. М. Гершензон (1906–1998). Він відкрив мутагенність нуклеїнових кислот і вірусів, показав можливість зворотної транскрипції. В Україні медична генетика почала впроваджуватися в роботу окремих науково-дослідних інститутів Києва (Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, НДІ педіатрії, акушерства та гінекології МОЗ України), у Львові було організовано перший спеціалізований науково-дослідний інститут, у Кривому Розі створено перший Республіканський медико-генетичний центр. У 1988 р. фах лікаря-генетика був внесений до номенклатури лікарських посад, за наказом МОЗ України була створена мережа медико-генетичних установ по Україні. У 1989 р. з'явилася перша кафедра медичної генетики при Київській медичній академії післядипломної освіти, засновником якої стала професор Т. І. Бужієвська. Одночасно була відкрита кафедра медичної генетики в Харківському державному медичному університеті.

Сьогодні в Україні медико-генетична допомога населенню надається у мережі медико-генетичних консультацій, кабінетів і центрів, високоспе-

ціалізована допомога — у профільних інститутах МОЗ та АМН України. У 2003 р. МОЗ України спільно з Академією медичних наук України видав наказ «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні» з метою реформування структури медико-генетичної служби, активного впровадження сучасних діагностичних, лікувальних і профілактичних технологій, а також наукових досягнень медичної генетики та молекулярної біології, спрямованих на поліпшення здоров'я населення. Основні напрямки роботи медичних генетиків України — створення системи Державного генетичного моніторингу, удосконалення методів пренатального скринінгу, впровадження сучасних методів запобігання та лікування спадкових хвороб і природжених вад розвитку, дослідження в галузі мультифакторіальної патології, фармакогенетики, онкогенетики, популяційної генетики.

Студенти медичних факультетів університетів вивчають медичну генетику як окрему дисципліну.

1.2. МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ СПАДКОВОСТІ

Молекулярну основу спадковості становлять нуклеїнові кислоти — ДНК, а також РНК (у деяких вірусів).

1.2.1. БУДОВА І ФУНКЦІЇ ДНК

ДНК — це полімер, мономером якого є нуклеотид. Кожен нуклеотид складається із залишку фосфорної кислоти, моносахариду (пентози) дезоксирибози і однієї з чотирьох азотистих основ — аденіну (А), тиміну (Т), цитозину (Ц) або гуаніну (Г). Аденін і гуанін — похідні пурину, тимін і цитозин — похідні піримідину. Послідовність азотистих основ у ланцюгу ДНК визначає спадкову інформацію, записану в її молекулі. Нуклеотиди з'єднуються в ланцюг ковалентним (фосфодієфірним) зв'язком між фосфатом одного і дезоксирибозою наступного нуклеотиду. Атоми вуглецю в дезоксирибозі нумеруються, в утворенні міжнуклеотидного зв'язку задіяний 5' С одного і 3' С іншого нуклеотиду. Це визначає полярність ланцюга ДНК (рис. 1.1): на одному кінці ланцюга розташована вільна 5' фосфатна група, на другому — 3' гідроксильна група.

Молекула ДНК містить два полінуклеотидних ланцюги, які утворюють подвійну спіраль. Азотисті основи нуклеотидів орієнтовані всередину спіралі і з'єднуються між собою водневими зв'язками за принципом комплементарності, тобто строгої відповідності нуклеотидів (А–Т; Г–Ц). Між А і Т утворюються 2 водневі зв'язки, а між Г і Ц — 3. Ланцюги в молекулі ДНК антипаралельні: один ланцюг йде у напрямку 5'–3' вздовж осі, а другий у напрямку 3'–5'.

Оскільки фермент ДНК-полімераза може нарощувати полінуклеотидний ланцюг, приєднуючи нуклеотиди тільки до 3' кінця, прийнято записувати нуклеотидну послідовність ДНК так, щоб 5' кінець знаходився біля верхнього ланцюга зліва і позначав початок молекули.

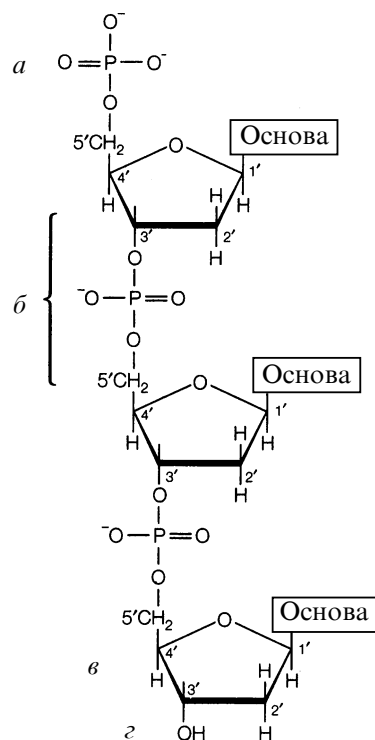


Рис. 1.1. Будова фрагмента полінуклеотидного ланцюга ДНК:

a — вільна фосфатна група на 5'-кінці; *b* — фосфодієфірний зв'язок; *в* — дезоксирибоза; *z* — вільна гідроксильна група на 3'-кінці

(5') АТГТТАЦАГГГЦ (3')

(3') ТАЦААТГТЦЦГ (5')

Спіраль ДНК у більшості випадків правозакручена, з діаметром 2 нм. У кожному витку спіралі 10 пар нуклеотидів, довжина повного витка 3,4 нм. Між витками уздовж осі молекули можна виділити велику і малу борозни. У цих борознах регуляторні білки можуть взаємодіяти з певними нуклеотидними послідовностями ДНК (рис. 1.2).

Дволанцюгова комплементарна структура забезпечує такі важливі властивості молекули ДНК.

1. Здатність молекули до самоподвоєння (реплікації). Два ланцюги розділяються, і уздовж кожного синтезується комплементарний ланцюг. Можливість утворення двох абсолютно ідентичних молекул забезпечує передачу спадкової інформації від материнської клітини дочірнім клітинам при поділі (рис. 1.3).

2. Здатність до денатурації та ренатурації. При зміні температури і хімічного складу середовища молекула здатна розділитися на два ланцюги (денатурація, або плавлення), а при поверненні до фізіологічних умов дволанцюгова структура спонтанно відновлюється (ренатурація, або відпал). При цьому відповідні одноланцюгові ділянки знаходять одна одну завдяки принципу комплементарності. Здатність ДНК до денатурації та ренатурації широко використовується в сучасних молекулярно-генетичних дослідженнях.

3. Здатність до репарації — відновлення пошкоджень, які утворюються у структурі молекули.

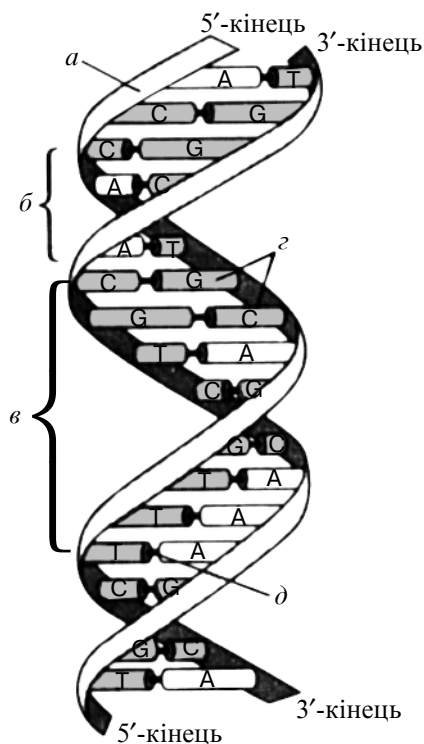


Рис. 1.2. Подвійна спіраль ДНК:
а — цукро-фосфатний остов; *б* — мала борозна; *в* — велика борозна; *г* — азотні основи; *д* — водневі зв'язки між основами

ДНК локалізується в ядрі клітини у складі хромосом, а також в мітохондріях (у людини — менше 1%).

Головна функція ДНК — зберігання спадкової (генетичної) інформації. Спадкова інформація — це інформація про структуру всіх білків і РНК організму і порядок реалізації цієї інформації в онтогенезі. Молекула ДНК забезпечує передачу генетичної інформації дочірнім клітинам завдяки здатності до реплікації. Вона бере участь у реалізації спадкової інформації, оскільки служить матрицею для синтезу РНК і регулює її утворення.

1.2.2. БУДОВА І ФУНКЦІЇ РНК

Як і ДНК, РНК є полімером, що складається з нуклеотидів (рис. 1.4). На відміну від ДНК, РНК складається з одного полінуклеотидного ланцюга; до складу нуклеотиду входить рибоза; замість тиміну містить азотисту основу — урацил (У). Всі види РНК синтезуються в ядрі на матриці ДНК.

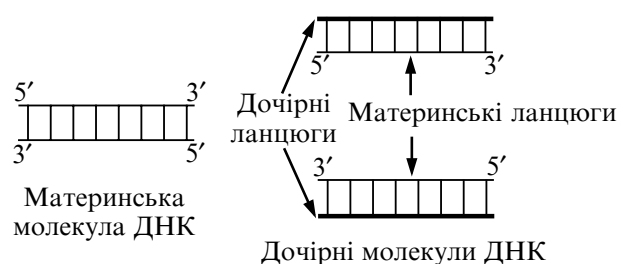


Рис. 1.3. Напівконсервативне подвоєння ДНК

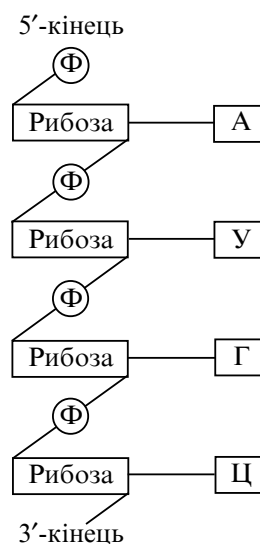


Рис. 1.4. Схематична структура фрагмента РНК

РНК беруть участь у реалізації закодованої в ДНК спадкової інформації на рівні синтезу білка. Залежно від функції і особливостей будови розрізняють кілька видів РНК, найголовнішими з яких є: інформаційна (або матрична), транспортна, рибосомна РНК, малі ядерні і ядерцеві РНК, мікроцитоплазматична РНК (табл. 1.1).

Інформаційна (або матрична) РНК (іРНК, або мРНК) синтезується на матриці ДНК за принципом комплементарності. Вона переносить інформацію про будову білка з ядра в цитоплазму і слугує матрицею для синтезу білка рибосомами.

Транспортна РНК (тРНК) зв'язується з відповідною їй амінокислотою, транспортує амінокислоту на рибосому і забезпечує її включення в білкову молекулу в суворій відповідності з гене-

Таблиця 1.1. Функції нуклеїнових кислот

Нуклеїнові кислоти	Функція
ДНК	Зберігає і передає спадкову (генетичну) інформацію
іРНК (або мРНК)	Переносить генетичну інформацію від ДНК до рибосом, слугує матрицею для синтезу білка
тРНК	Транспортує амінокислоти до рибосом, відповідає за трансляцію послідовності нуклеотидних триплетів іРНК у послідовність амінокислот в поліпептидному ланцюзі
рРНК	Входить до складу рибосом, забезпечує взаємодію іРНК і тРНК
Малі ядерні РНК	Беруть участь у сплайсингу іРНК
Малі ядерцеві РНК	Беруть участь у дозріванні рРНК
Мікроцитоплазматичні РНК	Беруть участь у регуляції експресії деяких генів

тичним кодом. На рибосомі тРНК приєднується антикодоном (кодовим триплетом) через систему водневих зв'язків до одного із триплетів (кодонів) іРНК. Комплементарність антикодона тРНК кодону іРНК є тим специфічним механізмом, який забезпечує реалізацію послідовності кодонів іРНК і, відповідно, гена, в послідовність амінокислот у поліпептиді. Таким чином, молекула тРНК посідає центральне місце в біосинтезі білка, виконуючи функцію адаптерної молекули (відповідає за трансляцію послідовності нуклеотидних триплетів іРНК в послідовність амінокислот у поліпептиді).

Рибосомна РНК (рРНК) разом із рибосомними білками входить до складу рибосом. Вона виконує структурну функцію, а також бере участь у з'єднанні іРНК з рибосомою та тРНК.

Малі ядерні РНК беруть участь у сплайсингу іРНК, а малі ядерцеві РНК — у процесингу та модифікації азотистих основ рРНК.

Мікроцитоплазматичні РНК — це молекули (20–25 нуклеотидів), які регулюють генну активність у процесі розвитку і диференціювання клітин. Вони здатні виключати експресію життєво важливих генів, взаємодіючи з їх мРНК.

1.2.3. ГЕН

У вузькому розумінні слова терміном ген вказують ділянку молекули ДНК, яка несе інформацію про структуру одного поліпептиду, молекули тРНК або рРНК. Ген у широкому розумінні цього слова — це структурно-функціональна одиниця спадковості, що містить певний обсяг спадкової інформації.

За функцією, яку вони виконують, гени поділяються на кілька груп (табл. 1.2).

1. Структурні гени несуть інформацію про будову поліпептиду, рРНК, тРНК та інші РНК. Так звані «гени домашнього господарства» експресуються в усіх клітинах, оскільки їхні продукти необхідні для забезпечення життєдіяльності клітин будь-якого типу. Прикладом є гени рРНК і тРНК, білків-гістонів. Гени термінального диференціювання

(«гени розкоші») — тканинно-специфічні гени, які функціонують лише в певних типах клітин або на певних стадіях онтогенезу, наприклад, гени імуноглобулінів.

2. Регуляторні гени — послідовності нуклеотидів ДНК (функціональні ділянки), які регулюють зчитування спадкової інформації із структурних генів (тобто регулюють експресію структурних генів). Промотор — послідовність нуклеотидів ДНК на 5' кінці гена, з якою зв'язується фермент РНК-полімераза для початку транскрипції структурного гена; термінатор — ділянка закінчення транскрипції. Енхансери — ділянки ДНК, що підсилюють транскрипцію шляхом зв'язування зі специфічними факторами транскрипції, які полегшують приєднання РНК-полімерази до промотору. Сайленсери — послідовності ДНК, які послаблюють транскрипцію, також зв'язуючись з факторами транскрипції.

1.2.4. БУДОВА ГЕНА ЕУКАРІОТІВ

Під час транскрипції ланцюги ДНК принципово розрізняються за своєю функціональною роллю. Один із ланцюгів є кодуєчим, або змістовим, другий — матричним. Інформаційна РНК синтезується за принципом комплементарності уздовж матричного ланцюга і, таким чином, відтворює нуклеотидну послідовність кодуєчого ланцюга (рис. 1.5).

До складу структурного гена входять послідовність, що транскрибується, і регуляторні ділянки (рис. 1.6).

1. *Послідовність, що транскрибується.* Перший нуклеотид, що транскрибується (стартова точка транскрипції), позначається +1, всі наступні нуклеотиди під час транскрипції записуються із знаком «+». Нуклеотиди до точки початку транскрипції позначаються зі знаком «-».

Послідовність, що транскрибується, складається з лідерної ділянки, власне ділянки, що кодує поліпептид, і хвостової трейлерної ділянки. Лідер і трейлер необхідні для взаємодії іРНК з рибосо-

Таблиця 1.2. Класифікація генів

Групи генів за функцією	Приклади генів	Функції генів
Структурні гени — кодуєть білки і РНК	Гени «домашнього господарства»	Забезпечують життєво важливі функції, активні в усіх клітинах
	Гени термінального диференціювання (гени «розкоші»)	Функціонують тільки в певних типах клітин або на певному етапі онтогенезу
Регуляторні гени	Промотор	Ділянка ДНК, з якою зв'язується РНК-полімераза для початку транскрипції
	Термінатор	Ділянка, що визначає кінець транскрипції
	Енхансер	Послідовність ДНК, яка, зв'язуючи фактори транскрипції, посилює транскрипцію
	Сайленсер	Послідовність ДНК, яка, зв'язуючи фактори транскрипції, послаблює або припиняє транскрипцію

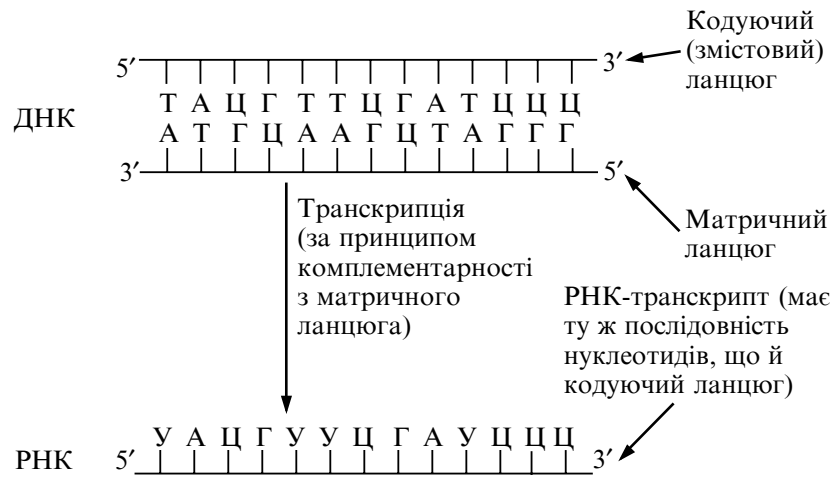


Рис. 1.5. Матричний і кодує ланцюги ДНК

мою, але самі не транслюються. Послідовність, яка кодує поліпептид, починається зі стартового кодону АТГ — універсального сигналу ініціації трансляції (синтезу поліпептиду) — і закінчується кодоном термінатором в ділянці 3' кінця гена — ТАА, ТАГ або ТГА. Послідовність гена, яка починається зі стартового кодону, кодує один поліпептид і не має усередині термінуючих кодонів, називають відкритою рамкою зчитування.

Послідовність, що кодує поліпептид, у більшості еукаріотичних структурних генів (рис. 1.6) складається з кодує частин — екзонів (*ex-pressed*) та некодує — інтронів (*intervening*), що чергуються. Екзони несуть інформацію про послідовність амінокислот, а інтрони вирізуються у процесі формування зрілої іРНК (сплайсинг). Кількість і розмір інтронів варіюють у різних генах і можуть перевищувати сумарну довжину екзонів у кілька разів. Інтрони розташовані в строго визначених ділянках гена, зазвичай поряд із ділянками, що кодує важливі функціональні домени білка. Можливо, така організація генів пов'язана з еволюційним об'єднанням кількох прокаріотичних генів, які не мають інтронів, в одну функціональну одиницю. Всі інтрони починаються з послідовності ГТ і закінчуються послідовністю АГ. Мутації в цих ділянках призводять до порушення сплайсингу і можуть бути причиною спадкових хвороб.

Типовий ген людини складається у середньому з 28 000 основ і має 8 екзонів. Він кодує поліпептид, який містить у середньому 447 амінокислот. Найдовший ген, знайдений у геномі людини, — це ген м'язового білка дистрофіну, що містить $2,4 \cdot 10^6$ п. н.

2. *Регуляторні ділянки гена.* З боку 5' кінця кодує ланцюга попереду кількох десятків пар нуклеотидів перед послідовністю, що транскрибується, знаходиться промотор. Промотор — послідовність нуклеотидів ДНК, з якою зв'язується фермент РНК-полімераза для початку транскрипції структурного гена. У більшості генів у ділянці промотора знаходяться консервативні послідовності: ТАТА-бокс (-20), ЦААТ-бокс (-70-80). Перед промотором часто знаходиться ГЦ-мотив (-100). Консервативні ділянки, багаті на відповідні нуклеотидні пари, необхідні для правильної транскрипції і беруть участь в її регуляції. З 3' кінця гена знаходиться термінатор (ділянка, в якій завершується транскрипція). В еукаріотів він може входити до послідовності, що транскрибується.

1.2.5. ГЕНЕТИЧНИЙ КОД І ЙОГО ВЛАСТИВОСТІ

Певна послідовність нуклеотидів нуклеїнової кислоти, в якій закодована послідовність амінокислот у відповідних поліпептидних ланцюгах,

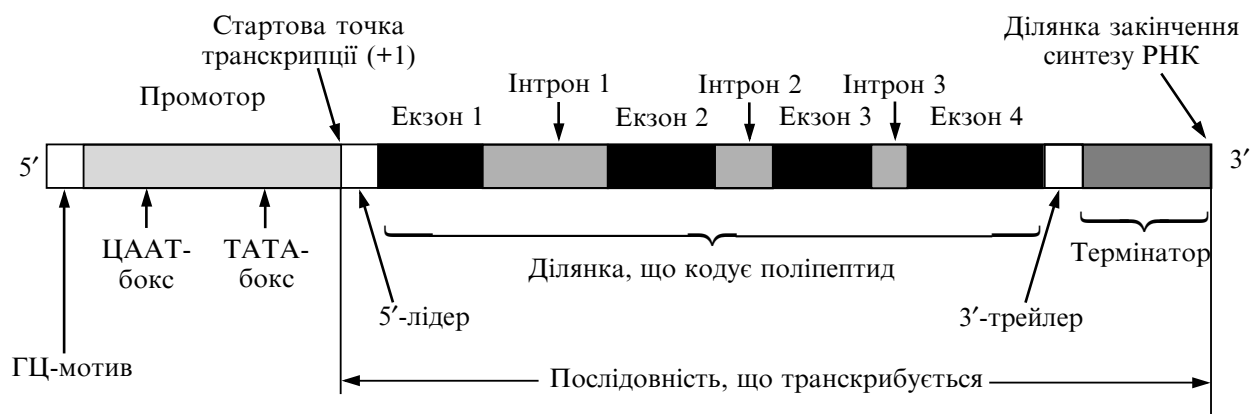


Рис. 1.6. Схема організації еукаріотичного гена, що кодує білок (кодує ланцюг)

називається генетичним кодом. Генетичний код має такі основні властивості:

1. Код триплетний, тобто кожному амінокислоту кодують три нуклеотиди (триплет або кодон).
2. Код вироджений, оскільки до складу білка входять 20 амінокислот, а з 4 видів нуклеотидів можна мати комбінацію у вигляді 64 триплетів. Усі амінокислоти, крім метіоніну і триптофану, кодуються двома або більшою кількістю триплетів.
3. Специфічність коду полягає в тому, що кодон кодує тільки одну певну амінокислоту.
4. Код не перекривається (триплети не накладаються один на одного).
5. Між триплетами немає розділових знаків.
6. Лінійне розташування нуклеотидів у ДНК відповідає лінійному порядку амінокислот у білку — колінеарність коду.
7. Код в основному універсальний (однакові триплети у різних видів організмів кодують одні і ті ж амінокислоти).
8. Три триплети (УАА, УАГ і УГА) не кодують амінокислоти, вони знаходяться в кінці гена й означають закінчення синтезу (термінуючі триплети, або нонсенс-кодони).

1.2.6. ЕКСПРЕСІЯ ГЕНА

Під експресією гена розуміють реалізацію записаної в ньому спадкової інформації (рис. 1.7). Згідно з центральною догмою молекулярної біології, вона відбувається в такому напрямку:

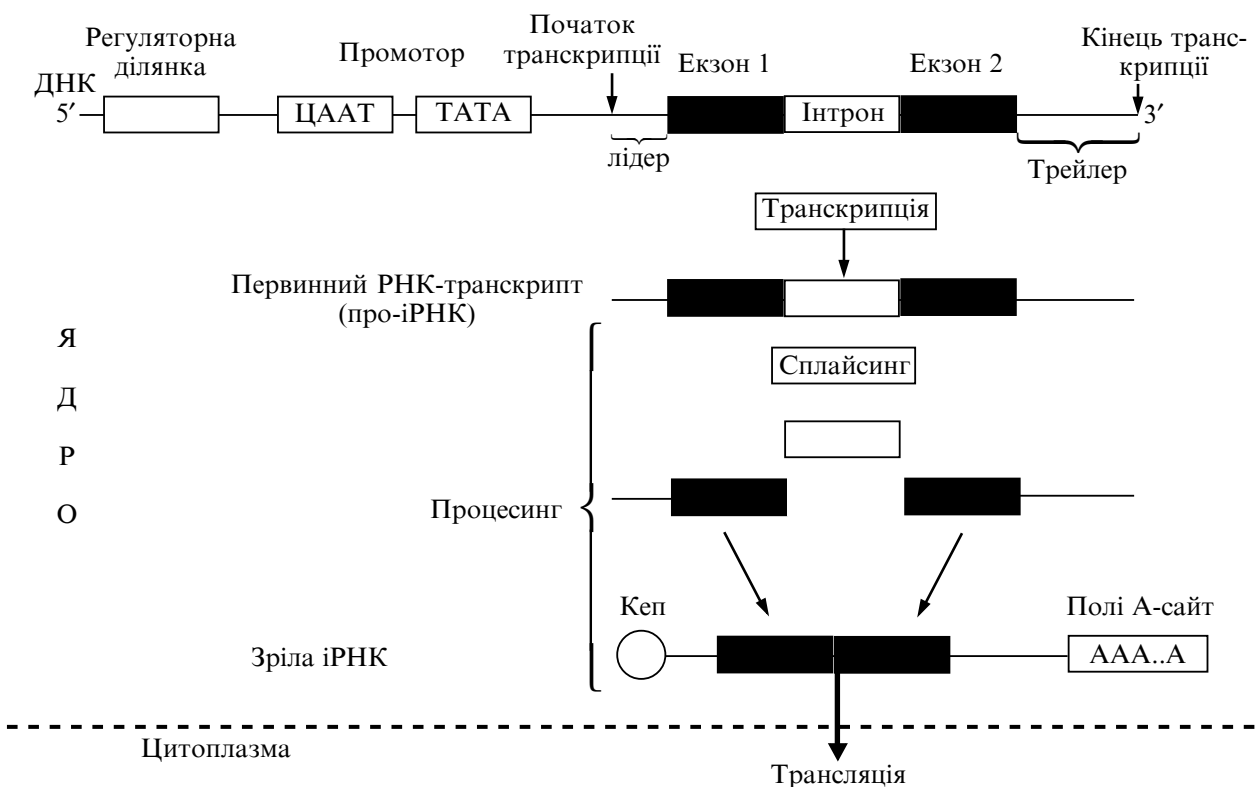
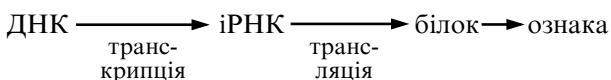


Рис. 1.7. Схема реалізації спадкової інформації в еукаріотичній клітині

Перша стадія реалізації генетичної інформації — транскрипція. Це процес, внаслідок якого послідовність нуклеотидів ДНК переписується у послідовність РНК. Транскрипція відбувається в ядрі клітини уздовж матричного ланцюга ДНК за принципом комплементарності. Утворена молекула РНК має екзонно-інтронну організацію і є незрілою (про-іРНК). При її дозріванні (процесингу) інтрони вирізуються, екзони з'єднуються (сплайсинг), до 5' кінця приєднується метилгуанін (кепування), а до 3' кінця приєднується полі-А-послідовність (поліаденування). Внаслідок процесингу утворюється зріла іРНК. Посттранскрипційні зміни необхідні для транспорту іРНК у цитоплазму, вони підвищують стабільність молекули і забезпечують приєднання рибосом до іРНК.

Потім іРНК виходить у цитоплазму і потрапляє у процес трансляції або синтезу білка. До неї приєднуються рибосоми, які, просуваючись по нитці іРНК, синтезують поліпептид у відповідності до послідовності нуклеотидів. У трансляції беруть участь тРНК.

Синтезований поліпептид піддається посттрансляційним модифікаціям: утворення відповідної просторової структури, модифікація амінокислот тощо.

Сучасні уявлення про реалізацію спадкової інформації дещо ширші. Перш за все, білок може складатися з кількох поліпептидів і, отже, кодуватися кількома генами (наприклад, гемоглобін). З іншого боку, один ген може кодувати кілька поліпептидів. Це можливо завдяки таким механізмам:

— кожен із ланцюгів дволанцюгового фрагмента ДНК може кодувати свій білок;

— інтронні ділянки усередині гена можуть кодувати самостійні невеликі білки;

— усередині одного гена можливі альтернативні промотори, або різні рамки читування спадкової інформації (різні ділянки початку транскрипції і, отже, різні іРНК, і різні білки);

— існує альтернативний сплайсинг і альтернативне поліаденування при дозріванні РНК і, отже, утворення різних зрілих іРНК;

— останнім часом відкрито процес редагування зрілої іРНК у цитоплазмі — заміна окремих нуклеотидів, що може спричинювати утворення стоп-кодонів і синтез скороченого ланцюга білка.

Ці і, ймовірно, інші, невідкриті поки механізми пояснюють той факт, що при наявності близько 30 тис. білок-кодуєчих генів у людини в процесі онтогенезу синтезується близько 250 тис. білків.

Зараз відомо, що процес читування спадкової інформації не є односпрямованим (ДНК→РНК). Інформаційна РНК може служити матрицею для синтезу ДНК (РНК→ДНК). Цей процес називається зворотною транскрипцією. Синтезована ДНК позбавлена інтронів і має назву кДНК (комплементарна ДНК). Синтез нуклеїнових кислот на матриці білка поки не доведений, проте виявилось, що деякі білки (пріони), що надійшли ззовні, здатні змінювати просторову організацію та властивості аналогічних власних білків організму.

1.2.7. РЕГУЛЯЦІЯ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНІВ

Регуляція експресії генів у еукаріотів відбувається як за відносно простим принципом, коли продукт гена змінює його активність, так і за допомогою складних механізмів на рівні транскрипції і трансляції.

У кожній клітині організму еукаріотів транскрибується усього 7–10 % генів. Серед них виділяють групу конститутивних нерегульованих генів «домашнього господарства», які функціонують протягом всього життя організму і забезпечують життя клітини. Друга група — гени, які регулюються. Це гени термінального диференціювання (гени «розкоші»), що функціонують тільки в певних типах клітин або на певному етапі онтогенезу. Активність цих генів залежить від впливу факторів як генетичної, так і негенетичної природи. В еукаріотів переважає так званий позитивний генетичний контроль, при якому основна частина геному репресована, і регуляція відбувається шляхом активації необхідних генів. На рівні транскрипції регуляція може відбуватися таким чином:

— ампліфікація (збільшення кількості копій гена);

— зв'язування регуляторних послідовностей (промоторів, енхансерів і сайленсерів) з білками — факторами транскрипції, що полегшують або утруднюють транскрипцію;

— вплив гормонів, які часто слугують індукторами транскрипції;

— метилювання нуклеотидів ДНК, в основному, в ГЦ-ділянках — це робить неможливим приєднання факторів транскрипції і вимикає ген;

— ацетилювання білків гістонів, що зменшує

ступінь зв'язування ними ДНК і полегшує транскрипцію.

Контроль на рівні трансляції йде шляхом регуляції утворення комплексу іРНК — стартова тРНК — рибосома, зміни часу життя іРНК за рахунок цитоплазматичних факторів та ін. Наприклад, за відсутності в цитоплазмі клітин гему припиняється синтез глобінових ланцюгів, а час життя іРНК білка молока казеїну збільшується у присутності пролактину.

Регуляція утворення білків можлива і шляхом зміни швидкості й активності посттрансляційної модифікації поліпептидного ланцюга.

Таким чином, формування будь-якої ознаки не можна розглядати як результат дії однієї пари алельних генів у генотипі. Регуляція експресії відповідального за цю ознаку гена здійснюється за участю інших генів. Для опису механізмів, які контролюють експресію генів, не будучи самі під їх безпосереднім контролем, запропоновано назву «епігенез». Прикладом епігенетичної регуляції може бути інактивація однієї Х-хромосоми у жінок і явище геномного імпринтингу.

Причиною спадкових хвороб може бути не тільки зміна структурних генів, але й порушення регуляторних механізмів (епігенетичні мутації).

1.2.8. МІТОХОНДРІАЛЬНА ДНК

Еукаріотична клітина має до кількох сотень мітохондрій, у кожній з яких міститься у середньому 2–10 кільцевих мітохондріальних ДНК (мтДНК). Іноді у людини мтДНК називають 25-ю хромосомою (22 автосоми, Х-, Y-хромосоми та мтДНК).

Мітохондріальна ДНК людини — дволанцюгова кільцева молекула (рис. 1.8). Вона складається з 16 569 п. н. і містить 37 генів, продукти яких беруть участь у процесі вироблення енергії в дихальному ланцюзі мітохондрій (13 генів, що кодують ферменти окисно-відновних ланцюгів, 22 гени тРНК і 2 гени рРНК, які беруть участь у синтезі білка безпосередньо в мітохондріях).

На відміну від ядерної, для мтДНК характерні такі ознаки:

— відносно невеликі розміри і малий набір генів; практично відсутні некодуєчі ділянки;

— гени в мітохондріях позбавлені інтронів, деякі гени перекриваються;

— відмінності в структурі генетичного коду: стоп-кодонами є триплети АГА і АГГ, які кодують в ядерній ДНК аргінін; кодон ТГА визначає триптофан, не будучи стоп-кодоном;

— відсутність рекомбінацій;

— висока частота мутації — в середньому в 10–17 разів вища, ніж у ядерних генів, що пояснюється недосконалістю репараційних механізмів, відсутністю гістонів і присутністю вільних радикалів кисню — побічних продуктів аеробного дихання (мутагенів); мутації мтДНК призводять до виникнення мітохондріальних хвороб;

— цитоплазматичний тип успадкування; вся мітохондріальна ДНК успадковується за материнською лінією з цитоплазми яйцеклітини; навіть якщо в яйцеклітині при заплідненні проникає

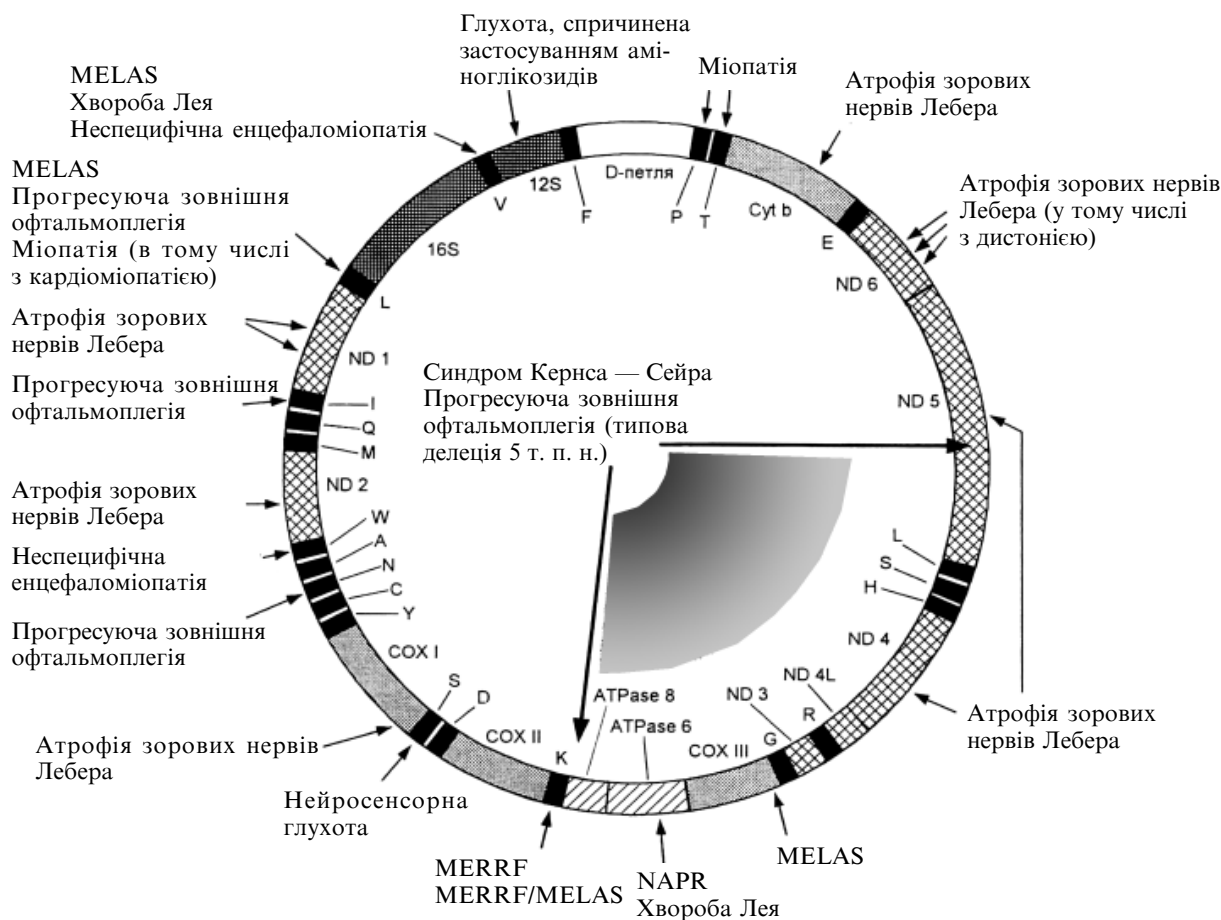


Рис. 1.8. Схема мітохондріальної ДНК (стрілками показано гени, відповідальні за розвиток мітохондріальних захворювань): ND1–ND6, ND4L — гени субодиниць комплексу I дихального ланцюга; Cyt b — ген субодиниць комплексу II дихального ланцюга; COX I–COX III — гени субодиниць комплексу IV дихального ланцюга; ATPase 6–8 — гени субодиниць комплексу V дихального ланцюга; 16S і 12S — гени рРНК; однолітерні символи — гени тРНК відповідних амінокислот; D-петля — ділянка початку реплікації; MELAS — мітохондріальна енцефалопатія, лактат-ацидоз, інсультподібні епізоди; MERRF — міоклонус-епілепсія, рвані червоні волокна; NAPR — невропатія, атаксія, пігментний ретиніт

кілька копій батьківської мтДНК, їхній внесок у наступне покоління блокується на молекулярному рівні.

Висока частота мутацій, відсутність рекомбінації і цитоплазматичний тип успадкування дозволяє використовувати аналіз мтДНК у судовій медицині та популяційній генетиці.

1.2.9. ГЕНОМ ЛЮДИНИ

Геном — повна генетична система клітини, яка визначає характер онтогенетичного розвитку організму та спадкову передачу всіх його структурних і функціональних ознак.

Сучасне поняття геному має на увазі сукупність всієї ядерної та мітохондріальної ДНК організму (або клітини). Кількість ДНК у геномі вимірюють у парах нуклеотидів (п. н.) або тисячах пар нуклеотидів (т. п. н., кбази). Геном людини складається з $3,2 \cdot 10^9$ п. н. і, за сучасною точкою зору, містить близько 30 тис. генів, що значно менше передбачуваної раніше їх кількості (близько 100 тис.).

Вважають, що послідовності ДНК, які кодують білок, займають лише 2 % геному. Ділянки, що кодують РНК, — близько 20 % геному, а більшість становить некодуюча ДНК (табл. 1.3).

Більшість білок-кодуючих генів еукаріотів належить до унікальних послідовностей, які зустрічаються в геномі тільки один раз. Мутації в цих генах призводять до розвитку моногенних спадкових хвороб. Деякі білок-кодуючі гени повторюються від кількох разів до кількох сотень разів. Певні гени утворюють мультигенні родини і суперродини. Це групи генів, які виникли із спільного гена-попередника, мають схожу екзонно-інтронну організацію і кодують функціонально споріднені білки. Прикладом генних родин є гени глобінів, імуноглобулінів, інтерферону, колагену, гістонових білків. Суперродини генів утворюють гени головного комплексу гістосумісності (МНС), ферментів цитохромів.

Некодуючі послідовності ДНК можуть бути асоційовані зі структурними генами (інтрони, регуляторні ділянки) або являють собою самостійні послідовності.

Таблиця 1.3. Структурно-функціональні елементи ДНК

Кодуюча послідовність ДНК	Некодуюча послідовність ДНК
1. Білок-кодуючі гени: — унікальні послідовності; — родини генів; — суперродини генів 2. Гени, що кодують РНК	1. Послідовності, асоційовані зі структурними генами: — інтрони; — регуляторні послідовності: промотори, термінатори, енхансери, сайленсери 2. Самостійні послідовності: — спейсери; — псевдогени і процесовані псевдогени; — розсіяні повтори, що виникли завдяки наявності рухомих елементів геному: транспозони, ретротранспозони, короткі розсіяні елементи, довгі розсіяні елементи; — тандемні повтори: мікросателітна ДНК, мінісателітна ДНК, сателітна ДНК

До самостійних послідовностей належать:

1. Спейсери — ділянки між генами, що виконують структурну роль.

2. Псевдогени — неактивні копії клітинних генів, які не здатні транскрибуватись або продукують функціонально неактивні білки. Вони утворюються в результаті мутації (псевдогени) або при зворотній транскрипції (тобто синтезі ДНК на матриці РНК) зрілої матричної РНК і вбудовуванні утвореної ДНК у геном (процесовані псевдогени). Процесовані псевдогени не мають промоторної ділянки і тому не транскрибуються.

3. Повтори, що виникли з рухомих (мобільних) елементів геному. До них належать транспозони, або «стрибаючі гени» (близько 3 % геному людини), які кодують інформацію для власного переміщення в іншу ділянку за допомогою ферменту транспозази за механізмом вирізування і вставки; аналоги ретровірусів, або ретротранспозони (8 % геному); короткі та довгі розсіяні елементи (SINEs і LINEs), що утворилися за рахунок зворотної транскрипції. SINEs (short interspersed elements) представлені фрагментами завдовжки 100–300 п. н., їх близько 1,5 млн копій (13 % геному людини). LINEs (long interspersed elements) — це фрагменти завдовжки 5–8 т. п. н., зустрічаються приблизно в 850 тис. копій на геном (21 % геному людини). SINEs і LINEs належать до розсіяних (або диспергованих) повторів.

Рухомі елементи можуть вбудовуватися в будь-якій ділянці ДНК. При цьому вони можуть інактивувати ген або змінити кодуючу послідовність, що є одним із механізмів розвитку спадкових хвороб. Рухомі елементи є також важливим еволюційним фактором, оскільки дають можливість швидкого утворення нових генів або нових регуляторних елементів. Наприклад, у геномі людини знайдено 47 генів, які є похідними від звичайних транспозонів.

4. Прості повтори послідовностей, розташовані один за одним — тандемно. Їх називають сателітною ДНК. Залежно від розміру послідовності, що повторюється, розрізняють сателітну (α -сателітна ДНК, β -сателітна), мінісателітну і мікросателітну

ДНК. Сателітна ДНК утворює блоки завдовжки кілька мільйонів пар нуклеотидів або більше і знаходиться переважно в центромерних ділянках хромосом. Мінісателітна ДНК утворює блоки завдовжки від 100 до 20 000 п. н. Розмір повторюваної послідовності становить від 14 до 500 п. н. Мікросателітна ДНК представлена послідовностями завдовжки до кількох сотень нуклеотидів, розмір повторюваної послідовності становить 1–13 п. н. (найчастіше 2–4 п. н.). Кількість повторів у міні- і мікросателітах відрізняється високою індивідуальністю, що дозволяє використовувати їх аналіз у судово-медичній практиці для ідентифікації особи й експертизи батьківства. Сателітна ДНК становить близько 3 % геному людини.

Наявність у геномі великої кількості ДНК, що не кодує амінокислотну послідовність або РНК, пояснює так званий С-парадокс — невідповідність між кількістю ДНК, що припадає на клітину, і складністю організму. Функція мовчазної ДНК поки що остаточно не встановлена. Вважають, що вона бере участь у регуляції експресії генів, підвищує точність гомологічного спарювання і рекомбінації при мейозі, сприяє реплікації ДНК або є носієм принципово іншого, нерозшифрованого поки що коду.

За кількістю копій у геномі всі послідовності ДНК людини можна розділити на 3 групи.

1. Унікальні послідовності, які представлені одиничними копіями на геном. Вони становлять 45 % усієї ДНК і можуть бути як структурними генами, так і мовчазними послідовностями.

2. Середньоповторювані послідовності з частотою повторів від 2 до 10^4 на геном. До них належать гени, які кодують деякі білки (імуноглобуліни, гістони і негістонові білки хромосом), а також гени тРНК, рРНК, ділянки ДНК, які виконують регуляторні функції (промотори, термінатори та ін.). Наявність кількох повторів генів пояснюється необхідністю великої кількості їх продукту (гістони, рРНК, тРНК та ін.) і служить захистом від можливих мутацій.

3. Повтори високої частоти — частота повторів до 10^6 . Прикладом може бути фракція сателітної ДНК.

1.3. ЦИТОЛОГІЧНІ ОСНОВИ СПАДКОВОСТІ

1.3.1. СТРУКТУРИ КЛІТИНИ — НОСІЇ ГЕНЕТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ

У людини ДНК локалізується в ядрі клітини в хромосомах, а також у мітохондріях. Невелику кількість ДНК у вигляді кільцеподібних молекул виявлено в ядерному соку клітин у ссавців. Кільцеві молекули являють собою ампліфіковані (тобто багаторазово редульковані) гени стійкості до отруту і антиметаболітів, а також онкогени. Їхнє утворення пов'язане з набуттям клітиною стійкості до дії ксенобіотиків (наприклад, лікарських препаратів) і здатністю клітин до злоякісного росту (ампліфікація онкогенів).

1.3.2. БУДОВА І ФУНКЦІЇ ЯДРА І ХРОМОСОМ

1.3.2.1. Будова ядра

Ядро містить такі структурні компоненти: 1) ядерну оболонку; 2) ядерний сік (каріоплазма, нуклеоплазма); 3) ядерний білковий матрикс; 4) хромосоми; 5) ядерця.

Ядерна оболонка складається з двох мембран, між ними — перинуклеарний простір. Зовнішня мембрана переходить в ендоплазматичний ретикулум. До внутрішньої мембрани зсередини прилягає мережа фібрилярних білків (ядерна ламіна). В оболонці ядра є пори, через які відбувається обмін речовин між ядром і цитоплазмою.

Ядерний сік — це внутрішній вміст ядра, його внутрішнє середовище. Містить ферменти, нуклеотиди, РНК, іони у вигляді справжнього або колоїдного розчину. Ядерний сік пронизаний сіткою фібрилярних білків — ядерним білковим матриксом. До ядерного білкового матриксу і ядерних ламін прикріплюються хромосоми, а також різноманітні білкові комплекси з ферментативною і регуляторною активністю.

Хромосоми — постійні структури ядра, в яких знаходяться гени і зберігається спадкова інформація.

Ядерця утворюються на певних ділянках хромосом (ядерцевих організаторах). Ядерцевий організатор містить гени, що кодують рибосомну РНК. У них синтезується рРНК і відбувається формування субодиниць рибосом.

1.3.2.2. Функції ядра

Функціями ядра є: зберігання генетичної інформації, регуляція обміну речовин у клітині (завдяки участі в синтезі білків — ферментів), репарація ДНК, синтез усіх видів РНК, утворення рибосом.

1.3.2.3. Хімічний склад хромосом

До складу хромосом входять ДНК, основні (гістонові) та кислі (негістонові) білки. Комплекс усіх речовин, які входять до складу хромосом, називається хроматином.

У клітинах, що не діляться, і в пресинтетичному періоді інтерфази клітин, що діляться, кожна хромосома містить одну молекулу ДНК. У синтетичному періоді інтерфази ДНК подвоюється. Починаючи з синтетичного періоду і до метафази мітозу включно, в хромосомах дві молекули ДНК. Загальна довжина всіх 46 молекул ДНК, що знаходяться в ядрі соматичної клітини людини (у складі 46 хромосом), становить близько 190 см. Отже, середня довжина однієї ДНК у хромосомі близько 4 см.

У складі хроматину виявляються також молекули РНК, які або є незавершеними продуктами транскрипції, або виконують регуляторні, структурні чи інші функції.

1.3.2.4. Будова хромосом

Хромосоми можуть знаходитися в клітинах у двох структурних і функціональних станах — спіралізованому і деспіралізованому. В період інтерфази вони перебувають у деспіралізованому стані, а в період мітозу — в спіралізованому. Будову хромосом прийнято вивчати у метафазі мітозу, коли вони максимально спіралізовані.

Метафазна хромосома (рис. 1.9) складається з двох хроматид, з'єднаних у ділянці первинної перетяжки (центромери). У ділянці центромери знаходиться кінетохор — місце прикріплення ниток

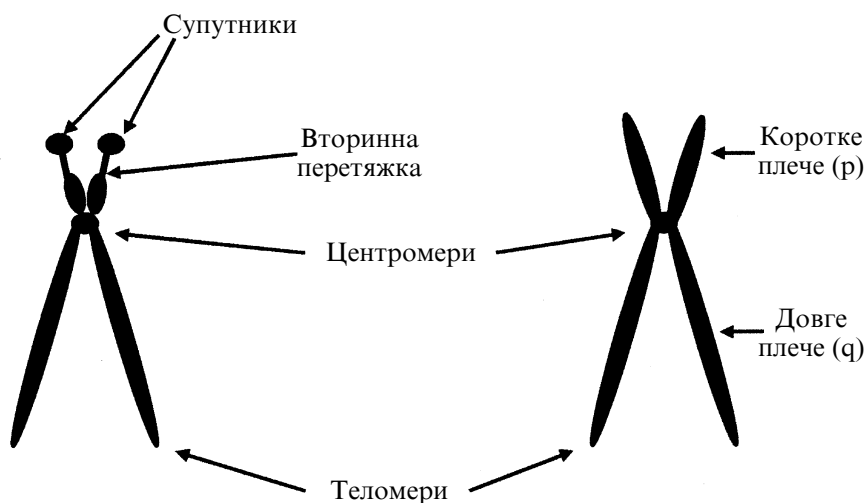
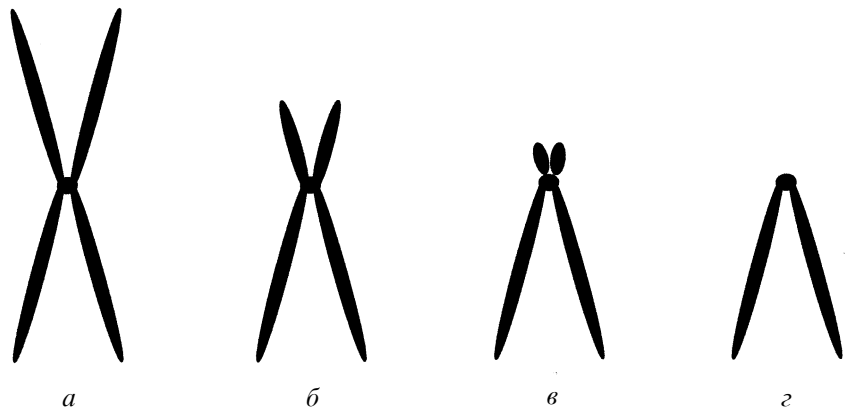


Рис. 1.9. Схема будови метафазної хромосоми

Рис. 1.10. Типи метафазних хромосом:

a — метацентрична; *б* — субметацентрична; *в* — акроцентрична; *г* — телоцентрична



веретена поділу. Центромера ділить хроматиду на два плеча. Коротке плече прийнято позначати літерою *p*, довге — літерою *q*. Деякі хромосоми мають вторинні перетяжки і супутники. У ділянці вторинних перетяжок знаходяться організатори ядерець.

За положенням центромер хромосоми людини діляться на 3 види (рис. 1.10, 1.11):

а) метацентричні — з рівними плечима (перетяжка посередині);

б) субметацентричні — одне плече довше за друге;

в) акроцентричні — одне плече дуже коротке.

При патології у людини можуть зустрічатися телоцентричні (з одним плечем) хромосоми.

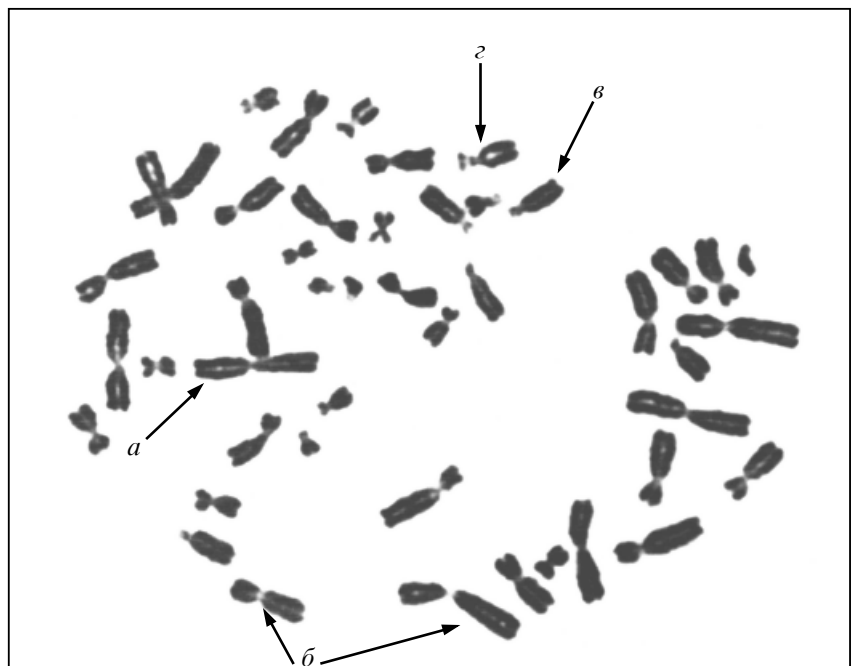
При використанні спеціального диференціального забарвлення хромосоми набувають поперечно-посмугованого вигляду. Кожна хромосома має специфічне розташування темних і світлих смуг («індивідуальний портрет»), що дозволяє ідентифікувати її при світловій мікроскопії. Ця картина визначається різним нуклеотидним складом ділянок хромосом, а також співвідношенням еухроматину і гетерохроматину. Еухроматин — деконденсований хроматин, містить велику кількість генів,

які активно транскрибуються. Гетерохроматин — конденсований хроматин, містить неактивні гени і некодуючі високоповторювані послідовності ДНК.

Як приклад на рис. 1.12 наведено цитогенетичну карту 2-ї хромосоми. Відповідно до чинної міжнародної цитогенетичної номенклатури (ISCN, 1995), коротке плече хромосоми позначають літерою *p*, довге — *q* і центромеру — *cen*. Кожне плече поділяється на райони (ділянки), що нумеруються арабськими цифрами від центромери до теломери. Межами між ними служать певні морфологічні маркери хромосом. Кожний район у свою чергу поділяється на сегменти. Сегменти — ділянки хромосом, які чітко відрізняються від сусідніх за інтенсивністю забарвлення (при використанні диференціального забарвлення хромосом). Рахунок їх також починається із сегмента, розташованого ближче до центромери. Так, символ 2p13 позначає ділянку, розташовану в 3-му сегменті району одного короткого плеча хромосоми 2 (читається 2p один, три). В середині деяких сегментів можуть бути виділені субсегменти. Для їхнього позначення вводять наступний ряд цифр. Наприклад, символ 2p13.1 позначає ділянку, розташовану у

Рис. 1.11. Різні типи хромосом в метафазній пластинці людини:

a — метацентрична; *б* — субметацентрична; *в* — акроцентрична; *г* — акроцентрична, на короткому плечі якої добре видно супутник



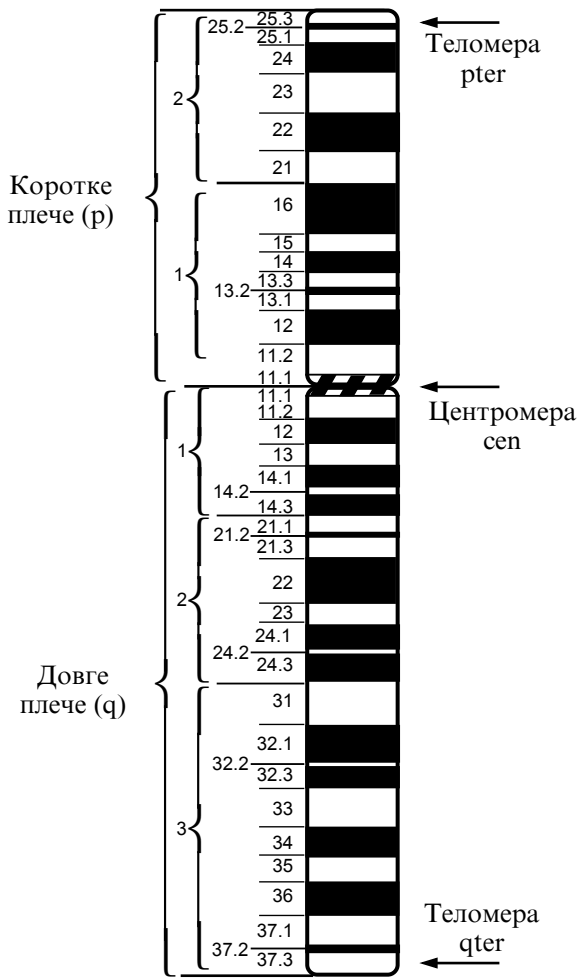


Рис. 1.12. Цитогенетична карта хромосоми 2

1-му субсегменті 3-го сегмента району один короткого плеча хромосоми 2 (читається 2p один, три, один).

Центромерні та найбільш термінальні теломерні ділянки кожного плеча хромосоми позначаються, відповідно, символами *cen* і *ter*. Наприклад, позначення 17pter указує на найбільш дистальну (термінальну) ділянку короткого плеча 17-ї хромосоми.

1.3.2.5. Теломери і теломераза

Теломери. Кінцеві ділянки хромосом називаються теломерами. Вони складаються із спеціальних послідовностей шести пар нуклеотидів (ЦТААЦЦ/ГАТТГГ), повторених кілька тисяч разів. Довжина теломерного кінця хромосоми в клітинах ембріона людини становить 10–15 т. п. н.

Схема будови теломерних кінців:

(5')ЦТААЦЦ-...-ЦТААЦЦ-.....-ГГТТАГ-...-ГГТТАГ(3')

(3')ГАТТГГ-...-ГАТТГГ-.....-ЦЦААТЦ-...-ЦЦААТЦ(5')

Теломерні повтори не несуть генетичної інформації. Вони пов'язані з особливими теломерними білками і прикріплені до ядерного матриксу.

Фермент ДНК-полімераза не здатний забезпечити редуплікацію кінцевих ділянок хромосоми.

Редуплікація кінцевих ділянок теломери можлива за наявності спеціального ферменту теломерази. Цей фермент містить ділянку РНК, комплементарну одному повтору теломерної ДНК. З цієї ділянки теломеразної РНК за принципом комплементарності синтезуються кінцеві повтори теломери.

Теломераза зберігає високу активність в ембріональних стовбурових клітинах. У соматичних клітинах теломераза відсутня або її активність істотно знижується. За відсутності теломерази теломерний кінець редуплікується неповністю. При кожному поділі відбувається укорочення теломери на 50–65 п. н. Втрата деякої частини повторів теломери не позначається на функціонуванні геному, оскільки теломери не несуть генетичної інформації. У цьому і полягає основна роль теломер: своїм існуванням вони оберігають від ушкодження більш значущі ділянки ДНК. Проте існує певна довжина, до якої може зменшуватися теломера. При наближенні довжини теломер до критичного рівня клітини починають старіти, а при досягненні цього рівня — гинуть. Укорочення теломер — це один із можливих механізмів, що запускає запрограмовану загибель клітини. Теломери визначають кількість клітинних поділів, яку можуть пройти клітини після втрати теломеразної активності.

Інші функції теломер такі:

а) забезпечують структурну цілісність хромосом, перешкоджають з'єднанню хромосом між собою;

б) фіксують хромосоми до ядерного матриксу, що важливо для правильної орієнтації хромосом в ядрі;

в) забезпечують правильність кон'югації хромосом при мейозі;

г) захищають кінцеві ділянки ДНК від руйнування ферментами — екзонуклеазами (здатні відщеплювати нуклеотиди з кінців ДНК);

д) впливають на експресію генів (встановлено, що експресія генів, розташованих поряд із теломерами, знижена; при значному укороченні теломер можуть активуватися прителомерні гени).

Медичне значення теломер і теломерази. Проблема розглядається, принаймні, в двох аспектах.

По-перше, укорочення теломер є однією з причин синдромів передчасного старіння (прогерія). Прикладом може служити синдром Хатчінсона — Гілфорда, або прогерія дітей. У хворих у ранньому віці з'являються симптоми старіння (старечі зміни шкіри, опорно-рухової, серцево-судинної та інших систем), сповільнюється ріст. Серед описаних випадків тривалість життя хворих становила від 7 до 27 років. Середній вік настання смерті — 12 років. У хворих відмічено природжене скорочення теломер.

По-друге, з теломерами пов'язують злоякісний ріст. Клітини злоякісних пухлин здатні за певних умов ділитися нескінченно, тобто стають безсмертними. Безсмертність клітин можлива тільки в тому випадку, якщо в них активізується теломераза або з'являються альтернативні шляхи редуплікації теломер. Теломеразу вважають біохімічним маркером.

ром злоякісних пухлин людини. Активність теломери корелює зі ступенем злоякісності пухлини.

1.3.3. КАРІОТИП ЛЮДИНИ

Каріотип — диплоїдний набір хромосом даного виду організму, що характеризується постійною кількістю, величиною і формою хромосом. У каріотипі людини 46 хромосом, або 23 пари: 22 пари однакові у чоловіків і жінок, вони називаються автосомами, одна пара — статеві хромосоми (у жінок дві однакові XX, а у чоловіків різні — XY). Парні хромосоми називають гомологічними. Вони мають однакову довжину і форму, кон'югують при мейозі та містять алельні гени.

Перша міжнародна класифікація хромосом людини була прийнята в 1960 р. на генетичній конференції в Денвері (США). Вона дістала назву «Стандартна номенклатура хромосом людини». Більшість її положень збереглися дотепер. Основні принципи класифікації були розроблені англійським цитогенетиком Патау. У класифікації він враховував довжину і форму хромосом залежно від положення первинної перетяжки, а також наявність вторинних перетяжок і супутників. Пізніше класифікація була доповнена на Паризьких конференціях у зв'язку з відкриттям диференціально-

го забарвлення хромосом (1971) і розробкою методів вивчення прометафазних хромосом (1981).

Сучасна класифікація хромосом людини ґрунтується на чинній міжнародній цитогенетичній номенклатурі (ISCN — International System for Human Cytogenetic Nomenclature, 1995). Вона включає результати вивчення хромосом людини за допомогою молекулярно-цитогенетичних методів.

Відповідно до ISCN всі пари автосом нумерують арабськими цифрами від 1 до 22 у порядку зменшення їх довжини і поділяють на 7 груп відповідно до довжини і форми хромосом (рис. 1.13). Групи позначають літерами англійського алфавіту від А до G. Групи чітко відрізняються одна від одної. Статеві хромосоми позначають латинськими літерами X і Y і розміщують у кінці.

Група А (пари 1–3) — найдовші хромосоми, 1-ша і 3-тя пари — метацентричні, 2-га — субметацентрична. Абсолютна довжина — від 11 до 8,3 мкм.

Група В (пари 4–5) — довгі субметацентричні хромосоми. Вони не розрізняються між собою без диференціального забарвлення. Абсолютна довжина — 7,7 мкм.

Група С (пари 6–12) — хромосоми середнього розміру, субметацентричні. Абсолютна довжина — від 7,2 до 5,8 мкм. При стандартному (рутинному) забарвленні X-хромосому не мож-

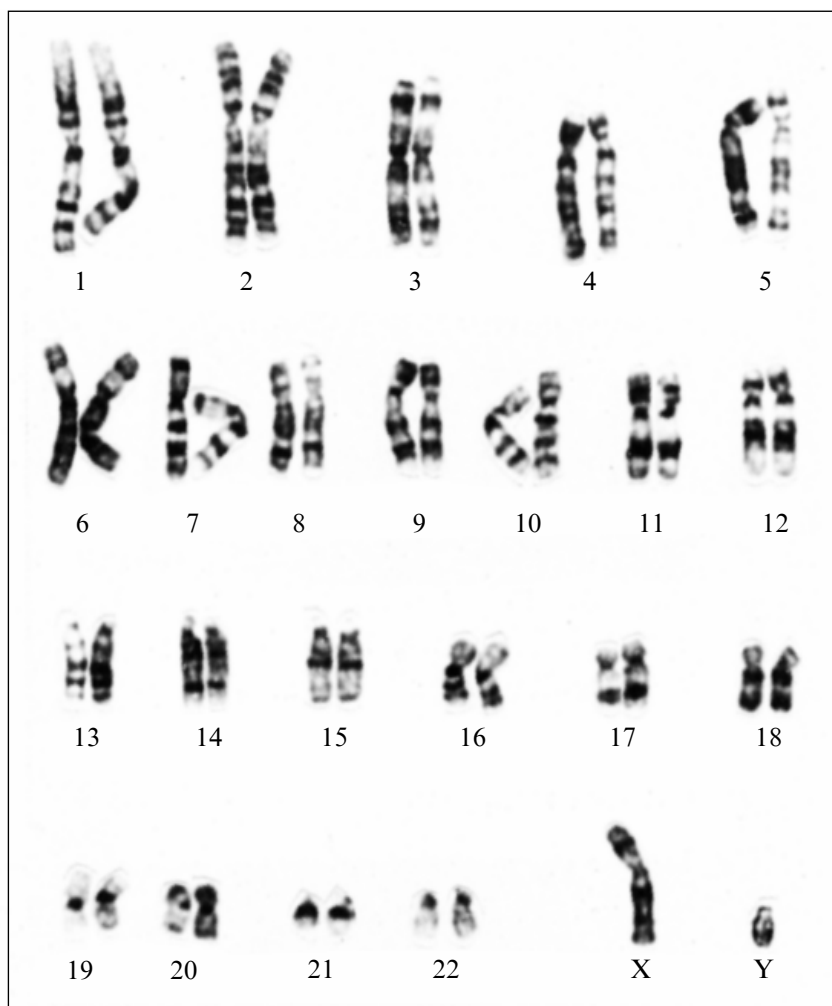


Рис. 1.13. Нормальний каріотип чоловіка. Диференціальне G-забарвлення з використанням трипсину

на відрізнити від інших хромосом цієї групи. Вона за розмірами схожа з хромосомами 6-ї і 7-ї пари.

Група D (пари 13–15) — середні акроцентричні хромосоми, за формою сильно відрізняються від усіх інших хромосом людини. Всі три пари на короткому плечі містять вторинну перетяжку і супутники. Довжина проксимальних ділянок коротких плечей варіює, супутники можуть бути відсутніми, а інколи — дуже великими, можуть яскраво флуоресцювати, а інколи флуоресценція відсутня. Абсолютна довжина — 4,2 мкм.

Група E (пари 16–18). Відносно короткі субметацентричні хромосоми. Абсолютна довжина — 3,6–3,2 мкм.

Група F (пари 19–20) — маленькі метацентричні хромосоми. У препаратах при рутинному забарвленні вони виглядають однаково, а при диференціальному забарвленні різко розрізняються. Абсолютна довжина — 2,9 мкм.

Група G (пари 21–22) — найменші акроцентричні хромосоми. На короткому плечі мають супутник. Мінливість їх коротких плечей так само значна, як і в хромосомах групи D. Абсолютна довжина — 2,3 мкм.

Y-хромосома — маленька акроцентрична хромосома, завдовжки 2,8 мкм. Зазвичай (але не завжди) більша, ніж хромосоми групи G. Хроматиди її довгого плеча, як правило, лежать паралельно одна одній. Цим вона відрізняється від хромосом групи G, у яких хроматиди довгих плечей утворюють широкий кут. Іноді має вторинну перетяжку в довгому плечі.

X-хромосома — субметацентрична, завдовжки 6,8 мкм. За будовою схожа на хромосоми групи C, відрізняється при диференціальному забарвленні.

1.3.4. ГЕНЕТИЧНІ КАРТИ ХРОМОСОМ ЛЮДИНИ

Генетичні карти — це схеми, що описують порядок розташування генів та інших генетичних елементів на хромосомі із зазначенням відстані між ними. Генетична відстань вимірюється за частотою рекомбінацій між гомологічними хромосомами і виражається в сантиморганах (сМ). Одна сантиморганіда відповідає частоті кросинговеру, що дорівнює 1 %. На рис. 1.14 наведено як приклад генетичну карту хромосоми 3 із зазначенням генів, патологічні мутації в яких ведуть до спадкових хвороб. Такі карти називають патологічною анатомією геному (див. додаток 2). Нині картовано понад 9000 генів людини (табл. 1.4).

Більш вичерпні відомості можна одержати з електронної версії каталогу Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Електронний сайт OMIM:

<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>

Картування генів спадкових хвороб є відправною точкою на шляху до ідентифікації гена. Знання генетичних карт необхідне також для діагностики хвороб методом зчеплення, оцінки патологічних ефектів хромосомних аберацій, розв'язання питань еволюційної та популяційної генетики.

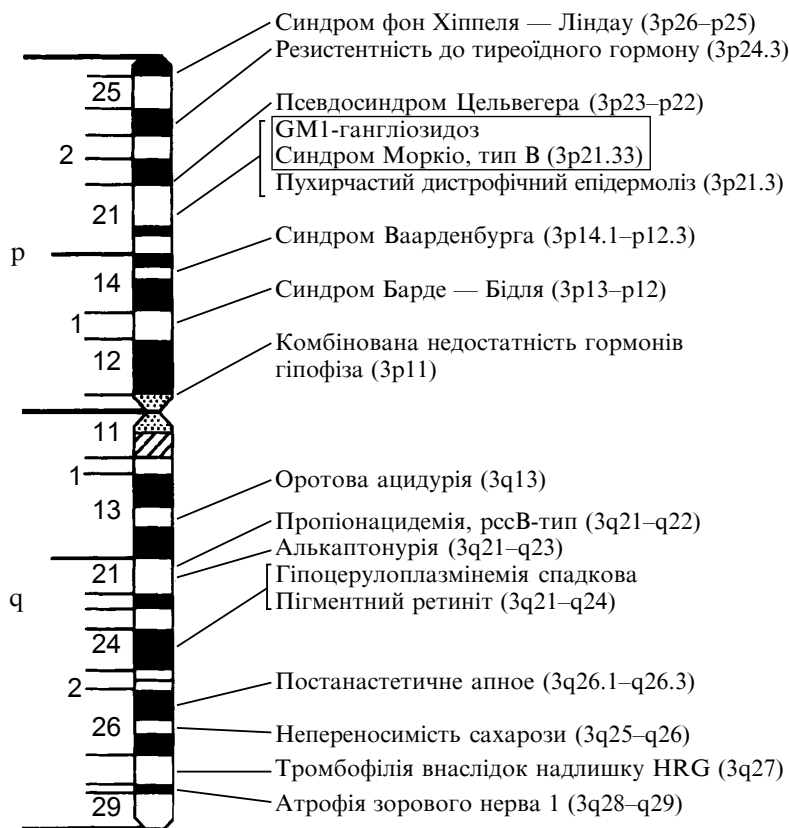


Рис. 1.14. Патологічна анатомія хромосоми 3

Таблиця 1.4. Патологічна анатомія геному людини (кількість картованих генів, відповідальних за розвиток захворювань людини і включених у генетичну карту ОМІМ станом на 1 вересня 2005 р.)

Хромосома (група зчеплення)	Кількість картованих генів	Хромосома (група зчеплення)	Кількість картованих генів
1	884	13	173
2	578	14	279
3	500	15	268
4	352	16	355
5	443	17	536
6	575	18	136
7	424	19	608
8	328	20	218
9	331	21	124
10	316	22	233
11	589	X	548
12	485	Y	46
Загальна кількість картованих генів 9329			

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Що таке генетика? Предмет і завдання медичної генетики.
2. Основні визначення генетики: спадковість, мінливість, ген, генотип, геном, фенотип, домінуюча і рецесивна ознаки, алельні гени, гомозиготи, гетерозиготи, пробанд, сибси.
3. Будова і функції ДНК. Локалізація ДНК у клітині.
4. Відмінності РНК від ДНК. Функції різних видів РНК.
5. Особливості будови генів еукаріотів. Структурні та регуляторні гени.
6. Характеристика геному людини. Кодуючі та некодуючі послідовності ДНК.
7. Генетичний код і його властивості.
8. Експресія гена. Чому один ген людини може кодувати декілька поліпептидів? Регуляція експресії генів у еукаріотів.
9. Особливості будови мітохондріальної ДНК.
10. У яких структурах клітини зберігається спадкова інформація? Будова і функції ядра.
11. Хімічний склад хромосом. Будова хромосом в інтерфазі й метафазі мітозу.
12. Що таке теломери і теломераза? Біологічне значення теломер і теломери.
13. Що таке каріотип? Сучасна класифікація хромосом людини.
14. Що таке патологічна анатомія геному?

Контрольно-навчальні питання

Оберіть одну відповідь.

1. Генетика — це наука про:
 - A. Спадковість і мінливість
 - B. Спадкові захворювання
 - C. Спадкові ознаки людей та інших організмів
 - D. Спадкову та неспадкову мінливість
 - E. Повний індивідуальний розвиток організму від запліднення до смерті
2. Ген — це:
 - A. Ділянка ДНК, яка кодує амінокислоту
 - B. Ділянка ДНК, яка кодує первинну структуру білка
 - C. Молекула іРНК, яка кодує первинну структуру білка
 - D. Триплет молекули тРНК, комплементарний кодону іРНК
 - E. Все вірно
3. Ген — це:
 - A. Ділянка ДНК, в якій закодована інформація про будову одного білка
 - B. Ділянка ДНК, в якій закодована інформація про будову тРНК
 - C. Ділянка ДНК, в якій закодована інформація про будову рРНК
 - D. Ділянка ДНК — енхансер
 - E. Все вірно
4. Всі амінокислоти людини, крім метіоніну і триптофану, кодуються двома або більшою кількістю триплетів. Така властивість генетичного коду називається:
 - A. Універсальністю
 - B. Специфічністю
 - C. Колінеарністю
 - D. Виродженістю
 - E. Триплетністю
5. Гени еукаріотів складаються з кодуючих і некодуючих ділянок. Кодуючі ділянки називаються:
 - A. Промотори
 - B. Інтрони
 - C. Екзони
 - D. Термінатори
 - E. Енхансери
6. До реанімаційного відділення потрапив хворий з підозрою на отруєння блідою поганкою. Це один із найотруйніших для людини грибів, який містить токсин α -амантин. Дія токсину на клітині полягає в міцному зв'язуванні ферменту РНК-полімерази. Який внутрішньоклітинний процес при цьому порушується?
 - A. Редуплікація ДНК
 - B. Репарація ДНК
 - C. Транскрипція
 - D. Трансляція
 - E. Посттрансляційна модифікація
7. В експерименті з вивчення дії дифтерійного токсину на клітину миші виявилось, що цей токсин блокує фактор елонгації EF-2 (транслоказа),

який забезпечує переміщення рибосом вздовж матричної РНК. Який внутрішньоклітинний процес блокується дифтерійним токсином?

- A. Редуплікація ДНК
- B. Репарація ДНК
- C. Транскрипція
- D. Трансляція
- E. Посттрансляційна модифікація

8. У дитини діагностовано синдром Хатчінсона — Гілфорда (прогерія дітей). Однією з причин цього синдрому є:

- A. Порушення вирізування інтронів
- B. Порушення процесів транскрипції
- C. Зміни кількості хромосом
- D. Вкорочення теломер
- E. Підвищена активність теломерази

9. Активація теломерази в соматичній клітині, де в нормі вона повинна бути неактивна, є генетичним маркером:

- A. Синдрому прогерії
- B. Злоякісної пухлини
- C. Хромосомної хвороби
- D. Міопатії
- E. Мітохондріальної хвороби

10. У цитогенетичній лабораторії досліджують каріотип дитини з мікроцефалією, вадою серця і відставанням у психомоторному розвитку. В усіх клітинах виявлена зайва акроцентрична хромосома завдовжки 2,3 мкм з супутником на короткому плечі. Трисомія за якою парою хромосом спостерігається у хворої дитини?

- A. Трисомія 8
- B. Трисомія 13
- C. Трисомія 18
- D. Трисомія 21
- E. Трисомія X

11. При огляді хворого з пігментною ксеродермою лікар виявив початкову стадію раку шкіри, розвиток якого у хворого пов'язаний з накопиченням ушкоджень ДНК (генних мутацій) під дією ультрафіолетового опромінення. Порушення якого внутрішньоклітинного процесу лежить в основі розвитку пухлини у хворого?

- A. Редуплікації ДНК
- B. Репарації ДНК
- C. Транскрипції
- D. Трансляції
- E. Посттрансляційної модифікації

2.1. КЛАСИФІКАЦІЯ МУТАЦІЙ

Спадкові хвороби розвиваються внаслідок мутацій. Мутації — раптові, стрибкоподібні зміни генотипу.

Мутації можуть торкатися всіх морфологічних, фізіологічних, біохімічних і поведінкових ознак. Частіше мутації є шкідливими. Вони знижують життєздатність організму (напівлетальні мутації) або спричинюють його загибель (летальні мутації). Рідше мутації є нейтральними або такими, що підвищують життєздатність особин. Напівлетальні та летальні мутації відіграють важливу роль у розвитку спадкової патології людини. Вплив мутацій на життєдіяльність організмів може залежати від умов навколишнього середовища. Мутації можуть бути нейтральними за одних умов і викликати патологічні реакції за інших.

Відомо кілька класифікацій мутацій (табл. 2.1).

2.1.1. СПОНТАННІ ТА ІНДУКОВАНІ МУТАЦІЇ

Спонтанні мутації виникають у звичайних (природних) умовах без цілеспрямованого впливу

на організм якого-небудь мутагена. До цієї групи належать мутації, причиною яких є ендогенні фактори (хімічна модифікація пуринових і піримідинових основ у клітинах, що спричинює спарювання їх з некомплементарними азотистими основами, наявність вільних радикалів, помилки редуплікації та репарації ДНК та ін.) і природні мутагени навколишнього середовища (космічна іонізуюча радіація, ультрафіолетове випромінювання сонячного спектра).

Тільки від 1/10 до 1/4 спонтанних мутацій можна пояснити природним радіоактивним фоном, впливом вільних радикалів і перекисів й тепловим рухом атомів у молекулах нуклеїнових кислот. Більша частина спонтанних мутацій виникає внаслідок помилок у роботі ферментів, що забезпечують редуплікацію, репарацію ДНК, рекомбінацію генів при кросинговері та інші процеси.

Індуковані мутації виникають під впливом відомого мутагенного фактора (тобто який є причиною мутації). Як і при спонтанних мутаціях, мутагенні фактори порушують редуплікацію, репарацію ДНК, рекомбінацію генів і розходження хромосом, можуть спричинити одно- або двониткові розриви ДНК. Вони можуть мати хімічну, фізичну або біологічну природу.

Таблиця 2.1. Класифікація мутацій

Класифікація мутацій	Типи мутацій
Залежно від причин, що спричинили мутацію	— спонтанні, що виникають без видимих причин; — індуковані мутації, що спричинені дією відомого мутагенного фактора
Залежно від можливості успадкування	— соматичні, що відбуваються в соматичних клітинах; — генеративні, що відбуваються в статевих клітинах
За характером зміни генотипу	— генні мутації — зміни генів; — хромосомні мутації або хромосомні аберації — зміна структури хромосом; — геномні мутації — зміна кількості хромосом
За фенотипічним проявом	— домінантні або рецесивні; — летальні, напівлетальні, нейтральні, корисні

2.1.2. СОМАТИЧНІ Й ГЕНЕРАТИВНІ МУТАЦІЇ

Соматичні мутації виникають у соматичних клітинах на будь-якому етапі онтогенезу, не успадковуються при статевому розмноженні. Мутації, які виникають на ранніх етапах ембріонального розвитку, можуть призвести до мозаїчних форм хромосомних і моногенних хвороб. Наприклад, спорадичні випадки м'язової дистрофії Дюшенна можуть бути зумовлені соматичними мутаціями. Вони описані також при нейрофіброматозі.

У постембріональному періоді такі мутації впливають на формування пухлин. Кожна злоякісна пухлина є наслідком 4–7 або більше послідовних соматичних мутацій. Вони також можуть спричинити зміни антигенних структур клітини, внаслідок чого імунна система організму розпочинає з ними боротьбу (автоімунна агресія). Накопичення соматичних мутацій є однією з причин старіння.

Генеративні мутації виникають у статевих клітинах. Фенотипічно вони не виявляються у самого індивіда, але успадковуються нащадками.

2.2. ГЕННІ МУТАЦІЇ

2.2.1. КЛАСИФІКАЦІЯ ГЕННИХ МУТАЦІЙ

Генні мутації (трансгенації) — це зміна будови гена. Ген, у вузькому розумінні слова, — це ділянка ДНК, в якій закодована інформація про будову одного білка. Мутації, що стосуються однієї пари нуклеотидів, називаються точковими (крапковими).

Виділяють стабільні й динамічні (нестабільні) мутації (схема 2.1). Стабільні мутації, одного разу виникнувши, передаються без зміни подальшим поколінням (якщо вони не дають летального ефекту), динамічні — можуть змінюватися в наступних поколіннях. Стабільні мутації класифікуються відповідно до характеру зміни ДНК: заміни нуклеотидів, делеції, інсерції, дуплікації, інверсії. До динамічних мутацій належать експансії тринуклеотидних повторів.

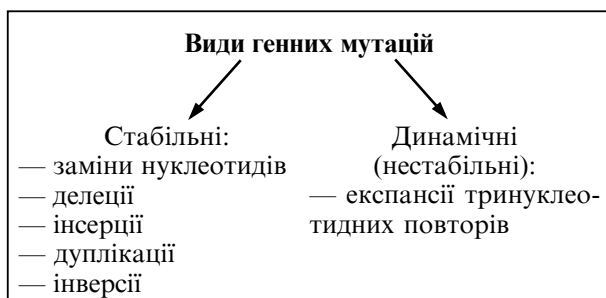


Схема 2.1. Види генних мутацій

2.2.2. ВИДИ СТАБІЛЬНИХ МУТАЦІЙ

1. **Заміна нуклеотиду** на комплементарний або некомплемтарний. Це найпоширеніший тип мутації. Наприклад, при серпоподібно-клітинній анемії в гені, який кодує бета-ланцюг глобіну, замість триплету ЦТЦ у шостій позиції наявний триплет ЦАЦ. Це спричинює заміну шостої амінокислоти (замість глютамінової кислоти включається валін).

у нормі		після мутації	
ДНК:	ЦТЦ	ДНК:	ЦАЦ
іРНК:	ГАГ	іРНК:	ГУГ
аміно-кислота	глютамінова кислота		валін

Мутації, що призводять до заміни амінокислоти, називаються міссенс-мутаціями (*missens* — тобто із зміною сенсу ушкодженого триплету). Тяжкість фенотипічного прояву залежатиме від місця, в якому відбулася заміна. Заміни в активній частині білка призводять до серйозних порушень його функції.

Іноді заміна призводить до появи стоп-кодону всередині гена. У нормі стоп-кодон знаходиться в кінці гена і на ньому закінчується трансляція. Поява стоп-кодону всередині гена призводить до передчасного припинення трансляції та синтезу вкороченого фрагмента білка. Такі мутації називаються нонсенс-мутаціями (*nonsense* — безглузді) — поява незначущого триплету (термінуючого кодону) усередині гена.

ДНК до мутації (кодує ланцюг):

АТГ-ГГА-ГЦТ-ЦТА-ТТА-АЦЦ

Нормальний поліпептид:

МЕТ-ГЛІ-АЛА-ЛЕЙ-ЛЕЙ-ТРЕ

ДНК після мутації:

АТГ-ГГА-ГЦТ-ЦТА-ТГА-АЦЦ

Поліпептид після мутації:

МЕТ-ГЛІ-АЛА-ЛЕЙ-«СТОП-кодон»

Заміна нуклеотиду може не змінити сенсу триплету. Триплет змінюється, але через виродженість (надмірність) генетичного коду амінокислота не змінюється, і тому не змінюється структура білка. Такі мутації називаються сайленс-мутаціями (мовчазними). В результаті нормальні гени у різних людей можуть відрізнятися за певними нуклеотидами у кодуєчій частині. Таке явище називається нормальним поліморфізмом ДНК.

2. **Делеція** — втрата одного або кількох нуклеотидів. Втрата трьох нуклеотидів (цілого триплету) або кількох триплетів у кодуєчому ланцюзі гена призводить до втрати однієї або кількох амінокислот у білку. Якщо втрачена 1, 2 або більша кількість нуклеотидів, не кратна трьом, то нижче місця мутації змінюються всі триплети. Відбувається так звана мутація зі зсувом рамки зчитування.

3. **Інсерція** одного або кількох нуклеотидів (вставка). Якщо кількість нуклеотидів, що вставилися, кратна трьом, то це призводить до вставки

однієї або кількох амінокислот. Якщо вона не кратна трьом, то змінюється рамка зчитування.



Мутації зі зсувом рамки зчитування ведуть до синтезу зміненого білка, який швидко деградує під впливом внутрішньоклітинних протеаз.

4. **Дуплікація** — подвоєння нуклеотидів, яке також приводить до зміни рамки зчитування.

5. **Інверсія** — поворот ділянки гена на 180°, може спричинити заміну однієї або кількох амінокислот.

Якщо нонсенс-мутація або мутація зі зсувом рамки зчитування відбувається в 5'-ділянці гена (тобто ближче до його початку), то поліпептид взагалі не синтезується або повністю змінюється його будова, що призводить до повної втрати його активності.

Мутації можуть відбуватися в некодуючій частині гена і фенотипічно не проявлятися. Проте мутації в інтронах можуть порушувати сплайсинг (сплайсингові мутації). Такі мутації призводять до неправильного вирізування інтронів. У результаті відбуваються значні порушення будови білка, які спричинюють розвиток тяжких клінічних проявів. Сплайсингові мутації часто зустрічаються в генах, які кодують колаген.

У рідкісних випадках мутації торкаються різних регуляторних послідовностей (наприклад, промотору). Це не порушує структуру білка, але змінює швидкість та інтенсивність його синтезу. Такі регуляторні мутації призводять до кількісних змін вмісту білка в клітині.

В окремих випадках розвиток спадкового захворювання може бути пов'язаний не безпосередньо з мутаціями в гені, а з вторинними порушеннями його функції внаслідок так званого ефекту положення. Прикладом може бути лице-лопатково-плечова м'язова дистрофія — це автосомно-домінантне захворювання, обумовлене делецією ділянки ДНК у субтеломерній частині хромосоми 4q35. Ця ділянка хромосоми не містить структурних генів. Проте мутація призводить до переміщення сусіднього гена FRG1, розташованого

поряд з цією ділянкою, в ділянку впливу теломери. Внаслідок мутації порушується будова хроматину і ген інактивується (ефект положення), що призводить до розвитку захворювання.

2.2.3. ДИНАМІЧНІ МУТАЦІЇ (ЕКСПАНСІЇ ТРИНУКЛЕОТИДНИХ ПОВТОРІВ)

До динамічних мутацій належать експансії тринуклеотидних повторів. Суть мутації полягає в зростанні кількості певних триплетів (збільшення кількості тринуклеотидних повторів), розташованих у регуляторній або кодуєчій частині гена. Вперше такий тип мутації було описано в 1991 р. при вивченні будови гена, що відповідає за розвиток синдрому ламкої Х-хромосоми. Ген локалізований у довгому плечі Х-хромосоми (Xq27.3). У 5'-нетрансльованій ділянці цього гена в нормі знаходиться від 6 до 42 триплетів ЦГГ, які розташовуються один за одним, тобто тандемно (рис. 2.1). Під час мейозу в гені може відбуватися збільшення кількості копій триплету ЦГГ (так звана «експансія тринуклеотидних повторів»). Механізм збільшення кількості тринуклеотидних повторів ще недостатньо зрозумілий. Хвороба розвивається лише тоді, коли кількість повторів у цій ділянці перевершує певний критичний рівень. Хромосоми, в яких є 50–200 повторів, вважаються «премутацією». Премутації не спричинюють зміни фенотипу, але роблять цю ділянку гена нестабільною. У людини, що має премутацію, під час мейозу кількість триплетів зростає до 1000 і більше, що призводить до порушення транскрипції гена і розвитку захворювань в нащадків. Подовжена мутантна ділянка є вельми нестабільною, через що відбувається подальша зміна (частіше зростання) кількості повторів при передачі гена в наступне покоління. У зв'язку з цим мутації за типом експансії тринуклеотидних повторів дістали назву динамічних. Тяжкість захворювання залежить від кількості повторів.

Нині відомо більше десяти спадкових захворювань нервової системи, зумовлених динамічними мутаціями. Крім синдрому фрагільної Х-хромосоми, до них належать хорея Гентінгтона, міотонічна дистрофія, атаксія Фрідрайха та інші нейродегенеративні захворювання. Збільшення кількості триплетів може відбуватися в регуляторній послідовності (що спричинює порушення експресії гена) або в кодуєчій послідовності (що спричинює



Рис. 2.1. Механізм формування динамічної мутації при синдромі ламкої Х-хромосоми

збільшення кількості амінокислот). Відмічено також зростання кількості тринуклеотидних повторів ЦАГ в екзоні гена, який кодує рецептор до андрогенів у чоловіків з безплідністю (ген локалізований у довгому плечі X-хромосоми — Xq11.2-12).

Хвороби експансії тринуклеотидних повторів мають низку спільних ознак:

1. Для них характерний феномен антиципації, сенс якого полягає в наростанні тяжкості симптомів захворювання і/або в більш ранній маніфестації в подальших поколіннях. Це обумовлено збільшенням кількості повторів при передачі генів.

2. При одних захворюваннях кількість триплетів збільшується при овогенезі (синдром ламкої X-хромосоми, міотонічна дистрофія), при інших — при сперматогенезі (хорея Гентінгтона). Відповідно для одних захворювань може спостерігатися материнський ефект (більш ранній початок і значна тяжкість захворювання, якщо ген успадковується від матері — синдром фрагільної X-хромосоми), а для інших — батьківський (хорея Гентінгтона). При мейозі може відбуватися як збільшення кількості триплетів, так і їх зменшення (практично до норми).

Деякі спадкові захворювання зумовлені експансією складніших за своєю структурою повторюваних ділянок ДНК, що складаються з десятків нуклеотидів. Серед них можна назвати спадкову форму пріонних хвороб (хвороба Крейтцфельда — Якоба), яка інколи може бути спричинена збільшенням кількості копій трансльованого повтору гена пріонного білка на хромосомі (20p12-pter). У нормі екзон гена має 5 повторів, а при хворобі може бути до 9 додаткових повторів.

2.2.4. ФЕНОТИПІЧНИЙ ЕФЕКТ ГЕННИХ МУТАЦІЙ. ГЕНЕТИЧНИЙ І КЛІНІЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ МОНОГЕННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Як зазначалося раніше, різні зміни в нуклеотидній послідовності транскрибованих ділянок ДНК можуть по-різному виявлятися у фенотипі. Частина з них не чинить ніякого впливу на структуру і функцію відповідного білка (мовчазні мутації). Інші приводять до зміни будови білка, або до припинення його синтезу, або до порушення швидкості синтезу білка (схема 2.2).

За фенотипічним ефектом такі мутації можна поділити на три класи:

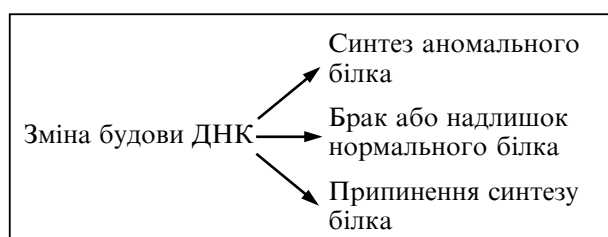


Схема 2.2. Фенотипічний ефект генних мутацій

— мутації, що призводять до інгібування процесів транскрипції або трансляції, порушення нормальної структури і функцій білків і ведуть до повної втрати функції (loss-of-function-мутації);

— мутації, що супроводжуються кількісною зміною білка, — такі зміни частіше виникають при мутації в регуляторних ділянках;

— мутації, які змінюють властивості білка таким чином, що вони справляють ушкоджуючу дію на життєздатність клітин (gain-of-function-мутації).

Мутації можуть торкатися структурних, транспортних, ембріональних білків, ферментів. Від цього залежить фенотипічний ефект мутації. Генні мутації можуть призвести до загибелі організму (летальний ефект), розвитку моногенного захворювання або залишатися прихованими до певного моменту (вплив лікарських препаратів або інших ксенобіотиків).

У гені, відповідальному за моногенне захворювання, можуть відбуватися різні мутації (міссенс, нонсенс, зі зсувом рамки зчитування тощо). Тому ступінь зміни будови білка і його функцій можуть варіювати у різних хворих. Це є однією з причин генетичного поліморфізму моногенних захворювань, який, у свою чергу, зумовлює клінічний поліморфізм моногенних захворювань у популяції.

Іноді різні мутації одного і того ж гена настільки по-різному змінюють структуру і функцію білка, що це спричинює цілком різні з клінічної точки зору захворювання. Наприклад, різні мутації в гені рецептора до андрогенів, розташованому в локусі Xq11.2-12, призводять до трьох принципово різних форм патології:

1. Спінально-бульбарна аміотрофія Кеннеді (хвороба Кеннеді) зумовлена експансією тринуклеотидних повторів ЦАГ у першому екзоні гена. У нормі кількість триплетів становить 9–36, а у хворих — від 38 до 72. Це призводить до збільшення довжини поліглутамінової ділянки білка. Мутантний білок набуває цитотоксичних властивостей і сприяє формуванню патологічних внутрішньоядерних включень. При захворюванні провідними є симптоми ураження ЦНС. Функція андрогенного рецептора знижується помірно.

2. У чоловіків з азооспермією та олігоспермією відмічено помірне збільшення кількості тринуклеотидних повторів у цьому ж екзоні.

3. Синдром тестикулярної фемінізації спричинений точковими мутаціями гена. Провідним симптомом є порушення функції рецептора до андрогенів. Клінічно синдром виявляється порушенням розвитку ембріонів з каріотипом XY (при чоловічому каріотипі формується жіночий фенотип).

Інший приклад: різні мутації в гені рецептора тирозинкінази (RET) призводять до чотирьох різних захворювань, таких як сімейна медулярна карцинома щитоподібної залози, хвороба Гіршпрунга, множинна ендокринна неоплазія типу 2А (MEN-2A) і типу 2В (MEN-2B).

Різні мутації одного і того ж гена, що призводять до різних захворювань, називаються алельними серіями (по суті, це множинні алелі). Нині відомо більше 100 таких хвороб.

2.2.5. ЧАСТОТА ГЕННИХ МУТАЦІЙ

Сукупність мутацій, які щойно виникли, створюють у популяції **мутаційний тягар**. Якщо мутації не змінюють життєздатність і плідність індивіда, то вони можуть передаватися з покоління в покоління за законами Менделя. Обумовлений ними генетичний тягар називається **сегрегаційним тягарем**. Деякі рецесивні гени можуть у гетерозиготному стані давати переваги своїм носіям. Це сприяє накопиченню таких генів у популяції. Наприклад, у Середземноморських країнах часто зустрічається ген серпоподібно-клітинної анемії, тому що гетерозиготи за цим геном не хворіють на малярію. Гетерозиготи за геном муковісцидозу, можливо, легше перенесли холеру, що дозволило цьому гену накопичитися на Півдні України.

Домінантні мутації, що знижують плідність або володіють летальною дією, взагалі не можуть успадковуватися. Вони кожного разу виникають знову.

Середня частота мутацій різних генів коливається від 10^{-5} до 10^{-6} на одну гамету за одне покоління (тобто від 1 мутації на 10^5 гамет до 1 — на 10^6 гамет). Проте ця величина може варіювати від 10^{-4} для високомутабельних генів до 10^{-11} для найстійкіших. Приклади частот мутацій деяких генів, що спричиняють захворювання, наведено в табл. 2.2.

Як видно із зазначеної таблиці, частота мутацій одного гена невелика. Проте людина має велику кількість генів у геномі (близько 30 000 генів). Якщо прийняти середню частоту мутацій 10^{-5} , то середню кількість генних мутацій можна оцінити таким чином: $(30 \times 10^3 \text{ генів}) \times (10^{-5} \text{ мутацій на ген}) = 30 \text{ мутацій на } 100 \text{ гамет, або } 1 \text{ мутація на } 3 \text{ гамети.}$

Таблиця 2.2. Частоти мутацій деяких генів людини (за Ф. Фогель, А. Мотульски)

Захворювання	Тип спадкування	Частота мутацій
Ахондроплазія	АД	Від 1×10^{-5} до $(6-9) \times 10^{-6}$
Аніридія	АД	$(2,9-5) \times 10^{-6}$
Синдром Апера	АД	$(3-4) \times 10^{-6}$
Синдром Марфана	АД	$(4,2-5,8) \times 10^{-6}$
Хорея Гентінгтона	АД	1×10^{-6}
Ретинобластома	АД	1×10^{-5}
Нейрофіброматоз	АД	Від $(4,4-4,9) \times 10^{-5}$ до 1×10^{-4}
Недосконалий остеогенез	АД	$1,0 \times 10^{-5}$
Гемофілія А	ХР	3×10^{-5}
М'язова дистрофія Дюшенна	ХР	$(4,3-10,5) \times 10^{-5}$

Примітка. АД — автосомно-домінантний тип успадкування; ХР — рецесивний зчеплений з Х-хромосоною.

Нові мутації є найважливішим джерелом генетичної мінливості, що служить основою біологічної еволюції.

2.3. ТИПИ МУТАЦІЙ, ОБУМОВЛЕНИХ ЗМІНОЮ КІЛЬКОСТІ Й СТРУКТУРИ ХРОМОСОМ

Всі мутації, які пов'язані зі зміною кількості й структури хромосом, можна розділити на три групи:

- хромосомні аберації, зумовлені зміною структури хромосом;
- геномні мутації, зумовлені зміною кількості хромосом;
- міксоплоїдії — мутації, зумовлені наявністю різних за хромосомними наборами клонів клітин.

2.3.1. ХРОМОСОМНІ АБЕРАЦІЇ

Хромосомні аберації (хромосомні мутації) — це зміни в структурі хромосом (схема 2.3), які є, як правило, наслідком нерівного кросинговеру при мейозі. До хромосомних аберацій призводять також розриви хромосом, спричинені іонізуючою радіацією, деякими хімічними мутагенами, вірусами та іншими мутагенними факторами. Хромосомна аберація може бути незбалансованою і збалансованою.

При незбалансованих мутаціях відбувається втрата або збільшення генетичного матеріалу, змінюється кількість генів або їх активність, що спричинює зміну фенотипу.

Хромосомні перебудови, які не спричинюють зміни генів або їхньої активності і не змінюють фенотип, називаються збалансованими. Проте хромосомна аберація порушує кон'югацію хромосом і кросинговер при мейозі, що викликає появу гамет із незбалансованими хромосомними мутаціями. У носіїв збалансованих хромосомних аберацій

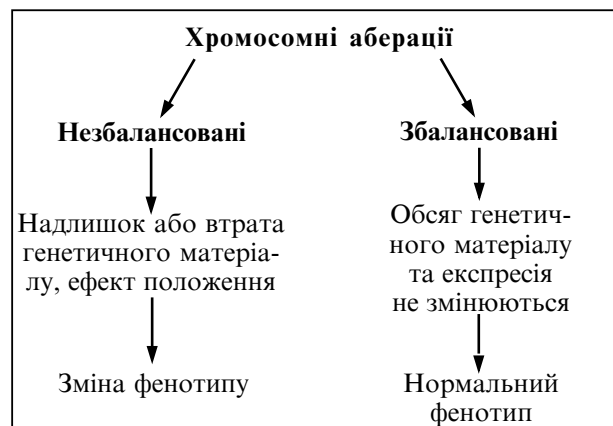


Схема 2.3. Фенотипічний ефект хромосомних аберацій

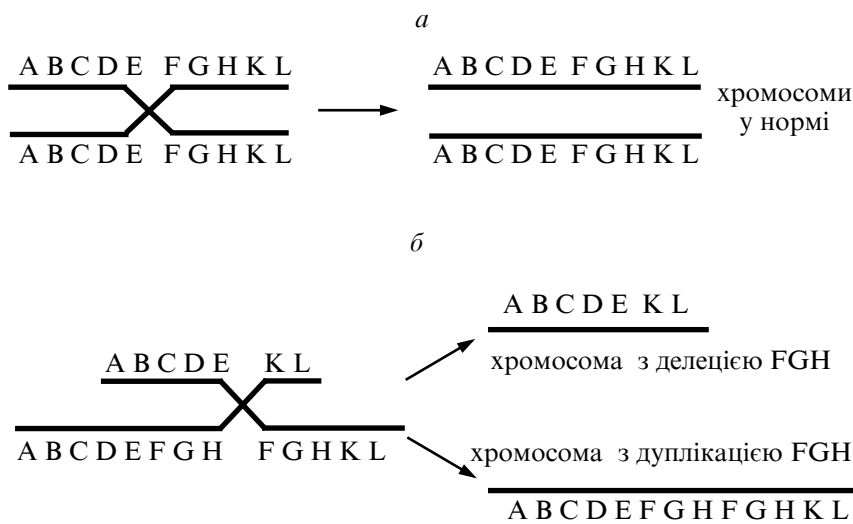


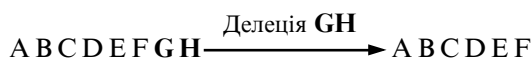
Рис. 2.2. Механізм формування хромосом з делецією і дуплікацією внаслідок нерівного кросинговеру:

a — схема кросинговеру в нормі; *б* — нерівний кросинговер — утворення хромосом з делецією і дуплікацією

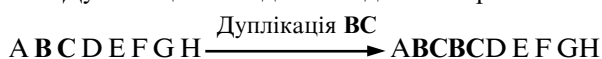
може бути безплідність, висока частота спонтанних абортів, високий ризик народження дітей із хромосомними хворобами.

Виділяють такі типи хромосомних мутацій:

1. Делеція, або брак — втрата ділянки хромосоми.



2. Дуплікація — подвоєння ділянки хромосоми.



Делеції і дуплікації часто є наслідком порушення процесу кросинговеру (рис. 2.2).

3. Інверсія — поворот ділянки хромосоми на 180° (в одній з ділянок хромосоми гени розташовані в послідовності, зворотній порівняно з нормальною). Якщо інвертована ділянка включає центромеру, то інверсія називається перичентричною, якщо не захоплює — парацентричною (рис. 2.3).

Якщо в результаті інверсії не змінюється кількість хромосомного матеріалу і немає ефекту положення, то індивіди фенотипічно здорові. Часто зустрічається перичентрична інверсія 9-ї хромосоми, яка не приводить до зміни фенотипу. При інших інверсіях можуть порушуватися кон'югація і кросинговер, внаслідок чого відбувається розрив хромосом і утворення незбалансованих гамет.

4. Кільцева хромосома (рис. 2.4) виникає при втраті двох теломерних фрагментів. «Липкі» кінці хромосоми з'єднуються, утворюючи кільце (рис. 2.5).

Ця мутація може бути як збалансованою, так і незбалансованою (залежно від об'єму хромосомного матеріалу, який втрачається).

Кільцеві хромосоми нестабільні, оскільки при редуплікації виникають подвійні кільця, які потім розриваються. У гаметах відбуваються різні хромосомні перебудови (рис. 2.6).

5. Ізохромосоми (рис. 2.7) — втрата одного плеча хромосоми і дуплікація другого. Найімовірніше вони виникають внаслідок горизонтального, а не поздовжнього поділу центромери.

В результаті утворюється метацентрична хромосома, що має два однакових плеча. Частіше зустрічається ізохромосома за довгим плечем X-хромосоми. Каріотип записують: 46,X,i(Xq). Ізохромосома X спостерігається в 15% усіх випадків синдрому Шерешевського — Тернера.

6. Транслокація — перенесення ділянки хромосоми на негомологічну хромосому, в іншу групу зчеплення. Виділяють кілька типів транслокацій:

а) реципрокні транслокації — взаємний обмін ділянками між двома негомологічними хромосомами (рис. 2.8, а).

У популяціях частота реципрокних транслокацій 1:500. З нез'ясованих причин частіше зустрі-

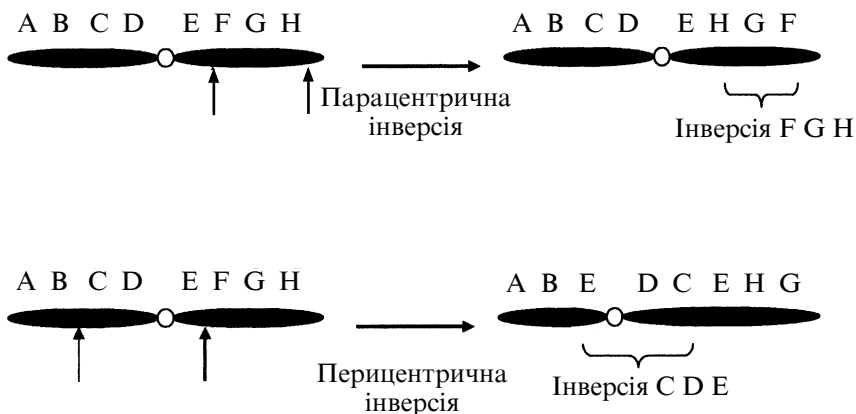


Рис. 2.3. Парацентрична і перичентрична інверсії



Рис. 2.4. Кільцева хромосома у метафазній пластинці (відмічена стрілкою)

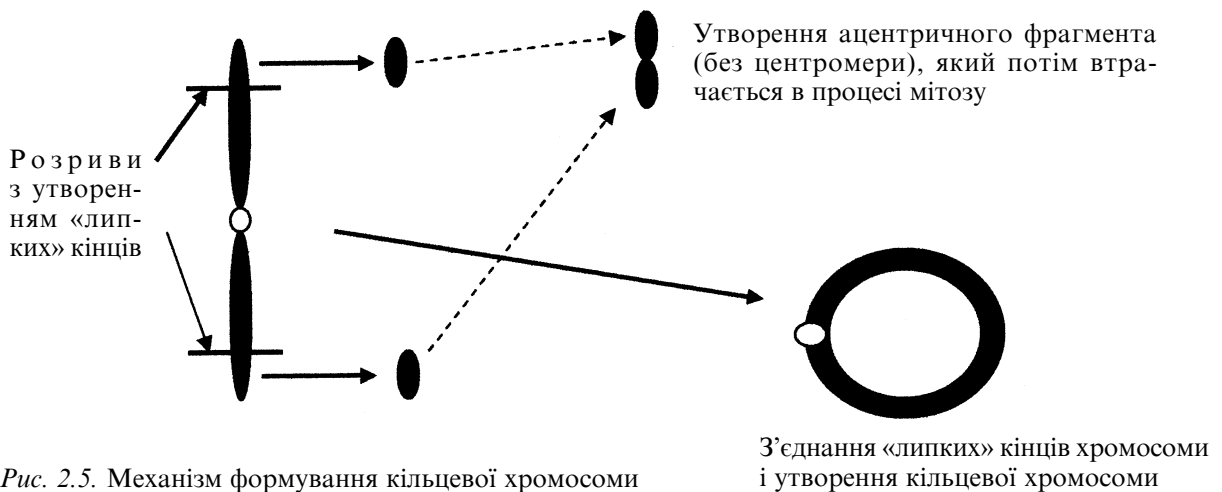


Рис. 2.5. Механізм формування кільцевої хромосоми

чається реципрокна транслокація, що залучає довгі плечі 11-ї та 22-ї хромосом. У носіїв збалансованих реципрокних транслокацій часто бувають спонтанні аборти або народжуються діти з множинними вродженими вадами розвитку внаслідок утворення гамет з незбалансованими мутаціями. Генетичний ризик у носіїв таких транслокацій коливається від 1 до 10 %;

б) нерципрокні транслокації (транспозиції) — переміщення ділянки хромосоми або всередині тієї ж хромосоми (рис. 2.8, б), або в іншу хромосому без взаємного обміну;

в) особливий вид транслокацій — робертсонівська транслокація (або центричне злиття).

Спостерігаються між будь-якими двома акроцентричними хромосомами з групи D (13, 14 і 15-та пари) і G (21-ша і 22-га пари). При центрич-

ному злитті дві гомологічні або негомологічні хромосоми втрачають короткі плечі й одну центромеру, довгі плечі з'єднуються (рис. 2.9). Замість двох хромосом утворюється одна, що містить генетичний матеріал довгих плечей двох хромосом. Загальна кількість хромосом у носіїв збалансованої робертсонівської транслокації — 45. У коротких плечах всіх десяти хромосом груп D і G знаходяться однакові гени, що кодують рРНК. Кожна клітина має велику кількість (до 10^5) копій цих генів. Втрата коротких плечей двох хромосом не приводить до істотних змін фенотипу, оскільки втрата генів компенсується роботою таких же генів решти восьми акроцентричних хромосом.

Таким чином, носії робертсонівських транслокацій здорові, але у них підвищена частота спонтанних абортів і високий ризик народження дітей

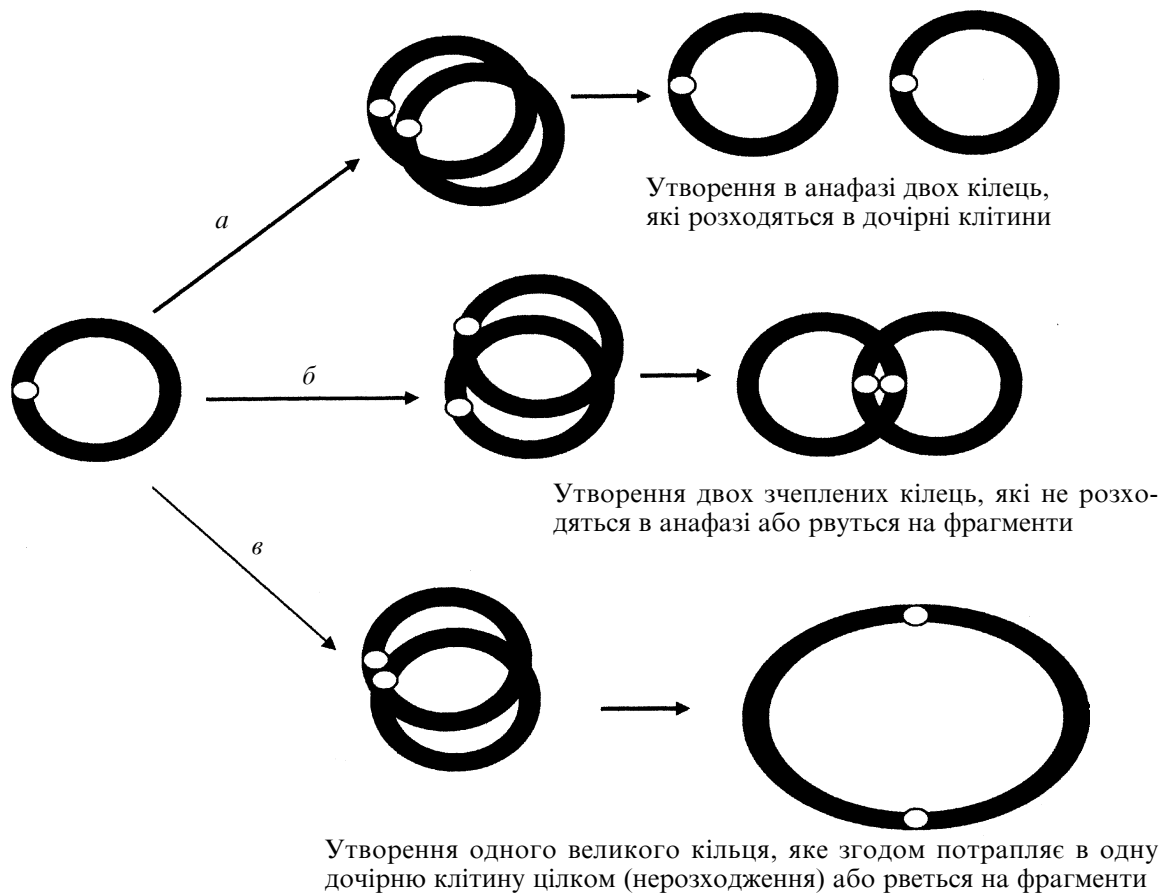


Рис. 2.6. Варіанти розходження кільцевої хромосоми в мітозі:
a — нормальна реплікація; *b* — реплікація і два сестринських обміни при кросинговері;
v — редуплікація і один сестринський обмін при кросинговері

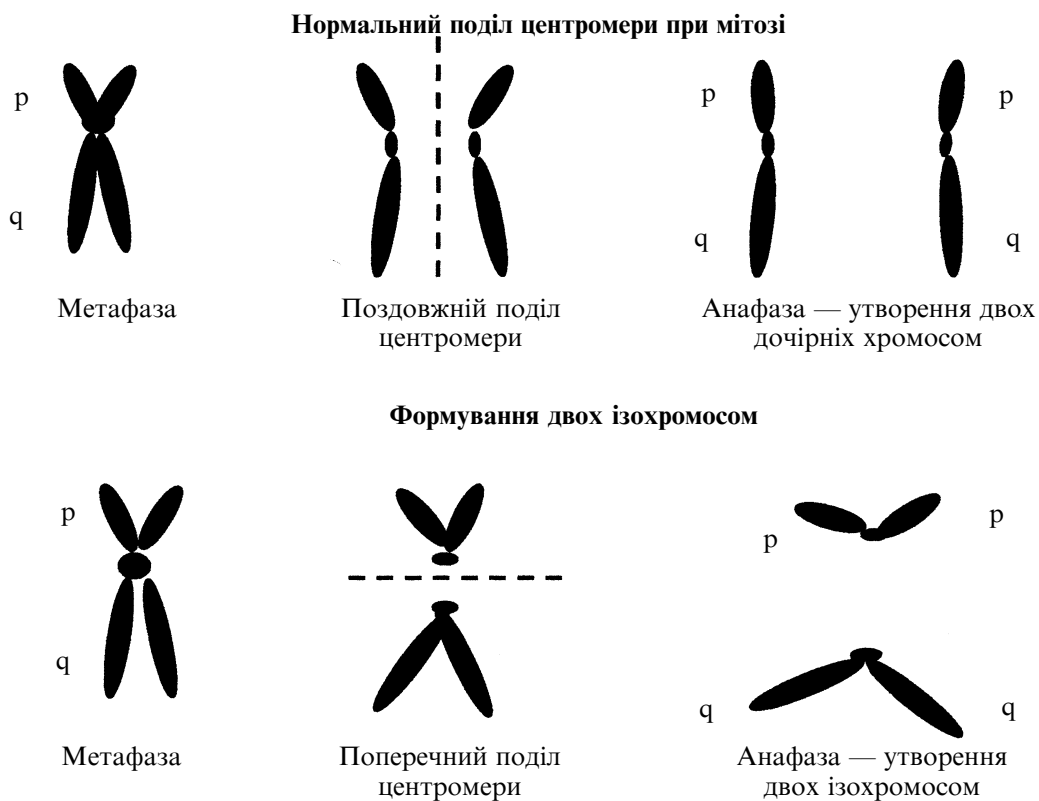


Рис. 2.7. Механізм формування ізохромосоми

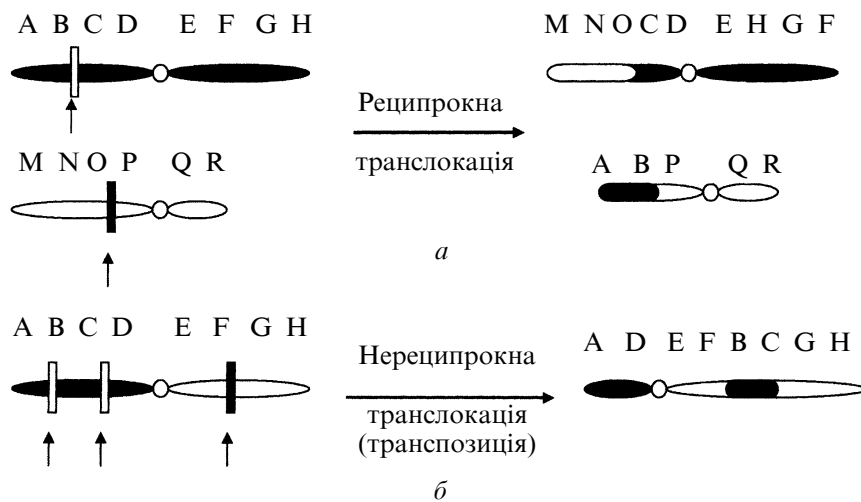


Рис. 2.8. Механізм формування транслокацій:
a — реципрокна транслокація; *б* — нереципрокна транслокація

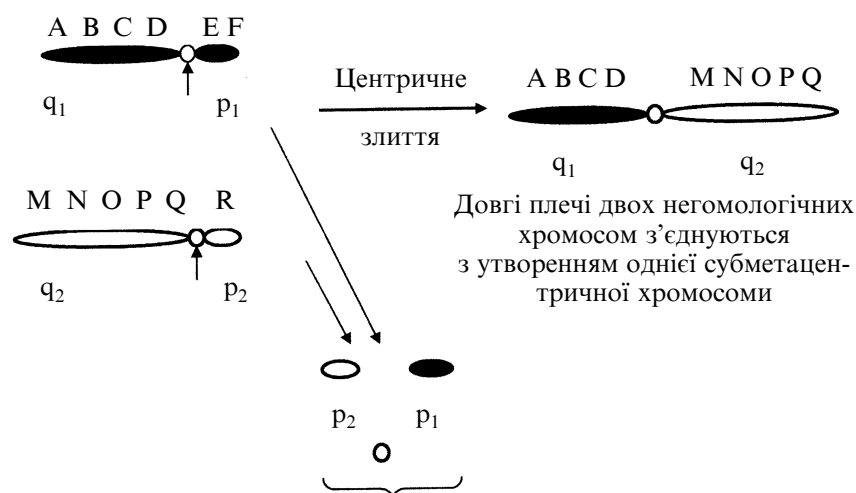


Рис. 2.9. Центричне злиття хромосом (робертсонівська транслокація)

Втрата коротких плечей і однієї центромери або утворення маркерної хромосоми

із хромосомними хворобами. Частота робертсонівських транслокацій у популяції становить 1:1000.

Прикладом може бути злиття довгих плечей 14-ї та 21-ї хромосом (14q21q). Носій такої збалансованої транслокації має тільки 45 хромосом і нормальний фенотип (рис. 2.10). Людина з нормальним каріотипом має дві хромосоми з 14-ї пари і дві — з 21-ї (14,14,21,21). Гамети в нормі мають одну хромосому 14 і одну 21 (14,21). У носія збалансованої транслокації замість чотирьох хромосом буде три (14,14q21q,21).

Носії теоретично утворюють 6 типів гамет (табл. 2.3) з неоднаковою вірогідністю утворення.

Іноді один із батьків є носієм збалансованої транслокації, при якій спостерігається центричне злиття двох гомологічних хромосом групи D або G. У таких людей утворюється два типи гамет. Наприклад, при транслокації 21q21q утворюються гамети:

- 1) 21q21q;
- 2) 0 — тобто гамета без хромосоми 21.

Після запліднення нормальною гаметою утворюється два типи зигот: 1) 21,21q21q — транслокаційна форма синдрому Дауна; 2) 21,0 — моно-

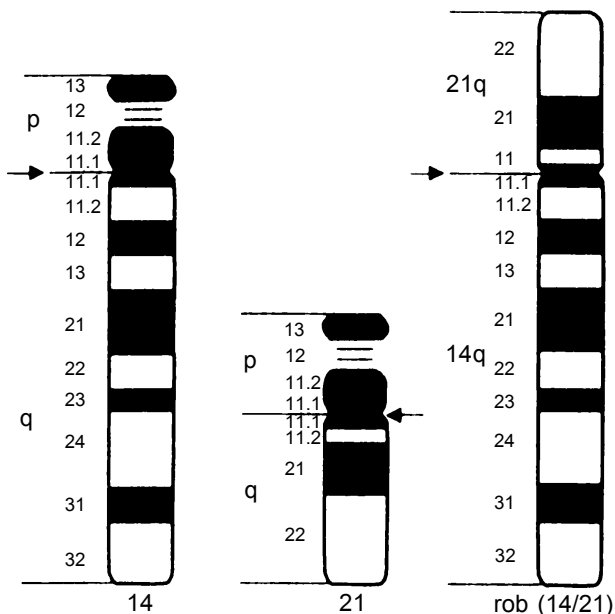
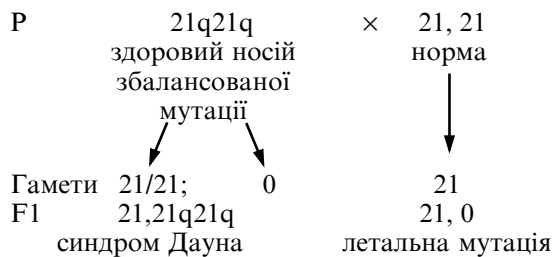


Рис. 2.10. Збалансована робертсонівська транслокація хромосом 14 і 21 (носій має 3 хромосоми: нормальну 14-ту, нормальну 21-шу і хромосому, яка об'єднує довгі плечі 14-ї і 21-ї хромосом)

Таблиця 2.3. Можливі типи гамет і зигот у носія збалансованої транслокації 14q21q

Можливі типи гамет у носія збалансованої транслокації з каріотипом 14,14q21q,21	Каріотип зигот, які утворюються після злиття можливих типів гамет з клітиною, що містить нормальний набір хромосом (14,21)
14,21 — нормальний набір хромосом	14,14,21,21 — нормальний каріотип
14q21q — збалансована хромосомна мутація	14,14q21q,21 — збалансована хромосомна мутація, нормальний фенотип
14,14q21q — гамета з незбалансованою мутацією (зайве довге плече 14-ї хромосоми)	14,14,14q21q,21 — незбалансована хромосомна мутація із зайвим довгим плечем 14-ї хромосоми, летальна мутація, яка призводить до загибелі ембріона на ранніх етапах ембріонального розвитку
14q21q,21 — гамета з незбалансованою мутацією (зайве довге плече 21-ї хромосоми)	14,14q21q,21,21 — транслокаційна форма синдрому Дауна
14 — відсутня хромосома 21-ї пари	14,14,21 — моносомія по 21-й хромосомі, летальна мутація для статевих клітин або ранніх ембріонів
21 — відсутня хромосома 14-ї пари	14,21,21 — моносомія по 14-й хромосомі, летальна мутація для статевих клітин або ранніх ембріонів

сомія 21-ї хромосоми, летальна мутація. Вірогідність народження хворої дитини становить 100 %.



Делеції та дуплікації змінюють кількість генів у організмі (часткова моносомія або трисомія). Інверсії, транслокації, транспозиції змінюють розташування генів у хромосомах.

7. Центричне розділення — явище, зворотне центричному злиттю. Одна хромосома ділиться на дві, при цьому повинна утворитися нова центромера. Інакше хромосома без центромери втрачається при поділі клітин.

8. Дицентричні хромосоми (рис. 2.11) містять дві центромери. Дві дочірні хроматиди втрачають теломери й об'єднуються в одну хромосому (рис. 2.12). При мітозі та мейозі порушується розходження таких хромосом, виникають розриви.

9. Маркерна хромосома — це додаткова хромосома (вірніше, фрагмент якої-небудь хромосоми з центромерою). Зазвичай має вигляд дуже короткої акроцентричної хромосоми, рідше — кільцевої або іншої. Якщо маркерна хромосома містить тільки гетерохроматин, то фенотип не змінюється. Якщо ж вона містить еухроматин (екс-



Рис. 2.11. Дицентрична хромосома в метафазній пластинці (відмічена стрілкою)

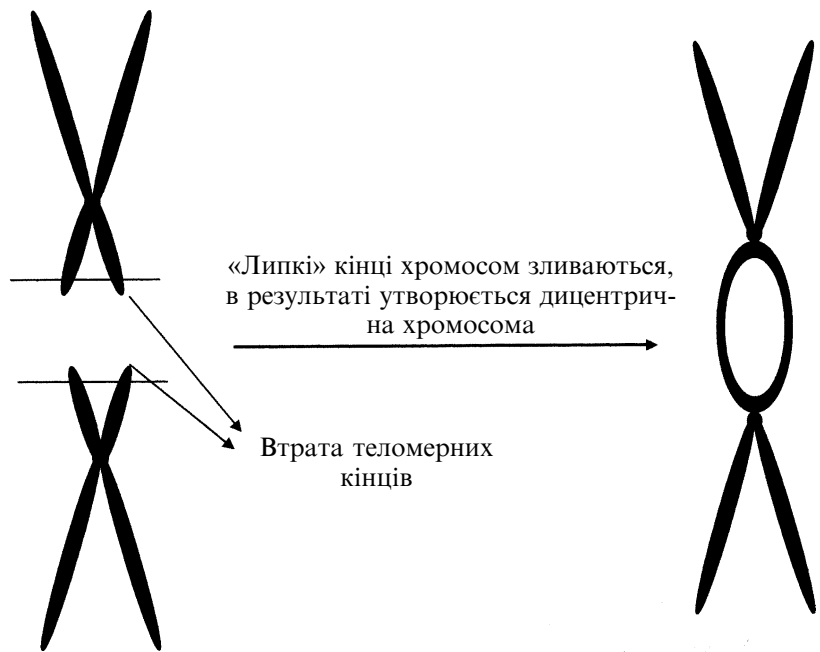


Рис. 2.12. Механізм формування дицентричної хромосоми

пресовані гени), то це поєднано з розвитком хромосомної хвороби (аналогічно дуплікації якої-небудь ділянки хромосоми).

Значення хромосомних мутацій в еволюції

Хромосомні мутації відіграють важливу роль в еволюції. В процесі еволюції відбувається активна перебудова хромосомного набору за допомогою інверсій, робертсонівських транслокацій та інших мутацій. Чим далі один від одного відстоять організми, тим більше відрізняються їхні хромосомні набори.

Наприклад, у процесі формування людини від мавп відбулася принаймні одна робертсонівська перебудова. У людини 23 пари хромосом, а у великих людиноподібних мавп — 24. Два плеча великої другої хромосоми людини відповідають двом різним хромосомам мавп (це хромосоми 13 і 14 горили та орангутанга). Хромосоми 4, 5, 12 і 17 людини і шимпанзе відрізняються між собою перичентричними інверсіями.

2.3.2. ГЕНОМНІ МУТАЦІЇ

Геномні мутації — це зміна кількості хромосом. Розрізняють два види геномних мутацій: поліплоїдію та гетероплоїдію (анеуплоїдію).

2.3.2.1. Поліплоїдія

Поліплоїдія — це збільшення кількості хромосом на величину, кратну гаплоїдному набору ($3n$, $4n$, ...). У людини описана триплоїдія ($3n=69$ хромосом) і тетраплоїдія ($4n=92$ хромосом).

Можливі причини формування поліплоїдії

1. Поліплоїдія може бути наслідком нерозходження всіх хромосом при мейозі в одного з батьків. У результаті утворюється диплоїдна статеві клітина ($2n$). Після запліднення нормальною гаметою сформується триплоїд ($3n$).

2. Запліднення яйцеклітини (рис. 2.13) двома сперматозоїдами (диспермія).

3. Можливе також злиття диплоїдної зиготи з напрямлюючим тільцем, що спричинює формування триплоїдної зиготи.

4. Може спостерігатися соматична мутація — нерозходження всіх хромосом при поділі клітин ембріона (порушення мітозу). Це призводить до появи тетраплоїда ($4n$) — повного або мозаїчної форми.

Триплоїдія (рис. 2.14) є частою причиною спонтанних абортів. У новонароджених це надзвичайно рідкісне явище. Більшість триплоїдів гине незабаром після народження.

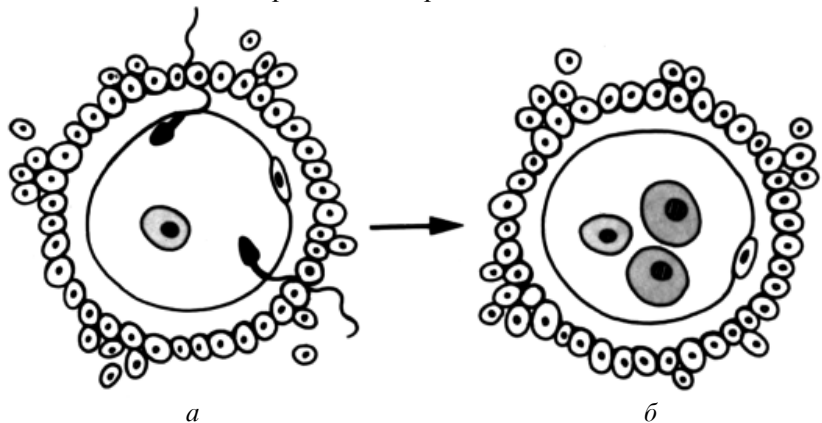


Рис. 2.13. Запліднення яйцеклітини двома сперматозоїдами: *a* — два сперматозоїди запліднюють яйцеклітину; *б* — один жіночий і два чоловічих пронуклеуси зливаються, утворюючи триплоїдне ядро

Триплоїди, що мають два хромосомні набори батька й один хромосомний набір матері, як правило, формують міхуровий занос. Це ембріон, у якого формуються позазародкові органи (хоріон, плацента, амніон), а ембріобласт практично не розвивається. Міхурові заноси абортуються. Можливе формування злоякісної пухлини хоріона — хоріокарциноми. В рідкісних випадках ембріобласт формується і вагітність закінчується народженням нежиттєздатного триплоїда з множинними вродженими вадами розвитку. В таких випадках характерне збільшення маси плаценти і кістозне переродження ворсин хоріона.

У триплоїдів, що мають два хромосомні набори матері й один хромосомний набір батька, розвивається переважно ембріобласт. Розвиток позазародкових органів порушений. Тому такі триплоїди рано абортуються.

На прикладі триплоїдів спостерігається різна функціональна активність батьківського і материнського геномів у ембріональному періоді розвитку. Таке явище дістало назву геномного імпринтингу. В цілому, слід зазначити, що для нормального ембріонального розвитку людини абсолютно необхідні геном матері та геном батька. Партеногенетичний розвиток людини (та інших ссавців) неможливий.

Тетраплоїдія ($4n$) — надзвичайно рідкісне явище у людини. В основному виявлено в матеріалах спонтанних абортів.

2.3.2.2. Гетероплоїдія (анеуплоїдія)

Це збільшення або зменшення кількості хромосом на 1, 2 або більше. Види гетероплоїдії — моносомія, нулісомія, полісомія (три-, тетра-, пентасомія):

а) моносомія — відсутність однієї хромосоми ($2n-1$);

б) нулісомія — відсутність однієї пари хромосом ($2n-2$);

в) трисомія — одна зайва хромосома ($2n+1$);

г) тетрасомія — дві зайві хромосоми ($2n+2$);

д) пентасомія — три зайві хромосоми ($2n+3$).

Причини формування гетероплоїдії

1. Найважливішим механізмом формування цієї патології є нерозходження хромосом при мітозі або мейозі. Хромосоми, які в нормі повинні розділитися під час клітинного поділу, залишаються з'єднаними разом і в анафазі відходять до одного полюса. Це може статися в ході мітотичного поділу, але частіше спостерігається під час мейозу. У людини акроцентричні хромосоми мають тенденцію частіше залучатися в нерозходження. На кожну гамету з однією додатковою хромосомою припадає інша, без однієї хромосоми. Після запліднення гаметою з нормальним набором хромосом зигота виявляється або трисомною (із зайвою хромосомою), або моносомною (не вистачає однієї хромосоми). Нижче наведено приклади нерозходження хромосом різних пар.

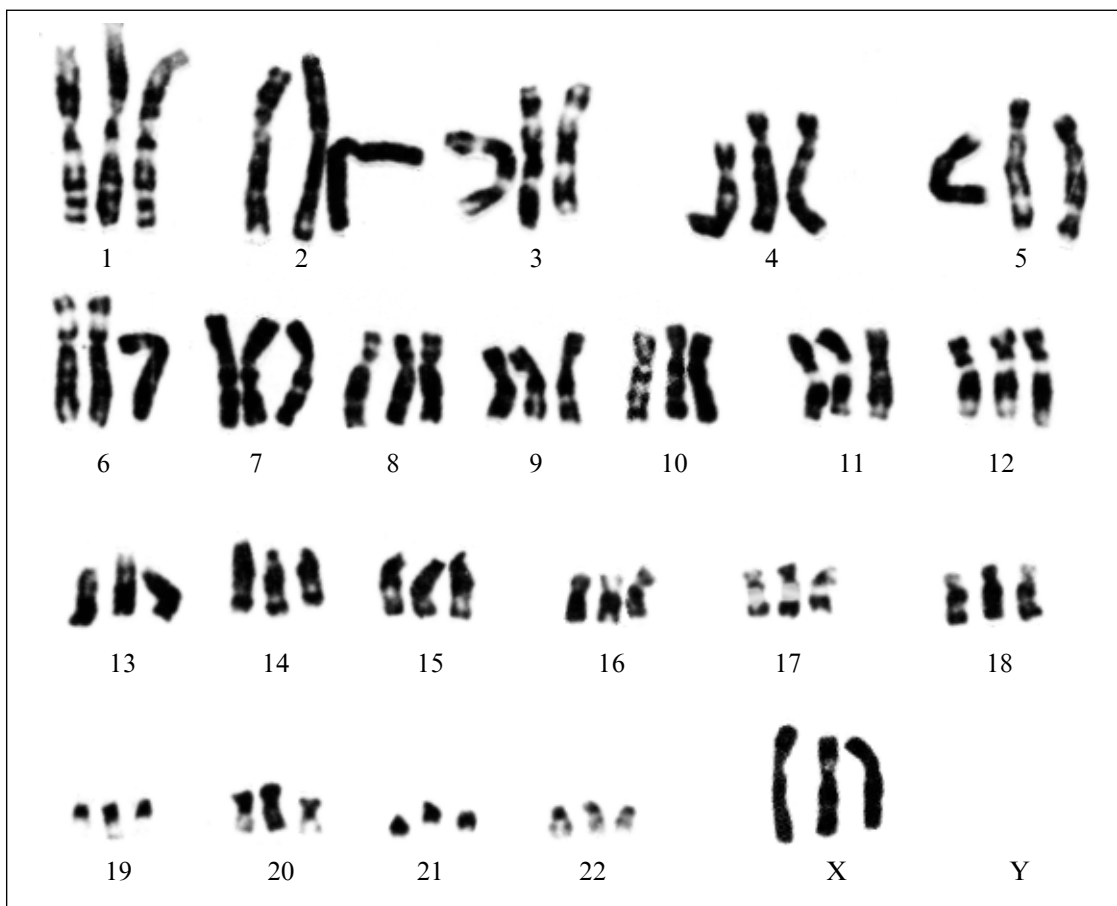
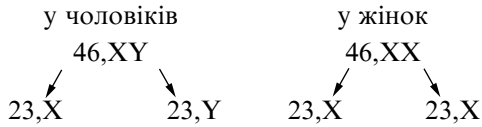
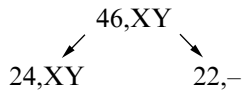


Рис. 2.14. Кариотип триплоїда

Схема нормального мейозу

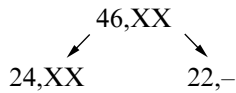


Мейоз із нерозходженням статевих хромосом у чоловіків



Після злиття з яйцеклітиною (23,X) утворюються зиготи 47,XXY (синдром Клайнфельтера) або 45,X (синдром Шерешевського — Тернера).

Мейоз із нерозходженням статевих хромосом у жінок



Після запліднення нормальними сперматозоїдами (23,X) утворюються зиготи 47,XXX (трисомія X) або 45,X (синдром Шерешевського — Тернера). Після запліднення сперматозоїдами (23,Y) утворюються зиготи 47,XXY (синдром Клайнфельтера) або 45,Y (летальна мутація).

Нерозходження 21-ї хромосоми при мейозі у жінки

P	♀	21,21	x	♂	21,21
		↙ ↘			↓
гамети		21,21	0		21
F1		21,21,21			21,0
		синдром Дауна			летальна мутація

Нині використання ДНК-маркерів дозволяє встановити батьківське походження хромосоми. Такі дослідження показали, що нерозходження хромосом частіше відбувається при овогенезі. Наприклад, у більшості випадків синдрому Дауна зайва 21-ша хромосома — результат нерозходження хромосом у мейозі I у матері. Інші випадки підсумовано в табл. 2.4.

Якщо хромосоми не розходяться при мітозі в процесі дроблення або інших стадій ембріонального розвитку, то утворюються мозаїки.

2. Відставання хромосом в анафазі мітозу клітин в ембріональному або постембріональному періоді онтогенезу. Хромосоми, що відстали, не потрапляють в ядро і руйнуються ферментами цитоплазми.

3. При втраті центромери утворюються ацентричні хромосоми, які втрачаються при поділі клітин.

4. Анеуплоїдії можуть успадковуватися від батьків з трисомією або моносомією. Наприклад, народження дітей описано у жінок з синдромом

Таблиця 2.4. Походження порушення мейозу, що призводить до анеуплоїдії

Приклади анеуплоїдій у людини	Батьківське походження, %	Материнське походження, %
Трисомія 13	15	85
Трисомія 18	10	90
Трисомія 21	20	80
45, X	80	20
47, XXX	5	95
47, XXY	45	55
47, XYY	100	0

Дауна (чоловіки з синдромом Дауна безплідні) та з синдромом полісомії X, у чоловіків із синдромом Клайнфельтера і полісомії Y. Теоретична вірогідність, що дитина успадкує від батька зайву хромосому, становить 50 %. Але фактично вона нижча (близько 10 %), що обумовлено малою життєздатністю анеуплоїдних ембріонів і загибеллю більшості з них в ембріональному періоді.

2.3.3. МОЗАЙЦИЗМ І ХИМЕРИЗМ (МІКСОПЛОЇДИЗМ)

Мозаїцизм — це наявність у клітинах організму двох або більше клонів клітин із різним генотипом, які розвинулися з однієї зиготи (тобто мають однакове генетичне походження).

Хромосомний мозаїцизм є, як правило, результатом нерозходження хромосом при мітозі в ембріона на ранніх етапах ембріонального розвитку. Таким чином, мозаїцизм є наслідком соматичних мутацій.

Розглянемо як приклад схему утворення мозаїчної форми синдрому Дауна. Нормальна зигота має дві хромосоми 21 (21,21). При нормальному мітозі вона дає нормальний клон клітин. У разі нерозходження утворюються клітини з трисомією (21,21,21) і з моносомією (21). Моносомії за автосомами летальні для клітин, тому моносомна клітина гине. В результаті залишається два клони клітин: нормальні (21,21) і трисомні (21,21,21). Мозаїцизм спостерігається в 1–2 % усіх випадків синдрому Дауна.



Чим пізніше в ембріональному розвитку порушиться мітоз, тим менше утвориться аномальних клітин і легші симптоми хвороби.

Може спостерігатися також генний мозаїцизм. Він є результатом генної соматичної мутації. Фе-

нотипічно можуть виявитися домінантні мутації в автосомах або рецесивні мутації, зчеплені з X-хромосомою, у хлопчиків. Рецесивні мутації генів автосом можуть виявитися тільки у гомозигот.

Особливий тип мозаїцизму — це гонадний мозаїцизм, який є результатом мутації при закладенні гонад. Це призводить до появи цілого клону статевих клітин-мутантів у фенотипічно здорової людини. Гонадний мозаїцизм пояснює випадки народження кількох дітей з домінантними моногенними захворюваннями у фенотипічно здорових батьків. Прикладом може бути родовід однієї французької сім'ї (див. рис. 4.13). У здорового чоловіка від двох шлюбів із здоровими жінками народилося троє дітей з ахондроплазією. Ахондроплазія — автосомно-домінантне захворювання. Найвірогідніше пояснення цього явища — наявність гонадного мозаїцизму в чоловіка, в якого великий відсоток статевих клітин із геном ахондроплазії.

Гонадний мозаїцизм доведений також у випадках народження у здорових батьків з нормальним генотипом кількох дітей з недосконалим остеогенезом (автосомно-домінантне захворювання), гемофілією та м'язовою дистрофією Дюшенна (рецесивні зчеплені з X-хромосомою захворювання). Про гонадний мозаїцизм слід пам'ятати завжди при консультуванні сімей, що мають хворих дітей з автосомно-домінантними і рецесивними зчепленими з X-хромосомою захворюваннями, які є наслідком нових мутацій.

Химеризм — це наявність в організмі двох або більше клонів клітин із різним генотипом, які походять з різних зигот, тобто мають різне генетичне походження. Слово химера походить від міфічного грецького монстра (химери), який мав голову лева, тіло козла і хвіст дракона. У людини зустрічається два типи химер: справжні гермафродити з каріотипом 46,XX/46,XY і химери за групами крові.

Справжні гермафродити з каріотипом 46,XX/46,XY є результатом запліднення двох яйцеклітин двома сперматозоїдами. При цьому повинні формуватися дизиготні близнята. Однак два ембріони зливаються і формується організм — химера. Якщо близнята різної статі, у химери із таким каріотипом спостерігається справжній гермафродитизм (формування статевих залоз і органів обох статей).

Химери за групами крові є результатом обміну стовбуровими клітинами через плаценту між двома дизиготними близнятами. Наприклад, у одного близнюка група крові А, а у другого — В. Після обміну обидва одержують стовбурові клітини з антигенами А і В. Щоправда, в одного з них переважатимуть клітини з антигеном А, а у другого — з антигеном В. Більше того, у химер за групами крові протягом життя можуть функціонувати то одні стовбурові клітини, то другі, тому може спостерігатися зміна групи крові.

2.3.4. ЗАПИС НОРМАЛЬНОГО І ЗМІНЕНОГО КАРИОТИПУ ЛЮДИНИ

Відповідно до міжнародної цитогенетичної номенклатури (ISCN, 1995), нормальний каріотип

людини записується таким чином: 46,XX — нормальний каріотип жінки; 46,XY — нормальний каріотип чоловіка. Перші дві цифри — загальна кількість хромосом у людини, після коми — її статеві хромосоми.

Каріотип при поліплоїдії: 69,XXX; 69,XXY — триплоїдія; 92,XXXX; 92,XXXU — тетраплоїдія.

Каріотип при моносомії: 45,X — єдина моносомія, яка можлива у живих людей (синдром Шерешевського — Тернера).

Каріотип при трисоміях за автосомами:

47,XX,+13 або 47,XY,+13 — трисомія за 13-ю хромосомою (синдром Патау);

47,XX,+18 або 47,XY,+18 — трисомія за 18-ю хромосомою (синдром Едвардса);

47,XX,+21 або 47,XY,+21 — трисомія за 21-ю хромосомою (синдром Дауна).

Каріотип при трисоміях за статевими хромосомами:

47,XXX — трисомія X у жінки;

47,XYU — полісомія Y у чоловіка;

47,XXY — синдром Клайнфельтера.

Тетрасомії і пентасомії за статевими хромосомами:

48,XXXX — тетрасомія X;

49,XXXXX — пентасомія X;

48,XXXU; 49,XXXXU — варіанти синдрому Клайнфельтера;

48,XYUU; 49,XYUUU — варіанти синдрому полісомії Y у чоловіка.

Каріотип при мозаїцизмі:

46,XX/47,XX,+21 — жінка з мозаїчною формою синдрому Дауна; частина клітин має нормальний каріотип, решта — трисомію за хромосомою 21;

45,X/46,XX — частина клітин має нормальний каріотип (46,XX) і частина з моносомією X (45,X) — мозаїчна форма синдрому Шерешевського — Тернера.

Каріотип при хромосомних аберациях

Для опису хромосомних абераций існує система скорочень. Деякі прийняті символи наведено в табл. 2.5.

2.4. МУТАГЕННІ ФАКТОРИ

Фактори середовища, здатні викликати мутацію, називаються мутагенними факторами. Багато мутагенів є також канцерогенами, тобто вони можуть індукувати мутації генів, відповідальних за злоякісний ріст. Залежно від природи мутагенні фактори класифікують як фізичні, хімічні та біологічні.

2.4.1. ФІЗИЧНІ МУТАГЕНИ

До фізичних мутагенів належать всі види іонізуючих випромінювань (рентгенівські, γ-промені, нейтронні та ін.), ультрафіолетові промені, підвищена температура тощо. Іонізуючі випромінювання спричиняють різноманітні зміни генетичного матеріалу, пов'язані з розривами і перестройками окремих хромосом і молекул ДНК, модифікацією хімічної структури нуклеотидів та

Таблиця 2.5. Символи, що використовуються для позначення хромосомних мутацій (за Е. К. Гинтер, 2003)

Символ	Тип мутації	Приклад запису каріотипу
del	Делеція	46,XX, del (5p) — делеція короткого плеча 5-ї хромосоми (синдром крику кішки) у жінки
dup	Дуплікація	46,XY, dup (11) (q12) — чоловічий каріотип з дуплікацією сегмента q12 хромосоми 11
i	Ізохромосома	46,X, i (Xq) — ізохромосома X за довгим плечем в жінки, друга X-хромосома нормальна
inv	Інверсія	46,XY, inv(10) (p13q12) — чоловічий каріотип, перичентрична інверсія з точками розриву p13 і q12
rob	Робертсонівська транслокація	45,XX, rob (14q21q) — жінка зі збалансованою робертсонівською транслокацією довгих пліч хромосом 14 і 21 46,XX, -14,+rob (14q21q) — жінка з незбалансованою робертсонівською транслокацією, хромосома 14 не ідентифікується в каріотипі, + хромосома з транслокацією
r	Кільцева хромосома	46,XY, r(18) — кільцева 18-та хромосома в чоловіка
t	Транслокація	46,XX, t (2;4) (q21; q21) — жінка з реципрокною транслокацією, що включає довге плече хромосоми 2, починаючи із сегмента 2q21, і довге плече хромосоми 4, починаючи із сегмента 4q21
fra	Ламкий сайт	46,XY, fra (X) (q27.3) — чоловік із ламким сайтом у X-хромосомі в довгому плечі, виявляється при синдромі фрагільної X-хромосоми

інші пошкодження. Частота виникнення мутацій прямо пропорційна дозі рентгеновського опромінювання. Разом з тим слід зазначити, що для іонізуючих випромінювань немає мінімальної порогової дози, тобто навіть незначне опромінювання може порушити будову ДНК. Ефект іонізуючого випромінювання носить кумулятивний характер (при хронічному опромінюванні невеликими дозами відбувається поступове накопичення кількості мутацій).

На відміну від іонізуючої радіації ультрафіолетові промені не проникають в глибину тканин, тому індуковані ними мутації вражають лише клітини поверхневих тканин.

2.4.2. ХІМІЧНІ МУТАГЕНИ

Хімічні мутагени представлені великою кількістю різноманітних сполук, здатних впливати на структуру ДНК, хромосом, порушувати реплікацію, репарацію ДНК, рекомбінацію генів. Вони частіше викликають генні мутації і рідше — перебудову хромосоми. Деякі хімічні речовини руйнують веретено поділу і спричиняють геномні мутації (колхіцин, деякі цитостатики). Хімічні речовини, що викликають мутації в 100 % клітин, називаються супермутагенами.

Мутагенні хімічні фактори, з якими людина постійно зустрічається в побуті і виробничій діяльності, наведено в табл. 2.6.

Таблиця 2.6. Перелік мутагенних для людини хімічних факторів

Сфера використання		
Промисловість	Сільське господарство	Фармакотерапія
Ацетальдегід. Бензол. Вінілхлорид. Дибромохлорпропан. Мідь. Стирол. Важкі метали (кадмій, нікель, ртуть, свинець, цинк). Формальдегід. Хром. Хлоропрен. Етиленоксид. Фактори металургійного, нафтопереробного, гумотехнічного виробництва. Побутові засоби (адгезивні аерозолі, лаки, фарби). Озон і фактори зварювання. Епоксидні смоли. Триметилфосфат.	Дефоліанти (суміші). Інсектициди (малатіон, трихлорфон, метилпаратіон). Пестициди (фталатфос, гардона, валексон, ДДТ, малейновий гідратит і їх суміші). Репеленти (димезепін). Фунгіциди (2,4,5-т, каптан, фолпет).	Цитостатики. Протисудомні препарати (при епілепсії). Наркозні гази. Протизапальні (у максимальних терапевтичних дозах при ревматизмі аспірин, бутадіон, амідопірин). Психотропні (клозепін). Псоларен + ультрафіолетове опромінення (при псоріазі). Хлоридин. Хлорпропанамід. Метилксантини (кофеїн та ін.). Гікантонуфлуорат. Гексаметилентетраамін. Мірацил Д. Мажептил. Левамизол. Резорцинол. Трифторпромазин. Фуросемід. Хлоралгідрат.

2.4.3. БІОЛОГІЧНІ МУТАГЕНИ

Це, перш за все, віруси. Аберації хромосом у соматичних клітинах і генні мутації викликають віруси віспи, кору, вітряної віспи, епідемічного паротиту, грипу, гепатиту та ін. Їхня мутагенність обумовлена включенням ДНК вірусу в ДНК людини за типом транспозиції. На особливу увагу заслуговує мутагенез під впливом вакцинації живими вакцинами, оскільки вони охоплюють великі контингенти людей. Мутагенами є токсини деяких бактерій (гемолітичного стрептокока, збудника дизентерії та ін.), цвілевих грибів (аспергил та ін.). Канцерогенний ефект дає паразитування деяких гельмінтів (крив'яний сисун і котячий сисун).

Розповсюдження мутагенів у навколишньому середовищі загрожує підвищенням частоти мутацій, збільшенням генетичного тягаря людства, зростанням спадкових хвороб. Один із розділів генетики — екогенетика — вивчає мутагенну і канцерогенну активність факторів антропогенної природи, на основі чого розробляються методи і способи оцінки генетичної активності хімічних сполук. Одна з цілей екогенетики — зменшити генетичну небезпеку в усіх галузях людської діяльності.

2.5. ЗАХИСНІ МЕХАНІЗМИ, ЩО ЗНИЖУЮТЬ ЧАСТОТУ МУТАЦІЙ У ЛЮДИНИ

У людини, як і в інших організмів, у процесі еволюції виробилися захисні механізми, які знижують частоту фенотипічного прояву мутацій. Основні з них такі.

1. Багато мутацій є летальними і піддаються дії природного добору на ранніх етапах антенатального або постнатального періодів розвитку. Вони призводять до загибелі гамет, зигот, ембріонів, плодів, дітей. Летальні мутації не успадковуються (виняток — рецесивні леталі) й одразу ж у першому поколінні зникають з популяції. Про значення цього захисного механізму свідчать такі факти. Приблизно 35–50 % ембріонів гинуть до імплантації, тобто до клінічно зареєстрованої вагітності. З клінічно зареєстрованих вагітностей близько 15 % закінчуються спонтанними абортами, 1 % — мертвонародженнями. У 50 % усіх абортіваних ембріонів і 6 % мертвонароджених наявні хромосомні або геномні мутації. З 1000 живонароджених дітей не менше 5 вмирають у віці до 1 року через спадкову патологію.

2. Для більшості спадкових хвороб характерне зниження фертильності, зумовлене порушенням репродуктивної функції.

3. Диплоїдний набір хромосом дозволяє рецесивним генам не проявлятися фенотипічно.

4. Виродженість генетичного коду: заміни третього нуклеотиду в триплеті можуть не приводити до заміни амінокислот.

5. Дуже важливий механізм — можливість ре-

парації (відновлення) пошкодженої ДНК. Сьогодні відомо кілька механізмів репарації ДНК.

Світлова репарація ДНК — усуває димери тиміну, які часто утворюються під впливом ультрафіолетових променів. Здійснюється особливим фотореактивуючим ферментом, який виявлено в усіх організмів, включаючи людину.

Темнова (ексцизійна) репарація, що не потребує світла. Механізм здатний виправити різні пошкодження ДНК до редуплікації шляхом вирізування зміненої ділянки і відновлення нормальної структури за другим ланцюгом.

Постреплікативна рекомбінаційна репарація. Незважаючи на наявність описаних репаративних механізмів, частина димерів у ланцюзі ДНК залишається. При редуплікації ця ділянка пропускається і утворюється дефект (пролом) у дочірньому ланцюзі. Дефект забудовується за рахунок рекомбінації з непошкодженим дочірнім ланцюгом. При *SOS-репарації* спеціальні ферменти здатні заповнити утворений дефект нуклеотидами. При такій репарації ДНК можливі помилки, що призводять до генних мутацій.

У людини відома велика група моногенних спадкових захворювань, обумовлених порушенням синтезу ферментів, які беруть участь у репарації ДНК (хвороби репарації ДНК). При цих захворюваннях значно підвищується частота спонтанних та індукованих мутацій, що рано чи пізно призводить до розвитку пухлин.

6. Репарація ДНК при мейозі. Двониткові пошкодження ДНК летальні для гамет.

Репарація двониткових пошкоджень відбувається при мейозі в процесі кон'югації гомологічних хромосом. Як матриця для відновлення пошкодженої ДНК використовується ДНК гомологічної хромосоми. При мейозі репаруються також одониткові пошкодження, які не були виправлені раніше.

Всі наведені вище механізми дозволяють контролювати мутаційний тягар і підтримувати його на певному рівні.

7. Антимутагени — фактори, що знижують частоту індукованих і спонтанних мутацій. Під антимутагенами розуміють речовини, здатні: а) інактивувати мутагенний фактор; б) модифікувати метаболізм мутагенів; в) зменшити помилки репарації та реплікації ДНК, стимулювати процеси репарації пошкоджень ДНК. Вони також мають інші механізми дії. Мутагенний ефект може бути знижений різними фізичними факторами, такими як видиме світло (фотореактивація) або низька температура.

Сьогодні відомо близько 500 хімічних сполук, у яких виявлено антимутагенні властивості. Їх можна розділити на три групи:

1. Природні й ідентичні природним органічні сполуки: деякі амінокислоти (аргінін, гістидин, метіонін та ін.), вітаміни і провітаміни (С, Е, А, фолієва кислота, β -каротин, В2 — рибофлавін), ферменти (каталаза, супероксиддисмутаза, інтерферон), цистеїн, N-ацетилцистеїн, унітіол, таніни, хлорофіли, флавоноїди, комплексні сполуки рослинного походження (екстракт соснових голок, етанольні екстракти соєвих бобів) та ін.

2. Синтетичні органічні сполуки: цистофос, гаммафос, манітол, фенобарбітал, циклогексимід, D-пеніциламін та ін.

3. Неорганічні сполуки: флюорид натрію, селен і його сполуки, оксид германію.

Особливу увагу слід звернути на групу природних речовин, що містяться в овочах, фруктах, травах, які вживаються в їжу людиною. До них належать вітаміни С, Е, К, фолієва кислота, В₂, А (природний), β-каротин (провітамін А), таніни, хлорофіли, флавоноїди та ін. Наприклад, вітамін С зменшує вміст вільних радикалів, пригнічує утворення мутагенів із попередників. Вітамін Е — інгібітор вільнорадикальних реакцій. Вітамін К знижує частоту спонтанних й індукованих аберацій хромосом. Фолієва кислота є коферментом ферментів, які беруть участь у синтезі нуклеотидів, метіоніну, глутамінової кислоти, серину, зменшує генні мутації. Вітаміну В₂ (рибофлавіну) притаманна антимутагенна активність по відношенню до бензапірену і конденсату сигаретного диму. Потужними антимутагенами є вітамін А і його провітамін. Вони збільшують кількість антитілоутворюючих і фагоцитуючих клітин, які стимулюють мітоз, інгібують вільнорадикальні процеси.

Природні антимутагени широко використовуються для прекоцепційної профілактики спадкових хвороб і природжених вад розвитку в людини.

Фармакологічні антимутагени застосовують для лікування хворих зі спадковими захворюваннями, які супроводжуються аномально високим рівнем спонтанного мутування. Наприклад, для лікування пігментної ксеродерми використовують лейкоцитарний інтерферон. Його призначення нормалізує процеси репарації ДНК (пігментна ксеродерма — це хвороба, при якій порушена репарація ДНК). Флавоноїд рутин істотно знижує кількість клітин із хромосомними абераціями у пацієнтів з анемією Фанконі.

2.6. НЕМЕНДЕЛІВСЬКЕ УСПАДКУВАННЯ В ЛЮДИНИ

Згідно із законами Менделя, кожна ознака повинна кодуватися парою алельних генів. Один ген із пари організм одержує від матері, другий — від батька. Гени батька і матері у функціональному відношенні абсолютно рівноцінні. Має значення тільки домінантність і рецесивність.

Проте в останні десятиріччя з'явилися повідомлення про явища, які не відповідають концепції менделівського успадкування. До таких феноменів належать:

- геномний імпринтинг;
- випадкова інактивація однієї з X-хромосом в ембріональному періоді розвитку — X-статевий хроматин;
- уніпарентна диплоїдія, уніпарентна дисомія та ізодисомія;
- експансії тринуклеотидних повторів;

- гонадний мозаїцизм;
- мітохондріальне успадкування.

2.6.1. ГЕНОМНИЙ ІМПРИНТИНГ

Як зазначалося вище, у функціональному відношенні більшість генів, успадкованих від батька і матері, абсолютно рівнозначні. Проте сьогодні з'ясовано, що деякі процеси (особливо в ембріональному періоді розвитку) контролюються або тільки батьківським геном, або тільки материнським. Тобто чоловічий і жіночий геноми у ссавців функціонально нееквівалентні.

Механізм, регулюючий функціональні відмінності батьківського і материнського геномів, дістав назву геномного імпринтингу. Імпринтованими генами називають ті гени ссавців, які успадковуються від матері або батька в репресованому («мовчазному») стані. Інактивація генів відбувається при гаметогенезі. Вона пов'язана з метилуванням цитозинових азотистих основ, яке репресує (інактивує) ген. Метилування стосується лише певних генів, причому одні з них репресуються при овогенезі, інші — при сперматогенезі. Метилування здійснюється за допомогою ферментів ДНК-метилтрансфераз — і знаходиться, таким чином, під генетичним контролем. Цитозин метилується в тому випадку, якщо поряд із ним знаходиться гуанін у сполученні CpG, де С — цитозин, р — залишок фосфорної кислоти в цукрофосфатному остові молекули, G — гуанін. При редуплікації ДНК у процесі мітотичних поділів соматичних клітин метилування цитозинових основ підтримується автоматично.

Один і той самий ген може поводитися як імпринтований (неактивний) у певних клітинах і на певних стадіях онтогенезу. Водночас цей самий ген може нормально експресуватися в інших клітинах або в цих самих клітинах, тільки на іншій стадії розвитку.

Геномний імпринтинг вважають епігенетичним явищем. Це означає, що спадкові зміни в генній експресії відбуваються без зміни послідовності ДНК. Епігенетичне репрограмування відбувається в клітинах зародкових ліній. У попередниках статевих клітин відбувається деметилування, стирається алель-специфічне метилування, пов'язане з імпринтованими генами, і спостерігається експресія обох алельних генів. У зрілих статевих клітинах відновлюється метилування і знову відбувається репресія певних генів відповідно до статі.

Таким чином, геномний імпринтинг — це епігенетичний процес, який відбувається протягом овогенезу і сперматогенезу й призводить до функціональних відмінностей алельних генів, успадкованих від батька і від матері. Іншими словами, геномний імпринтинг — це процес, який обумовлює різну активність деяких алельних генів, отриманих організмом від батька і матері. Явище геномного імпринтингу відоме тільки у плацентарних ссавців.

Геномний імпринтинг продемонстрували в експериментах на ембріонах мишей у 1983–1986 рр.

Дослідження Сурані зі співавт. і МакГрата і Солтера показали, що для нормального ембріонального розвитку миші необхідні хромосоми батька і хромосоми матері (тобто ядра яйцеклітини і сперматозоїда). Комбінації двох чоловічих або двох жіночих пронуклеусів, узятих із різних запліднених яйцеклітин мишей, призводять до припинення ембріонального розвитку. При цьому у випадку андрогенезу (комбінація двох ядер сперматозоїдів і відсутність ядра яйцеклітини) формувалася маленький зародок і практично нормального розміру похідні трофобласта — позазародкові оболонки і плацента. У разі гіногенезу (комбінація двох ядер яйцеклітини і відсутність чоловічого ядра), навпаки, розвивався досить великий зародок і дуже невеликого розміру позазародкові оболонки. У першому і другому випадку ембріональний розвиток незабаром припинявся.

Аналогічні порушення спостерігаються у випадку уніпарентної диплоїдії у людини. Функціональна нееквівалентність материнського і батьківського геномів спостерігається також при триплоїдії у людини.

Ці дані вказують на те, що гени батька забезпечують розвиток позазародкових оболонок, а гени матері контролюють розвиток ембріона. Отже, для нормального розвитку ссавця потрібні два набори хромосом — материнський й батьківський. Це пояснює той факт, що у жодного з відомих понад 4500 видів ссавців не спостерігався партеногенез (розвиток без запліднення).

Вважають, що у людини імпринтується від 200 до 500 генів. Більшість імпринтованих генів розташовується кластерами. Вони локалізовані в багатьох хромосомах людини — 1, 5, 6, 7, 11, 13, 15, 19, 20, X. Імпринтовані гени мають велике значення в регуляції росту і розвитку організму як у пренатальному, так і постнатальному періоді. Фенотипічні ознаки, контрольовані імпринтованими генами, можуть змінюватися не тільки в результаті мутацій цих генів, але і внаслідок порушення епігенетичної програми регуляції генної експресії.

Хвороби, зумовлені порушенням функціонування імпринтованих ділянок геному, називаються хворобами геномного імпринтингу. Першими описаними хворобами імпринтингу були синдроми Прадера — Віллі і Ангельмана. Обидва синдроми зумовлені однією і тією ж мутацією — делецією довгого плеча 15-ї хромосоми (15q11–13). Синдром Прадера — Віллі розвивається в тому випадку, якщо мутація успадковується від батька, а синдром Ангельмана — якщо мутація успадковується від матері. Ці ж синдроми розвиваються у разі однобатьківської дисомії або ізодисомії. У випадку, якщо організм успадковує дві хромосоми 15 від матері, розвивається синдром Прадера — Віллі (це означає відсутність батьківських алелів — як і у разі успадкування делеції від батька), а якщо дві хромосоми успадковуються від батька (відсутні материнські алелі), то розвивається синдром Ангельмана. Інші приклади хвороб геномного імпринтингу, зумовлених однобатьківською дисомією, — див. табл. 2.8.

Втрата імпринтингу певних генів може мати значення в розвитку мультифакторіальних захворювань.

Нині не викликає сумніву причетність явища геномного імпринтингу до етіології пухлинного росту. Порушення імпринтингу, що зумовлює біалельну експресію імпринтованого локусу інсуліноподібного фактора росту (IGF2), в різних тканинах і органах може призвести до неконтрольованого росту цих структур. Ген локалізований в 11-й хромосомі (11p15.5). У нормі материнський ген імпринтований, а батьківський експресується. Порушення імпринтингу в правій або лівій частині тіла призводить до гемігіперплазії з відповідного боку, в нирці — до ізольованої нефромегалії, а порушення імпринтингу в усіх клітинах (синдром Беквіта — Відеманна) — до генералізованого надмірного росту (рис. 2.15). Приклади онкогенів і супресорів пухлинного росту, схильних до імпринтингу, наведено в табл. 2.7.

Імпринтовані гени не тільки важливі для контролю росту організму в антенатальному і постнатальному періодах, але й беруть участь в регуляції

Таблиця 2.7. Приклади онкогенів і супресорів пухлинного росту, схильних до імпринтингу

Ген	Локус у хромосомі	Ефект батьківського походження
<i>P73</i>	1p36	Втрата материнського алеля призводить до нейробластоми. Втрата моноалельної експресії гена і перехід на біалельну експресію (втрата імпринтингу) в легенях і нирках призводить до розвитку пухлин у цих органах
<i>NOEY2</i>	1p31	Втрата батьківського алеля призводить до раку молочної залози і яєчників
<i>N-Myc</i>	2p24.1	Ампліфікація батьківського алеля пов'язана з розвитком нейробластоми
<i>IGF2</i>	6q25.3	Втрата імпринтованого статусу гена на материнській хромосомі і перехід до біалельної експресії гена (виключення імпринтингу) з його надекспресією призводить до рабдоміоми та інших видів раку
<i>KvLQT1</i>	11p15.5	Втрата специфічного для материнського алеля метилування ділянки гена призводить до гепатоклітинної карциноми
<i>CDKN1C</i> (<i>p57 KIP2</i>)	11p15.5	Втрата материнського алеля призводить до раку легені. Зменшення експресії материнського алеля пов'язане з гепатокарциномою

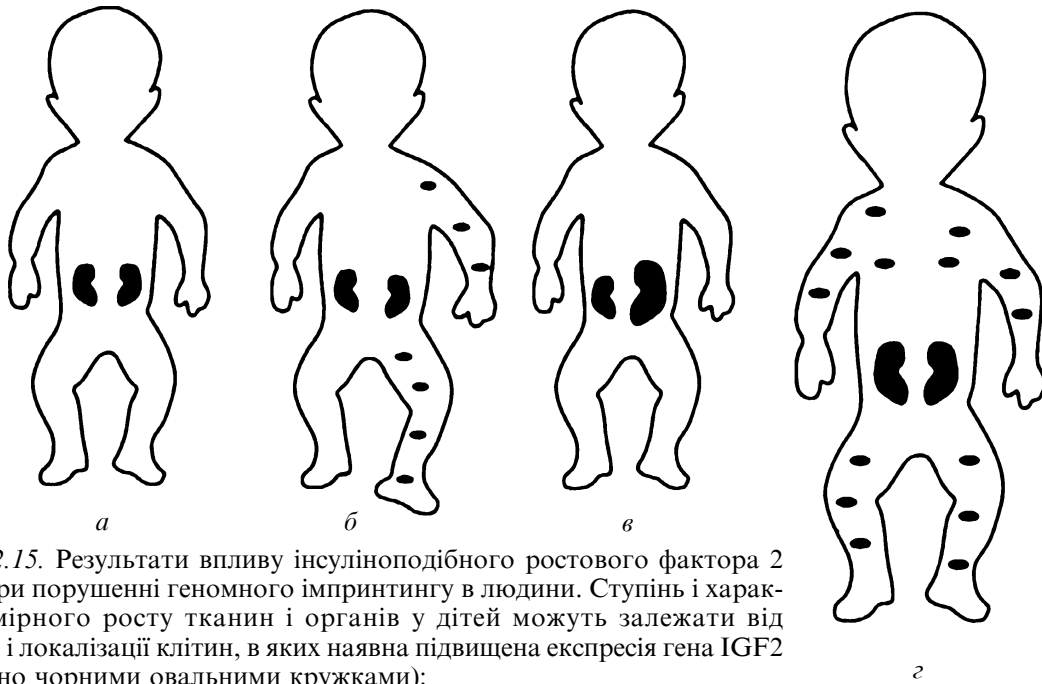


Рис. 2.15. Результати впливу інсуліноподібного ростового фактора 2 (IGF2) при порушенні геномного імпринтингу в людини. Ступінь і характер надмірного росту тканин і органів у дітей можуть залежати від кількості і локалізації клітин, в яких наявна підвищена експресія гена IGF2 (позначено чорними овальними кружками):

a — норма; *б* — гемігіперплазія; *в* — ізольована нефромегалія; *z* — генералізований надмірний ріст

пізнавальних процесів і розвитку поведінкових характеристик індивідуума.

2.6.2. СТАТЕВИЙ ХРОМАТИН (ТІЛЬЦЯ БАРРА)

Випадкова інактивация однієї з X-хромосом в ембріональному періоді розвитку (X-статевий хроматин). Статевий хроматин (або X-хроматин, або тільце Барра) — це спіралізована X-хромосома. Його відкрили в 1949 р. Барр і Бертрам. Спіралізована X-хромосома виглядає як щільне овальне тільце, що добре забарвлюється, розміром 0,8–1,1 мкм. Звичайно локалізується на периферії інтерфазного ядра у самок ссавців і відсутне у самців (рис. 2.16). У клітинах епітелію слизової оболонки щоки тільце Барра знаходиться під ядерною оболонкою. У нейтрофільних лейкоцитах воно має форму барабанних паличок. Теорія щодо походження тілець Барра (спіралізовані X-хромосоми) належить англійському генетику Мері Лайон.

Утворення статевого хроматину — це спосіб регуляції дози генів у всіх ссавців і зокрема у людини. У нормі жінка має дві, а чоловік — одну X-

хромосому. Довжина хромосоми X — 6,8 мкм, а Y — 2,8 мкм. Таким чином, у жінок більше генів, ніж у чоловіків. Для нормального розвитку людини необхідна певна доза генів. Тому в процесі еволюції сформувався спеціальний потужний механізм компенсації відмінностей в дозі генів, зчеплених з X-хромосомою. Більша частина однієї з X-хромосом у ембріонів жіночої статі спіралізується й інактивується на 16-ту добу ембріонального розвитку, а решта залишається активною. Інактивация X-хромосоми відбувається одночасно в усіх клітинах ембріона, за винятком попередників статевих клітин. У них діють дві X-хромосоми. Інактивация пов'язана з метилуванням генів. У кожній окремій клітині цей процес випадковий — в одній клітині жіночого ембріона інактивується материнська хромосома X, тимчасом як в інших — батьківська. Всі нащадки цих клітин матимуть інактивовану ту ж саму хромосому.

Це призводить до своєрідного явища функціонального мозаїцизму жіночого організму, що складається, по суті, з двох клонів клітин. У клітинах одного клону працює материнська хромосома X, а у клітинах іншого — батьківська. Якщо обидві хромосоми X мають нормальні гени, то цей

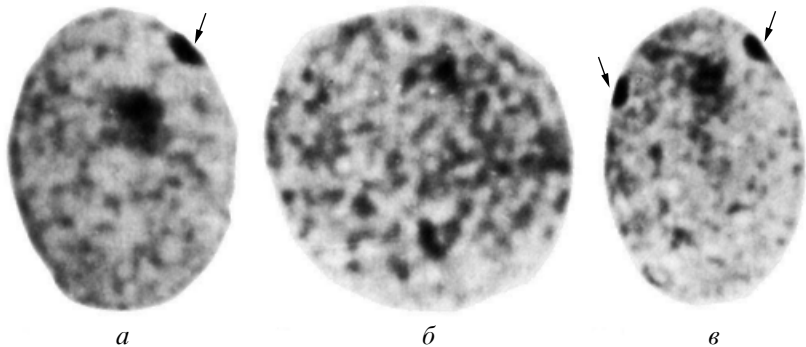


Рис. 2.16. Статевий хроматин в ядрах епітеліальних клітин:

a — одне тільце Барра в ядрі здорової жінки; *б* — ядро здорового чоловіка; *в* — два тілця Барра в ядрі жінки з каріотипом 47,XXX

мозаїцизм не помітний. Якщо ж жінка є гетерозиготною носійкою мутантного гена, зчепленого з X-хромосомою, то в одній частині її клітин може експресуватися нормальний ген, а в іншій частині — патологічний. Наприклад, при одному з рецесивних зчеплених з X-хромосомою захворювань — очному альбінізмі — у хворих чоловіків немає пігменту в сітківці, а очне дно має бліде забарвлення. У гетерозиготних жінок спостерігається неправильна пігментація сітківки: на очному дні видно пігментовані та депігментовані ділянки. Інший приклад рецесивного X-зчепленого захворювання — ангідротична ектодермальна дисплазія. У хворих чоловіків відсутні потові залози, спостерігаються гіпотрихоз, олігодонтія. У гетерозиготних жінок виявляються як нормальні ділянки шкіри, так і ділянки без потових залоз.

Клінічне значення інактивації X-хромосоми

1. Не виключається можливість захворювання жінок — гетерозиготних носійок рецесивного патологічного гена, якщо випадково відбудеться переважна інактивація X-хромосоми з нормальним геном. Наприклад, описані випадки народження двох монозиготних сестер-близнят. Обидві були гетерозиготними носійками гена гемофілії. Одна з них була здорова, а друга страждала на гемофілію. Це пояснюється тим, що в одній з них у клітинах, відповідальних за синтез VIII фактора згортання крові, була активна X-хромосома з домінантним нормальним геном, а у другій — з рецесивним.

2. Хворі з синдромом Клайнфельтера (47,XXY) і жінки з трисомією X (47,XXX) часто мають практично нормальний фенотип або мінімальну кількість аномалій. Цим синдроми, пов'язані зі зміною кількості X-хромосом, відрізняються від трисомій за автосомами, при яких ніколи не буває нормального фенотипу. Можливість легких форм хвороб пояснюється тим, що в клітинах залишається активною тільки одна X-хромосома. Решта інактивуються і спіралізуються.

Метод визначення статевих хроматинів використовують для діагностики хромосомних хвороб, пов'язаних зі зміною кількості X-хромосом.

Кількість грудок статевого хроматину на 1 менше кількості X-хромосом. У жінок з каріотипом 47,XXX у клітинах буде дві грудки статевого хроматину, з каріотипом 48,XXXX — три грудки і т. ін. (див. рис. 2.16). При синдромі Шерешевського — Тернера (каріотип 45,X) статевий хроматин відсутній. У нормі у чоловіків грудки статевого хроматину відсутні. При синдромі Клайнфельтера з'являються грудки статевого хроматину. При каріотипі 47,XXY в клітинах буде одна грудка, при каріотипі 48,XXXY — дві грудки і т. ін.

2.6.3. УНІПАРЕНТНА ДИПЛОЇДІЯ, УНІПАРЕНТНА ДИСОМІЯ ТА ІЗОДИСОМІЯ

Уніпарентна диплоїдія — це успадкування диплоїдного набору хромосом від одного з батьків. Внаслідок геномного імпринтингу такі ембріони не життєздатні. Якщо ембріон успадковує диплоїдний набір хромосом від батька, це призводить до формування міхурового заносу (порожнього зародкового мішка). Так називають ембріон, у якого ембріобласт не розвивається, а формуються тільки зародкові оболонки. Спостерігається кістозне переродження ворсин хоріона. Ембріони абортуються. Існує ризик розвитку злоякісної пухлини хоріона — хоріокарциноми. Всі 46 хромосом такого зародка батьківського походження і гомозиготні за всіма генами. Вважають, що такі ембріони формуються в результаті дегенерації пронуклеуса яйцеклітини після запліднення її сперматозоїдом. Потім хромосоми сперматозоїда подвоюються і клітина відновлює диплоїдний набір хромосом (рис. 2.17).

Тератоми яєчників, навпаки, мають диплоїдний набір хромосом матері. Вони складаються із тканин ембріона і не мають позазародкових органів (хоріона, плаценти тощо).

Уніпарентна дисомія — це успадкування двох гомологічних хромосом від одного з батьків. Вважають, що найчастіше це результат втрати однієї хромосоми в зиготі з початково трисомним набором (корекція трисомії). В одного з батьків спостерігається нерозходження хромосом у першому поділі мейозу. В результаті зигота отримує зайву

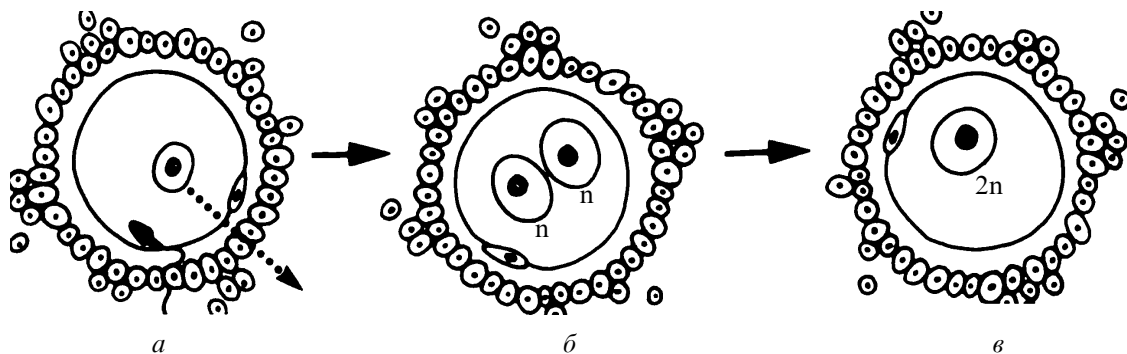


Рис. 2.17. Утворення диплоїдного ядра зиготи, що містить два хромосомні набори батька: а — яйцеклітина запліднюється одним сперматозоїдом, ядро яйцеклітини втрачається; б — чоловічий пронуклеус ділиться на два гаплоїдних ядра; в — два гаплоїдних ядра зливаються з утворенням диплоїдного ядра

хромосому від одного з батьків і стає трисомною. Потім одна з хромосом втрачається при мітотичному поділі зиготи. Ембріон при цьому відновлює нормальний набір хромосом. Проте, може бути втрачена єдина хромосома одного з батьків і збережуться дві хромосоми, успадковані від другого (уніпарентна дисомія).

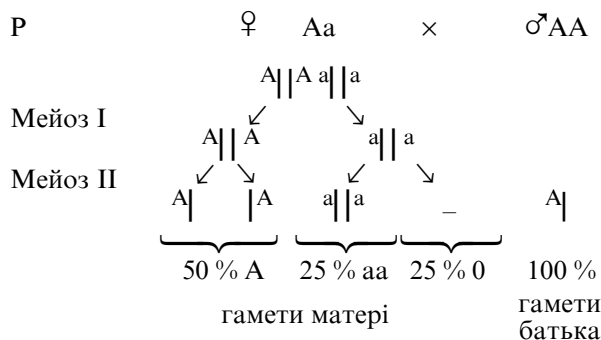
Уніпарентна ізодисомія — це успадкування двох хроматид від одного з батьків. Виникає внаслідок нерозходження хроматид при другому поділі мейозу. Зигота отримує дві копії хромосоми від одного з батьків і хромосому — від другого. Вона стає трисомною, а потім внаслідок описаної вище корекції трисомії в клітинах ембріона залишаються дві копії хромосоми від одного з батьків.

Другий можливий механізм формування уніпарентної ізодисомії — корекція моносомії. Зигота отримує хромосому тільки від одного з батьків і стає моносомною. А потім відбувається корекція шляхом селективного подвоєння хромосоми. В результаті клітина отримує дві копії одного гомолога.

Вважають, що частота уніпарентної дисомії становить 1:3000 зигот. Вона описана для всіх пар автосом і статевих хромосом (як X, так і Y). Незважаючи на те, що при уніпарентній дисомії та ізодисомії організм має нормальний набір хромосом, у нього можуть розвиватися спадкові захворювання. Це пояснюється геномним імпринтингом (різною функціональною активністю деяких генів батька і матері в ембріональному періоді розвитку). Такі хвороби називаються хворобами геномного імпринтингу. Приклади їх наведено в табл. 2.8.

При уніпарентній ізодисомії може спостерігатися незвичайне успадкування двох рецесивних генів від одного з батьків — гетерозиготного носія рецесивного патологічного гена. Наприклад, у людини однобатьківська дисомія була вперше описана I. M. Mrison, A. E. Reeve (1988) у дівчинки з муковісцидозом (автосомно-рецесивне захворювання). Мати дівчинки була гетерозиготною носійкою гена муковісцидозу (Aa), а батько мав нормальний генотип (AA). Ген муковісцидозу знаходиться в 7-й хромосомі. За допомогою ДНК-зондового аналізу у хворій дівчинки була виявлена ізодисомія, тобто успадкування двох копій хромо-

соми 7 від матері. Дівчинка успадкувала два рецесивні гени від матері. Батьківство було підтверджене геномною дактилоскопією. Нижче на схемі наведено можливий механізм формування уніпарентної ізодисомії в даній родині.



Можливі типи гамет у матері внаслідок нерозходження хромосом при мейозі II	Зиготи, які утворюються в результаті запліднення яйцеклітини нормальним сперматозоїдом (A)
50 % A	AA — нормальний генотип і фенотип
25 % aa	Aaa — трисомія, яка після корекції могла спричинити появу зиготи aa
25 % 0	A — моносомія за 7-ю хромосомою, летальна мутація

Схема 2.4. Приклад формування уніпарентної ізодисомії

2.6.4. ЕКСПАНСІЇ ТРИНУКЛЕОТИДНИХ ПОВТОРІВ

Експансії тринуклеотидних повторів — особливий тип генних мутацій, успадкування яких відрізняється від класичного менделівського типу успадкування. Для них характерні відмінності фенотипічних проявів залежно від того, отримана му-

Таблиця 2.8. Хвороби геномного імпринтингу, зумовлені однобатьківськими дисоміями та ізодисоміями

Хромосома	Походження	Захворювання або синдром
6	Батьківське	Транзиторний неонатальний цукровий діабет
7	Материнське	Синдром Рассела — Сільвера
	Материнське	Внутрішньоутробна затримка розвитку
11	Батьківське	Синдром Беквіта — Відеманна
14	Материнське	Внутрішньоутробна затримка розвитку, затримка фізичного і моторного розвитку, гіпотонія, передчасне статеве дозрівання
15	Материнське	Синдром Прадера — Віллі
	Батьківське	Синдром Ангельмана
16	Материнське	Внутрішньоутробна затримка розвитку, пов'язана з обмеженим плацентарним мозаїцизмом

тація від матері або від батька, і феномен антиципації — зростання тяжкості прояву захворювання в наступних поколіннях.

2.6.5. ГОНАДНИЙ МОЗАЇЦИЗМ

Явище гонадного мозаїцизму призводить до можливості народження кількох дітей з доміантними захворюваннями у фенотипічно здорових батьків, що не укладається в класичне менделівське успадкування.

2.6.6. МІТОХОНДРІАЛЬНЕ УСПАДКУВАННЯ

Це успадкування ознак, які кодуються генами ДНК мітохондрій. Всі мітохондрії потрапляють у зиготу з яйцеклітини. Тому такі ознаки успадковуються від матері всіма дітьми. Від батька вони ніколи дітям не передаються.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Що таке мутація? Класифікація мутацій.
2. Спонтанні та індуковані мутації.
3. Соматичні і генеративні мутації. Мозаїцизм як результат соматичних мутацій.
4. Генні мутації. Види стабільних мутацій.
5. Динамічні мутації — експансії тринуклеотидних повторів. Особливості хвороб генних експансій.
6. Фенотипічний ефект генних мутацій. Генетичний і клінічний поліморфізм моногенних захворювань. Частота генних мутацій.
7. Що таке хромосомні аберації? Фенотипічний ефект хромосомних аберацій — збалансовані та незбалансовані мутації. Значення хромосомних аберацій в еволюції.
8. Охарактеризуйте типи хромосомних аберацій: делеції, дуплікації, інверсії, кільцеві хромосоми, ізохромосоми, транслокації, центричне розділення, дицентричні хромосоми.
9. Що таке транслокації? Охарактеризуйте реципрокні транслокації, транспозиції, Робертсонівські транслокації.
10. Що таке геномні мутації? Види геномних мутацій — поліплоїдії та гетероплоїдії.
11. Можливі механізми формування поліплоїдів. Клінічне значення триплоїдії: міхуровий занос, спонтанні аборти, хромосомні хвороби. Функціональна неоднозначність материнського і батьківського геномів.
12. Причини формування гетероплоїдій, види гетероплоїдій.
13. Що таке мозаїцизм і химеризм? Механізми формування мозаїків і химер. Медичне значення гонадного мозаїцизму.
14. Запис нормального і зміненого каріотипу людини.
15. Що таке мутагенні фактори? Фізичні, хімічні та біологічні мутагени.

16. Захисні механізми, що знижують частоту мутацій у людини. Значення природного добору на ранніх етапах ембріонального розвитку.

17. Види репарації ДНК. Хвороби репарації ДНК.

18. Що таке антимуутагени?

19. Приклади явищ, які не відповідають концепції менделівського успадкування у людини.

20. Геномний імпринтинг. Метилування ДНК — молекулярний механізм геномного імпринтингу. Хвороби геномного імпринтингу.

21. Інактивація X-хромосоми як механізм компенсації дози генів. Клінічне значення інактивації X-хромосоми.

22. Що таке уніпарентна диплоїдія, дисомія, ізодисомія? Медичне значення цього феномена.

Контрольно-навчальні питання

Завдання 1

Оберіть одну відповідь.

1. Медична генетика вивчає:
 - A. Клінічні особливості спадкових хвороб
 - B. Етіологію, патогенез спадкових хвороб і хвороб зі спадковою схильністю
 - C. Шляхи профілактики спадкових хвороб
 - D. Роль спадкових факторів у патології людини
 - E. Все вірно
2. У абортіваного ембріона каріотип 69,XXY. Яка це мутація?
 - A. Триплоїдія
 - B. Трисомія
 - C. Тетраплоїдія
 - D. Дуплікація
 - E. Делеція
3. У вагітної жінки проведено плацентоцентез. При цитогенетичному дослідженні тканини плаценти визначено каріотип 45,X0. Яка це мутація?
 - A. Нулісомія
 - B. Трисомія
 - C. Моносомія
 - D. Дуплікація
 - E. Делеція
4. У жінки в анамнезі два самоаборти в ранньому терміні. При каріотипуванні у неї замість двох хромосом 13 знайдена одна довга хромосома, яка об'єднує генетичний матеріал двох хромосом. Яка це мутація?
 - A. Дуплікація
 - B. Робертсонівська транслокація
 - C. Реципрокна транслокація
 - D. Інверсія
 - E. Дицентрична хромосома
5. При дослідженні каріотипу новонародженого з місяцеподібним обличчям, специфічним плечем виявлена делеція короткого плеча 5-ї хромосоми. Яка це мутація?
 - A. Генна мутація — заміна нуклеотиду на комплементарний
 - B. Хромосомна мутація — втрата ділянки хромосоми

С. Хромосомна мутація — поворот ділянки хромосоми на 180°

Д. Геномна мутація — в диплоїдному наборі хромосом є одна зайва хромосома

Е. Геномна мутація — відсутність однієї хромосоми в диплоїдному наборі

6. У медико-генетичний центр звернулася жінка, в анамнезі якої було 3 спонтанних аборти. При каріотипуванні виявлено інверсію 9-ї хромосоми. Яка це мутація?

А. Подвоєння ділянки хромосоми

В. Втрати ділянки хромосоми

С. Поворот ділянки хромосоми на 180°

Д. Перенесення ділянки хромосоми на негомологічну

Е. Перенесення ділянки хромосоми в інше місце цієї ж хромосоми

7. У медико-генетичний центр звернулася сім'я. В анамнезі у жінки було 8 спонтанних абортів. Фенотипи подружжя нормальні. Яка хромосомна аберація може бути найвірогіднішою причиною такої патології?

А. Делеція

В. Інверсія

С. Дуплікація

Д. Робертсонівська транслокація

Е. Ізохромосома

8. У дитини з вродженими вадами розвитку діагностована трисомія за 18-ю хромосомою. Яка це мутація?

А. Геномна мутація — відсутність пари хромосом

В. Хромосомна мутація — втрата ділянки хромосоми

С. Хромосомна мутація — поворот ділянки хромосоми на 180°

Д. Геномна мутація — в диплоїдному наборі хромосом є одна зайва хромосома

Е. Геномна мутація — відсутність однієї хромосоми в диплоїдному наборі

9. В цитогенетичній лабораторії досліджують метафазну пластинку людини. Виявлення якого типу хромосом може свідчити про патологію?

А. Метацентричних

В. Субметацентричних

С. Акроцентричних

Д. Телоцентричних

Е. Супутникових

10. Прикладом моносомії у людини є синдром:

А. Дауна

В. Патау

С. Едвардса

Д. Клайнфельтера

Е. Шерешевського — Тернера

11. Деякі мутації у людини можуть бути збалансованими (без зміни фенотипу), але вони є причиною безплідності у носіїв такої мутації. Вкажіть приклади таких мутацій.

А. Делеції

В. Дуплікації

С. Трисомії

Д. Інверсії

Е. Моносомії

12. У абортіваного ембріона каріотип 47,XX,+21. Яка це мутація?

А. Поліплоїдія

В. Дуплікація

С. Делеція

Д. Трисомія

Е. Моносомія

13. Найінтенсивніше летальний ефект мутацій виявляється на ранніх етапах ембріонального розвитку. Який відсоток ембріонів гине до імплантації, тобто до клінічно зареєстрованої вагітності?

А. 1 %

В. 5 %

С. 15 %

Д. 50 %

Е. 84 %

14. Вкажіть, які мутації є летальними в 100 % випадків?

А. Моносомія за X-хромосомою

В. Трисомія за статевими хромосомами

С. Тетрасомія за статевими хромосомами

Д. Моносомія за автосомами

Е. Трисомія за автосомами

15. Делеція однієї і тієї ж ділянки довгого плеча 15-ї хромосоми може викликати у людини два різні захворювання (якщо успадковується від матері — синдром Ангельмана, від батька — синдром Прадера — Віллі). Це свідчить про різну активність генів, успадкованих від батька і матері. Як називається генетичний феномен, що обумовлює це явище?

А. Мутація

В. Модифікація

С. Генокопія

Д. Геномний імпринтинг

Е. Фенокопія

16. У літературі описано випадок успадкування муковісцидозу (автосомно-рецесивна патологія) від матері — гетерозиготної носійки гена (батько здоровий і гомозиготний). Який генетичний феномен може пояснити таке явище?

А. Уніпарентна диплоїдія

В. Уніпарентна ізодисомія

С. Уніпарентна дисомія

Д. Гонадний мозаїцизм

Е. Геномний імпринтинг

17. У хворого з симптомами гермафродитизму діагностовано каріотип 46,XX/46, XY. Який найвірогідніший генетичний феномен може пояснити появу такого складного каріотипу?

А. Уніпарентна дисомія

В. Уніпарентна диплоїдія

С. Гонадний мозаїцизм

- D. Химеризм
- E. Геномний імпринтинг

18. Інактивація Х-хромосоми (утворення тілець Барра) найкраще описується одним із таких тверджень.

- A. Процес йде в підлітковому періоді
- B. Інактивуються усі гени, локалізовані в Х-хромосомі
- C. Забезпечує компенсацію дози генів, зчеплених з Х-хромосомою
- D. Процес відповідальний за фенотипічні зміни, які спостерігаються при синдромі Шерешевського — Тернера
- E. Спостерігається в нормі у плодів чоловічої та жіночої статі

19. Феномен антиципації полягає в наростанні тяжкості симптомів захворювання і/або в більш ранній маніфестації в наступних поколіннях. Цей феномен характеризує захворювання, що зумовлені:

- A. Мікрделеціями
- B. Мутаціями генів мітохондрій
- C. Геномним імпринтингом
- D. Експансією тринуклеотидних повторів
- E. Гонадним мозаїцизмом

20. Уніпарентна дисомія може бути найкраще описана одним з таких тверджень:

- A. Виникає, якщо обидві хромосоми з пари успадковуються від одного з батьків
- B. Пояснює успадкування зайвої 21-ї хромосоми від матері при синдромі Дауна
- C. Означає, що всі хромосоми в диплоїдному наборі успадковані від одного з батьків

- D. Найчастіша причина триплоїдії
- E. Може призвести до фенотипічного прояву автосомно-рецесивної ознаки у гетерозиготи

21. У медико-генетичний центр звернулася сім'я. Чоловік і жінка здорові, молоді. У жінки в анамнезі 4 спонтанні аборти в ранньому терміні. Дослідження каріотипів подружжя показало, що у жінки 45 хромосом, але одна з хромосом 13 подовжена і містить генетичний матеріал 15-ї хромосоми. Про яку мутацію йде мова?

- A. Реципрокна транслокація
- B. Робертсонівська транслокація
- C. Трисомія
- D. Дуплікація
- E. Інверсія

Завдання 2

Геномний імпринтинг й інактивація Х-хромосоми (утворення тілець Барра) — це приклади епігенетичного механізму контролю експресії генів. Які з наведених нижче тверджень (від 1 до 7) характеризують: (A) геномний імпринтинг, (B) інактивацію Х-хромосоми, (C) обидва процеси.

1. У нормі процес відбувається тільки в соматичних клітинах жінок
2. У нормі процес йде тільки в соматичних клітинах чоловіків
3. Процес перебігає при сперматогенезі або овогенезі
4. Випадково інактивує гени батька або матері
5. Призводить до невідповідної інактивації лише певних генів батька або матері
6. Визначає ефект батьківського походження в експресії деяких генів
7. Призводить до мозаїцизму в експресії деяких генів

КЛАСИФІКАЦІЯ, ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА І СИМПТОМАТИКА СПАДКОВИХ ХВОРОБ. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ КЛІНІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ

3.1. КЛАСИФІКАЦІЯ І ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СПАДКОВИХ ХВОРОБ

Що таке спадкові хвороби? Спадковими називають хвороби, зумовлені зміною генотипу (тобто мутаціями). Термін походить від слова «спадковість», а не «успадкування» (передача з покоління в покоління). Спадкові хвороби не завжди передаються від батьків до дітей. Багато спадкових захворювань не можуть успадковуватися, оскільки викликають у хворих безплідність або дають летальний ефект. Спадкові хвороби можуть виникати у дітей здорових батьків внаслідок нової мутації. Наприклад, хворі з синдромом Дауна народжуються, як правило, у здорових батьків. З іншого боку, деякі ендемічні захворювання спостерігаються у батьків і дітей. Створюється враження успадкування, але захворювання не є спадковими (наприклад, ендемічний зоб).

Слід розрізняти терміни «спадкові» та «вроджені» захворювання, «спадкові» і «сімейні» захворювання. Вроджені хвороби — це хвороби, які виявляються з моменту народження. До них належать як спадкові, так і неспадкові хвороби. Наприклад, неспадковими є вроджені вади розвитку, які сформувалися під дією тератогенних факторів, а також вроджені інфекції. З іншого боку, не всі спадкові хвороби є вродженими. Частина з них виявляється вперше в дитячому, підлітковому, зрілому і навіть старечому віці. Наприклад, хорея Гентінгтона (автосомно-домінантне захворювання) виявляється частіше у віці 40–50 років.

Сімейні хвороби — захворювання, що зустрічаються серед членів однієї сім'ї. Спадкові хвороби часто є сімейними. Проте сімейними можуть бути і неспадкові хвороби, зумовлені однією і тією ж шкідливою професією, шкідливими сімейними звичками, неправильним харчуванням та ін.

КЛАСИФІКАЦІЯ СПАДКОВИХ ХВОРОБ

Генетична класифікація базується на класифікації мутацій.

Всю спадкову патологію можна розділити на п'ять груп (Н. П. Бочков, 2001):

1. Моногенні (генні) хвороби — спричинені генними мутаціями (ахондроплазія, фенілкетонурія, гемофілія та ін.).

2. Хромосомні хвороби — зумовлені зміною кількості або структури хромосом (синдром Дауна, Патау, Едвардса та ін.).

3. Хвороби із спадковою схильністю (синонім: мультифакторіальні) — хвороби, розвиток яких визначається взаємодією зміненого генотипу індивіда і факторів навколишнього середовища (заяча губа, клишоногість, гіпертонічна хвороба, шизофренія та ін.).

4. Генетичні хвороби соматичних клітин — зумовлені соматичними мутаціями (більшість пухлин, деякі спорадичні випадки вроджених вад, мозаїчні форми хромосомних хвороб та ін.).

5. Хвороби генетичної несумісності матері та плода (гемолітична хвороба новонароджених, яка виникає в результаті несумісності матері і плода за Rh-антигеном, антигенами групи АВ0 та іншими груповими антигенами).

Клінічна класифікація ґрунтується на системному і органному принципі: нервово-м'язові, психічні хвороби, хвороби опорно-рухового апарату, шкіри, зубощелепної ділянки, крові та ін.

СИНДРОМ У КЛІНІЧНІЙ ГЕНЕТИЦІ

Термін «синдром» у клінічній генетиці часто використовують як синонім слова «хвороба». Можна сказати «хвороба Дауна», «хвороба Патау» і «синдром Дауна», «синдром Патау». По відношенню до деяких спадкових захворювань слово «синдром» використовується частіше: синдроми Клайнфельтера, Шерешевського — Тернера, Рассела — Сільвера, Корнелії-де-Ланге та ін. Обумовлено це тим, що зазначені нозологічні форми спочатку були описані як синдроми, етіологія їх не була відома. На той час, коли встановили етіологію, назви стали загальноприйнятими.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ

Для спадкової патології характерні такі особливості.

1. Сімейний характер захворювання. Водночас наявність захворювання тільки в одного члена сім'ї не виключає спадкового характеру захворювання, оскільки батьки хворого могли бути здоровими гетерозиготними носіями рецесивного патологічного гена. Домінантні моногенні захворювання і хромосомні хвороби часто виникають як нові мутації у дітей здорових батьків.

2. Хронічний, прогресивний, рецидивуючий перебіг. Патологічний генотип діє постійно, цим пояснюється хронічний рецидивуючий перебіг спадкових захворювань. Прогресивний перебіг (з віком стан хворого обтяжується) характерний для спадкових порушень обміну речовин, особливо хвороб накопичення, при яких у клітинах накопичуються великі молекули.

3. Вроджений характер захворювання характерний для багатьох, але не для всіх спадкових захворювань. Більшість хромосомних хвороб і близько 25 % моногенних виявляються з моменту народження. Решта — в різному віці (від кількох днів до старечого віку).

З іншого боку, не всі вроджені захворювання і вади розвитку належать до спадкових (алкогольний синдром плода, діабетична ембріофетопатія та інші, спричинені дією тератогенних факторів).

4. Залучення в патологічний процес багатьох органів або навіть систем органів дозволяє припускати спадкову патологію. Це пояснюється плейотропною дією генів (плейотропія — вплив одного гена на формування багатьох ознак).

5. Наявність специфічних симптомів спадкових хвороб характерна не для всіх захворювань, але вони важливі, оскільки дозволяють своєчасно діагностувати спадкову патологію. Приклади: мишачий запах сечі та поту при фенілкетонурії; плач, що нагадує нявкання кошеняти, при хромосомній патології «синдромі котячого крику» та ін.

6. Резистентність до найпоширеніших методів терапії. Сьогодні розроблено методи лікування деяких спадкових захворювань, але вони дуже відрізняються від методів лікування поширених неспадкових захворювань.

3.2. СИНДРОМОЛОГІЧНИЙ ДІАГНОЗ У КЛІНІЧНІЙ ГЕНЕТИЦІ

Спадкові захворювання є наслідком змін генотипу, які спричиняють порушення ембріонального розвитку або порушення певної ланки обміну речовин. Оскільки кожен ген має певну функцію, у різних людей однакові мутації проявляються схожим фенотипом (як правило, не одним симптомом, а їх комплексом). Специфічне поєднання зовнішніх ознак хвороби може бути пояснене плейотропним

(множинним) впливом генів і створює настільки характерний фенотип хворого, що це іноді відображено в назві захворювання (синдром «обличчя ельфа», синдром «обличчя плода», синдром «щасливої ляльки», «монголоїдна ідіотія» — стара назва синдрому Дауна та ін.)

Знаючи, які симптоми характерні для даного спадкового захворювання, можна діагностувати його на підставі аналізу фенотипу хворого. Стійка сукупність симптомів, об'єднаних одним патогенезом, називається синдромом. Таким чином, діагноз спадкових захворювань — синдромологічний.

Більшість спадкових синдромів діагностується тільки на підставі характерної клінічної картини. Діагностику спадкових захворювань, що часто ґрунтується на специфічному фенотипі хворого, називають портретною (синдромологічною). Для полегшення портретної діагностики створені діагностичні атласи з фотографіями хворих із спадковою патологією і діагностичні комп'ютерні програми. Точний діагноз потрібен лікарю для правильного визначення прогнозу життя, вибору тактики лікування. Наприклад, при синдромі Патау немає сенсу робити складні операції з приводу щілини піднебіння, оскільки діти при цьому синдромі нежиттєздатні. Атрезія стравоходу може бути ізольованою вадою розвитку або симптомом летального синдрому Ді Джорджі. У першому випадку рекомендоване оперативне втручання, а в другому — воно не має сенсу.

Крім того, точний діагноз дозволяє визначити характер успадкування ознаки, що дає можливість розрахувати вірогідність народження в майбутньому хворої дитини й обрати адекватні заходи пренатальної діагностики.

3.3. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ КЛІНІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ СПАДКОВИХ ХВОРОБ

Особливістю клінічної генетики є те, що об'єкт дослідження — не окремий хворий, а сім'я. Сім'єю, у вузькому розумінні слова, називають батьківську пару і їхніх дітей, але іноді й ширше коло родичів. Збір відомостей про сім'ю починається з пробанда. Пробанд — це людина, що звернулася до лікаря або першою потрапила у поле зору дослідника. Це може бути дитина або доросла людина, а також подружня пара. Нині до медико-генетичної консультації частіше звертаються сім'ї, що вже мають хвору дитину. В цьому випадку медико-генетичне консультування називається ретроспективним, а пробандом називають хворого.

Діагностика спадкових хвороб, як правило, двоетапна:

1) загальне клінічне обстеження хворого, складання і аналіз родоводу, а також параклінічне обстеження за показаннями (УЗД, рентгенологічне, ендокринологічне, імунологічне і т. ін.);

2) при підозрі на конкретну спадкову патологію — спеціальні генетичні дослідження (цитогене-

нетичні, ДНК-діагностика, спеціальні біохімічні методи).

3.3.1. ОСОБЛИВОСТІ ЗБОРУ АНАМНЕЗУ

Обстеження хворого проводиться за звичною схемою.

При зборі паспортних даних і анамнезу необхідно звертати увагу на таке:

1. Прізвище, ім'я, по батькові батьків. У матері указують дівоче прізвище. Збіг прізвища батька і дівочого прізвища матері може допомогти встановити близькоспоріднений шлюб. При такому шлюбі підвищена вірогідність народження дітей з автосомно-рецесивними захворюваннями.

2. Вік пробанда (вказують дату народження пробанда) і вік батьків на момент народження пробанда. Зі зростанням віку обох батьків ризик народження дітей з деякими спадковими захворюваннями збільшується. Так, зі збільшенням віку батька підвищується вірогідність нових генних домінантних мутацій (наприклад, ахондроплазії та нейрофіброматозу), а вік матері старше 35 років указує на підвищену вірогідність народження дитини з хромосомними хворобами.

3. Національність батьків (табл. 3.1). Деякі спадкові захворювання зустрічаються переважно в осіб певної національності (або жителів певної географічної місцевості).

4. Місце проживання сім'ї та предків по материнській і батьківській лінії. Якщо протягом кількох поколінь предки по материнській і батьківській лініях жили в одному і тому ж невеликому населеному пункті, то велика вірогідність споріднених шлюбів. Крім того, інформація про

місце проживання сім'ї дозволяє виключити ендемічні захворювання і врахувати можливий вплив факторів середовища.

5. Місце роботи. Звертають увагу на можливий контакт з мутагенними і тератогенними факторами; з цієї ж причини необхідно з'ясувати, в якому роді військ служив батько.

6. Хронічні захворювання матері. Звертають увагу на захворювання серцево-судинної системи, органів дихання, епілепсію, діабет, фенілкетонурію та ін. Вплив на плід, що розвивається, може справляти як саме захворювання матері (гіпоксія плода при хворобах серцево-судинної системи, діабетична ембріофетопатія, фенілпіровиноградна ембріофетопатія), так і медикаменти, що застосовуються для його лікування (наприклад, антиконвульсанти, які призначають при лікуванні епілепсії, є тератогенами).

7. Неприятливий акушерський анамнез. Спонтанні аборти, завмирання вагітності і мертвонародження в анамнезі можуть свідчити про наявність збалансованої хромосомної мутації або інших генетичних порушень у батька чи матері.

8. Обтяжений сімейний анамнез. Наявність у сім'ї або у близьких родичів дітей із спадковою патологією, вадами розвитку, а також дітей, померлих у ранньому віці з невідомої причини, може свідчити про успадкування в сім'ї патологічних генів або збалансованих хромосомних перебудов.

9. Неблагополучний перебіг вагітності, яка закінчилася народженням пробанда:

а) загроза переривання вагітності спостерігається при хромосомних і деяких моногенних синдромах у плода;

б) затримка внутрішньоутробного розвитку, визначена на підставі серії ультрасонографічних вимірювань. Часто спостерігається при хромосомних синдромах у плода, моногенних синдромах, внутрішньоутробних інфекціях (цитомегалія, природжена краснуха, сифіліс), радіаційному ураженні, багатоплідній вагітності, аплазії підшлункової залози у плода. Затримку внутрішньоутробного розвитку слід відрізнити від синдромів спадкової карликовості;

в) маловоддя може свідчити про захворювання сечовидільної системи у плода, що супроводжуються зниженням нормальної продукції сечі. Саме по собі маловоддя є одним із тератогенних факторів;

г) багатоводдя спостерігається при вадах шлунково-кишкового тракту у плода з порушенням функції ковтання;

д) мала рухливість плода характерна для артрогрипозу, хвороби Дауна.

Таблиця 3.1. Спадкові захворювання, що зустрічаються в осіб певної національності з вищою частотою

Національність	Хвороба
Євреї-ашкеназі (вихідці з європейських країн)	Хвороба Тея — Сакса, хвороба Гоше
Канадці французького походження	Хвороба Тея — Сакса
Греки	β -таласемія
Фінни	Природжений нефротичний синдром, аспартилглікозамінурія
Афроамериканці	Серпоподібно-клітинна анемія
Вірмени	Періодична хвороба
Жителі Південно-Східної Азії	α -таласемія
Популяція Північної Європи, жителі Півдня України, зокрема Одеської області	Муковісцидоз

3.3.2. ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ І МІКРОАНОМАЛІЇ РОЗВИТКУ ЯК ОЗНАКИ ДИЗМОРФОГЕНЕЗУ

Огляд хворого з підозрою на спадкову патологію спрямований на виявлення ознак дизморфогенезу. Вони є складовою частиною багатьох спадкових хвороб і зустрічаються практично по всіх системах. На порушення морфогенезу і ембріонального диференціювання вказують вроджені вади і мікроаномалії розвитку.

Вроджені вади розвитку (ВВР) — стійкі морфологічні зміни органа або всього організму, що входять за межі нормальної варіації їхньої будови, порушують функцію органа і (або) спричиняють косметичні дефекти. Вони виникають внутрішньо-утробно або (набагато рідше) після народження дитини внаслідок порушення подальшого формування органів (наприклад, вади зубів). Синонімами терміну «вроджені вади розвитку» в медичній літературі є «вроджені аномалії», «вроджені вади» і «вади розвитку».

Для назви вад розвитку використовують такі терміни.

Агенезія — повна вроджена відсутність органа.

Аплазія — вроджена відсутність органа з наявністю його судинної ніжки.

Атрезія — повна відсутність каналу або природного отвору.

Вроджена гіпотрофія — зменшення маси тіла новонародженого або плода. По відношенню до дітей старшого віку для позначення зменшених розмірів тіла застосовують термін «нанізм» (карликовість, мікросомія).

Гетеротопія — наявність клітин, тканин або цілих ділянок органа в іншому органі або в інших зонах, де їх бути не повинно.

Гіпертрофія (гіперплазія) — збільшення відносної маси або розміру органа за рахунок збільшення кількості (гіперплазія) або об'єму (гіпертрофія) клітин.

Гіпоплазія — недорозвинення органа, що виявляється дефіцитом маси або розмірів (менше ніж на дві сигми порівняно з середніми показниками для даного віку). Термін «вроджена гіпоплазія» іноді застосовується по відношенню до маси всього тіла як синонім терміну «вроджена гіпотрофія».

Дисхронія — порушення темпів (прискорення або уповільнення) розвитку.

Інверсія — зворотне (дзеркальне) розташування органа.

Макросомія (гігантизм) — збільшення розмірів тіла.

Порушення лобуляції — збільшення або зменшення кількості часток легені або печінки.

Оліго- — зменшення кількості органів або частин органа (олігодактилія — відсутність одного або кількох пальців, олігогірія — відсутність окремих звивин головного мозку).

Паги — нерозділені однойцеві близнята («сіамські близнята»): торакопаги — з'єднані в ділянці грудної клітки, краніопаги — в ділянці голови, ішіопаги — в ділянці крижів.

Пахі- — збільшення органа або його частини (пахігірія — стовщення звивини головного мозку, пахіоніхія — стовщення нігтів).

Персистування — збереження ембріональних структур, які в нормі зникають до певного періоду розвитку (персистуюча артеріальна протока). Одна з форм персистування — незарощення (дизрафія) ембріональної щілини (щілини хребта, губи, піднебіння).

Полі- — наявність додаткових органів (полідактилія, поліспленія).

Син- — префікс, що означає нерозділення (синдактилія — нерозділення пальців).

Стеноз — звуження каналу або природного отвору.

Подвоєння органа (подвоєння матки, дуги аорти і т. ін.).

Ектопія — зміщення органа, тобто розташування його в незвичному місці (розташування серця за межами грудної клітки).

Мікроаномалії розвитку (МАР), або стигми дизембріогенезу — морфологічні зміни органа, які не порушують його функцію і не є косметичним дефектом, тобто не потребують медичної корекції.

МАР можна розділити на три групи:

1. Антропометричні (вимірювальні) — ознаки, які визначаються абсолютним або відносним числовим значенням (маса тіла, зріст, обвід голови, співвідношення поздовжнього і поперечного розмірів черепа та ін.). Ці дані порівнюються з нормальним розподілом вказаних розмірів у популяції.

2. Альтернативні — ознаки, які або є, або їх немає (папіломи, фістули та ін.). Деякі з них зустрічаються тільки при певних спадкових синдромах (наприклад, вертикальні насічки на мочці вуха при синдромі Беквіта — Відеманна).

3. Описові — зміни нормальних ознак, до яких важко застосувати кількісні методи дослідження (зміна ороговіння шкіри, структури волосся та ін.).

Кількість МАР у здорових дітей коливається від 0 до 6. Найчастіше зустрічаються такі: епікант, високе піднебіння, приросла мочка вуха, плоске перенісся, деформація вушних раковин, клинодактилія мізинців та ін.

При спадкових захворюваннях кількість мікроаномалій збільшується або спостерігається їх специфічне поєднання. Оскільки МАР — це показники порушення морфогенезу й ембріонального диференціювання, що виникають як під впливом генетичних факторів, так і факторів навколишнього середовища, в комплексі з іншими симптомами вони дозволяють правильно діагностувати спадкову патологію. При вирішенні питання, чи є виявлена мікроаномалія ознакою спадкового захворювання, необхідно враховувати національність і фенотип батьків дитини.

Можливість точної діагностики спадкового захворювання і медико-генетичне консультування багато в чому залежать від того, наскільки повно виявлені мікроаномалії розвитку при огляді хворого. Так, ізольована щілина губи і піднебіння успадковується мультифакторіально, повторний ризик народження хворої дитини становить близько 4 %.

Поєднання щілини з гіпертелоризмом дозволяє визначити фронтоназальну дисплазію (аномалад з дуже низьким повторним генетичним ризиком), а поєднання з гіпотелоризмом — характерне для голопрозенцефалії (автосомно-рецесивне захворювання, ризик народження ще однієї хворої дитини — 25 %).



Рис. 3.1. Гемігіпертрофія:
а, б — гемігіпертрофія обличчя; в — гемігіпертрофія ноги

3.3.3. ОПИС ФЕНОТИПУ ХВОРОГО ЗІ СПАДКОВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ. ОСНОВНІ МІКРОАНОМАЛІЇ І ВАДИ РОЗВИТКУ

Огляд хворого зі спадковою патологією проводять «від маківки до п'ят», оскільки ознаками спадкової патології можуть бути зміни будь-яких морфологічних структур людського тіла.

Клінічне обстеження хворого починають з вимірювання зросту і маси тіла. Одержані дані порівнюють з нормальними віковими показниками в популяції. Антропометричні показники в осіб із спадковою хворобою, як правило, виходять за межі нормальних варіацій.

Маса тіла і зріст

Спадкові захворювання часто проявляються ще в ембріональному періоді розвитку, що призводить до затримки внутрішньоутробного розвитку, гіпотрофії або гіпоплазії новонародженого. Це, наприклад, спостерігається при хромосомних хворобах. У постнатальному розвитку симптоми гіпотрофії є частими ознаками спадкових порушень обміну речовин, вроджених вад травного тракту та ін.

Малий зріст дітей при народженні і в постнатальному періоді може бути симптомом спадкової карликовості. Пропорції тіла при цьому можуть бути змінені або залишатися нормальними. Рідше спостерігається збільшення маси і зросту при народженні — макросомія. Наприклад, це є провідною ознакою синдрому Беквіта — Відеманна.

При спадкових хворобах може спостерігатися ожиріння (синдроми Прадера — Віллі, Барде — Бідія та ін.).

Симетричність тіла

Необхідно звернути увагу на симетричність тіла (рис. 3.1), оскільки специфічною ознакою деяких спадкових хвороб є часткова асиметрія (гемі-

фаціальна гіпертрофія, синдром Кліппеля — Вебера та ін.) або повна асиметрія правої та лівої частин тіла (синдром Рассела — Сільвера).

Голова, обличчя, шия

1. Зміна розмірів голови більш ніж на 10 % від вікової норми: мікроцефалія (рис. 3.2) або макроцефалія. У новонароджених клінічно значуще відхилення від норми на 5 см.

Гідроцефалія (водянка головного мозку) відрізняється фенотипічно від макроцефалії невідповідністю розмірів лицьового і мозкового черепа — обличчя відносно маленьке, чоло нависає,



Рис. 3.2. Мікроцефалія

мозковий череп збільшений, розширені підшкірні вени, можливе розходження швів черепа, вибухання тім'ячок.

2. Форма черепа може бути звичайна або аномальна — асиметрична. Передчасне зрощення швів черепа (краніосиностоз) обмежує ріст черепа в тому або іншому напрямку і веде до його деформації. Може спостерігатися брахіцефалія (відносно збільшення поперечного діаметра, обличчя сплюснене); доліхоцефалія (збільшення поздовжнього діаметра черепа) (див. рис. 5.8); скафоцефалія (вузький подовжений череп з виступаючими лобом і потилицею); тригоноцефалія (череп розширений у ділянці потилиці та звужений у лобовій частині за рахунок нерозвиненості лобових горбів); акроцефалія, або оксицефалія (високий «вежоподібний» череп — «цукрова голова») (див. рис. 6.4).

3. Низький ріст волосся на лобі й потилиці.

4. Обличчя: пташине обличчя (синдром Марфана) (див. рис. 6.6), лялькове обличчя (глікогенози), грубе обличчя зі збільшеними надбрівними дугами, товстими губами (мукополісахаридоз) (див. рис. 6.16); трикутне обличчя (синдром Рассела — Сільвера) та ін.

5. Лоб: низький, дуже високий, виступаючі лобові бугри.

6. Вади розвитку і мікроаномалії очей

Розріз очей може бути горизонтальним (норма для європейських популяцій); монголоїдним (зовнішній кут ока вищий за внутрішній) (див. рис. 5.5); антимонголоїдним (зовнішній кут ока нижчий за внутрішній) (див. рис. 5.12, 5.15).

Гіпотелоризм — близько розташовані очі (див. рис. 5.9); гіпертелоризм — збільшена відстань між внутрішніми кутами очей (у нормі відстань між внутрішніми кутами очей в середньому дорівнює довжині очної щілини) (див. рис. 5.12, 9.14).

Анофтальм — відсутність одного або обох очей (див. рис. 9.3); криптофтальм — відсутність очної щілини, повік, недорозвинення очного яблука; буфтальм — збільшене «бичаче» око; мікрофтальм — маленький розмір ока (див. рис. 5.8); енофтальм — зсув очного яблука назад (глибоке розташування в очній ямці); екзофтальм — випинання очей вперед.

Синофриз — зрощені на перенісці брови; ди- і трістихаз — подвійний і потрійний ряд вій; колобома повіки — щілиноподібний дефект краю повіки; епікант — шкірна складка біля внутрішнього кута ока, яка прикриває слізне м'яске (див. рис. 5.5, 5.6); мікроблефарон — зменшення вертикального розміру повік, що призводить до порушення їх заплочування; блефарофімоз — укорочення повік і звуження очної щілини; птоз — опущення верхньої повіки (див. рис. 9.2).

Блакитний колір склер унаслідок їх стоншення спостерігається при порушенні обміну сполучної тканини (синдром Марфана, недосконалий остеогенез та ін.).

Мікрокор і макрокор — зменшення або збільшення розмірів рогівки; лейкома рогівки — помутніння рогівки («більмо»); колобома райдужної оболонки — щілиноподібний дефект райдужки (рис. 3.3); аніридія — майже повна відсутність рай-

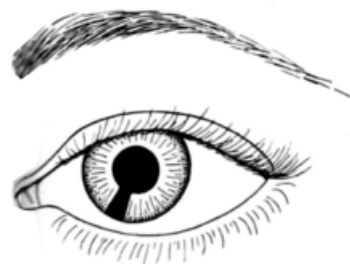


Рис. 3.3. Колобома райдужки

дужної оболонки (успадковується як домінуюча ознака); гетерохромія — нерівномірний розподіл пігменту в межах одного ока або різне забарвлення очей; афакія — відсутність кришталика; катаракта — помутніння кришталика.

При спадкових захворюваннях зустрічається глаукома, страбізм (косоокість), короткозорість, сліпота.

При підозрі на спадкову патологію обов'язково необхідна консультація окуліста, оскільки вади і мікроаномалії очей входять у симптомокомплекс близько 280 спадкових хвороб.

7. Аномалії перенісся і носа

Перенісся: запале, широке, плоске, виступає вперед з паралельними краями («шолом грецького воїна»).

Ніс: сідлоподібний (див. рис. 6.4), пташиний (див. рис. 5.20), грушоподібний, короткий ніс із вивернутими вперед ніздрями (див. рис. 9.2), гіпоплазія однієї половини носа, гіпоплазія крил носа, викривлення носової перегородки, колобоми крил носа та ін.

8. Аномалії будови і вади носогубної ділянки і щелеп

Верхня щелепа може бути недорозвиненою (мікрогнатія) або виступати вперед (прогнатія). Недорозвиненість нижньої щелепи — мікрогенія (див. рис. 9.2, 9.9), а її надмірний розвиток з масивним підборіддям — прогенія (нижня прогнатія) (див. рис. 5.20). Зустрічається щілина обличчя (рис. 3.4).

Укорочення або подовження фільтра (див. рис. 9.2) (фільтр — відстань від нижньої носової точки до червоного бережка верхньої губи).

9. Рот

Макростомія (див. рис. 5.20) і мікростомія — збільшення або зменшення розмірів рота; дуже товсті губи або тонкі губи.

Хейлосхіз — щілина верхньої губи («заяча губа») — повна або часткова, одностороння або двостороння, серединна (див. рис. 3.4).

Зміна кількості зубів (адонтія — відсутність зубів, олігодонтія — менша кількість зубів), надкомплектні зуби, зміна форми (конічні зуби) (див. рис. 6.23). Макро- і мікродонтія — збільшення або зменшення розміру зубів, зрощені зуби, діастема — щілина між центральними різьцями. Зміна кольору зубів — амелогенез. Множинний карієс.

Високе («готичне») піднебіння. Палатосхіз («вовча паща») — щілина піднебіння — повна, не-



Рис. 3.4. Щілина губи і піднебіння:
a — одностороння щілина губи; *б* — двобічна щілина губи; *в* — щілина губи і піднебіння;
г — ізольована щілина піднебіння; *д* — коса щілина обличчя; *е* — серединна щілина губи

повна, одно- і двостороння, наскрізна або підслизова.

Макроглосія — збільшення язика (див. рис. 5.5, 6.16, 6.18), мікроглосія — зменшення язика.

11. Вушні раковини

Процес формування вушної раковини в ембріональному розвитку дуже чутливий до зміни генотипу або дії тератогенних факторів. При спадковій і вродженій патології часто спостерігається збільшення вушних раковин (макротія) (див. рис. 9.2) або їх зменшення (мікротія), вище або нижче (див. рис. 5.8) розташовані вушні раковини, деформація вушних раковин. У нормі нижня стінка зовнішнього слухового проходу у дорослого знаходиться на рівні лінії, що з'єднує вільний край основи крила носа з основою соскоподібного відростка скроневої кістки.

Часто зустрічаються: приросла мочка вуха, м'ясиста мочка вуха, відстовбурчені вушні раковини (див. рис. 9.3), преаурикулярні фістули (отвори ходів, що сліпо закінчуються), преаурикулярні папіломи (рис. 3.5), атрезія або стеноз зовнішнього слухового проходу, гіпо- і гіперплазія окремих структур вушної раковини.

Можуть спостерігатися туговухість або глухота.

12. Шия: укорочена; крилоподібна складка шкіри — шийний птеригіум (див. рис. 5.15); сере-

динні та бічні кістки; м'язова кривошия — укорочення груднино-ключично-соскоподібного м'яза, внаслідок чого голова дитини нахилена в уражений бік.

Тулуб

1. Деформації грудної клітки і хребта. Бічне викривлення хребта з його поворотом — сколіоз, викривлення хребта опуклістю назад — кіфоз (зазвичай у грудному відділі); кіфосколіоз; викривлення хребта опуклістю вперед — лордоз (зазвичай у поперековому відділі). Плоска спина — відсутність фізіологічних вигинів. Сакральний синус — западання шкіри в попереково-крижовій ділянці по середній лінії.

«Груди шевця» — лейкоподібне заглиблення груднини і ребрових зчленувань, плоска грудна клітка, кільцеподібна грудна клітка — виступаюча вперед груднина і ребра («курячі груди»).

2. Зміна сосків і молочних залоз: відсутність сосків — ателія, додаткові соски — політелія, широко розставлені соски — гіпертелоризм сосків (див. рис. 5.15). Надмірний розвиток молочних залоз у чоловіків — гінекомастія.

3. Грижі білої лінії живота, пупкові, пупково-канатика (омфалоцеле), пахові, пахвинно-мошонкові.

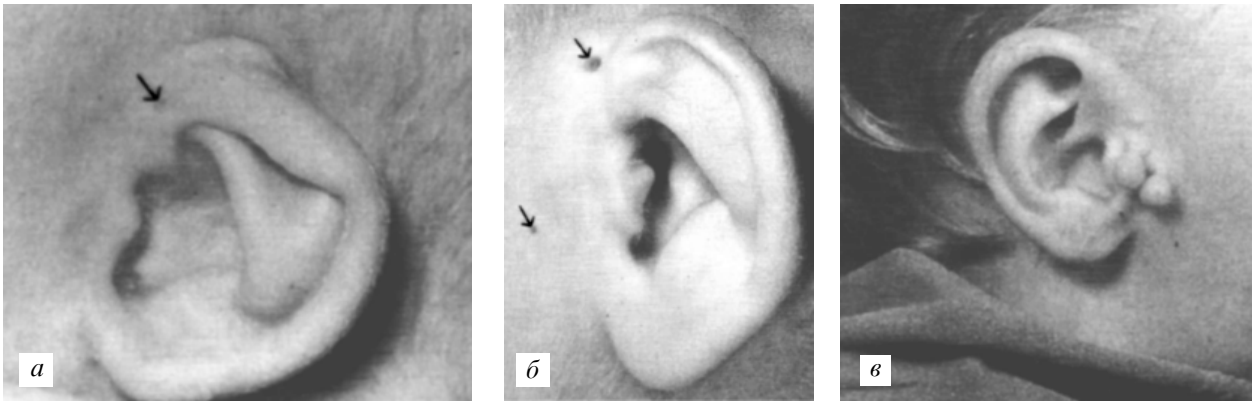


Рис. 3.5. Аномалії вушної раковини:
а — мікротія з преаурикулярною ямкою; *б* — преаурикулярні ямка і фістула; *в* — преаурикулярні папіломи

4. Порушення будови статевих органів. У чоловіків: епіспадія — верхня щілина уретри із зсувом її отвору вгору; гіпоспадія — нижня щілина уретри із зсувом її отвору вниз аж до промежини (див. рис. 9.7). Макрофалос і мікрофалос — збільшення або зменшення статевого члена. Крипторхізм — відсутність одного або двох яєчок в мошонці. У жінок: гіпертрофія клітора (див. рис. 6.19), гіпоплазія або гіперплазія статевих губ, атрезія піхви та ін.

Кінцівки

Амелія — відсутність кінцівки (див. рис. 9.21). Фокомелія — повна або часткова відсутність проксимальних відділів кінцівок (тюленеподібні кінцівки). Брахімелія — укорочення кінцівки. Арахнодактилія — довгі павукоподібні пальці (див. рис. 6.7). Брахідактилія — укорочення пальців. Ізодактилія — всі пальці однієї довжини (див. рис. 6.2). Камптодактилія — згинальна контрактура пальців у проксимальному міжфаланговому суглобі. Клинодактилія — латеральне викривлення пальців. Олігодактилія — зменшення кількості пальців. Полідактилія — збільшення кількості пальців (рис. 3.6). Синдактилія — зрощення пальців (шкірна, кісткова, часткова або повна) (див. рис. 6.4). Симфалангія — зрощення фаланг пальців. Ектродактилія — аплазія серединних компонентів кисті або стопи з утворенням кисті



Рис. 3.6. Полідактилія

або стопи у формі клішні рака (див. рис. 6.8). Сандалеподібна щілина — збільшення відстані між першим і другим пальцями стопи (див. рис. 9.2). Плоскостопість — сплюснення склепіння стопи. «Порожниста стопа» — дуже високе склепіння стопи. Стопа-гойдалка — плоска стопа з виступаючою назад п'ятою (див. рис. 11.2). Природжена клишоногість (варусна стопа) — стійка привіднозгинальна контрактура стопи.

Шкіра і її похідні (волосся, нігті, залози)

Гіперкератоз — надмірне стовщення рогового шару. Іхтіоз — різко виражений гіперкератоз із утворенням лусочок і рогових нашарувань (рис. 3.7). Альбінізм — відсутність або виражене зменшення вмісту пігменту в шкірі, волоссі та райдужці. Пігментні плями й невуси (родимі плями) на шкірі. Депігментовані ділянки шкіри (лейкодерма). Ангідроз — відсутність потових залоз. Гіпогідроз — знижена функція потових залоз. Гіпергідроз — надмірна функція потових залоз. Підвищене овоłosіння — гіпертрихоз; надмірне овоłosіння у дівчаток за чоловічим типом — гірсутизм. Гіпотрихоз — знижене овоłosіння (див. рис. 6.23). Алопеція — повна або часткова відсутність волосся на голові. Аноніхія — відсутність нігтів. Гіпоплазія нігтів — недорозвинення нігтьових пластинок.



Рис. 3.7. Іхтіоз (синдром арлекіна)

3.4. СИМПТОМИ СПАДКОВОЇ І ВРОДЖЕНОЇ ПАТОЛОГІЇ В РІЗНІ ВІКОВІ ПЕРІОДИ

На спадкову або вроджену патологію можуть вказувати такі ознаки.

У новонароджених

1. Недоношеність характерна для багатьох хромосомних синдромів.

2. Гіпотрофія або гіпоплазія при народженні наявні при багатьох хромосомних і моногенних хворобах.

3. Макросомія спостерігається при синдромі Беквіта — Відеманна, діабетичній ембріофетопатії та ін.

4. Мікроцефалія може успадковуватися як автосомно-рецесивна ознака і бути симптомом багатьох моногенних і хромосомних синдромів, іноді є наслідком ураження мозку тератогенними факторами (внутрішньоутробні інфекції, гіпоксія).

5. Макроцефалія може бути сімейною особливістю (варіант норми) або проявом спадкової патології (наприклад, ахондроплазії та ін.).

6. Вроджені вади розвитку (можуть бути спадковими або тератогенними).

7. Мікроаномалії розвитку (більше 6) або їх специфічне поєднання.

8. Недорозвинення або неправильний розвиток геніталій — симптом порушення функції кори надниркових залоз (адреногенітального синдрому), багатьох моногенних і хромосомних синдромів.

9. М'язова гіпотонія, гіпорексія характерні для нервово-м'язових захворювань, синдрому Дауна, Прадера — Віллі та ін.

10. Судоми можуть бути симптомами спадкових порушень обміну речовин, вад ЦНС.

11. Порушення кислотно-лужної рівноваги (алкалоз, ацидоз) — симптоми спадкового порушення обміну речовин.

У дітей раннього віку

1. Відставання в збільшенні маси спостерігається при ферментопатіях, хромосомних хворобах та ін. Дія на плід тератогенних факторів (наприклад, алкоголю) може спричинювати як пре-, так і постнатальну затримку збільшення маси.

2. Затримка психомоторного розвитку. Часто є симптомом хромосомних хвороб (особливо якщо це поєднується зі специфічними мікроаномаліями розвитку і вродженими вадами). Спостерігається при багатьох аміноацидуриях (спадкових порушеннях обміну амінокислот). Іноді це є симптомом нервово-м'язових захворювань.

3. Втрата раніше набутих навичок — симптом хвороб накопичення (сфінголіпідози, лейкодисτροφії та ін.), аміноацидурий.

4. Мікроцефалія.

5. Макроцефалія.

6. Відхилення у фізичному розвитку:

а) гіпертрофія та асиметрія обличчя і черепа

(при синдромі геміфаціальної гіпертрофії та ін.);

б) гіпотрофія та асиметрія кінцівок (синдром Рассела — Сільвера та ін.);

в) прискорення темпів фізичного розвитку (синдром Беквіта — Відеманна та ін.);

г) диспропорції тулуба і кінцівок (при синдромі Марфана і гомоцистинурії — довгі тонкі кінцівки; при ахондроплазії — укорочення проксимальних відділів кінцівок та ін.);

д) укорочений тулуб (при аномаліях хребта).

7. Порушення пігментації шкіри дифузного або осередкового характеру. Плями типу кави з молоком характерні для нейрофіброматозу, гіпопигментні плями спостерігаються при туберозному склерозі, шкіра у вигляді географічної карти — при синдромі нетримання пігменту, множинні пігментовані родимки — при синдромі базальноклітинного невусу. При альбінізмі, ектодермальній дисплазії, фенілкетонурії наявна загальна депігментація.

8. Незвичайний запах поту і сечі характерний для спадкових порушень обміну речовин (хвороба кленового сиропу, фенілкетонурія з характерним мишачим запахом та ін.).

У дітей дошкільного

і молодшого шкільного віку

1. Затримка розумового розвитку, яка стає особливо помітною у дітей шкільного віку. Звичайно їй передують відставання в нервово-психічному розвитку дитини (табл. 3.2).

2. У цьому віці вперше можуть маніфестувати деякі хвороби обміну (мукополісахаридоз), нервово-м'язові захворювання (м'язова дистрофія) та ін.

3. Хронічна анемія може бути зумовлена гемоглобінопатіями (таласемія та ін.) або порушенням метаболізму еритроцитів (наприклад, при недостатності ферменту глюкози — 6-фосфатдегідрогенази).

4. Передчасне статеве дозрівання спостерігається при синдромі Беквіта — Відеманна, вірільній формі аденогенітального синдрому у хлопчиків та ін. Це також може бути симптомом пухлини надниркових залоз, яєчників і гіпоталамо-гіпофізарної системи.

У підлітковому і зрілому віці

1. Маніфестують деякі захворювання нервової системи. У підлітків може розпочатися епілепсія, хвороба Фрідрайха. В зрілому віці — хвороба Вільсона — Коновалова, хорея Гентінгтона, хвороба Альцгеймера та ін.

2. Ранній початок захворювань середнього віку (ішемічна хвороба серця або артеріальна гіпертензія) іноді обумовлений моногенними хворобами (спадкова гіперхолестеринемія).

3. Спадковий нефрит і полікістоз нирок, одним із перших клінічних проявів яких може бути артеріальна гіпертензія.

4. Недорозвинення статевих ознак. Первинна аменорея може спостерігатися при синдромі тестикулярної фемінізації, первинна аменорея і недорозвинення вторинних статевих ознак — при синд-

Таблиця 3.2. Основні причини затримки розумового розвитку

Етіологія	Приклади
Автосомно-домінантні захворювання	Туберозний склероз, міотонічна дистрофія
Автосомно-рецесивні захворювання	Фенілкетонурія, мукополісахаридози
За захворювання, зчеплені зі статтю	Фрагільна Х-хромосома
Мультифакторіальні	Неспецифічна затримка розумового розвитку, гідроцефалія
Хромосомні хвороби	Синдром Дауна, Прадера — Віллі та ін.
Тератогенні впливи	Алкогольний синдром плода, вроджена краснуха
Спорадичні випадки	Перинатальна гіпоксія, внутрішньочерепні крововиливи

ромі Шерешевського — Тернера (45,X). Недорозвинення вторинних статевих ознак у хлопчиків характерне для синдрому Клайнфельтера (47, XXY).

5. Безплідність може бути зумовлена хромосомною перебудовою, носійством летальних генів, хромосомними хворобами, вадами розвитку. Наприклад, у жінок причиною безплідності можуть бути вади розвитку матки. Чоловіча безплідність, пов'язана з олігоспермією, часто спостерігається при синдромі Клайнфельтера, муковісцидозі, делеції ділянки Y-хромосоми.

6. Невиношування вагітності спостерігається при збалансованій хромосомній перебудові, при гетерозиготному носійстві однакових рецесивних летальних генів у обох батьків та інших спадкових патологіях.

7. Можуть розвиватися спадкові форми злоякісних пухлин.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Що таке спадкові хвороби? Генетична класифікація спадкових хвороб.
2. Особливості клініки спадкових захворювань.
3. Що таке синдром у клінічній генетиці? Синдромологічний діагноз у клінічній генетиці.
4. Загальні принципи клінічної діагностики спадкових хвороб. Особливості збору анамнестичних даних.
5. Що таке вроджені вади розвитку і мікроаномалії розвитку?
6. Терміни, які використовують у назві вад розвитку.

7. Опис фенотипу хворого із спадковою патологією: маса тіла, зріст, симетрія тіла, мікроаномалії та вади розвитку голови, обличчя, шиї, тулуба, кінцівок, шкіри.

8. Симптоми спадкової та вродженої патології у новонароджених, дітей раннього, дошкільного і молодшого шкільного віку, у підлітків і дорослих.

Контрольно-навчальні питання

Завдання 1

Оберіть одну відповідь.

1. Синдромологічний діагноз у клінічній генетиці — це:
 - A. Діагностика захворювання на основі аналізу генотипу хворого
 - B. Діагностика на основі аналізу результатів параклінічних методів дослідження
 - C. Встановлення діагнозу на основі узагальненого аналізу всіх фенотипічних ознак і виявлення стійкого поєднання цих ознак
 - D. Комплексний висновок про захворювання на основі аналізу фенотипу і даних генеалогічного дослідження
 - E. Діагностика захворювання на основі анамнестичних даних

2. Термін «мікроаномалії розвитку» належить до морфологічної зміни органа або частини органа:

- A. Що виходить за межі нормальної варіації та порушує функції органа
- B. Що виходить за межі нормальної варіації та спричинює косметичні дефекти
- C. Що виходить за межі нормальної варіації та не порушує функції органа
- D. Що не виходить за межі нормальної варіації і не порушує функції органа

3. Яка максимальна кількість мікроаномалій розвитку може бути у здорової людини в нормі?

- A. 1–2
- B. 2–3
- C. 3–4
- D. 4–5
- E. 5–6

4. Яка максимальна кількість вроджених вад розвитку може бути у здорової людини в нормі?

- A. 0
- B. 1–2
- C. 3–4
- D. 4–5
- E. 5–6

5. Мікроаномалії розвитку характеризуються всіма згаданими ознаками, за винятком:

- A. Це морфологічні зміни органа
- B. Не порушують функції органа
- C. Не спричинюють косметичних дефектів
- D. Не потребують медичної корекції
- E. У здорових людей не зустрічаються

6. До медико-генетичного центру направлено 37-річну вагітну жінку. Вона має підвищений ризик народження дитини зі спадковою патологією:

- A. Автосомно-домінантною моногенною
- B. Автосомно-рецесивною моногенною
- C. Зчепленою зі статтю моногенною
- D. Хромосомною
- E. Мультифакторіальною

7. До медико-генетичного центру направлено 25-річну вагітну жінку. Її чоловікові 40 років. Така родина має підвищений ризик народження дитини зі спадковою патологією:

- A. Автосомно-домінантною моногенною
- B. Автосомно-рецесивною моногенною
- C. Зчепленою зі статтю моногенною
- D. Хромосомною
- E. Мультифакторіальною

8. У дівчинки з мукополісахаридозом деформований череп (звуження голови з виступаючими лобом і потилицею). Така форма черепа має назву:

- A. Брахіцефалія
- B. Доліхоцефалія
- C. Скафоцефалія
- D. Акроцефалія
- E. Мікроцефалія

9. У новонародженого хлопчика з синдромом Дауна вертикальна шкірна складка у внутрішньому куті ока. Така мікроаномалія розвитку має назву:

- A. Монголоїдний розріз очей
- B. Антимонголоїдний розріз очей
- C. Телекант
- D. Епікант
- E. Блефарофімоз

10. Характерною ознакою синдрому «котячого крику» є збільшення відстані між внутрішніми кутами очних щілин. Така мікроаномалія розвитку має назву:

- A. Гіпотелоризм
- B. Антимонголоїдний розріз
- C. Телекант
- D. Епікант
- E. Гіпертелоризм

11. У дитини з синдромом Франческетті є патогномонічний симптом — щілиноподібний дефект краю повік. Такий симптом має назву:

- A. Епікант
- B. Телекант
- C. Катаракта
- D. Колобома
- E. Ахромія

12. Найчастіше відсутність райдужної оболонки ока — це наслідок нової домінантної мутації. Така вада розвитку має назву:

- A. Аніридія
- B. Телекант
- C. Катаракта
- D. Колобома
- E. Ахромія

13. У новонародженої дівчинки з синдромом Едвардса маленька недорозвинена нижня щелепа. Такий симптом має назву:

- A. Мікрогнатія
- B. Мікрогенія
- C. Прогнатія
- D. Прогенія
- E. Ахромія

14. Один із симптомів спадкової патології — широка щілина між центральними різцями. Така мікроаномалія розвитку має назву:

- A. Діастема
- B. Заяча губа
- C. Колобома
- D. Епікант
- E. Гіпертелоризм

15. У 14-річної дівчинки з синдромом Шерешевського — Тернера на бічних поверхнях шиї поздовжні шкірні складки. Такий симптом називається:

- A. Колобома
- B. Епікант
- C. Птоз
- D. Птеригіум
- E. Кривошия

16. При талідомідній ембріофетопатії спостерігається відсутність проксимальних відділів кінцівок. Така вада розвитку має назву:

- A. Амелія
- B. Мікромелія
- C. Фокомелія
- D. Брахідактилія
- E. Сиреномелія

17. У новонародженого з синдромом Едвардса антимонголоїдний розріз очей. Що означає така мікроаномалія?

- A. Збільшена відстань між внутрішніми кутами очних щілин
- B. Опущені зовнішні кути очних щілин
- C. Вузька очна щілина
- D. Опущені внутрішні кути очних щілин
- E. Півмісяцева складка шкіри біля внутрішнього кута ока

18. У новонародженого з синдромом Апера характерна деформація черепа у вигляді вежі. Така форма черепа має назву:

- A. Брахіцефалія
- B. Доліхоцефалія
- C. Скафоцефалія
- D. Акроцефалія
- E. Мікроцефалія

19. Блакитний колір склер і «готичне» піднебіння — це мікроаномалії, характерні для спадкового порушення обміну:

- A. Вуглеводів
- B. Ліпідів
- C. Амінокислот
- D. Сполучної тканини
- E. Гемоглобіну

20. Симптомом багатьох хромосомних хвороб є недорозвинення нижньої щелепи. Ця ознака має назву:

- A. Мікрогенія
- B. Прогенія
- C. Прогнатія
- D. Мікростомія
- E. Мікрокорнеа

21. Монголоїдний розріз очей — це:

- A. Збільшена відстань між внутрішніми кутами очей
- B. Опущений зовнішній кут ока
- C. Вузька очна щілина
- D. Опущений внутрішній кут ока
- E. Півмісяцева складка біля внутрішнього кута ока

Завдання 2

Нижче в таблиці наведено мікроаномалії та вади розвитку. Вкажіть, які з перерахованих характеристик фенотипу відповідають цим термінам.

Мікроаномалії та вади розвитку	Характеристики фенотипу
<ul style="list-style-type: none"> 1. Камптодактилія 2. Арахнодактилія 3. Клинодактилія 4. Ектродактилія 5. Фокомелія 6. Брахімелія 7. Гірсутизм 8. Птеригіум 9. Прогнатія 	<ul style="list-style-type: none"> A. Шкірна крилоподібна складка B. Відсутність проксимальних відділів кінцівок B. Виступаюча вперед верхня щелепа по відношенню до нижньої Г. Латеральне викривлення пальців Д. Кисть або стопа у формі клішні рака E. Згинальна контрактура пальців у проксимальних міжфалангових суглобах Ж. Надмірне оволосіння за чоловічим типом у жінок З. Укорочення кінцівки К. Довгі павукоподібні пальці

Завдання 3

Із перерахованих ознак оберіть найхарактерніші для спадкової патології (кілька правильних відповідей):

- A. Строго визначена часова маніфестація
- B. Наявність симптомів захворювання у родичів
- C. Залучення в патологічний процес багатьох органів і систем органів
- D. Прогредієнтний характер перебігу хвороби
- E. Гострий перебіг захворювання

4.1. ЗНАЧЕННЯ МЕТОДУ. ПРИНЦИПИ ПОБУДОВИ РОДОВОДУ

Клініко-генеалогічний метод ґрунтується на складанні й аналізі родоводу сім'ї. Це обов'язковий етап в обстеженні хворого зі спадковою патологією. Назва методу походить від грецького «генеалогія» — родовід.

Метод дозволяє встановити наступне:

1) виявити, чи є ознака поодинокую в сім'ї або наявні кілька випадків даної патології (сімейний характер);

2) визначити тип успадкування;

3) виявити осіб, які потребують медико-генетичного консультування, і визначити ризик народження хворої дитини;

4) на підставі клініки визначити прогноз для пробанда і його родичів з урахуванням особливостей захворювання і його генетичної характеристики;

5) оцінити експресивність і пенетрантність гена.

Метод не потребує складного обладнання, тривалого лабораторного аналізу, він простий, доступний кожному лікарю. Метод складається з таких етапів:

1. Збір генеалогічної інформації (генеалогічного анамнезу).

2. Побудова родоводу.

3. Аналіз родоводу.

4. Розрахунок генетичного ризику

4.1.1. ЗБІР ГЕНЕАЛОГІЧНОГО АНАМНЕЗУ

Збір генеалогічної інформації (I етап) — починають з пробанда. Пробанд — це хворий або носій патологічної ознаки. Слід розпитати про сибсів, тобто братів і сестер пробанда, батьків, родичів за материнською лінією, родичів за батьківською лінією. Необхідно зібрати інформацію про будь-які захворювання, звернути увагу на спонтанні аборти, мертвонародження, смерть у ранньому дитячому віці. Необхідно вказати вік померлих, причину смерті.

Інформацію про сибсів (та інших родичів) збирають у порядку народження.

Важливо з'ясувати, чи наявний у даній сім'ї споріднений шлюб, оскільки близькі родичі мають більше шансів виявитися гетерозиготами за одним і тим самим патологічним геном.

При зборі генеалогічного анамнезу слід відповісти на такі питання:

1. Якою за рахунком дитиною був пробанд у сім'ї?

2. Скільки всього було вагітностей у матері пробанда?

3. Чим закінчилася перша вагітність? Друга та ін.?

4. На що хворіли сибси?

5. Причини і вік смерті сибсів?

6. У якому терміні і з якої причини переривалася вагітності?

Питання про сім'ю матері:

1. Якою за рахунком дитиною в сім'ї була мати?

2. Чи є у сестер і братів матері діти?

3. Кількість дітей у порядку народження, стан їх здоров'я.

4. Причини і вік смерті родичів матері.

Ту ж інформацію необхідно з'ясувати про бабусю з боку матері, дідуся, їхніх родичів.

Після цього переходять до збору аналогічної інформації про батька і всіх його родичів.

Бажано обстежувати найближчих родичів пробанда особисто. У випадку, якщо це зробити неможливо, необхідно проаналізувати фенотипи родичів за сімейними фотографіями. У деяких випадках необхідно одержати архівні дані, інформацію про результати розтинів померлих або вивчити медичні документи. Все це необхідно для з'ясування типу успадкування ознаки в сім'ї.

4.1.2. ПРАВИЛА ПОБУДОВИ РОДОВОДУ

Побудова родоводу — II етап методу. Родовід — графічне зображення сімейного дерева. Основні символи, які використовують для побудови родоводу, наведені на рис. 4.1.

При складанні родоводу дотримуються таких правил:

1. Родовід повинен містити не менше 3–4 поколінь.

2. Складання родоводу починають з пробанда. Пробанда позначають стрілкою.

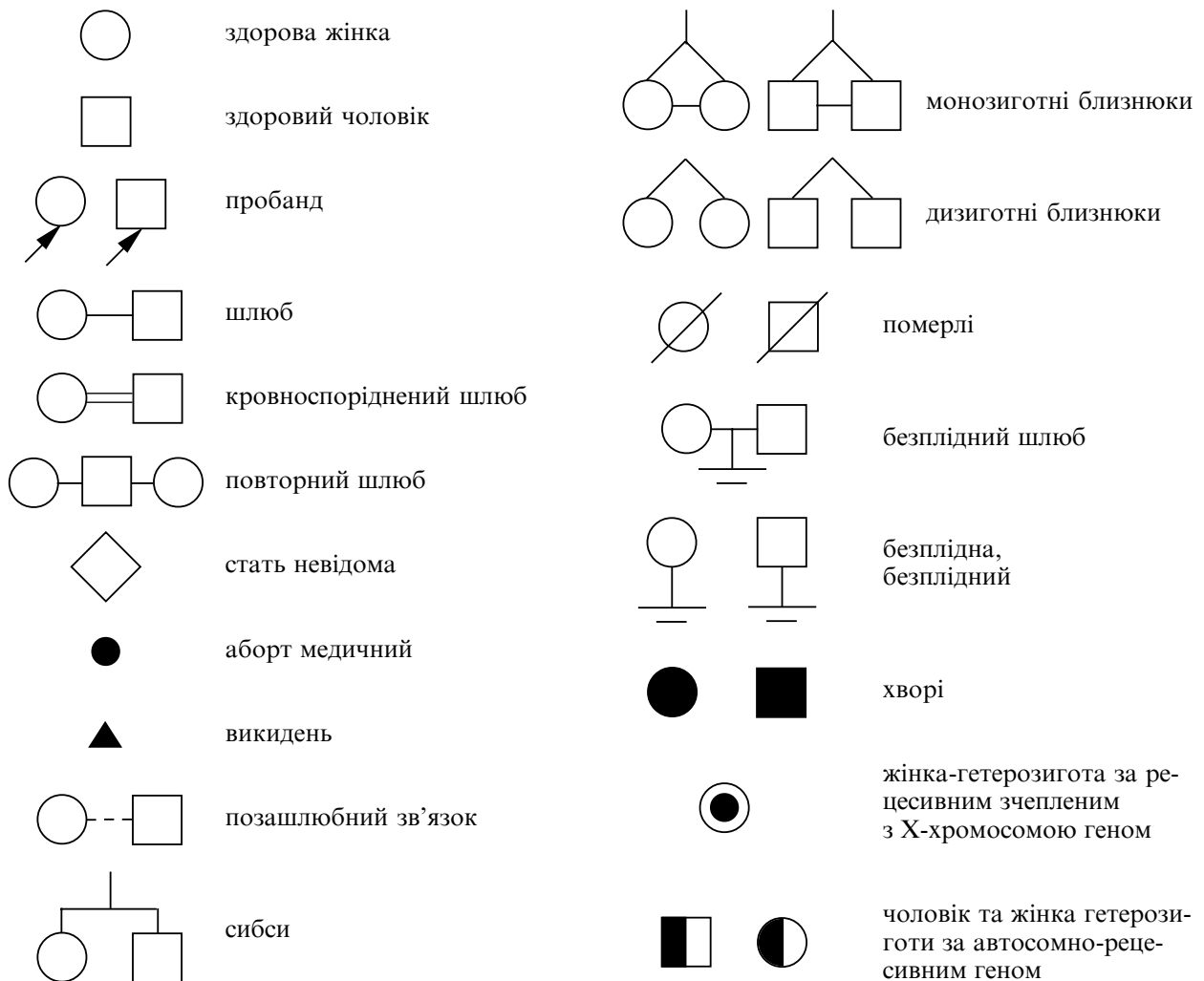


Рис. 4.1. Символи, які використовують для побудови родоводу

3. Сибсів зображують зліва направо у порядку народження.

4. Кожне попереднє покоління зображується вище від лінії пробанда, а наступне — нижче від неї. Порядок складання — від наступних поколінь до попередніх (спочатку покоління пробанда і його дітей, потім його батьків). Всі члени одного покоління зображуються на одній лінії.

5. Для зручності спочатку малюють родовідні зв'язки, що стосуються лінії матері, потім батька. Мати і її родичі, як правило, розташовуються в родоводі зліва, батько і його родичі — справа. Пробанда і його сибсів розташовують посередині між сім'ями батька і матері.

6. Покоління нумерують зліва римськими цифрами зверху вниз. Членів одного покоління нумерують зліва направо арабськими цифрами. Таким чином, кожна людина в родоводі має свій шифр (I-5, II-7 і т. ін.).

7. Указують вік членів сім'ї біля символу.

8. Особисто обстеженого позначають (!).

9. Чоловік або дружина родичів пробанда можуть не зображатися у великому родоводі, якщо вони здорові та «не впливають» на передачу захворювання.

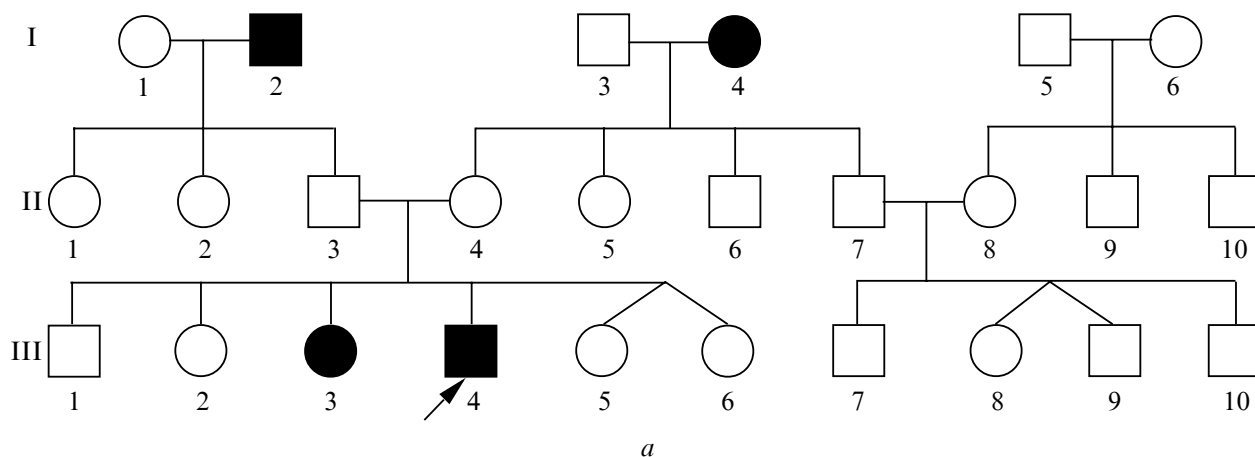
10. Необхідно вказати дату складання родоводу.

Одночасно з родоводом складають письмовий додаток до нього, так звану легенду родоводу. У легенду включають всі відомості, які можуть виявитися корисними при аналізі родоводу (національність, місця народження й адреси, результати клініко-інструментального обстеження та ін.), і зроблені висновки.

4.1.3. ГЕНЕАЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ І РОЗРАХУНОК ГЕНЕТИЧНОГО РИЗИКУ

III етап — генеалогічний аналіз. Перше питання, на яке слід відповісти, аналізуючи родовід, — чи має ознака спадкову природу; друге питання — є захворювання результатом нової мутації або успадковується, і який тип успадкування захворювання в даній сім'ї. При аналізі родоводів необхідно виключити несправжнє батьківство, пам'ятати про генетичну гетерогенність спадкових хвороб та існування фенкопій (неспадкових хвороб, які за своєю симптоматикою нагадують спадкові).

IV етап — розрахунок генетичного ризику. Знаючи тип успадкування, визначають генотипи членів сім'ї та проводять розрахунок величини генетичного ризику народження хворої дитини в



a

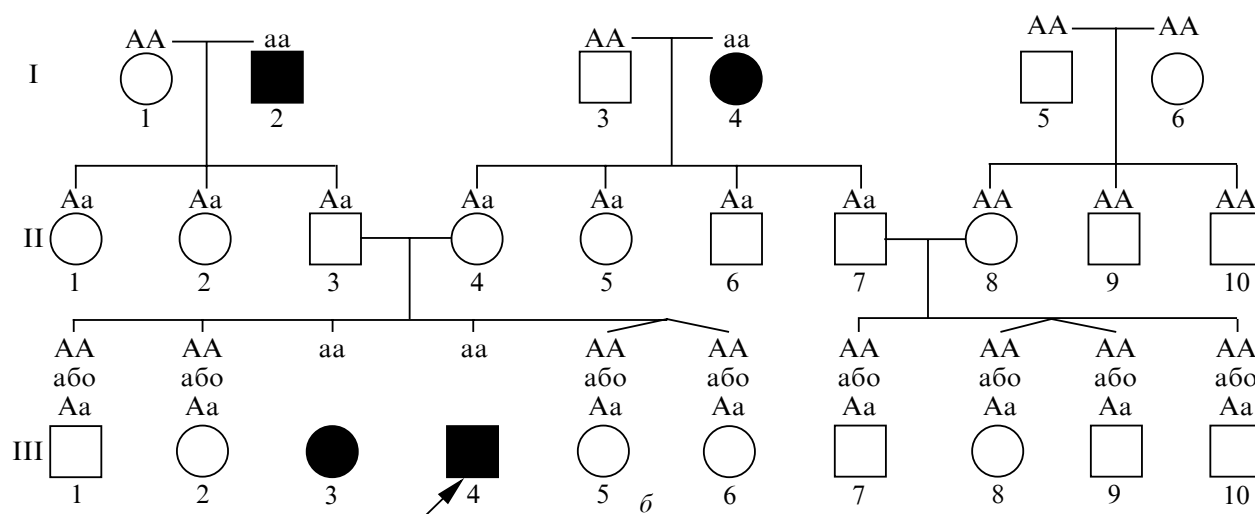


Рис. 4.2. Визначення генотипу членів сім'ї за родоводом:

a — родовід при автосомно-рецесивному типі успадкування; б — можливі генотипи членів сім'ї

консультованих (рис. 4.2). На підставі аналізу родоводу можна визначити коло осіб, що належать до групи ризику і потребують медико-генетичного консультування. Це дозволяє спланувати комплекс профілактичних заходів для запобігання повторним випадкам хвороби в сім'ї.

4.2. ХАРАКТЕРИСТИКА РОДОВОДІВ ІЗ РІЗНИМИ ТИПАМИ УСПАДКУВАННЯ

4.2.1. АВТОСОМНО-ДОМІНАНТНИЙ ТИП УСПАДКУВАННЯ

При такому типі успадкування для розвитку хвороби достатньо одного мутантного алеля (гетерозиготний стан), що знаходиться в одній з автосом. Мутантний алель у цьому випадку позначається як **A**, нормальний — як **a**. Зазвичай хворі гетерозиготні (**Aa**). Гомозиготи (**AA**) — два патологічних алелі — здебільшого нежиттєздатні.

Для класичного родоводу з автосомно-домі-

нантним типом успадкування (рис. 4.3) характерно таке:

1. Велика кількість хворих у родоводі.
2. Ознака передається від одного з батьків нащадкам, не пропускаючи поколінь («вертикальна» передача хвороби). У хворій дитини, як правило, хворий один із батьків.
3. Співвідношення хворих чоловіків і жінок приблизно однакове.
4. Хворі чоловіки і жінки передають хворобу дітям обох статей з однаковою вірогідністю.
5. Співвідношення хворих і здорових нащадків хворого батька близьке до 50 %, тобто в більшості випадків, якщо один із батьків хворий (**Aa**), а другий здоровий, вірогідність народження хворої дитини становить 50 %.

P	♀ Aa	×	♂ aa
G	A, a		a
F1	Aa;		aa
	50 % хворі		50 % здорові

6. У здорових батьків всі діти здорові.

P	♀ aa	×	♂ aa
G	a		a
F1			aa
			100 % здорові

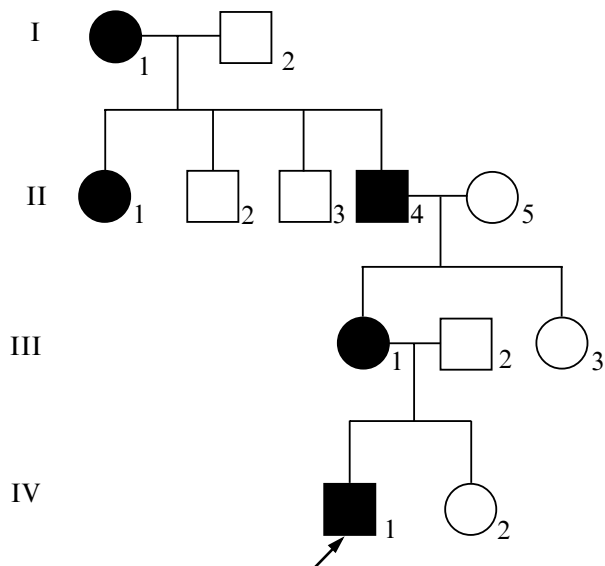


Рис. 4.3. Родовід при автосомно-домінантному успадкуванні ознаки

Родоводи при домінантному типі успадкування можуть відрізнятися від класичних у таких випадках:

1. Дитина з домінантним захворюванням може народитися у здорових батьків. Це пов'язано з новою генеративною мутацією в одного з батьків (частіше батька) або соматичною мутацією в ембріона. Народження двох або більше хворих дітей може бути пов'язано з гонадним мозаїцизмом здорових батьків.

2. Для домінантних ознак характерна неповна пенетрантність і варіювальна експресивність домінантних генів. Пенетрантність — частота фенотипічного прояву домінантного гена. Вона визначається як відсоток хворих серед усіх носіїв цього домінантного алеля в популяції. У разі неповної пенетрантності ген хвороби може бути успадкований, але не виявитися фенотипічно.

Поняття експресивності аналогічне поняттю тяжкості хвороби. Варіювальна експресивність відображає різний ступінь фенотипічного прояву ознаки.

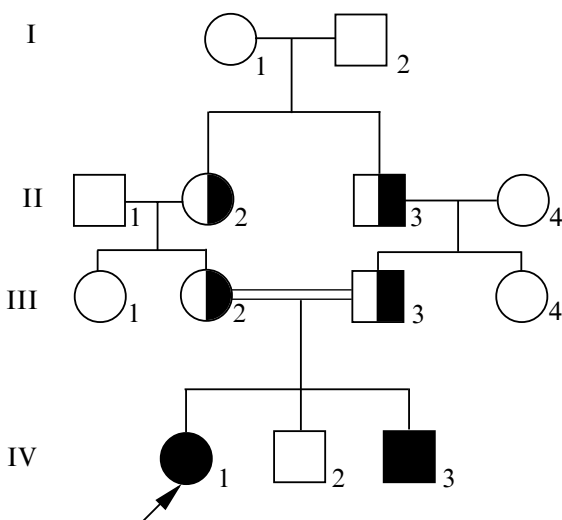


Рис. 4.4. Родовід при автосомно-рецесивному успадкуванні ознаки

При неповній пенетрантності та варіювальній експресивності в родоводі з домінантно успадкованим захворюванням можуть з'явитися «пропущення» поколінь.

3. Деякі захворювання виявляються не з моменту народження, а пізніше (наприклад, доросла форма полікістозу нирок, хорея Гентінгтона, спадкова форма хвороби Альцгеймера). В цьому випадку у момент складання родоводу носій домінантного гена може бути здоровий, і без застосування методів ДНК-діагностики достовірно медико-генетичне консультування неможливе. Іноді гетерозиготні носії гена гинуть до клінічної манифестації хвороби від причин, не пов'язаних із спадковим захворюванням.

4. Якщо мутація стосується ознак, обмежених статтю (наприклад, аномалії матки), то будуть уражені особи тільки однієї статі. Тяжкість перебігу хвороби може також визначитися статтю того з батьків, від якого успадкована хвороба, або статтю хворого.

4.2.2. АВТОСОМНО-РЕЦЕСИВНИЙ ТИП УСПАДКУВАННЯ

Цей тип успадкування характеризується тим, що мутантний ген проявляє свою дію тільки в гомозиготному стані. Ген хвороби позначається як рецесивний ген a , нормальний ген — A . Хворі мають генотип aa , здорові — AA або Aa . У гетерозиготному стані (Aa) ген може передаватися в поколіннях, не виявляючись фенотипічно. Перший хворий може з'явитися через багато поколінь після виникнення мутації, у випадку, коли і батько, і мати будуть гетерозиготними носіями того ж самого гена.

Для рецесивно успадкованих хвороб характерна повна пенетрантність, варіювальна експресивність зустрічається рідко.

Родоводи з автосомно-рецесивним типом успадкування (рис. 4.4) характеризуються такими особливостями:

1. Мала кількість хворих у родоводі (менше 25 %).

2. Чоловіки і жінки хворіють однаково часто.

3. Батьки хворої дитини зазвичай здорові та є гетерозиготними носіями гена (Aa).

4. У багатодітній сім'ї може бути більше однієї хворої дитини. Хворіють в основному сибси, а не батьки — діти, як при домінантному успадкуванні (успадкування «за горизонталлю»).

5. У гетерозиготних батьків ризик народження хворої дитини становить 25 %. У багатодітних сім'ях співвідношення здорових і хворих дітей наближається до 3:1.

P	♀ Aa	×	♂ Aa
G	A, a		A, a
F1	$AA; Aa; Aa;$		aa
	75 % здорові		25 % хворі

6. Від хворого батька або матері народжуються здорові діти ($AA \times aa$).

P	♀ AA	×	♂ aa
G	A		a
F1			$Aa; 100\% \text{ здорові}$

P	♀	aaBB	×	♂	AAbb
G		aB			Ab
F1		AaBb			100 % здорові

4.2.3. УСПАДКУВАННЯ, ЗЧЕПЛЕНЕ ЗІ СТАТТЮ

Це успадкування ознак, які визначаються генами, розташованими в статевих хромосомах. Воно включає X-зчеплений домінантний, X-зчеплений рецесивний, Y-зчеплений типи успадкування. Всі типи зчепленого зі статтю успадкування характеризуються різною частотою ураження чоловіків і жінок у родоводі.

X-зчеплене успадкування

Особливості X-зчепленого успадкування визначаються таким:

1. Жінки мають дві X-хромосоми, а чоловіки — X- і Y-хромосоми. Оскільки багато генів X- і Y-хромосом не гомологічні, у чоловіків гени X-хромосоми не мають пари (стан гемізіготності).

2. Від матері X-хромосому успадковують дочки і сини, а від батька — тільки дочки, і, відповідно, X-зчеплені хвороби ніколи не передаються від батька до сина.

Гени, локалізовані в X-хромосомі, можуть бути домінантними і рецесивними.

X-зчеплений рецесивний тип успадкування. Патологічний ген позначається як X^a , нормальний алель — X^A . Генотип здорової жінки позначається як $X^A X^A$ або $X^A X^a$ (гетерозиготна носійка), здорового чоловіка — $X^A Y$. Генотип хворої жінки $X^a X^a$, хворого чоловіка — $X^a Y$.

Для рецесивного зчепленого з X-хромосою успадкування (рис. 4.7) характерне таке:

1. Хворіють переважно чоловіки ($X^a Y$), оскільки у гемізіготного чоловіка ген хвороби завжди виявиться фенотипічно.

2. Всі діти хворого батька здорові.

3. Хворі чоловіки передають патологічний алель усім дочкам, які стають гетерозиготними носійками гена.

4. Ніколи не спостерігається передача захворювання від батька до сина, оскільки син завжди успадковує від батька Y-хромосому.

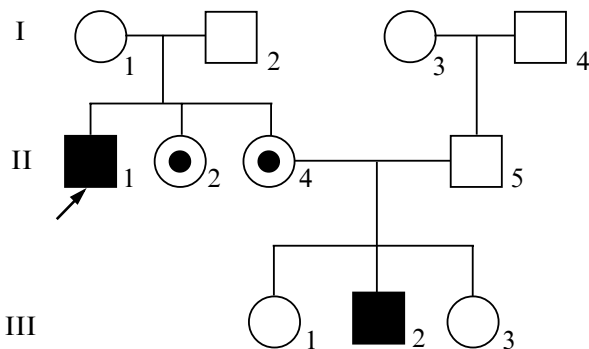


Рис. 4.7. Родовід при X-зчепленому рецесивному типі успадкування

P	♀	$X^A X^A$	×	♂	$X^a Y$
G		X^A			X^a, Y
F1		$X^A X^a$,			$X^A Y$
		здорова			здоровий
		дівчинка-носійка			хлопчик

5. Хворий син успадковує хворобу від здорової матері — гетерозиготної носійки патологічного гена. В успадкованих випадках у хворих хлопчиків можуть бути хворі брати і дядьки по лінії матері. Хвороба сина може бути зумовлена і новою мутацією в X-хромосомі матері.

6. У шлюбі жінки-носійки із здоровим чоловіком всі дочки здорові (50 % з них носії), 50 % синів хворі і 50 % синів здорові.

P	♀	$X^A X^a$	×	♂	$X^A Y$
G		X^A, X^a			X^A, Y
F1		$X^A X^A$,	$X^A Y$,	$X^A X^a$,	$X^a Y$
		здорова	здоровий	здорова	хворий
		дівчинка	хлопчик	носійка	хлопчик

7. Народження хворої дочки можливе в шлюбі жінки-носійки з хворим чоловіком: 50 % дочок здорові, 50 % носії, 50 % синів хворі, 50 % здорові (рис. 4.8).

P	♀	$X^A X^a$	×	♂	$X^a Y$
G		X^A, X^a			X^a, Y
F1		$X^A X^a$,	$X^A Y$,	$X^a X^a$,	$X^a Y$
		здорова	здоровий	хвора	хворий
		дівчинка	хлопчик	дівчинка	хлопчик

При аналізі родоводу можуть виникнути деякі складнощі. У гетерозиготних носійок гена ознака може виявлятися фенотипічно внаслідок переважної інактивзації X-хромосоми з нормальним алелем (тількия Барра).

Якщо ген X^a має летальну дію, всі плоди чоловічої статі, що успадкували цей ген, гинуть. Гетерозиготні жінки-носійки здорові, але гине половина їхніх дітей чоловічої статі. В результаті співвідношення нащадків жіночої та чоловічої статі в родоводі буде 2:1.

Іноді хворі чоловіки (наприклад, при м'язовій дистрофії Дюшенна) не залишають потомства, оскільки вмирають до досягнення статевої зрілості або є безплідними.

Домінантне зчеплене з X-хромосою успадкування. Патологічний ген позначається як X^A , нормальний алель — X^a . Генотип здорової жінки позначається як $X^a X^a$, здорового чоловіка — $X^a Y$. Генотип хворої жінки $X^A X^A$ або $X^A X^a$, хворого чоловіка — $X^A Y$.

Домінантне X-зчеплене успадкування (рис. 4.9) має такі особливості:

1. Уражаються і чоловіки, і жінки, але кількість хворих жінок у родоводі вдвічі більша, ніж чоловіків.

2. Хворими діти будуть тільки в тому випадку, якщо хворий один із батьків. У здорових батьків усі діти здорові.

3. Захворювання простежується в кожному поколінні.

4. Якщо хвора мати — гетерозиготна ($X^A X^a$), то ознаку успадковують 50 % дочок і синів.

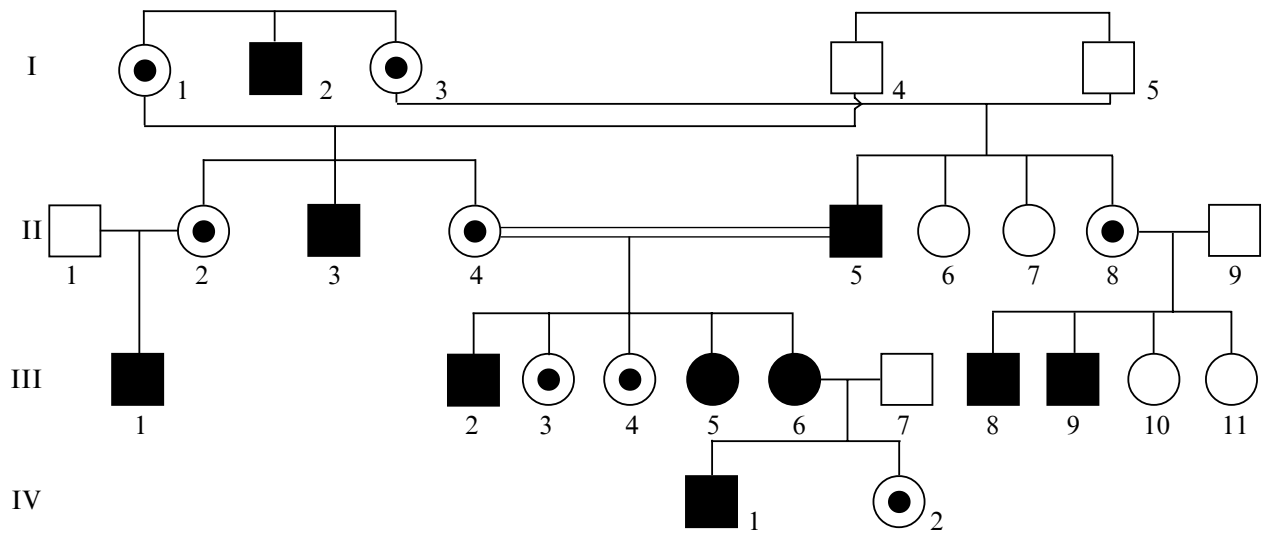


Рис. 4.8. Родовід з двома жінками, гомозиготними за гемофілією. Батьки жінок — двоюрідні брат і сестра (за Ф. Фогель і А. Мотульски)

P ♀ $X^A X^a$ × ♂ $X^a Y$
 G X^A, X^a X^a, Y
 F1 $X^A X^a, X^A Y, X^a X^a, X^a Y$
 хвора дівчинка хворий хлопчик здорова дівчинка здоровий хлопчик

5. Від хворого батька ознаку успадковують усі дочки і ніколи — сини, оскільки син успадковує від батька Y-хромосому.

P ♀ $X^A X^a$ × ♂ $X^A Y$
 G X^A X^A, Y
 F1 $X^A X^a, X^A Y$
 хвора дівчинка здоровий хлопчик

6. У жінок захворювання спостерігається в легшій формі, оскільки вони частіше гетерозиготні ($X^A X^a$). У гемізіготних чоловіків ($X^A Y$) захворювання виявляється у важчій формі. Домінантний ген може давати летальний ефект у ембріона чоловічої статі. У такому разі всі хворі в родоводі тільки жіночої статі (рис. 4.10).

Y-зчеплений тип успадкування

У Y-хромосомі знаходяться гени, які контролюють сперматогенез, ріст тіла, кінцівок і зубів, оволосіння вушної раковини та ін. (голандричні ознаки). Оскільки Y-хромосома передається від

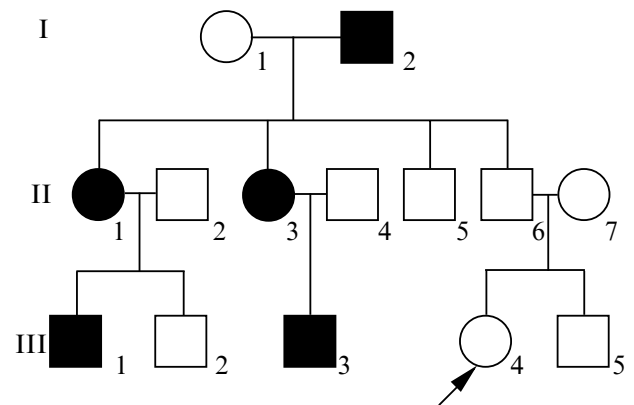


Рис. 4.9. Родовід при X-зчепленому доміантному типі успадкування

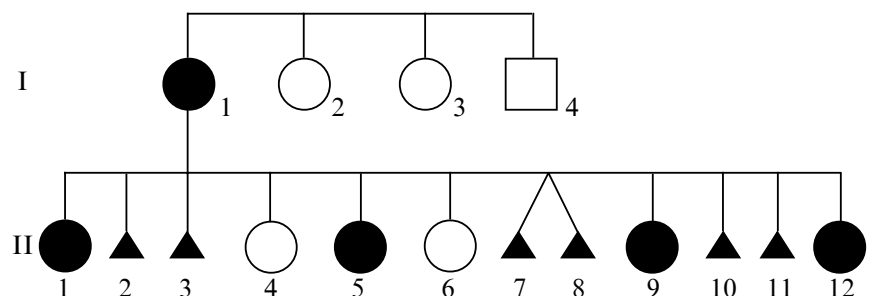
батька до сина, родоводи характеризуються наступним (рис. 4.11):

1. Хворіють тільки чоловіки.
2. Від хворого батька ознаку успадковують усі сини.

Патологічні мутації, що стосуються сперматогенезу, успадковуватися не можуть, оскільки хворі стерильні. Але можлива передача гена при екстракорпоральному заплідненні.

Всі розглянуті вище типи успадкування пов'язані з мутаціями ядерної ДНК.

Рис. 4.10. Родовід при X-зчепленому типі успадкування у разі летального ефекту патологічного гена в ембріона чоловічої статі (синдром Блоха — Сульцбергера)



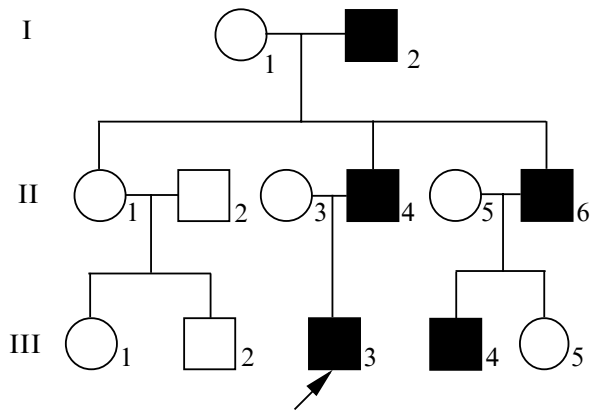


Рис. 4.11. Родовід при Y-зчепленому успадкуванні ознаки (оволосіння вушної раковини)

4.2.4. РОДОВОДИ ПРИ МІТОХОНДРІАЛЬНОМУ УСПАДКУВАННІ

Мітохондріальні хвороби, що пов'язані з мутаціями мітохондріальної ДНК, характеризуються мітохондріальним або цитоплазматичним типами успадкування.

Родоводи при мітохондріальному успадкуванні мають такі особливості:

1. Хвороба передається від хворої матері всім її дітям, як синам, так і дочкам (рис. 4.12).
2. Передача хвороби по чоловічій лінії неможлива.

При мультифакторіальних хворобах, розвиток яких пов'язаний з кількома генами схильності і дією факторів середовища, родоводи характеризуються сімейним накопиченням випадків хвороби, але не відповідають жодному з перерахованих типів успадкування (див. рис. 7.2).

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ДО РОЗДІЛУ 4

1. Що означають терміни генеалогія, пробанд, сибси?
2. Значення клініко-генеалогічного методу.
3. Особливості збору генеалогічного анамнезу.
4. Генеалогічна символіка. Правила графічного зображення родоводу.
5. Характерні особливості родоводу при автосомно-домінантному, автосомно-рецесивному і зчепленому зі статтю типам успадкування.
6. Особливості родоводу при мітохондріальному успадкуванні.

Контрольно-навчальні питання

Завдання 1

Оберіть одну відповідь.

1. Сибси — це:
 - A. Батьки пробанда
 - B. Діти пробанда
 - C. Брати і сестри пробанда
 - D. Родичі пробанда, особисто обстежені лікарем-генетиком
2. Батьки хворої дитини здорові, але аналогічні захворювання зустрічаються у сибсів хворого (незалежно від статі). Це найбільш характерно для такого типу успадкування:
 - A. Автосомно-домінантного
 - B. Автосомно-рецесивного
 - C. Рецесивного, зчепленого з X-хромосою
 - D. Домінантного, зчепленого з X-хромосою
 - E. Мітохондріального
3. Для родоводу з автосомно-домінантним типом успадкування характерно:
 - A. Ознака успадковується «за вертикаллю»: у хворої дитини, як правило, хворий один із батьків

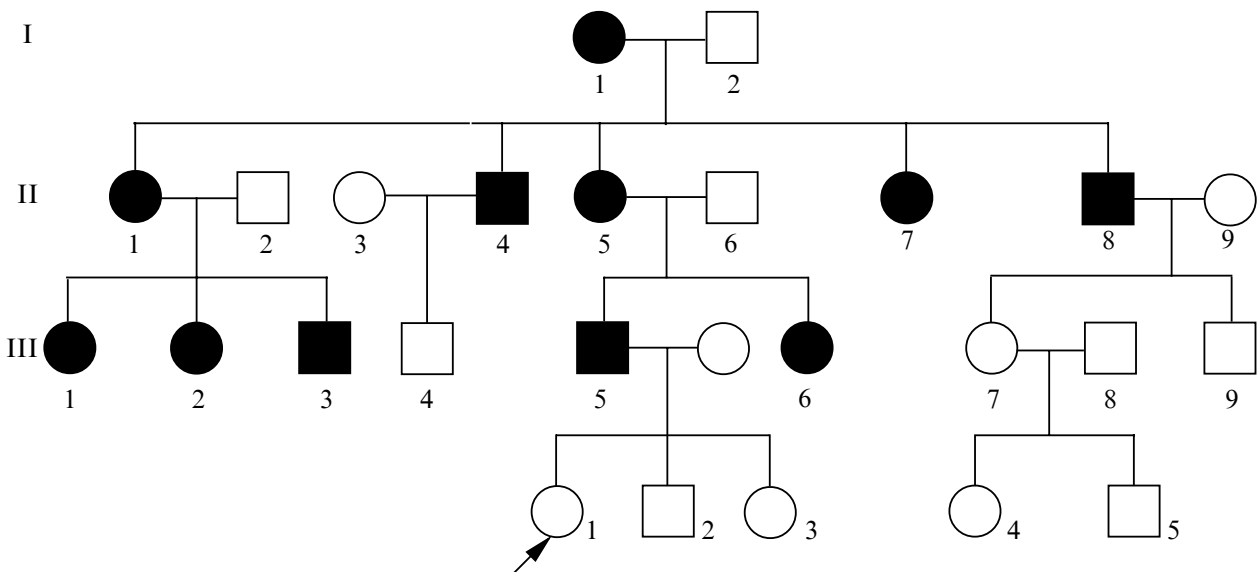


Рис. 4.12. Родовід при мітохондріальному успадкуванні ознаки

В. Хворіють жінки і чоловіки однаково часто, ризик народження хворої дитини у гетерозиготних батьків 25 %

С. Від хворого батька ознаку успадковують 100 % дочок і ніколи — сини

Д. Хворіють переважно чоловіки; якщо мати гетерозиготна, то 50 % синів можуть бути хворими

Е. Хворіють переважно чоловіки; від хворого батька хворобу успадковують 100 % синів

4. Для родоходу з автосомно-рецесивним типом успадкування характерно:

А. Ознака успадковується «за вертикаллю»: у хворої дитини, як правило, хворий один із батьків

В. Хворіють жінки і чоловіки однаково часто, ризик народження хворої дитини у гетерозиготних батьків 25 %

С. Від хворого батька ознаку успадковують 100 % дочок і ніколи — сини

Д. Хворіють переважно чоловіки; якщо мати гетерозиготна, то 50 % синів можуть бути хворими

Е. Хворіють переважно чоловіки; від хворого батька хворобу успадковують 100 % синів

5. При якому типі успадкування хворіють переважно чоловіки?

А. Автосомно-домінантному

В. Автосомно-рецесивному

С. Рецесивному, зчепленому з X-хромосою

Д. Домінантному, зчепленому з X-хромосою

Е. Мітохондріальному

6. При якому типі успадкування хворіють частіше жінки?

А. Автосомно-домінантному

В. Автосомно-рецесивному

С. Рецесивному, зчепленому з X-хромосою

Д. Домінантному, зчепленому з X-хромосою

Е. Мітохондріальному

7. Інформація про походження подружжя і їхніх батьків з одного або близько розташованих пунктів може свідчити про такий тип успадкування хвороби:

А. Автосомно-домінантний

В. Автосомно-рецесивний

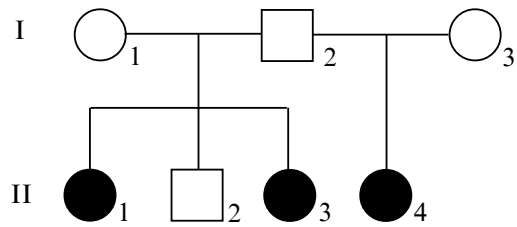


Рис. 4.13. Родовід сім'ї з трьома випадками ахондроплазії в одному поколінні (у здорового чоловіка від першого шлюбу із здоровою жінкою двоє дочок з ахондроплазією — II,1 і II,3; і від другого шлюбу із здоровою жінкою — дочка з ахондроплазією — II,4)

С. Рецесивний, зчеплений з X-хромосою

Д. Домінантний, зчеплений з X-хромосою

Е. Мітохондріальний

8. На рисунку (рис. 4.13) подано родовід сім'ї з 3 дітьми з ахондроплазією у здорового чоловіка від двох шлюбів зі здоровими жінками. Ахондроплазія — автосомно-домінантне захворювання. Пенетрантність гена 100 %. Найвірогідніше пояснення народження трьох дітей з ахондроплазією в цій сім'ї:

А. Гонадний мозаїцизм у батька

В. Випадкові генеративні мутації гена у батька

С. Результат соматичних мутацій у дітей в процесі ембріонального розвитку

Д. Уніпарентна дисомія — успадкування двох гомологічних хромосом від батька

Е. Варіювальна експресивність гена

9. На рисунку (рис. 4.14) подано родовід сім'ї, частина членів якої страждають на атрофію зорового нерва типу Лебера. Для якого типу успадкування найбільш характерний такий родовід?

А. Автосомно-домінантного

В. Автосомно-рецесивного

С. Рецесивного, зчепленого з X-хромосою

Д. Домінантного, зчепленого з X-хромосою

Е. Мітохондріального

10. Якщо перша дитина у здорових батьків народилася з фенілкетонурією (автосомно-рецесивна ознака), найвірогідніший висновок генетика:

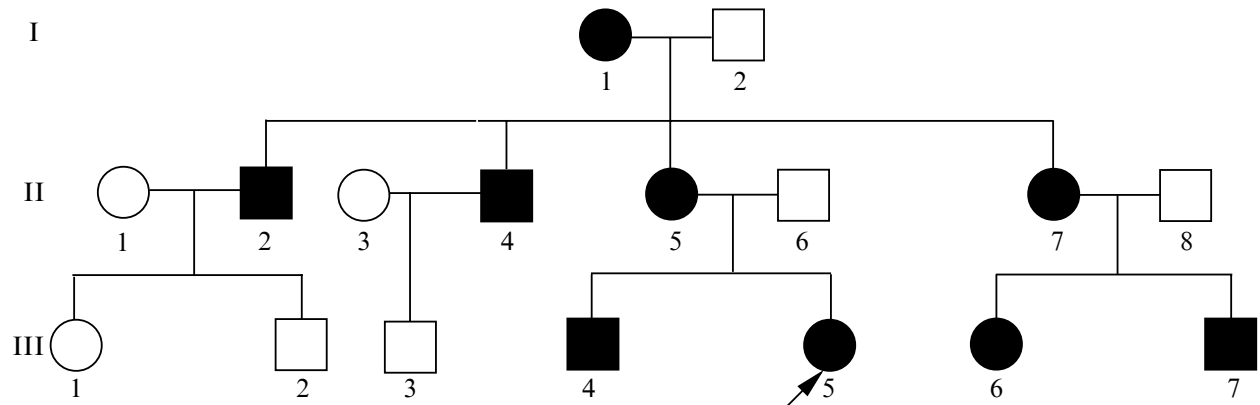


Рис. 4.14. Родовід сім'ї, частина членів якої страждають на атрофію зорового нерва типу Лебера

А. Це результат соматичної мутації у хворої дитини

В. Це результат нової генеративної мутації в одного з батьків

С. Батьки — гетерозиготні носії рецесивного патологічного гена (Аа обидва)

Д. Мати або батько — гетерозиготи за домінантним патологічним геном, який має неповну пенетрантність

Е. Це результат хромосомної мутації в одного з батьків

Завдання 2

Побудуйте родовід.

1. Пробанд — здорова жінка 23 років. Звернулася до медико-генетичної консультації за прогно-

зом потомства. У пробанда двоє здорових братів і брат та сестра, які страждають на алькаптонурію. Мати пробанда здорова і має здорових сестру і брата. Батько пробанда хворий на алькаптонурію і є двоюрідним дядьком своєї дружини. У нього є здорові брат і сестра. Бабуся по лінії батька була хворою і перебувала в шлюбі з своїм здоровим двоюрідним братом. Бабуся і дідусь по лінії матері здорові, батько і мати діда також здорові, при цьому мати діда — рідна сестра діда пробанда з боку батька. Чоловік пробанда здоровий, 25 років. Його мати, батько, два брати здорові. У сім'ї не було хворих з алькаптонурією. Визначте тип успадкування алькаптонурії. Розрахуйте ризик народження хворих дітей у пробанда.

5.1. ІСТОРІЯ ЦИТОГЕНЕТИКИ ЛЮДИНИ

Хромосомні хвороби — це спадкові хвороби, зумовлені зміною кількості і структури хромосом. Розділ генетики, який вивчає будову і функції хромосом різних організмів, називається цитогенетикою. Цитогенетика як наука розвивається з початку ХХ ст. У 1902 р. Сеттон і Бовері вперше висловили припущення про те, що гени знаходяться в хромосомах. У 1903 р. Сеттон запровадив термін «цитогенетика». У 1911 р. Томас Морган сформулював основні положення хромосомної теорії спадковості.

Майже всі важливі відкриття у галузі цитогенетики тварин і рослин були зроблені в першій половині ХХ ст. Цитогенетика людини почала реально розвиватися тільки в 50-ті роки ХХ ст. після того, як Тіо і Леван (J. Tjio, A. Levan) в 1956 р. використали нову методику для виготовлення препаратів хромосом людини і встановили, що в каріотипі людини 46 хромосом. У 1959 р. французький цитогенетик Лежен відкрив трисомію за 21-ю хромосоמוю при синдромі Дауна, а Форд і співробітники (1959), Джекобс і Стронг (1959) повідомили

про каріотип 47,XXY при синдромі Клайнфельтера і каріотип 45,X при синдромі Шерешевського — Тернера. У 1960 р. були відкриті причини синдромів Патау й Едвардса. У 1963 р. Лежен описав перший синдром, пов'язаний з хромосомною делецією, — синдром «котячого крику». У 1964 р. Джекобс припустив існування зв'язку між каріотипом 47,XYU і кримінальною психопатією. У 1968–1970 рр. були розроблені методи диференціального забарвлення хромосом, що дозволило однозначно ідентифікувати всі хромосоми людини і вивчити хромосомні аберації.

5.2. ЗНАЧЕННЯ ХРОМОСОМНИХ І ГЕНОМНИХ МУТАЦІЙ В ОНТОГЕНЕЗІ

Не менше 10 % сперматозоїдів і 25 % зрілих овоцитів мають хромосомні або геномні мутації. Від 35 до 50 % зародків людини гинуть на стадії бластоцисти, тобто до імплантації. У людини ця рання загибель ембріонів зазвичай не розпізнається. У значного відсотка з них спостерігаються хромосомні перебудови.

Приблизно 15 % усіх зареєстрованих вагітностей закінчується спонтанними абортми, близько половини яких обумовлено хромосомними аномаліями. У матеріалі спонтанного аборту часто знаходять поліплоїдію (20 %), моносомію X (20 %), повні трисомії за автосомами (50 %), інші хромосомні і геномні мутації — в 10 % випадків (табл. 5.1). Трисомії за деякими автосомами (1, 5, 6, 11, 19) у елімінованих ембріонів і плодів зустрічаються вкрай рідко, що свідчить про велике значення цих хромосом для ембріонального розвитку. Ці аномалії порушують гаметогенез або переривають розвиток у доімплантаційному періоді.

Чим раніше переривається вагітність, тим більше вірогідно, що це спричинено хромосомними або геномними мутаціями. Так, якщо аборт відбувається в перші 2–4 тиж, то хромосомні аномалії спостерігаються у 60–70 % абортіваних ембріонів. У першому триместрі вагітності хромосомні аномалії зустрічаються у 50 % абортіваних, у

Таблиця 5.1. Хромосомні та геномні мутації в матеріалах спонтанних абортів

Тип мутації	Від загальної кількості абортіваних ембріонів з хромосомними і геномними мутаціями, %
Триплоїдія	15
Тетраплоїдія	5
Моносомія X	20
Трисомії:	
за 13-ю хромосоמוю	2
за 16-ю хромосоמוю	15
за 18-ю хромосоמוю	3
за 21-ю хромосоמוю	5
інші	25
Інші мутації	10

другому триместрі — у 30 %, у 20–27 тиж — у 7 % загиблих плодів, і, нарешті, 6 % мертвонароджень обумовлено хромосомною патологією.

Якщо порушення ембріонального розвитку сумісні з життям, то народжується дитина з хромосомною хворобою. Хромосомні хвороби виявляються у 0,5–1 % живонароджених, а у новонароджених із множинними вродженими вадами розвитку їх частота зростає до 40 %.

Хромосомні та геномні мутації мають значення не тільки в патології ранніх періодів онтогенезу (загибель гамет, незачаття, спонтанний аборт, мертвонародження, хромосомна хвороба). Хромосомні аномалії виникають у постнатальному періоді в 2 % соматичних клітин (соматичні мутації). Вони можуть бути причиною злоякісних пухлин. Наприклад, транслокація між хромосомами 9 і 22 (при цьому утворюється філадельфійська хромосома) є частою причиною хронічного мієлолейкозу.

В цілому хромосомні та геномні мутації можуть бути причиною таких клінічних ситуацій.

1. Безплідний шлюб. Від 2 до 4 % безплідних пар мають хромосомні й геномні мутації. Вони призводять до порушення сперматогенезу, овогенезу або до загибелі ембріонів до імплантації. Безплідність може бути наслідком:

— носійства збалансованих хромосомних мутацій;

— мікрodelеції довгого плеча Y-хромосоми у чоловіків у ділянці, де знаходяться гени, що кодують сперматогенез, — фактор азооспермії (AZF);

— синдрому Клайнфельтера у чоловіків (каріотип 47, XXУ);

— синдрому Шерешевського — Тернера у жінок (45,Х) та інших причин.

2. Спонтанні аборти і мертвонародження.

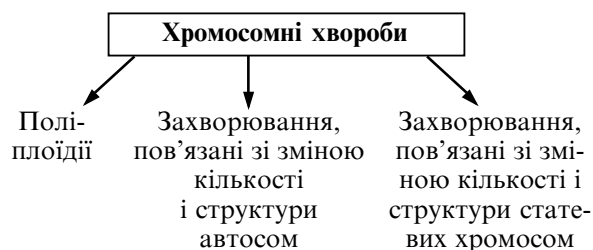
3. Народження дитини з хромосомною хворобою, симптомами якої можуть бути множинні вроджені вади розвитку, відставання в психомоторному розвитку у дітей раннього віку, розумова відсталість у старших, відставання в рості, безплідність.

4. Злоякісні пухлини, особливо лейкоз.

5.3. КЛАСИФІКАЦІЯ ХРОМОСОМНИХ ХВОРОБ

Як зазначалося вище, хромосомні хвороби — це спадкові хвороби, зумовлені зміною кількості і структури хромосом. Сьогодні описано понад 1000 таких хвороб. Близько 100 з них мають чітку клінічну картину і називаються синдромами. В основі класифікації хромосомних хвороб лежать три принципи (табл. 5.2).

Всі хромосомні хвороби можна розділити на три групи залежно від характеру зміни каріотипу (етиологічний принцип).



Залежно від типу клітин, в яких виникають мутації (і відповідно від відсотка клітин із зміненим каріотипом), розрізняють *повні* і *мозаїчні* форми хромосомних хвороб. Повні форми є наслідком генеративної мутації у батьків (тобто мутації відбуваються при утворенні статевих клітин у батьків). Усі клітини ембріона мають змінений каріотип. Мозаїчні форми є наслідком соматичної мутації, яка виникає у самого ембріона в процесі ембріонального періоду розвитку. Тому частина клітин хворого має нормальний набір хромосом, а решта — змінений. Мозаїчні форми, як правило, перебігають легше, ніж повні. Для виникнення мозаїчної форми, яка за клінічною картиною збігається з повною формою, необхідна наявність не менше 10 % клітин з аномальним каріотипом. Проте слід зазначити, що немає повного паралелізму між типом мутації та клінічною картиною.

Таблиця 5.2. Класифікація хромосомних хвороб

Принцип класифікації	Форми хромосомних хвороб
За характером зміни каріотипу (етиологічний принцип, тобто характеристика хромосомної або геномної мутації)	— поліплоїдії — зміна кількості і структури автосом — зміна кількості і структури статевих хромосом
Залежно від типу клітин, в яких виникають мутації	— повні форми — результат генеративної мутації у батьків — мозаїчні форми — результат соматичної мутації у самого ембріона
Час виникнення мутації (у поколіннях)	— спорадичні — результат нової мутації — успадковані — успадковуються від батьків зі збалансованими хромосомними мутаціями або від батьків з хромосомними хворобами

лізму між кількістю уражених клітин і тяжкістю захворювання. Іноді при незначному відсотку аномальних клітин може бути тяжкий перебіг хвороби і навіпаки.

Залежно від часу, коли виникла мутація в поколіннях, виділяють *спорадичні* хромосомні хвороби (наслідок нової мутації) і *успадковані* (успадковуються від батьків зі збалансованою мутацією або з хромосомною хворобою). Описано випадки народження дітей у хворих із синдромами Клайнфельтера, полісомії X у жінок, полісомії Y у чоловіків, у жінок з синдромом Дауна. Чоловіки з синдромом Дауна, як правило, безплідні, оскільки у них порушується сперматогенез.

Таким чином, для точної діагностики хромосомної хвороби необхідно визначити:

- 1) тип мутації;
- 2) залучену в процес хромосому;
- 3) форму (повна або мозаїчна);
- 4) вид хвороби (спорадичний випадок або успадкована форма).

Така діагностика можлива тільки при цитогенетичному дослідженні, що проводиться у пацієнта, а іноді й у його батьків і сибсів.

5.4. ПАТОГЕНЕЗ ХРОМОСОМНИХ ХВОРОБ

Патогенез хромосомних хвороб дуже складний. Він залежить від порушення експресії великої кількості генів, залучених у хромосому або геному мутацію. Симптоми хромосомних хвороб обумовлені найчастіше так званім ефектом дози генів (мутації призводять або до збільшення, або до зменшення кількості генів), рідше відбувається порушення структури генів. Дія хромосомних і геномних мутацій починає виявлятися в ембріональному періоді розвитку. Найбільш ранні етапи дроблення зиготи контролюються речовинами, накопиченими в яйцеклітині. Потім відбувається включення власних генів зиготи. Загалом в ембріональному періоді працюють близько 1000 генів, що відповідають за різні етапи онтогенезу. При геномних і хромосомних мутаціях порушується баланс великої кількості генів, у тому числі й генів, що регулюють ембріональний розвиток. Спостерігаються також зміни експресії генів, пов'язані з геномним імпринтингом. Це неминуче призводить до порушення гістогенезу і органогенезу, тому хромосомні хвороби виявляються вродженими вадами розвитку.

Частіше порушення виявляються несумісними з життям, що призводить до внутрішньоутробної загибелі ембріона або плода. Рідше народжується дитина з хромосомною хворобою. Клінічно хромосомні хвороби виявляються синдромами множинних вроджених вад розвитку. Практично всі вони формуються до моменту народження. Винятком є зміни кількості і структури статевих хромосом. Остаточний фенотип у хворих із дисбалансом по статевих хромосомах може формуватися в підлітковому періоді.

Генетики порівнюють хромосомні хвороби з попелищем після пожежі. Пожежа — це те, що відбувається в ембріональному періоді. До моменту народження формується остаточний фенотип (головешки після пожежі). Нічого виправити вже неможливо. Можна лише провести косметичну корекцію, прооперувати хворого з вадою розвитку (якщо синдром сумісний з життям).

Оскільки при хромосомних хворобах порушуються ранні етапи ембріонального розвитку, то уражаються водночас багато органів і систем органів. Це робить клінічну картину багатьох хромосомних хвороб схожою. Чим більшим є дисбаланс хромосомного матеріалу, тим більш неспецифічна клініка хромосомної хвороби (особливо це стосується клінічної картини поліплоїдій). При мікроделеціях і мікродуплікаціях клінічна картина може бути дуже специфічною.

Для будь-якої хромосомної хвороби характерний поліморфізм, оскільки індивідуальний генотип особин впливає на експресію генів.

5.5. ЗАГАЛЬНІ СИМПТОМИ ХРОМОСОМНИХ ХВОРОБ

Хромосомні хвороби виявляються як синдроми множинних вроджених вад розвитку. Діагностичні ознаки хромосомних синдромів можна розділити на три групи:

1. Загальні ознаки, що дозволяють запідозрити аномалії хромосом (психічне або фізичне недорозвинення, черепно-лицьові дизморфії, зміни дерматогліфіки, вади внутрішніх органів).

2. Ознаки, що найчастіше зустрічаються при певних синдромах. Наприклад, при синдромі Едвардса в 90 % випадків зустрічається доліхоцефалія і в 96 % — флексорне згинання кисті. При синдромі Патау в середньому в 70 % випадків зустрічаються щілина губи і піднебіння, мікрофтальмія, полікістоз нирок, полідактилія. При синдромі Дауна більш як у 90 % випадків відзначається монголоїдний розріз очей і в 60 % — чотирипальцева поперечна складка на долоні.

3. Ознаки, патогномонічні для певного синдрому. Наприклад, при синдромі «котячого крику» відзначається характерний крик, що нагадує котяче нявкання. Як правило, поліплоїдії та зміни кількості і структури автосом виявляються певними симптомами в період вагітності та діагностуються у новонароджених. Хромосомні хвороби, пов'язані зі зміною кількості і структури статевих хромосом, відрізняються більш легким перебігом.

ЗАГАЛЬНІ СИМПТОМИ ПОЛІПЛОЇДІЇ І АНОМАЛІЙ АВТОСОМ

У період вагітності

1. Загроза переривання вагітності.
2. Затримка внутрішньоутробного розвитку (діагностується на підставі серії ультразвукових досліджень).

3. Маловоддя або багатоводдя.
4. Токсикози у період вагітності.
5. Передчасні пологи. Рідше нормальний термін вагітності.

Загальні симптоми

1. Гіпотрофія або гіпоплазія при народженні.
2. Відставання в психомоторному розвитку у дітей раннього віку.
3. Розумова відсталість у старших дітей (зазвичай тяжка).
4. Затримка росту.
5. Безплідність.

Дизморфії обличчя і черепа

1. Мікроцефалія.
2. «Дизморфічне обличчя»: мікроаномалії очей (монголоїдний або антимонголоїдний розріз, гіпо- або гіпертелоризм, епікант та ін.), низько розташовані й деформовані вухні раковини; мікрогенія (гіпоплазія нижньої щелепи) та ін.

Верхні та нижні кінцівки

1. Чотирипальцева складка на долоні, єдина згинальна складка на 5-му пальці й інші зміни дерматогліфіки, клинодактилія 5-го пальця, синдактилія, полідактилія.
2. Сандалеподібна щілина на стопі.
3. Стопа-гойдалка.
4. Поперечна згинальна борозна на підшві.

Внутрішні органи

Часто зустрічаються вроджені вади серця і великих судин, мозку, сечостатевої системи, травного тракту та інших систем органів, порушення функції ендокринної та імунної систем.

Як виняток зустрічаються такі симптомокомплекси:

1. Розумова відсталість без якихось вад розвитку.
2. Вади розвитку при нормальному психічному розвитку.
3. Ізольовані (поодинокі) вади розвитку.

СИМПТОМИ ХВОРОБ, ЗУМОВЛЕНИХ ЗМІНОЮ КІЛЬКОСТІ І СТРУКТУРИ СТАТЕВИХ ХРОСОМ

Хромосомні хвороби, зумовлені зміною кількості і структури X-статевих хромосом, як правило, характеризуються легшим перебігом. Легша клінічна картина цих синдромів обумовлена інактивністю зайвих X-хромосом в ембріональному періоді розвитку.

Для цих хромосомних хвороб характерне таке: — розумовий розвиток часто нижчий за норму, але аномалії розвитку мозку виражені не так помітно, як при аномаліях автосом. Багато хворих мають нормальний інтелект, а деякі — вище середнього;

— фенотипічні порушення більшою мірою позначаються на розвитку статевих органів і рості, спостерігаються вади розвитку, особливо при синдромі Шерешевського — Тернера, але зустрічаються вони рідше і менш тяжкі;

— остаточний фенотип, як правило, формується в підлітковому періоді; винятком є синдром Шерешевського — Тернера, при якому чіткі клінічні ознаки виявляються у новонароджених;

— можливі легкі форми, які виявляють тільки при популяційних дослідженнях.

5.6. КЛІНІКО-ЦИТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НАЙПОШИРЕНІШИХ ХРОСОМНИХ ХВОРОБ І СИНДРОМІВ

Клінічну і цитогенетичну характеристику основних хромосомних хвороб і синдромів наведено в табл. 5.3.

Поліплоїдія

Триплоїдія. Мозаїчні форми триплоїдії описані ще на початку 60-х років, а повна форма — вперше в 1967 р. Частота в популяції 1:10 000 у новонароджених.

Каріотип при повній формі 69,XXY або 69,XXX, при мозаїчній — 69,XXX/46,XX або інші (див. рис. 2.14).

У більшості випадків триплоїдія — летальна мутація, причому летальний ефект спостерігається в ембріональному періоді. Триплоїди, що мають два хромосомні набори матері й один хромосомний набір батька, абортуються в ранніх термінах вагітності. Триплоїди з двома хромосомними наборами батька більш життєздатні, оскільки у них краще розвинені позазародкові оболонки і плацента. Це часта причина міхурового заносу. Дуже рідко такі триплоїди завершують ембріональний розвиток (рис. 5.1).

Спостерігається токсикоз другої половини вагітності з багатоводдям, збільшується вміст хоріонічного гонадотропіну (ХГТ). Діти народжуються недоношеними з гіпоплазією. Середня тривалість вагітності 36 тиж, маса при народженні, в середньому, 1300 г (максимум — 2000 г).

Діагноз триплоїдії можна встановити при народженні дитини. Характерні різке збільшення маси і розмірів плаценти, осередкова псевдокістозна дегенерація ворсин хоріона. Середня тривалість життя — 9 днів, більша тривалість життя відмічена у мозаїків.

При поліплоїдії мало специфічних симптомів, оскільки наявний дисбаланс по всьому хромосомному набору. Як правило, у хворих дуже велике задне тім'ячко, низько розташовані вухні раковини з недорозвиненими мочками, вади очей (мікрофтальм, колобома райдужки, катаракта, дисплазія

Таблиця 5.3. Основні хромосомні хвороби (частоти за С. І. Козловою і співавт., 1996, Н. П. Бочковим, 2001)

Синдром	Каріотип	Частота в популяції у новонароджених	Основні клінічні симптоми
Трипліодія	69,XXY або 69,XXX	1:10 000	Збільшення маси і розмірів плаценти, осередкова псевдокістозна дегенерація ворсин хоріона. Гіпоплазія при народженні. Летальний синдром множинних вроджених вад розвитку
Синдром Дауна	47,XX,+21 або 47,XY,+21	1:700–1:800	Розумова відсталість, м'язова гіпотонія, брахіцефалія, мікроцефалія, плоске обличчя, монголоїдний розріз очей, макрогlossія, в 50 % вади серця, вади інших органів, імунodefіцитні стани. Деякі хворі живуть до 50–60 років
Синдром Едвардса	47,XX,+18 або 47,XY,+18	1:5000–1:7000 (70 % хворих — дівчатка)	Пренатальна гіпоплазія, єдина пупкова артерія, доліхоцефалія, нависла потилиця, мікрогенія, специфічне згинання пальців кисті, стопа-гойдалка, множинні вади розвитку внутрішніх органів, летальний синдром
Синдром Патау	47,XX,+13 або 47,XY,+13	1:5000–1:7000	Мікроцефалія, щільна губи і піднебіння, полідактилія, множинні вроджені вади розвитку внутрішніх органів, летальний синдром
Синдром «крику кішки»	46,XX, del 5p- або 46,XY, del 5p-	1:45 000–1:50 000	Незвичайний крик, що нагадує котяче нявкання, мікроцефалія, антимонголоїдний розріз очей, гіпертелоризм, широке перенісся, вади внутрішніх органів, розумова відсталість. Деякі хворі живуть більше 50 років
Синдром Ангельмана (синдром «щасливої ляльки»)	46,XX, del 15q- або 46,XY, del 15q- (мутація успадковується від матері)	1:50 000	Мікробрахіцефалія, подовжене обличчя, макростомія, тяжка розумова відсталість, груба затримка мовного розвитку, судоми, характерна хода, що нагадує рухи механічної ляльки, легко провоковані або спонтанні напади сміху (звідси назва — синдром «щасливої ляльки»). Хворі часто висолопліють язик
Синдром Прадера — Віллі	46,XX, del 15q- або 46,XY, del 15q- (мутація успадковується від батька)	1:25 000– 1:50 000 (OMIM)	М'язова гіпотонія, гіпогонадізм, ожиріння, розумова відсталість, маленькі кисті і стопи
Синдром Шерешевського — Тернера	45,X	1:3000–1:3500 дівчаток	У новонароджених — лімфатичний набряк кистей і стіп, особливо добре помітний на нижніх кінцівках; гіпотонія, шкірні складки на шії. У старших дітей — статевий інфантилізм, первинна аменорея, низький зріст, шкірні складки на шії, вроджені вади серцево-судинної, сечостатевої та інших систем. Інтелект, як правило, нормальний
Полісомії X синдрому (синдром «супержінка»)	Частіше трисомія X — 47,XXX, рідко тетрасомія — 48,XXXX і ще рідше пентасомія 49,XXXXX	1:1000–1:1200 дівчаток	Клінічна картина трисомії X варіабельна — від практично здорових фертильних жінок до пацієнток з вираженим гіпергонадогтропним гіпогонадізмом, безплідністю, олігофренією. При тетрасомії X і пентасомії X більш виражена симптоматика, в 100 % олігофренія. Описано черепно-лицьові дизморфії, вади зубів, скелета і статевих органів
Синдром Клайфельтера	Частіше трисомія — 47,XXY, рідко тетрасомія — 48,XXXY або 48,XXYY і пентасомія — 49,XXXXY	1:1000 хлопчиків	При трисомії варіабельна клініка від легких форм з нормальним інтелектом і фертильністю до тяжких, які супроводжуються гіпогеніталізмом, гіпогонадізмом, безплідністю, олігофренією. При тетрасомії X і пентасомії X виражені ознаки: евнухоїдна статура, подовжені зажди виражені відділи кінцівок, гінекомастія, оволосіння за жіночим типом, гіпогонадізм
Синдром полісомії Y-хромосоми (синдром «суперчоловік»)	Частіше трисомія 47,YYY, рідко 48,YYYY, 49,YYYYY	1:1000 хлопчиків	Клінічні симптоми варіюють від практично нормальних чоловіків за фізичним і розумовим розвитком до пацієнтів з легкою розумовою відсталістю, схильністю до агресивних і навіть кримінальних вчинків



Рис. 5.1. Новонароджений із триплоїдією



Рис. 5.2. Синдактилія 3-го і 4-го пальців у плоді з триплоїдією

сітківки, помутніння рогівки), гіпертелоризм, мікрогенія, мікростомія, щілина губи і піднебіння. Часто зустрічається синдактилія 3-го і 4-го пальців кисті (рис. 5.2), клино- і камптодактилія. На стопі синдактилія 3–5-го, нерідко 2-го і 3-го пальців.

Часто спостерігаються вади внутрішніх органів: ЦНС (спинномозкова грижа, прозенцефалія з гідроцефалією, циклопія, цебоцефалія та ін.), сечостатевої, серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, залоз внутрішньої секреції, статевих органів (крипторхізм, епі- або гіпоспадія, гіпоплазія статевого члена та ін.).

Медико-генетичне консультування: повторні випадки народження sibсів з триплоїдією невідомі.

Тетраплоїдія. (92,XXXX) — відомі поодинокі спостереження, летальна мутація.

Синдром Дауна (трисомія 21)

Вперше в самостійну нозологічну одиницю цей синдром виділив англійський лікар Даун (Down) в 1866 р. під назвою «монголоїдна ідіотія». Етіологія захворювання встановлена набагато пізніше — J. Lejeune і співавтори (1959) знайшли у таких хворих додаткову 21-шу хромосому.

Основні діагностичні ознаки: розумова відсталість, м'язова гіпотонія, брахіцефалія, мікроцефалія, плоске обличчя, монголоїдний розріз очей, макроглюсія, вади серця та інших органів, імунодефіцитні стани, трисомія за 21-ю хромосомою.

Хвороба Дауна — найпоширеніша форма хромосомної патології людини. Частота в популяції у новонароджених 1:700–1:800. Співвідношення хлопчиків і дівчаток серед новонароджених із синдромом Дауна дорівнює 1:1.

У 94 % усіх форм синдрому Дауна виявляється повна трисомія. Каріотип при повній трисомії 47,XX,+21 або 47,XY,+21 (рис. 5.3). У 80 % випадків зайва хромосома має материнське походження і лише в 20 % — батьківське. У 4 % випадків зустрічається робертсонівська транслокація (рис. 5.4) і в 2 % — мозаїцизм (табл. 5.4).

Основні діагностичні ознаки і клініка захворювання настільки типові й добре описані в літературі, що діагноз встановлюється вже в період новонародженості (рис. 5.5). За даними різних авторів, при хворобі Дауна зустрічається від 9 до 29 мікроаномалій і вад розвитку.

Діти з синдромом Дауна народжуються, як правило, в строк з помірною гіпоплазією. Маса тіла при народженні в середньому 2900 г. Найхарактернішими симптомами у новонароджених є м'язова гіпотонія і гіпорексія в поєднанні з розхитаністю суглобів. Брахіцефальний череп зі сплющеною потилицею. Обличчя кругле сплющене, монголоїдний розріз очей, епікант (рис. 5.6), плями Брушфільда (світлі плями на райдужці), розширене і сплющене перенісся, маленькі низько розташовані вушні раковини (мікротія) із закрученим завитком. Великий, зазвичай висолоплений, язик (макроглюсія), високе піднебіння. Шия коротка, характерний надлишок шкіри на шії. Кисті широкі, короткі, клинодактилія мизинців, одна згинальна борозна на мизинці (через гіпоплазію середньої фаланги), чотирипальцева складка на долоні (рис. 5.7). На стопі сандалеподібна щілина.

Перераховані симптоми зустрічаються не у 100 % хворих. У табл. 5.5 наведена частота зовнішніх ознак синдрому Дауна.

У 50 % хворих зустрічаються вроджені вади серця (дефекти міжшлункової і міжпередсердної перегородок, відкрита артеріальна протока та ін.).

Таблиця 5.4. Цитогенетичні порушення при синдромі Дауна

Мутації	Частота, %
Повна трисомія	94
Транслокація	4
Мозаїцизм	2

Рис. 5.3. Каріотип чоловіка з синдромом Дауна (зайва 21-ша хромосома відмічена стрілкою)

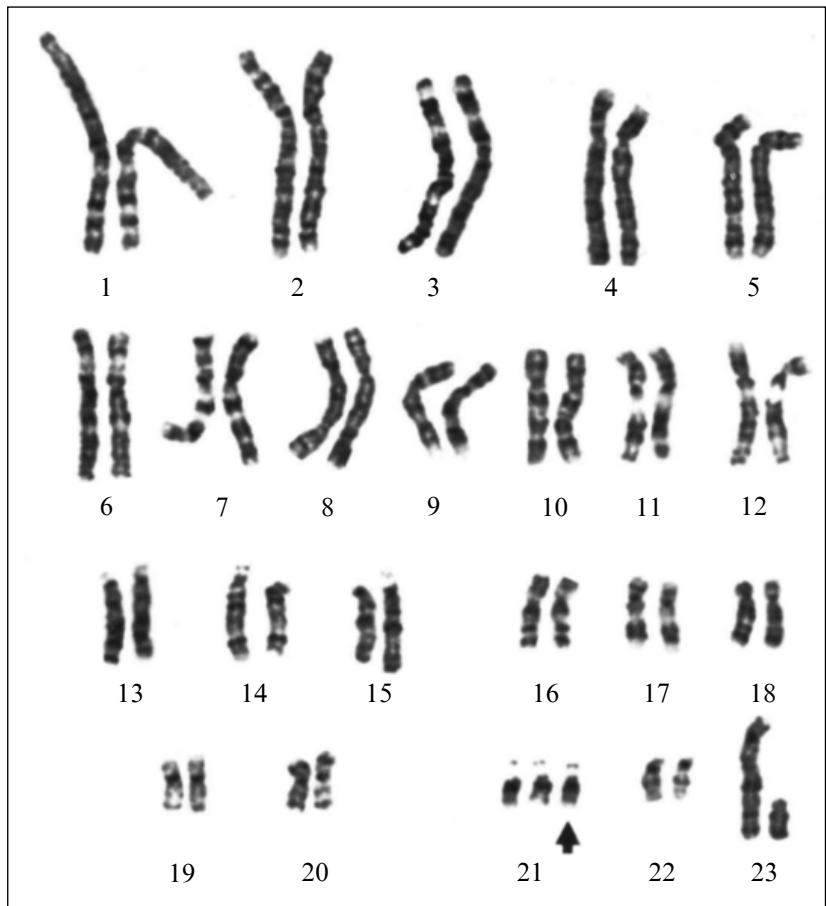
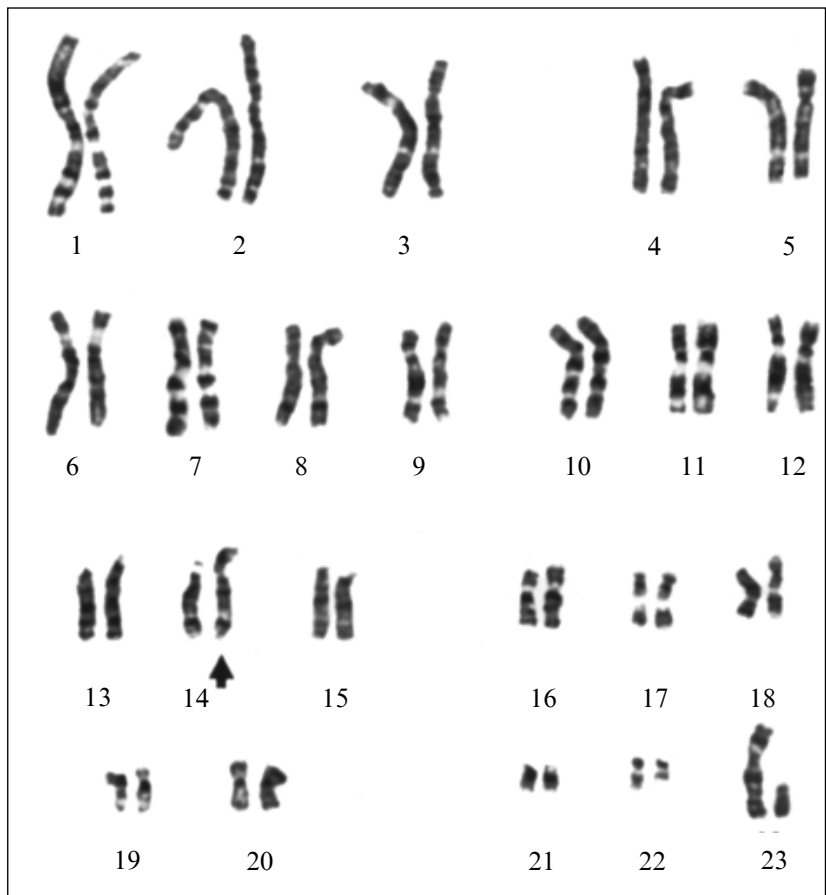


Рис. 5.4. Каріотип чоловіка з транслокаційною формою синдрому Дауна (робертсонівська транслокація 21-ї хромосоми на 14-ту; хромосома з транслокацією відмічена стрілкою)



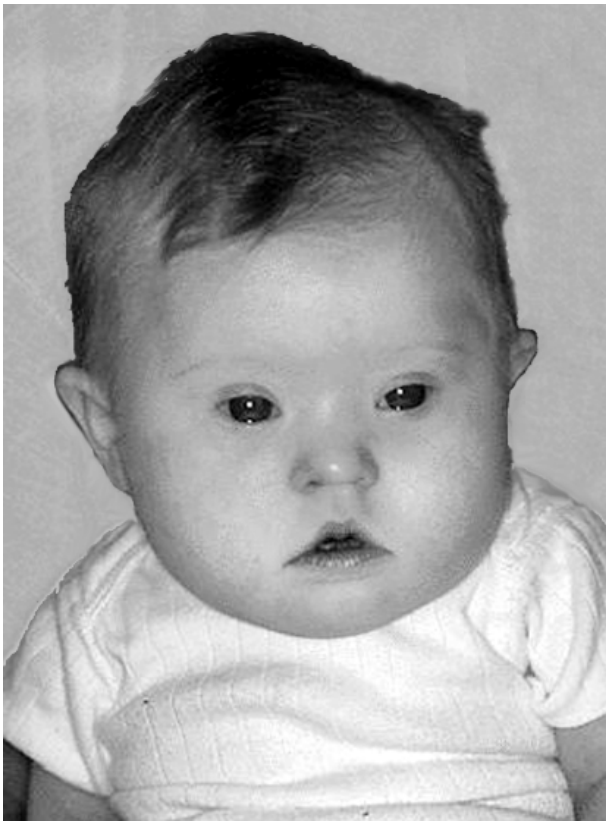


Рис. 5.5. Синдром Дауна (сплюшене обличчя, монголоїдний розріз очей, епікант, широке сплюшене перенісся, макроглосія)

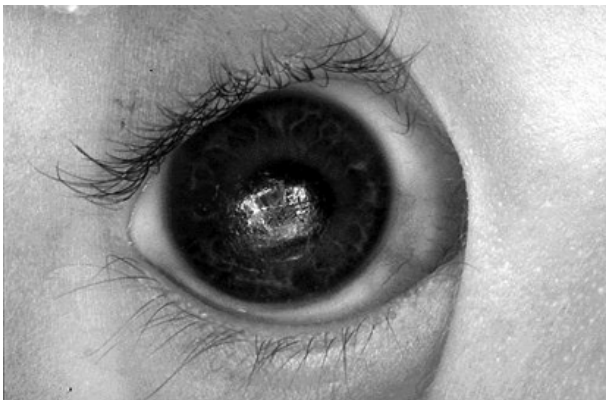


Рис. 5.6. Епікант у хворого з синдромом Дауна



Рис. 5.7. Чотирипальцева складка на долоні у хворого з синдромом Дауна

Таблиця 5.5. Найчастіші зовнішні ознаки синдрому Дауна

Вада або ознака	Частота, % від загальної кількості хворих
Мозковий череп і обличчя:	
— брахіцефалія	81,1
— монголоїдний розріз очей	79,8
— епікант	51,4
— плоска спинка носа	65,9
— вузьке піднебіння	58,8
— великий висолоплений язик	?
— деформовані вушні раковини	43,2
Кістково-м'язова система, кінцівки:	
— низький зріст	100,0
— деформація грудної клітки	26,9
— короткі та широкі кисті	64,4
— клинодактилія мізинців	56,3
— гіпоплазія середньої фаланги 5-го пальця кисті з однією згинальною складкою	?
— чотирипальцева складка на долоні	40,0
— сандалеподібна щілина	?
Очі:	
— плями Брушфільда	68,4
— помутніння кришталика	32,2
— косоокість	?

у 15 % — вади шлунково-кишкового тракту (атрезія або стеноз дванадцятипалої кишки, атрезія стравоходу, атрезія прямої кишки й ануса, мегаколон), у 6 % хворих — вади сечової системи. Досить часто виявляються ознаки недорозвинення зовнішніх статевих органів (крипторхізм, гіпоплазія статевого члена і мошонки), пупкові та пахові грижі, розходження прямих м'язів живота.

Розумова відсталість і затримка статомоторних функцій виявляються практично в усіх хворих. Коефіцієнт розумового розвитку (IQ) у різних дітей варіює від 25 до 60. Якщо не застосовуються спеціальні методи навчання, то частіше зустрічається імбецильність (65–90 %), дебільність та ідіотія виявляються однаково часто.

Характерна затримка росту. Середній зріст дорослих хворих близько 150 см.

У хворих із синдромом Дауна спостерігаються імунодефіцитні стани, знижена репарація ДНК, через що діти з цим синдромом часто хворіють на пневмонію, важко переносять дитячі інфекції. У них значно частіше зустрічаються лейкози, ніж у здорових дітей.

Вітальний прогноз при хворобі Дауна визначається наявністю вад розвитку серцево-судинної системи і травного тракту, інфекцій дихальних шляхів (імунодефіцит вродженого характеру), хвороб крові (лейкоз) і злоякісних новоутворень, до яких схильні ці хворі. Зазвичай 20–30 % хворих гинуть на першому році життя, 50 % — в перші 5 років. За відсутності тяжких вад розвитку, при уважному догляді за хворим, своєчасній діагнос-

тиці та лікуванні можливих супровідних захворювань тривалість життя може досягати 50–60 років. Багато хворих з трисомією 21 здатні вести самостійне життя, опановують нескладні професії, створюють сім'ї.

Клінічна характеристика синдрому Дауна в різні вікові періоди

В період новонародженості: необхідна діагностика вроджених вад серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту та інших систем органів. У 3 % новонароджених є вроджені катаракти, часто зустрічається глаукома. Необхідна діагностика гіпотиреозу, який зустрічається частіше при трисомії 21 і потребує ранньої замісної терапії гормонами. Можуть бути утруднення при грудному вигодовуванні, зумовлені м'язовою гіпотонією, макроглюсією. Частіше виникають запори через гіпотонічну мускулатуру кишок. Необхідно звернути увагу на можливість вродженого вивиху стегна.

Грудний вік: слід звернути увагу на схильність до судом, гіпотиреоз, інфекційні захворювання.

Дошкільний і молодий шкільний вік: серйозні вади розвитку залишаються головною причиною смерті в дитячому віці. Зберігаються схильність до інфекційних захворювань і ризик лейкозів. У хворих часто розвивається туговухість, тому рекомендується щорічна аудіометрія. Необхідні регулярні консультації окуліста, оскільки у хворих часто зустрічаються порушення рефракції, косоокість, розвиваються катаракти. У таких дітей маленькі та деформовані зуби, вони потребують регулярних оглядів стоматолога. У 15 % хворих спостерігається нестійкість атлантаоксимального з'єднання, що може призвести до стиснення спинного мозку і неврологічної симптоматики. Необхідне рентгенологічне обстеження хворих перед вступом до школи. Слід звернути увагу на схильність до ожиріння.

Пубертатний вік: зберігається схильність до інфекційних захворювань і лейкозу, необхідні регулярні аудіометрії, консультації окуліста і стоматолога, контроль функції щитоподібної залози. Необхідно звернути увагу на статеве виховання підлітків. У дівчат звичайно встановлюються регулярні менструації. Більшість циклів ановуляторна, але можлива вагітність. У світовій літературі описано близько 30 випадків вагітності у жінок із синдромом Дауна. Теоретично 50 % нащадків успадкуватимуть зайву 21-шу хромосому.

Хлопці з синдромом Дауна відчувають ті ж самі статеві потяги і розлади, що і їхні однолітки. Чоловіки з синдромом Дауна, як правило, безплідні, оскільки у них порушений сперматогенез, хоча описаний один випадок зачаття дитини чоловіком з синдромом Дауна.

Шкіра дітей з синдромом Дауна схильна до сухості й екземи. Часто з'являється вугровий висип. Спостерігається гніздове облісіння.

Старший вік: хворі з синдромом Дауна старіють швидше, ніж здорові особи. У більшості хворих у старшому віці розвивається хвороба Альцгеймера. Це зумовлено тим, що один з генів хвороби Альцгеймера локалізований у 21-й хромосомі.

Медико-генетичне консультування. Для по-

Таблиця 5.6. Залежність частоти народження дітей з синдромом Дауна від віку матері

Вік матері	Частота народження дітей з синдромом Дауна
До 18 років	1 : 45
20 років	1 : 1800
25 років	1 : 1300
30 років	1 : 1000
35 років	1 : 300
40 років	1 : 100
45 років	1 : 30
49 років	1 : 12

дружньої пари, що має дитину з синдромом Дауна, ризик народження ще однієї хворої дитини підвищений, він залежить від віку матері й цитогенетичного варіанта синдрому.

Встановлено тісний зв'язок між віком матері та частотою народження дітей з синдромом Дауна (табл. 5.6). Подібна залежність виявлена і при інших трисоміях за автосомами (синдроми Едвардса і Патау).

Причини цього явища не встановлені. Одна з можливих причин — особливості овогенезу в жінок. Овогенез починається в ембріональному періоді розвитку, до 7 міс проходять стадії розмноження, росту і розпочинається профаза першого поділу мейозу. В ембріональному періоді відбуваються кон'югація та кросинговер, після чого мейоз зупиняється. З підліткового віку овоцити вступають у завершальний етап мейозу. Чим більший термін від початку мейозу до його завершення, тим більше мутагенних факторів діють на організм жінок і тим більший ризик нерозходження хромосом. Проте це не пояснює високу частоту нерозходження хромосом у молодих матерів.

У разі простої трисомії та віку матері до 35 років повторний ризик народження хворої дитини не більше 1 %. Після 35 років він дорівнює подвоєному генетичному ризику для даної вікової групи.

Якщо у хворого виявлено транслокаційний варіант хвороби Дауна, то обов'язково для медико-генетичного консультування досліджують каріотипи батьків. Виявлення у когось із батьків збалансованої транслокації, що стала причиною патології у дитини, потребує при наступних вагітностях проведення інвазивної пренатальної діагностики. В цілому генетичний ризик оцінюють за спеціальними таблицями емпіричного генетичного ризику. Ризик залежить від виду транслокації та того, хто саме з батьків (мати або батько) є носієм. Ризик вищий, якщо транслокація виявлена у матері, тому що овоцити з транслокацією є життєздатнішими, ніж сперматозоїди.

Синдром Едвардса (трисомія 18)

Вперше цей синдром описав J. Edwards (1960).

Основні діагностичні ознаки: пренатальна гіпоплазія, єдина пупкова артерія, доліхоцефаль-

на форма черепа з навислою потилицею, мікрогенія, специфічне згинання пальців кисті, стопа-гойдалка, множинні вади внутрішніх органів, трисомія за 18-ю хромосою.

Частота цього синдрому в популяції становить 1:5000–1:7000 новонароджених. Співвідношення хлопчиків і дівчаток дорівнює 1:3. Причини переважання серед хворих дівчаток поки що не зрозумілі.

Цитогенетичний синдром Едвардса представлений в основному простою трисомією 18, при якій у всіх клітинах виявляється додаткова хромосома. Каріотип при простій трисомній формі: 47,XX,+18 або 47,XY,+18. Встановлена чітка залежність частоти народження дітей з цим синдромом від віку матері, яка навіть більш виражена, ніж при трисоміях 13 і 21. Рідко зустрічаються мозаїчні форми і як виняток — транслокаційні. Фенотипічно всі ці цитогенетичні форми не можна відрізнити.

Клінічні ознаки при синдромі Едвардса такі (рис. 5.8):

— у новонароджених виражена гіпоплазія при нормальному терміні вагітності, середня маса при народженні 2340 г;

— маленька плацента, єдина пупкова артерія;

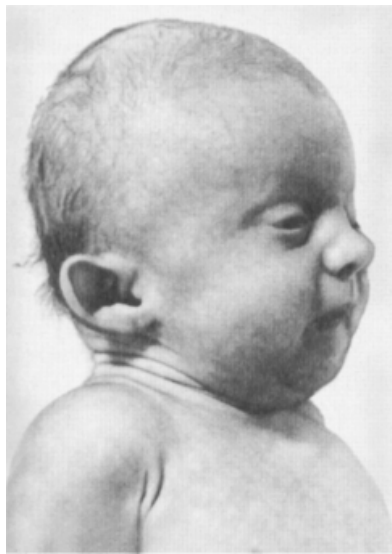
— характерні дизморфії обличчя і черепа: доліхоцефальна форма черепа, «нависла» потилиця, антимонголоїдний розріз очей, мікрофтальмія, низько розташовані деформовані вушні раковини, мікрогенія (маленька нижня щелепа);

— коротка груднина, вузький таз;

— характерне накладання пальців кисті — 2-й і 5-й пальці перекривають 3-й і 4-й;

— стопа-гойдалка (див. рис. 11.2), укорочений і молоткоподібно зігнутий дорсально перший палець стопи;

— множинні вроджені вади розвитку ЦНС, серцево-судинної системи, органів травлення, сечової системи, статевих органів.



а



б

Рис. 5.8. Синдром Едвардса:

а — доліхоцефальна форма черепа, мікрофтальм, птоз, мікрогенія, низько розташовані та деформовані вушні раковини; б — характерне розташування пальців

Прогноз завжди серйозний: 60 % хворих помирають у віці до 3 міс, однорічний вік переживає не більше 10 % хворих. У всіх тяжка розумова відсталість. Хворі гинуть внаслідок несумісних із життям вад розвитку.

Лікування неефективне, симптоматичне.

Синдром Патау (трисомія 13)

Вперше цей синдром описав К. Patau (1960).

Мінімальні діагностичні ознаки: мікроцефалія, щілина губи і піднебіння, полідактилія, вади внутрішніх органів, трисомія 13-ї хромосоми.

Частота синдрому Патау в популяції становить 1:5000–1:7000 новонароджених. Співвідношення статей близьке до 1:1.

У 80–85 % хворих проста трисомна форма. Каріотип: 47,XX,+13 або 47,XY,+13. Робертсонівські транслокації та мозаїцизм зустрічаються рідко.

Основні діагностичні ознаки при синдромі Патау такі (рис. 5.9):

— черепно-лицьові дизморфії (мікроцефалія, тригоноцефалія, гіпотелоризм, щілини губи і піднебіння, дефекти скальпа, низько розташовані й деформовані вушні раковини та ін.);

— вади очей (мікрофтальмія або анофтальмія), носа (атрезія хоан та ін.);

— вади кінцівок (флексорне положення пальців кисті, полідактилія (рис. 5.10), «стопа-гойдалка»);

— вади внутрішніх органів: ЦНС (голопрозенцефалія, ариненцефалія), вади серцево-судинної системи, травного тракту та інших органів.

Прогноз: близько 95 % хворих з синдромом Патау гинуть протягом першого року життя, зокрема 45 % — в неонатальному періоді. Лише одиниці переживають вік більше 3 років. Усі мають тяжку розумову відсталість. Смерть настає внаслідок несумісних із життям вроджених вад розвитку.

Лікування неефективне, симптоматичне.



Рис. 5.9. Синдром Патау (мікроцефалія, гіпотелоризм, середина щілина губи і піднебіння; поєднання цих ознак дозволяє припускати голопрозенцефалію)

Синдром «крику кішки» (синдром «котячого крику», синдром Лежена, синдром cri du chat, синдром 5p-)

Вперше цей синдром був описаний J. Lejeune зі співавт. (1963).

Мінімальні діагностичні ознаки: незвичайний крик, що нагадує котяче нявкання, мікроцефалія, антимонголоїдний розріз очей, розумова відсталість, делеція короткого плеча 5-ї хромосоми.

Популяційна частота 1:45 000–1:50 000.

Синдром обумовлений делецією короткого плеча 5-ї хромосоми.

Каріотип: 46,XX,del 5p- або 46,XY,del 5p- (рис. 5.11).

Основні діагностичні ознаки (рис. 5.12):

— найтипівішою для цього синдрому ознакою є специфічний плач, що нагадує котяче нявкання або крик. Він обумовлений зміною гортані (звуження, м'якість хрящів, зменшення надгортанника, незвичайна складчастість слизової оболонки). З віком цей симптом зникає;

— м'язова гіпотонія;

— черепно-лицьові дизморфії — місяцеподібне обличчя, мікроцефалія, гіпертелоризм, широке перенісся, антимонголоїдний розріз очей, епікант, мікрогенія. Вушні раковини деформовані та низько розташовані;

— зміни дерматогліфіки;

— вроджені вади серця та інших органів;

— тяжка розумова відсталість.

Тривалість життя хворих залежить від тяжкості вроджених вад розвитку. Більшість хворих помирає в перші роки життя, близько 10 % досягають



Рис. 5.10. Двостороння полідактилія на стопах при синдромі Патау

десятирічного віку. Є одиничні описи хворих віком 50 років і старше.

Відмічається схильність до інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів. З віком місяцеподібне обличчя, котячий крик, м'язова гіпотонія здебільшого повністю зникають. Характерна тяжка розумова відсталість. Лікування неефективне.

Синдром Шерешевського — Тернера (45,X)

Синдром описав у 1925 р. М. А. Шерешевський, а в 1938 р. — Г. Г. Тернер.

Мінімальні діагностичні ознаки: у новонароджених — лімфатичний набряк кистей і стіп, особливо помітний на нижніх кінцівках; гіпотонія, шкірні складки на шиї. У старших дітей — статевий инфантилізм, первинна аменорея, низький зріст, шкірні складки на шиї, вроджені вади серцево-судинної,

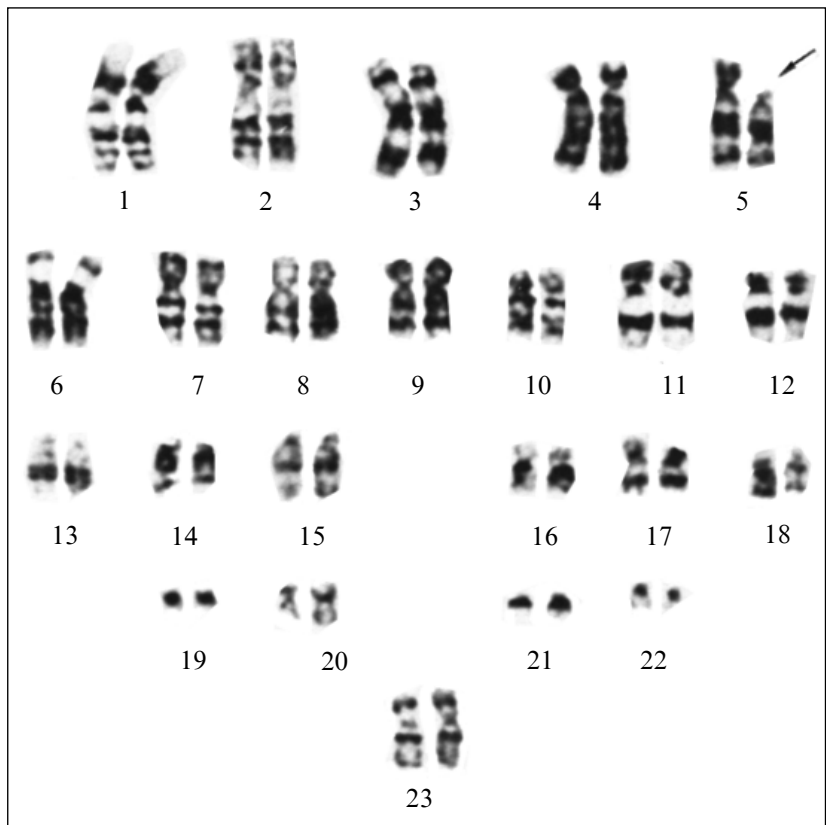


Рис. 5.11. Каріотип дівчинки з синдромом «крику кішки» (хромосома 5 з делецією короткого плеча відмічена стрілкою)



Рис. 5.12. Синдром «крику кішки» (антимонголоїдний розріз очей, епікант, гіпертелоризм, місяцеподібне обличчя, низько розташовані і деформовані вухні раковини)

сечостатевої та інших систем. Повна або часткова моносомія за X-хромосою.

Частота у популяції синдрому 1:3000–1:3500 новонароджених дівчаток.

Це єдина форма моносомії у живонароджених. У 50 % хворих спостерігається повна форма мо-

носомії (каріотип 45,X), у 30–40 % — мозаїчні форми (46,XX/45,X), рідко ізохромосоми X, делеції, кільцеві X-хромосоми (рис. 5.13).

Фенотипічні прояви залежать від відсоткового вмісту аномального клону клітин.

У новонароджених і дітей грудного віку відмічаються характерні симптоми (рис. 5.14): коротка шия з надлишком шкіри, лімфатичні набряки кистей, передпліч, стіп і гомілки.

Пізніше синдром клінічно виявляється трьома групами симптомів:

1. Гіпогонадизм, недорозвинення статевих органів і вторинних статевих ознак: яєчники заміщені сполучною тканиною, фолікули відсутні, овоцити не утворюються; гіпоплазія матки і маткових труб, первинна аменорея, безплідність, недорозвинення вторинних статевих ознак (недорозвинення молочних залоз, мізерне оволосіння), недостатність естрогенів, надлишок гіпофізарних гонадотропінів.

2. Вроджені вади серцево-судинної, сечовидільної та інших систем органів зустрічаються у 25 % хворих.

3. Відставання в рості — середній зріст дорослих хворих становить 140 см.

Характерний фенотип формується вже в дитячому віці. У хворих антимонголоїдний розріз очей, епікант, низько розташовані та деформовані вухні раковини (рис. 5.15). Патогномонічним симптомом є коротка шия з крилоподібними шкірними складками (птеригіум), низький ріст волосся на шії. Грудна клітка бочкоподібна, широко розставлені соски, множинні пігментні плями і родимки. Вторинні статеві ознаки недорозвинені. Інтелект частіше нормальний і лише у 16 % хворих — знижений.

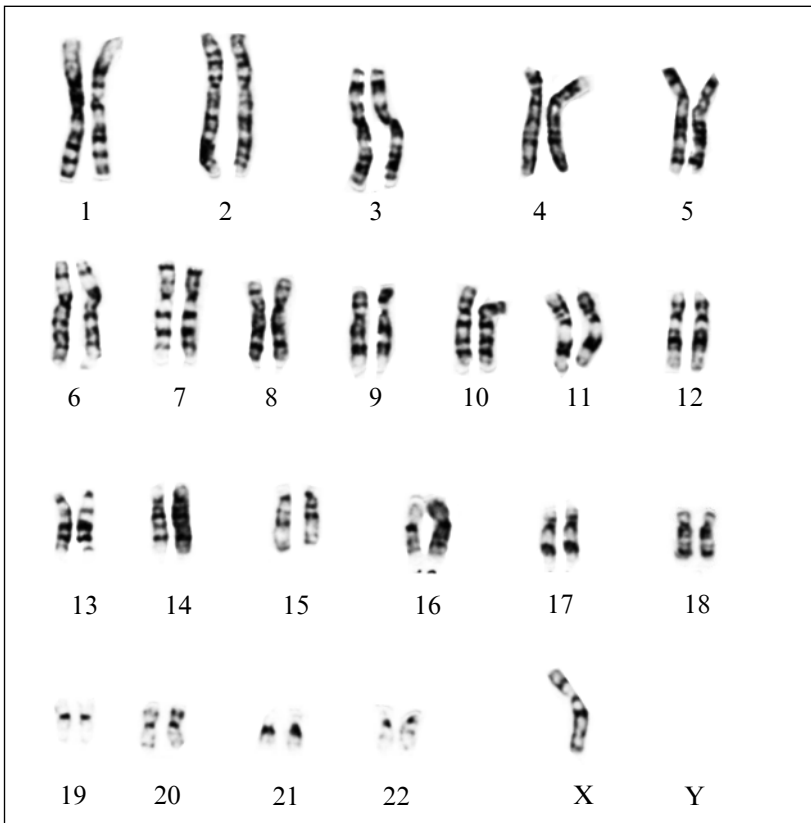


Рис. 5.13. Каріотип дівчинки з синдромом Шерешевського — Тернера (45,X)



a



б

Рис. 5.14. Новонароджена дівчинка з синдромом Шерешевського — Тернера:

a — шкірні складки на шиї; *б* — характерні лімфатичні набряки на ногах

Можуть відмічатися численні ендокринні розлади (ожиріння, цукровий діабет, тиреоїдит). Прогноз для життя сприятливий, за винятком випадків із тяжкими вродженими вадами серця і великих судин.

Лікування: у дітей — стимуляція росту, з підліткового періоду — замісна терапія жіночими статевими гормонами для формування жіночого фенотипу. Хірургічне лікування вад, косметичні операції (видалення крилоподібних складок). Описані випадки народження дітей у хворих із синдромом Шерешевського — Тернера після екстракорпорального запліднення з використанням донорської яйцеклітини.

Медико-генетичне консультування. Повторні випадки в сім'ї синдрому Шерешевського — Тернера виключно рідкісні. Серед факторів ризику вік матері значення не має.

Синдром полісомії X (трисомія X, тетрасомія X, пентасомія X)

Трисомія X (синдром трипло-X) вперше описана в 1959 р. у жінок з каріотипом 47,XXX.

Частота патології — 1:1000–1:1200 дівчаток. Серед жінок із розумовою відсталістю синдром зустрічається більш ніж в 1 % випадків.

Частіше зустрічається трисомія — каріотип 47,XXX (повні та мозаїчні форми), рідко тетрасомія — 48,XXXX і ще рідше пентасомія — 49,XXXXX за статевими хромосомами.

Клінічна картина трисомії X варіабельна — від практично здорових фертильних жінок до пацієнток із вираженим гіпергонадотропним гіпогонадізмом, безплідністю, олігофренією та ін. Тяжкість захворювання корелює з кількістю X-хромосом.

Жінки з каріотипом 47,XXX мають в основному нормальний фізичний і психічний розвиток (рис. 5.16). Найчастіше таких індивідів виявляють випадково при обстеженні. Це пояснюється тим, що в клітинах жінки в ембріональному періоді розвитку відбувається інактивація зайвих X-хромосом. Як правило, не відмічається відхилень у статевому розвитку, хоча у хворих високий ризик народження дітей із хромосомною патологією або спонтанних абортів.

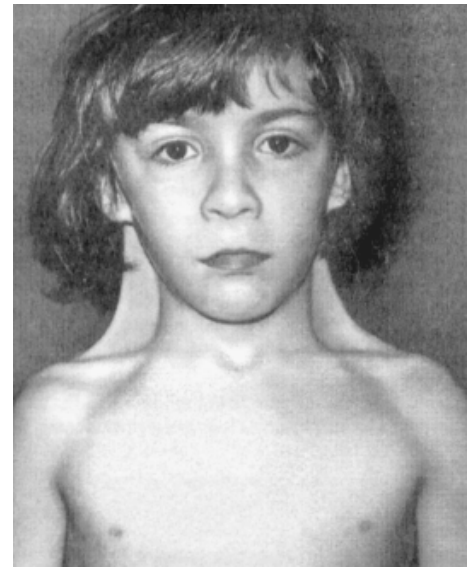


Рис. 5.15. Синдром Шерешевського — Тернера (антимонголоїдний розріз очей, приросла мочка вуха, шийний птеригіум, широка грудна клітка, соски молочних залоз гіпопластичні, гіпертелоризм сосків)



Рис. 5.16. Синдром трисомії X (відсутність специфічних мікроаномалій і вад розвитку)

У 1/3 жінок із цим синдромом відмічається порушення репродуктивної функції (вторинна аменорея, дисменорея, рання менопауза та ін.), безплідність. Аномалії розвитку зовнішніх статевих органів виражені незначно і не є приводом для звернення таких жінок до лікаря. У 2/3 хворих інтелект знижений, здебільшого незначно. У 10–15 % хворих виникають шизофренія, маніакально-депресивний психоз, епілепсія та інші психічні захворювання.

При тетрасомії X і пентасомії X більш виражена симптоматика, в 100 % олігофренія. Описано відхилення розумового розвитку, черепно-лицьові дизморфії, аномалії зубів, скелета і статевих органів. Проте жінки навіть з тетрасомією X можуть бути фертильними (мають дітей).

Діагностика: у зскрібку букального епітелію виявляються два або більше тілець Барра в ядрах клітин (див. рис. 2.16, в). Остаточний діагноз встановлюють при каріотипуванні. У значної частини хворих знижений рівень естрогену і підвищений — гонадотропнів.

Лікування: симптоматичне. При гіпогонадізмі рекомендують замісну терапію жіночими статевими гормонами, при олігофренії — ноотропами.

Медико-генетичне консультування. Повторний ризик народження хворої дитини в сім'ї для сибсів менше 1 %. У фертильних хворих діти з хромосомними хворобами народжуються в 10 % випадків. Необхідна пренатальна діагностика.

Синдром Клайнфельтера

Вперше цей синдром описав Р. Клайнфельтер (1942).

Мінімальні діагностичні ознаки: гіпогеніталізм, гіпогонадізм у чоловіків, безплідність, каріотип 47,XXY.

Найпоширеніша хромосомна патологія у чоловіків. Частота в популяції — 1:1000 хлопчиків (за даними Н. П. Бочкова, 2001 р. — 1:500–1:750).

Синдром обумовлений наявністю в каріотипі у чоловіка зайвих X-хромосом. Частіше зустрічається трисомія за статевими хромосомами (рис. 5.17) — каріотип 47,XXY (повні і мозаїчні форми), рідко тетрасомія — 48,XXXУ або 48,XXYY і ще рідше пентасомія — 49,XXXXY.

У клітинах хворих з каріотипом 47,XXY знаходять одну грудку статевого хроматину (тілець Барра), при каріотипі 48,XXXУ — дві грудки і при каріотипі 49,XXXXY — три.

Тяжкість захворювання корелює з кількістю додаткових X-хромосом.

При трисоміях перебіг хвороби може бути легким. До періоду статевого дозрівання хлопчики зазвичай розвиваються нормально, інтелект без відхилень або з незначним відставанням у психічному розвитку. Синдром частіше виявляється клінічно в період статевого дозрівання у вигляді недорозвинення сім'яників і вторинних чоловічих статевих ознак.

Хворі з синдромом Клайнфельтера високі на зріст (рис. 5.18), з диспропорційно довгими кінцівками, евнухійною статурою, оволосінням за жіночим типом (брак рослинності на обличчі, горизонтальний рівень росту волосся на лобку). У 30 % хворих спостерігається гінекомастія (розвиток молочних залоз). Існує ризик злоякісної пухлини

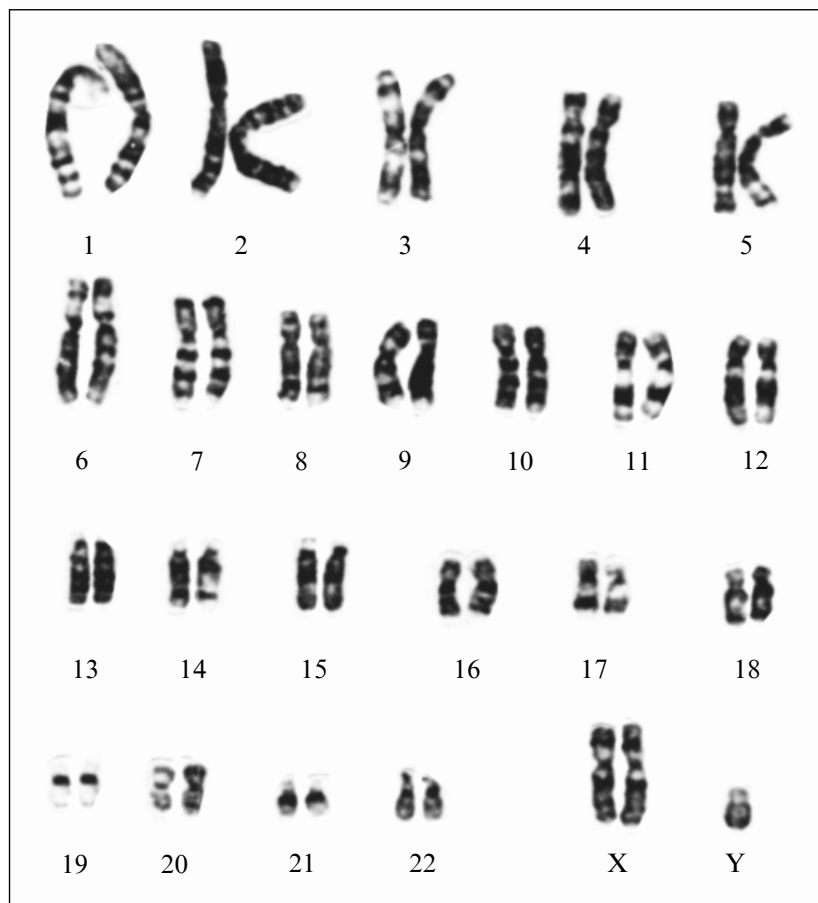


Рис. 5.17. Каріотип чоловіка з синдромом Клайнфельтера (XXY)

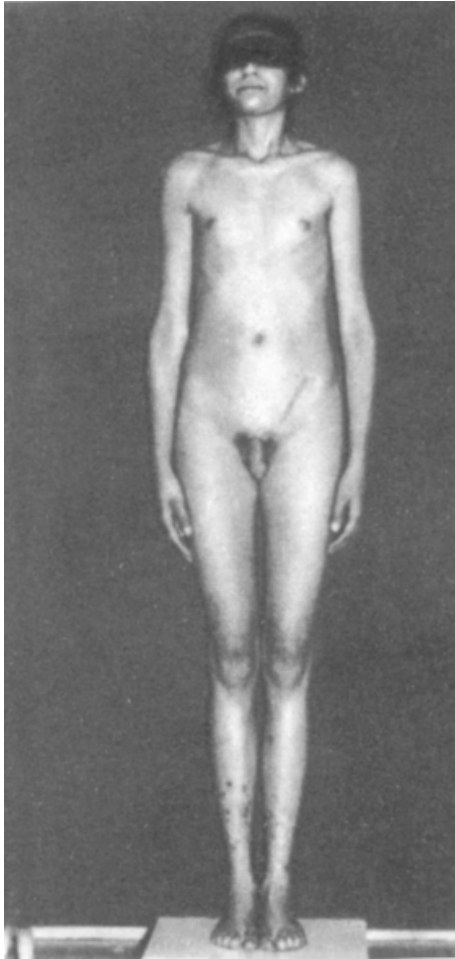


Рис. 5.18. Синдром Клайнфельтера (евнухоїдна статура, непропорційно довгі кінцівки, горизонтальний ріст волосся на лобку, нормальні розміри статевого члена, мікроорхідизм)

молочних залоз. Зовнішні статеві органи розвинені за чоловічим типом, крипторхізм зустрічається рідко. Внутрішні статеві органи гіпоплазовані. Характерним є мікроорхідизм (малі розміри яєчок) і нормальні розміри статевого члена. Гістологічно виявляють дегенерацію гермінативного епітелію та гіаліноз сім'яних канатиків. Хворі, як правило, безплідні (азооспермія, олігоспермія). Інтелектуальний розвиток хворих не змінений або наявна олігофренія.

Лікування: замісна терапія андрогенами з 10–12 років. Для стимуляції росту волосся на обличчі використовують креми та мазі з андрогенами. Гінекомастія іноді потребує хірургічної корекції.

Медико-генетичне консультування. Ризик для сибсів менше 1 %. Ризик народження хворих дітей у пацієнтів з синдромом Клайнфельтера у разі збереження фертильності становить 10 %. Необхідна пренатальна діагностика.

Синдром полісомії Y-хромосоми

Цей синдром вперше описали Сандберг і співавт. (1961).

Частота в популяції — 1:1000 новонароджених хлопчиків і 1:10 серед чоловіків із зростом більше 2 м.

Каріотип хворих 47,XY_Y, рідше 48,XY_{YY}; 49,XY_{YYY} або мозаїцизм (45,X/49,XY_{YYY} та ін.).

Клінічні симптоми варіюють від практично нормальних чоловіків за фізичним і розумовим розвитком до пацієнтів з легкою розумовою відсталістю, схильністю до агресивних і навіть кримінальних вчинків.

Надмірний ріст починається в дитячому віці, у дорослих він становить у середньому 186 см. Кожна Y-хромосома збільшує зріст приблизно на 15 см. Іноді виявляють акромегалоїдні риси — збільшення нижньої щелепи, кистей, стіп, грубі риси обличчя, виступаючі надбрівні дуги (рис. 5.19).

Статева функція у багатьох хворих нормальна, фертильність збережена (іноді гіперсексуальність).



Рис. 5.19. Синдром полісомії Y (високий зріст, акромегалоїдні риси — збільшення нижньої щелепи, кистей, стіп, грубі риси обличчя, виступають надбрівні дуги, інтелект нормальний, у деяких випадках може бути легка розумова відсталість, схильність до агресивних і навіть кримінальних вчинків)

У тяжких випадках наявні крипторхізм, порушення сперматогенезу, безплідність.

У 30–40 % хворих легка розумова відсталість, зниження критики, агресивність, вибуховість, збочення потягів. Навіть при нормальному інтелекті часті істероподібні прояви в поєднанні з вибуховістю, конфліктністю, недостатньою критикою.

Мікроознаки: макроцефалія, високе перенісся, «готичне» піднебіння, порушення росту зубів, макроотія, лійкоподібна груднина, вальгусна деформація ліктьових і колінних суглобів, перших пальців стіп, радіоульнарний синостоз.

Лікування: симптоматичне.

Медико-генетичне консультування. Ризик для сибсів менше 1 %. Ризик народження хворих дітей у пацієнтів з цим синдромом у разі збереження фертильності — 10 %. Необхідна пренатальна діагностика.

5.7. ПОНЯТТЯ ПРО МІКРОЦИТОГЕНЕТИЧНІ СИНДРОМИ

До цієї групи хромосомних хвороб входять синдроми, зумовлені делеціями або дуплікаціями дуже маленьких ділянок хромосом. Їх відповідно називають мікроделеційними і мікродуплікаційними синдромами. Основні відомості про мікроцитогенетичні синдроми наведено в табл. 5.7.

Для мікроцитогенетичних синдромів характерне таке:

1. Вони мають чітку клінічну картину, оскільки мікроделеція або мікродуплікація порушують маленьку ділянку хромосоми (часто один ген).

2. Інколи ці синдроми можуть бути зумовлені не тільки хромосомною аберацією, але і генними мутаціями зазначеного гена. Наприклад, ретинобластома може бути зумовлена делецією ділянки довгого плеча 13-ї хромосоми (q14) або точковою мутацією зазначеного гена.

3. Причиною розвитку деяких синдромів може бути не тільки мікроделеція, але й одnobатьківська дисомія та порушення геномного імпринтингу (синдроми Ангельмана і Прадера — Віллі).

4. Зустрічаються рідко (у більшості випадків 1:50 000–1:100 000 у новонароджених).

5. Для діагностики використовують молекулярно-цитогенетичні методи (FISH-метод). Звичайне каріотипування виявляється неефективним.

Синдром Ангельмана (синдром «щасливої ляльки»)

Цей синдром вперше описав Н. Angelman (1965).

Мінімальні діагностичні ознаки: тяжка розумова відсталість, груба затримка мовного розвитку, судоми, характерна хода, немотивований сміх.

Частота в популяції 1:50 000.

Синдром обумовлений мікроделецією ділянки довгого плеча 15-ї хромосоми (q11-q13) материнського походження (рис. 5.20). Він може бути також наслідком уніпарентної дисомії (успадкування двох хромосом 15 від батька, тобто материнські гени відсутні). У розвитку клініки має значення геномний імпринтинг.

Таблиця 5.7. Мікроцитогенетичні синдроми

Назва синдрому або хвороби	Залучена ділянка хромосоми (делеція або дуплікація)	Основні симптоми
Мікроделеційні синдроми		
Ретинобластома	13q14.1-q14.2	Пухлина сітківки (одно- або двостороння) в дитячому віці
Синдром Ді Джорджі	22q11.21	Судоми (гіпокальціємічні), аплазія або гіпоплазія тимуса, дизморфії лицьового черепа, вади серця
Синдром Ангельмана	15q11-q13 у хромосомі від матері	Незвичайне обличчя, атаксія, гіпотонія, епілепсія, пароксизми сміху, мікроцефалія, відсутність мови
Синдром Прадера — Віллі	15q11-q13 у хромосомі від батька	Ожиріння тулуба і проксимальних відділів кінцівок, дизморфії лицьового черепа, гіпотонія, гіпогонадизм, розумова відсталість, маленькі кисті і стопи
Пухлина Вільмса	11p13	Нефробластома
Мікродуплікаційні синдроми		
Синдром Беквіта — Відеманна	11p15	Грижа пупкового канатика, макроглюсія, гігантизм, гіпоглікемія, мікроцефалія, вроджені вади внутрішніх органів



Рис. 5.20. Синдром Ангельмана (подовжене обличчя, страбізм, макростомія, гримаса посмішки)



Рис. 5.21. Делеція довгого плеча 15-ї хромосоми при синдромі Прадера — Віллі (делеція відмічена стрілкою)

Кариотип при делеційній формі: 46,XX,del 15q- або 46,XY,del 15q-.

Характерні мікробрахіцефалія, подовжене обличчя, макростомія. У 100 % випадків відмічаються затримка психомоторного розвитку, глибока розумова відсталість, відставання мовного розвитку. Характерні атаксія, дивна хода, що нагадує рухи механічної ляльки, легко провоковані або спонтанні напади сміху (звідси назва — синдром «щасливої ляльки»). Хворі часто висолоплюють язик. Тривалість життя не змінена.

Синдром Прадера — Віллі

Цей синдром вперше описали А. Prader і Н. Willi (1956).

Мінімальні діагностичні ознаки: м'язова гіпотонія, гіпогонадізм, ожиріння, розумова відсталість, маленькі кисті і стопи.

Частота в популяції 1:25 000–1:50 000.

Синдром обумовлений мікроделецією ділянки довгого плеча 15-ї хромосоми (q11-q13) батьківського походження (рис. 5.21). Він може бути також наслідком уніпарентної дисомії (успадкування двох хромосом 15 від матері, тобто батьківські гени відсутні). У розвитку клініки має значення генетичний імпринтинг.

Кариотип при делеційній формі: 46,XX,del 15q- або 46,XY,del 15q-.

Розрізняють дві фази синдрому (рис. 5.22). У дітей раннього віку (перша фаза) діагностується синдром в'ялої дитини (виражена м'язова гіпотонія, гіпорексія).

Друга фаза настає через кілька тижнів або місяців. З'являється поліфагія, хворі постійно відчувають голод. Розвивається ожиріння. Спостерігається гіпогонадізм (гіпоплазія статевих членів і мошонки, крипторхізм у хлопчиків, у дівчаток — гіпоплазія статевих губ, в 50 % випадків — гіпоплазія матки).

У хворих мікроцефалія, маленькі кисті і стопи (акромікрія).

Характерна розумова відсталість.

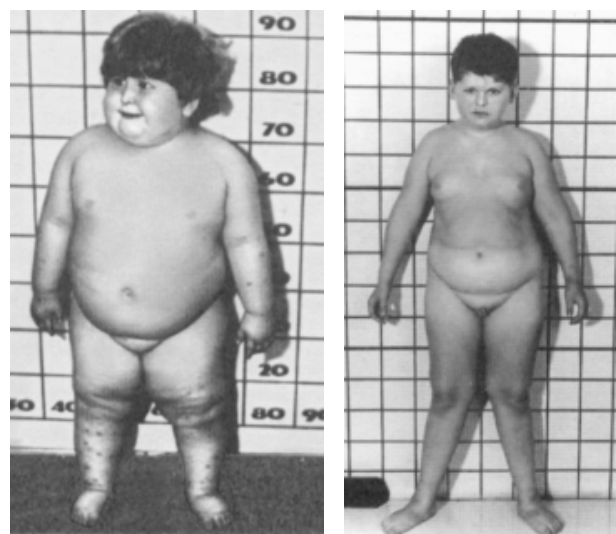


Рис. 5.22. Синдром Прадера — Віллі (ожиріння, маленькі кисті і стопи)

5.8. ДІАГНОСТИКА ХРОМОСОМНИХ ХВОРОБ

Для підтвердження (або встановлення) діагнозу хромосомної хвороби використовують цитогенетичні методи. До них належать:

1. Метод каріотипування.
2. Метод визначення статевого хроматину.
3. Молекулярно-цитогенетичні методи.

Метод каріотипування — основний метод у діагностиці всіх хромосомних хвороб, який дозволяє вивчити весь каріотип у цілому.

Для діагностики синдромів, пов'язаних із зміною кількості і структури статевих хромосом, може також використовуватися метод визначення статевого хроматину (тілець Барра). Кількість Х-хромосом визначають за формулою:

$$X = N + 1,$$

де X — кількість Х-хромосом; N — кількість тілець Барра.

Таким чином, кількість Х-хромосом завжди на одиницю більше кількості тілець Барра. Для діагностики синдрому полісомії Y може використовуватися метод визначення Y-статевого хроматину.

Мікроделеції та мікродуплікації, як правило, не виявляються при каріотипуванні навіть при диференціальному забарвленні хромосом. У цих випадках використовують молекулярно-цитогенетичні методи (наприклад, FISH-метод).

Показаннями для цитогенетичної діагностики є:

1. Діти з фенотипом, характерним для певного хромосомного захворювання.
2. Діти з множинними вродженими вадами розвитку або з ознаками дизморфій, етіологія яких не визначена клінічно.
3. Істотна затримка розумового і фізичного розвитку дитини.
4. Діти з клінічними ознаками гермафродитизму.
5. Багаторазові (більше 2) спонтанні аборти, мертвородження або народження дітей із вродженими вадами розвитку в анамнезі.
6. Безплідні подружні пари.
7. Лейкоз (для диференціальної діагностики, оцінки ефективності лікування і прогнозу лікування).
8. Оцінка мутагенних впливів (радіаційних, хімічних).

5.9. ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ХРОМОСОМНИХ ХВОРОБ

Патологія, що супроводжується дисбалансом хромосомного матеріалу, викликає різні порушення розвитку в її носіїв і може бути пов'язана не тільки з множинними вродженими вадами розвитку, але і з розумовою та фізичною відсталістю, порушеннями статевого розвитку, безплідністю і

невиношуванням вагітності. Лікування більшості таких пацієнтів малоефективне, а прогноз несприятливий. Тому в сучасних умовах інтенсивно розвиваються методи пренатальної діагностики хромосомних хвороб. Пренатальна діагностика — це діагностика спадкових захворювань і вроджених вад розвитку в період вагітності. У разі виявлення хромосомної патології у плода вагітність рекомендують перервати.

МЕТОДИ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Вони класифікуються таким чином:

а) неінвазивні (УЗД, визначення в сироватці крові вагітної речовин, що дістали назву сироваткових маркерів матері: β-фракції хоріонічного гонадотропіну (βХГТ), білка РАРР-А, альфа-фетопротеїну (АФП), загального хоріонічного гонадотропіну (ХГТ), нез'язаного естріолу);

б) інвазивні (біопсія хоріона, амніоцентез, кордоцентез, плацентоцентез із подальшою цитогенетичною діагностикою).

Переважає більшість хромосомних синдромів належить до нових спорадичних мутацій. Ризик народження дітей з хромосомними трисоміями значно підвищується з віком матері. У багатьох країнах жінки старше 35 років направляються на інвазивну пренатальну діагностику без попередніх неінвазивних обстежень. Проте в популяції частка вагітних старше 35 років не перевищує 9%. Вік як ізольований показник до пренатальної діагностики дозволяє діагностувати не більше 2% хромосомних і геномних мутацій, що впливають на прогноз життя. В цілому в популяції переважно діти з хромосомними хворобами і синдромами народжуються у молодих матерів, тому велике значення має скринінг хромосомної патології в період вагітності за допомогою неінвазивних методів.

Найефективнішим є комбінований пренатальний скринінг хромосомних захворювань (поєднання ультразвукового скринінгу з визначенням сироваткових маркерів матері), який проводиться в два етапи.

Перший етап — скринінг в I триместрі вагітності

У 10–14 тиж проводять УЗД-скринінг, визначають білок РАРР-А (протеїн, асоційований з вагітністю — pregnancy-associated plasma protein A), β-фракцію хоріонічного гонадотропіну (βХГТ). Високоспецифічним УЗД-маркером патології плода в I триместрі є вимірювання ширини комірцевого простору плода. Збільшення цього показника більше 2,5 мм є симптомом хромосомних трисомій, моносомії X і поліплоїдії і показанням до інвазивної діагностики. Воно спостерігається тільки у 5% плодів з нормальним каріотипом. Другий УЗД-маркер I триместру — кісточка носа у плода, відсутність якої вказує на високий ризик синдрому Дауна. У цей період про хромосомну патологію свідчить також зміна концентрації сироваткових маркерів. Так, для синдрому Дауна ха-

рактерне зниження концентрації білка PAPP-A і підвищення β ХГТ. При синдромі Едвардса спостерігається зниження як PAPP-A, так і β ХГТ.

Другий етап — скринінг у II триместрі

У терміні 15–20 тиж проводиться УЗД-скринінг і визначаються два сироваткові маркери — АФП і ХГТ. У деяких країнах проводиться потрійний біохімічний тест — визначення АФП, ХГТ і незв'язаного естріолу.

Вміст АФП у сироватці крові вагітних у термінах 15–20 тиж гестації в нормі відповідає 0,5–2,5 МОМ, ХГТ — до 2,0 МОМ. Зниження АФП нижче 0,5 МОМ у поєднанні з підвищенням ХГТ вище 2,0 МОМ характерно для вагітності при синдромі Дауна у плода. Зміни сироваткових маркерів при деяких хромосомних хворобах у плода наведено в табл. 5.8.

Поєднане використання УЗД і сироваткових маркерів, комп'ютерна обробка одержаних результатів з урахуванням віку, маси тіла вагітної, терміну вагітності дозволяють виявити в I триместрі вагітності до 87 % плодів із хромосомною патологією, а в другому триместрі — 60–70 %. Проте ці методи дають невеликий відсоток хибнопозитивних результатів. Тому у разі виявлення при скринінгових дослідженнях симптомів хромосомної патології слід провести інвазивну пренатальну діагностику і уточнити каріотип плода.

Основним методом цілеспрямованої інвазивної пренатальної діагностики в I триместрі вагітності є трансцервікальна (рідше — трансабдомінальна) біопсія ворсин хоріона з подальшим визначенням каріотипу плода. У другому триместрі вагітності з цією метою проводять амніоцентез, плацентоцентез, кордоцентез.

ПОКАЗАННЯ ДО ІНВАЗИВНОЇ ДІАГНОСТИКИ ХРОМОСОМНОЇ ПАТОЛОГІЇ:

1) вік матері до 18 і після 35 років (неінвазивний скринінг у I триместрі дозволяє істотно знизити кількість обстежень у цій віковій групі);

2) наявність в сім'ї дитини (плода) з хромосомною хворобою або множинними вадами розвитку;

3) наявність хромосомних і геномних мутацій у батьків;

4) симптоми хромосомної патології, виявлені в ході скринінгової пренатальної діагностики.

5.10. ПРИНЦИПИ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНОГО КОНСУЛЬТУВАННЯ

Процес утворення хромосомних і геномних мутацій у більшості випадків відбувається спонтанно. Здебільшого діти з хромосомними хворобами в популяції народжуються у здорових батьків в результаті нової мутації. Тому кожна сім'я має ризик народження дітей з хромосомною патологією, рівний загальнопопуляційному. Проте існує генетична схильність до хромосомних хвороб. Про це свідчить той факт, що частота хромосомної патології вища у матерів, які мають в анамнезі дітей (плоди) з хромосомними аномаліями або вадами розвитку, а також у жінок зі звичним невиношуванням у ранніх термінах вагітності. Ризик хромосомної патології плода найвищий у батьків, які є носіями збалансованих хромосомних мутацій, і батьків-мозаїків.

У більшості випадків при розрахунку генетичного ризику враховують каріотип батьків, вік матері, наявність дітей із хромосомною патологією в анамнезі. Можна розглянути такі випадки.

РОЗРАХУНОК ГЕНЕТИЧНОГО РИЗИКУ ПРИ ЗМІНІ КІЛЬКОСТІ І СТРУКТУРИ АВТОСОМ

1. У батьків нормальний каріотип. У цьому випадку ризик для сибсів пробанда оцінюється за емпіричними даними. Емпіричний ризик визначають за фактичними даними, одержаними на підставі аналізу сімей, що мають дітей з хромосомними хворобами, за допомогою генеалогічного, близнюкового методів і популяційних досліджень.

Наприклад, ризик народження другої дитини з синдромом Дауна у жінки до 35 років становить 1 %, старше — подвоєний популяційний ризик для даної вікової групи. Повторний ризик при синдромі Патау і Едвардса — менше 1 %.

До 30-річного віку частота нерозходжень практично не зростає, але надалі збільшується істотно, особливо після 35 років. У цілому можна вважати, що 1 % усіх дітей, народжених від матерів віком 38–40 років, мають трисомію 21, а 3,7 % — хромосомну аномалію іншого типу (табл. 5.9).

Таблиця 5.8. Зміна сироваткових маркерів (потрійний тест) при деяких хромосомних синдромах у плода

Хромосомні синдроми	Альфа-фетопротейн	Незв'язаний естріол	Хоріонічний гонадотропін
Синдром Дауна	Знижений	Знижений	Підвищений
Синдром Едвардса	Знижений	Знижений	Знижений
Синдром Шерешевського — Тернера	Підвищений	Знижений	Підвищений

Таблиця 5.9. Сумарний ризик народження дітей із трисоміями (синдрому Дауна, Патау, Едвардса) залежно від віку матері

Вік матері, років	Ризик, %
менше 19	0,08
20–24	0,06
25–29	0,1
30–34	0,2
35–39	0,54
40–44	1,6
більше 45	4,2

2. Прогноз при виявленні мозаїцизму в одного з батьків. При виявленні мозаїцизму в одного з батьків пробанда ризик для сибсів визначається за формулою:

$$\frac{X \times K}{2 - X}$$

де X — частка аномального клітинного клону; K — коефіцієнт елімінації незбалансованих зигот в ембріогенезі (наприклад, при синдромі Дауна $K = 0,5$).

3. Прогноз при сімейних формах структурних аномалій хромосом залежить від типу хромосомної аберації. Для розрахунків використовують спеціальні таблиці емпіричного ризику.

На відміну від простої трисомії, частота транслокаційних форм хромосомних синдромів не залежить від віку матері і зустрічається відносно частіше у молодих батьків. Наприклад, у 8 % усіх дітей з синдромом Дауна, народжених жінками до 30 років, відмічається транслокація; при цьому в 2–3 % випадків транслокація наявна також у одного з батьків. У дітей, народжених жінками старшого віку, транслокаційний варіант хвороби Дауна зустрічається лише в 0,4 % випадків (за рахунок збільшення частки простих трисомій). При сімейних формах структурних аномалій хромосом можна теоретично визначити відсоткове співвідношення різних типів утворених гамет і зигот. Проте для оцінки ризику ці розрахунки практично малоприменні, і насправді ураженою виявляється значно менша частина потомства, ніж теоретично очікувана. Це пояснюється селекцією незбалансованих зигот в ембріогенезі. Тому і при сімейних формах структурних аномалій хромосом ризик оцінюється за емпіричними даними.

Як правило, ризик вищий у разі наявності перебудови у матері, ніж у батька. Для поширених транслокацій емпіричний ризик дорівнює приблизно 11 %, коли носієм є мати, і близько 2 %, коли носієм є батько.

У край рідкісних випадках транслокацій типу центричного злиття між двома гомологічними хромосомами (наприклад, Робертсонівська транс-

Таблиця 5.10. Ризик народження хворої дитини у носіїв Робертсонівських транслокацій

Тип Робертсонівської транслокації	Генетичний ризик, %	
	Носій — жінка	Носій — чоловік
Транслокація між 21-ю і 22-ю хромосомами (21q22q)	7	2
Транслокація між 22-ю хромосомою і будь-якою хромосомою з групи D 13, 14, 15 пари (21qDq)	10	2,4
Транслокація між двома гомологічними хромосомами 21 (21q21q)	100	100

локація 21-ї хромосоми на гомологічну) всі гамети матимуть або надлишок, або брак хромосомного матеріалу. Тому теоретичний і фактичний ризик для потомства носія подібної транслокації дорівнює 100 %. Схема успадкування синдрому Дауна в цьому випадку дана в розділі «Етіологія хромосомних хвороб». Приклад розрахунку генетичного ризику при сімейній транслокаційній формі синдрому Дауна наведено в табл. 5.10.

Структурні збалансовані аномалії хромосом подружжя можуть бути причиною повторних спонтанних абортів. У цьому випадку ризик невиношування вагітності також залежить від статі носія хромосомної аберації та характеру перебудови.

Розрахунок генетичного ризику при хромосомних хворобах, пов'язаних зі зміною кількості статевих хромосом

Ризик для сибсів, як правило, менше 1 % (не перевищує популяційний). Повторний теоретичний ризик для потомства жінок із каріотипом XXX і чоловіків із каріотипами XXУ або ХУУ становить 50 % (зайва хромосома потрапляє в 50 % гамет). Проте більша частина анеуплоїдних ембріонів абортуються, тому фактично ризик дорівнює близько 10 %.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ДО РОЗДІЛУ 5

1. Яке значення хромосомних і геномних мутацій в онтогенезі?
2. Що таке хромосомні хвороби? Частота в популяції.
3. Класифікація хромосомних хвороб: повні та мозаїчні форми, успадковані і спорадичні форми.
4. Охарактеризуйте патогенез хромосомних хвороб.
5. Назвіть загальні симптоми хромосомних хвороб, обумовлених зміною кількості і структури автосом.

6. Поліплоїдія: каріотип, клініка, прогноз, медико-генетичне консультування сім'ї.

7. Синдром Дауна: каріотип, частота в популяції, зв'язок із віком матері. Клінічна характеристика синдрому в різні вікові періоди, розрахунок генетичного ризику.

8. В чому полягає клініко-цитогенетична характеристика хромосомних хвороб, пов'язаних зі зміною кількості і структури автосом: синдроми Патау, Едвардса, «крику кішки»?

9. Назвіть особливості клінічної картини хромосомних синдромів, обумовлених зміною кількості статевих хромосом.

10. Клініко-цитогенетична характеристика синдромів Шерешевського — Тернера, полісомії X, полісомії Y, синдрому Клайнфельтера.

11. Що таке мікроцитогенетичні синдроми? Особливості клінічної картини, приклади синдромів.

12. Синдроми Ангельмана і Прадера — Віллі. Значення геномного імпринтингу.

13. Діагностика хромосомних хвороб. Цитогенетичні методи.

14. Принципи медико-генетичного консультування.

Контрольно-навчальні питання

Завдання 1

Оберіть одну відповідь.

1. Робертсонівська транслокація може бути причиною:

- A. Синдрому Дауна
- B. Синдрому Шерешевського — Тернера
- C. Синдрому «котячого крику»
- D. Синдрому Марфана
- E. Синдрому Прадера — Віллі

2. До мікроцитогенетичних синдромів належать:

- A. Синдром Дауна
- B. Синдром Патау
- C. Синдром Шерешевського — Тернера
- D. Синдром Клайнфельтера
- E. Синдром Прадера — Віллі

3. У хлопчика 4 років із розумовою відсталістю діагностовано синдром Дауна. Вкажіть правильну формулу каріотипу при синдромі Дауна:

- A. 46,XY, del 5p-
- B. 47,XX,+13
- C. 47,XX,+18
- D. 47,XY,+21
- E. 45,X

4. У цитогенетичній лабораторії досліджують каріотип дівчинки з симптомами синдрому Шерешевського — Тернера. Який каріотип підтвердить діагноз?

- A. 47,XXY
- B. 47,XY,+13
- C. 47,XX,+18

- D. 46,XY, del 5p-
- E. 45,X

5. У хлопчика з розумовою відсталістю і недорозвиненням вторинних статевих ознак діагностовано синдром Клайнфельтера. Вкажіть правильну формулу каріотипу при цьому синдромі:

- A. 45,X
- B. 47,XXX
- C. 47,XXY
- D. 47,XXY
- E. 47,XY,+18

6. Для якого каріотипу характерне поєднання мікроцефалії, місяцеподібного обличчя, антимоноголоїдного розрізу очей, епіканта, специфічного плачу?

- A. 46,XXY
- B. 47,XY,+18
- C. 47,XY,+13
- D. 46,XX, del 5p-
- E. 46,XY, del 4p-

7. У хлопчика 15 років високий зріст, евнухійна статура, гінекомастія, яєчка зменшені в розмірі, в букальному зскрібку знайдена одна грудка статевого хроматину. Ваш діагноз:

- A. Синдром Дауна
- B. Синдром Патау
- C. Синдром Марфана
- D. Синдром Клайнфельтера
- E. Синдром полісомії Y

8. У новонародженій дівчинки мікроцефалія з дефектами шкіри черепа (вроджена аплазія шкіри), щілина губи і твердого піднебіння, вади ЦНС, полідактилія. Такий симптомокомплекс характерний для синдрому:

- A. Дауна
- B. «Котячого крику»
- C. Патау
- D. Едвардса
- E. Шерешевського — Тернера

9. У новонародженій дівчинки лімфатичні набряки кистей і стіп, коротка шия з шкірними складками, антимоноголоїдний розріз очей, епікант. Ваш діагноз:

- A. Синдром Дауна
- B. Синдром Патау
- C. Синдром Едвардса
- D. Синдром «котячого крику»
- E. Синдром Шерешевського — Тернера

10. До медико-генетичного центру направлено дівчинку 14 років зростом 139 см, з масою тіла 40 кг, антимоноголоїдним розрізом очей, епікантом, крилоподібними складками на шиї, щитоподібною грудною кліткою, гіпертелоризмом сосків, вальгусною деформацією ліктьових суглобів, множинними невусами на шкірі, відсутністю вторинних статевих ознак, інфантильною статурою, вагою лівої нирки; вчиться на «4» і «5». Ваш попередній діагноз?

- A. Синдром полісомії X-хромосоми
- B. Синдром Ангельмана
- C. Синдром Прадера — Віллі
- D. Синдром «котячого крику»
- E. Синдром Шерешевського — Тернера

11. У 70-ті рр. в Західній Європі, США і Канаді проводилися дослідження популяцій, метою яких було визначення частоти хромосомних хвороб, обумовлених зміною кількості і структури статевих хромосом. Встановили, що при одному з синдромів може бути нормальний фізичний і психічний розвиток, тобто синдром був випадковою цитогенетичною знахідкою у практично здорових людей. Про який синдром йде мова?

- A. Клайнфельтера
- B. Трисомії X («супержінка»)
- C. Полісомії Y («суперчоловік»)
- D. Шерешевського — Тернера

12. При успадкуванні мікрodelеції довгого плеча 15-ї хромосоми від матері розвивається синдром Ангельмана, а від батька — інший синдром (Прадера — Віллі). Це пояснюється:

- A. Неповною пенетрантністю генів
- B. Варіювальною експресивністю
- C. Геномним імпринтингом
- D. Комплементарною дією генів
- E. Явищем плейотропії

13. Для хромосомних хвороб найбільш характерно таке:

- A. Затримка психомоторного розвитку у дітей раннього віку, розумова відсталість у старших
- B. Порушення фізичного розвитку, зміна кольору і запаху сечі
- C. Системність уражень
- D. Порушення розумового розвитку, множинні вади розвитку і мікроаномалії
- E. Катаракта, гепатоспленомегалія, відставання в розвитку

14. У новонародженого хлопчика гіпоплазія, доліхоцефальна форма черепа, мікрогенія, низько розташовані та деформовані вушні раковини, стопа-гойдалка, вади серця, ЦНС. Ваш діагноз:

- A. Синдром Дауна
- B. Синдром Патау
- C. Синдром Марфана
- D. Синдром Клайнфельтера
- E. Синдром Едвардса

15. У новонародженого брахіцефалія, мікроцефалія, монголоїдний розріз очей, епікант, макроголісія, сплющене обличчя. Для якого хромосомного синдрому найбільш характерний цей симптомокомплекс:

- A. Синдрому Едвардса
- B. Синдрому Патау
- C. Синдрому Дауна
- D. Синдрому Шерешевського — Тернера
- E. Синдрому «котячого крику»

16. Хромосомні хвороби новонароджених можуть бути результатом усіх змін кількості і структури хромосом, за винятком:

- A. Нулісомії
- B. Трисомії
- C. Інверсії
- D. Моносомії
- E. Дуплікації

17. Назвіть частоту хромосомних хвороб у новонароджених:

- A. 1 на 700
- B. 5 на 1000
- C. 0,1 %
- D. 1 %
- E. 5 %

18. В якому віці у жінки різко зростає вірогідність народження дітей з хромосомними хворобами:

- A. 20–25 років
- B. 25–30 років
- C. 30–35 років
- D. 35 років і більше
- E. Від віку не залежить

19. У хлопчика 9 років ожиріння, м'язова гіпотонія, акромікрія (маленькі кисті і стопи), гіпогонадизм, розумова відсталість, мікрodelеція довгого плеча 15-ї хромосоми. Ваш діагноз:

- A. Синдром «котячого крику»
- B. Синдром Ангельмана
- C. Синдром Прадера — Віллі
- D. Синдром Патау
- E. Синдром Марфана

20. Поєднання пренатальної гіпоплазії, мікроцефалії, мікрофтальмії, серединної щілини губи і піднебіння і полідактилії характерно для:

- A. Синдрому Дауна
- B. Синдрому «котячого крику»
- C. Синдрому Патау
- D. Синдрому Шерешевського — Тернера
- E. Синдрому Едвардса

21. Вкажіть показання для проведення цитогенетичної діагностики:

- A. Розумова відсталість, мікроаномалії розвитку і вади розвитку
- B. Гепатоспленомегалія, катаракта, розумова відсталість
- C. Непереносність деяких харчових продуктів, гемолітичні кризи
- D. Неврологічні прояви (судоми, зниження або підвищення м'язового тону, спастичні парези)
- E. Незвичайний запах сечі

22. Клінічна маніфестація в пубертатному віці характерна для:

- A. Синдрому Дауна
- B. Синдрому Клайнфельтера
- C. Синдрому Шерешевського — Тернера
- D. Синдрому «котячого крику»
- E. Синдрому Прадера — Віллі

Завдання 2

Проаналізуйте такі клінічні ситуації.

1. У жінки 26 років народився хлопчик з масою тіла 2600 г, мікроцефалією, місяцеподібним обличчям, гіпертелоризмом, епікантом, високим піднебінням, низько розташованими вушними раковинами. Крик дитини нагадує нявкання кошеняти.

Ваш попередній діагноз? Які лабораторні методи підтвердять діагноз?

2. У дівчинки 4 міс кругла голова зі сплющеною потилицею, монголоїдний розріз очей, широке перенісся, епікант, низько розташовані маленькі вушні раковини, макрогlossenія. Кисті широкі та короткі з поперечною складкою на долоні, клинодактилія мизинців. Виражена м'язова гіпотонія, поза «жаби».

Ваш попередній діагноз? План обстеження?

3. Чоловік 30 років, з відкладенням жиру на стегнах за жіночим типом, гінекомастією, відсутністю волосся на обличчі. Статевий член нормаль-

них розмірів, яєчка зменшені в розмірах, м'які, безболісні. Олігоспермія.

Ваш попередній діагноз? План обстеження?

4. Пробанд — жінка 28 років, яка звернулася до медико-генетичної консультації з приводу хвороби у дочки двох місяців. Дитина від четвертої вагітності. Перша і друга вагітності завершилися спонтанними абортами в першому триместрі вагітності, третя — народженням дівчинки, яка померла у віці двох днів від множинних вроджених вад розвитку. Чоловік пробанда здоровий, 32 років. Сестра і брат пробанда здорові, батько і мати пробанда здорові, але у сестри матері була дитина з розумовою відсталістю, яка померла у віці 15 років. Брат чоловіка пробанда, його мати і батько здорові. Брат одружений, має здорових сина і дочку. Фенотипічно у дочки пробанда діагностовано синдром Дауна.

Побудуйте родовід. Який генетичний метод дозволить підтвердити діагноз у дочки пробанда? Про який цитогенетичний варіант синдрому Дауна може йти мова в даній сім'ї? Хто з членів сім'ї потребує медико-генетичного консультування?

6.1. Етіологія моногенних хвороб

Моногенні хвороби — це хвороби, зумовлені мутацією одного гена. Загальним для них є успадкування згідно із законами Менделя. Зараз відомо більше 4000 моногенних спадкових захворювань, а загальна кількість менделюючих ознак у людини становить більше 16 тис. (ОМІМ, 2005).

Моногенні захворювання спричинюються генними мутаціями. Мутації, які призводять до спадкових захворювань, називаються патологічними. У людини близько 30 тис. генів, але моногенних спадкових хвороб значно менше. Це зумовлено тим, що зміна первинної структури більше 50 % білків призводить до загибелі клітин або ранніх ембріонів. Такі білки називаються мономорфними, вони забезпечують основні функції клітини.

Мутації інших генів сумісні з життям, але призводять до моногенних захворювань. Зміни можуть торкатися структурних, транспортних, ембріональних білків, ферментів, факторів транскрипції, регуляторних білків та ін. Від того, синтез якого білка і яким чином змінюється, залежить фенотипічний ефект мутації та клінічні прояви моногенного захворювання. Мутації деяких генів летальні для гамет або ембріонів. Летальний ефект мутацій цих генів часто спостерігається до імплантації — не відбувається зачаття у фертильних жінок при нормальному статевому житті. Летальні гени можуть бути причиною спонтанних абортів, мертвонароджень, але кількісний внесок генних мутацій в антенатальну і перинатальну загибель нині недостатньо вивчений. Якщо розвиток ембріона з патологічною генною мутацією не зупинився на ранніх стадіях, то патологічний ген може проявитися таким чином:

— вродженими вадами (в основному, гени, що відповідають за ембріональний розвиток, фактори транскрипції);

— порушенням обміну речовин (гени, що кодують ферменти, рецептори, транспортні білки та ін.);

— змішаними ефектами.

Мутації можуть бути домінантними і рецесив-

ними (під домінантністю і рецесивністю розуміють достатність або недостатність нормального алеля, що залишився, для забезпечення нормальної функції).

Як правило, рецесивними є захворювання, пов'язані з мутаціями генів, які кодують ферменти. Мутації знижують активність ферментів. У гетерозигот нормальний алель забезпечує 50 % ферментативної активності. Цього достатньо для нормальної функції організму (гаплодостатня мутація). Тому особи, які мають один мутантний алель гена, залишаються здоровими, хоча і мають знижену активність ферменту, що визначається біохімічно. Нормальний алель гена вважається в цьому випадку домінантним, а мутантний — рецесивним.

Проте із загального правила завжди є винятки. Рецесивними можуть бути також захворювання, зумовлені порушенням функції неферментативних білків. Наприклад, муковісцидоз обумовлений порушенням функції білка хлорного каналу. При β -таласемії порушується синтез β -ланцюгів глобіну і збірка гемоглобіну дорослих.

Домінантними частіше є мутації структурних генів, які кодують поліпептиди білків із четвертинною структурою. Нормальний ген забезпечує 50 % продукування нормального поліпептиду. Але коли утворюється четвертинна структура, то в білок включаються нормальні та мутантні поліпептиди. В цілому функція білка порушується. Таким чином, нормальний алель не може забезпечити нормальний фенотип (гаплонедостатний тип). Наприклад, більшість захворювань, пов'язаних з мутаціями генів колагену, успадковується як домінантні ознаки.

У популяціях домінантні мутації виявляються відразу, а рецесивні можуть тривало зберігатися в гетерозиготному стані та виявитися в потомстві двох гетерозиготних батьків.

Мутації можуть торкатися генів автосом і статевих хромосом. Мутації можуть бути генеративними (виникають у статевих клітинах) і соматичними. Генеративні мутації призводять до повної форми моногенного захворювання, при якому кожна клітина організму несе мутантний алель. Соматичні мутації викликають розвиток мозаїчної форми спадкової хвороби. Соматичний мозаї-

цизм описаний при більш як тридцяти моногенних захворюваннях.

6.2. ГЕНЕТИЧНА ГЕТЕРОГЕННІСТЬ МОНОГЕННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Вперше явище генетичної гетерогенності спадкових хвороб почав аналізувати в 20–30 рр. ХХ ст. видатний генетик і невропатолог С. М. Давиденков. Поняття генетичної гетерогенності має широкий зміст (рис. 6.1).

1. Локусна гетерогенність. У деяких випадках одне і те ж захворювання у різних хворих обумовлене мутаціями різних генів. Таке явище називається локусною гетерогенністю, тобто хвороба зумовлена мутаціями в різних локусах (різних генах) на хромосомах. Наприклад, фенілкетонурія (ФКУ) може бути зумовлена мутацією гена фенілаланін-4-гідроксилази і ферментів синтезу тетрагідробіоптерину — кофактора цього ферменту. Описано 8 основних форм мукополісахаридозу, зумовлених мутаціями різних генів. Локусною гетерогенністю характеризуються нейросенсорна глухота й альбінізм.

2. Аallelна гетерогенність, при якій певне спадкове захворювання може бути спричинене різними мутаціями одного і того ж гена. Наприклад, у гені муковісцидозу описано більше 1000 мутацій, з них близько 300 дають патологічний ефект. У гені рецептора до ліпопротеїнів низької густини (сімейної гіперхолестеринемії) описано більше 700 мутацій. Різні мутації по-своєму змінюють будову білка. Одні з них призводять лише до зниження різного ступеня функціональної активності білка, інші — до його повної інактивації або припинення синтезу. В результаті тяжкість захворювання, час маніфестації, характер симптоматики у різних хворих можуть варіювати в широких межах.

Яскравий приклад аallelної гетерогенності — хвороби генних експансій (синдром фрагільної

X-хромосоми, хорея Гентінгтона та ін.). При цих хворобах клінічна картина залежить від кількості тринуклеотидних повторів у гені. Наприклад, у всіх хворих на хорею Гентінгтона наявна експансія тринуклеотидних повторів ЦАГ у гені, відповідальному за це захворювання. Кількість повторів коливається у різних хворих від 37 до 120. При великій кількості триплетних повторів розвивається ранній акінетико-ригідний варіант Вестфалія; при кількості триплетних повторів 45–55 спостерігається класичний варіант хвороби, а при кількості триплетів 37–40 може бути пізній початок хвороби з мінімальним порушенням психіки.

Аallelна гетерогенність є однією з основних причин клінічного поліморфізму моногенних захворювань.

Одна і та ж людина може бути носієм двох різних мутацій одного і того ж гена (в одній хромосомі одна мутація, в іншій — інша). Такі люди називаються компаундами (від англ. compound — складений). Вони є гомозиготними носіями мутантного гена в тому розумінні, що обидві копії відповідного гена пошкоджені, але мають дві різні мутації. Клініка захворювання у компаундів може відрізнятися від вираженості захворювання у «справжніх» гомозигот за однією і тією ж мутацією.

Про локусну й аallelну гетерогенність завжди слід пам'ятати при молекулярній діагностиці моногенних захворювань. Методи ідентифікації різних мутацій можуть відрізнятися.

3. Аallelні серії. Ще складнішою є ситуація, коли різні мутації в одному і тому ж гені призводять до розвитку абсолютно різних з клінічної точки зору захворювань. Наприклад, дві форми м'язової дистрофії — тяжка форма Дюшенна і легка Беккера — спричинені мутацією одного і того ж гена, який кодує білок дистрофін скелетних м'язів. М'язова дистрофія Дюшенна розвивається при повній блокаді синтезу дистрофіну, а Беккера — при частковій блокаді. Інший приклад — різні мутації гена рецептора фактора росту фібробластів — FGFR3 (fibroblast growth factor receptors) при-



Рис. 6.1. Генетична гетерогенність спадкових захворювань

зводять до розвитку трьох різних захворювань — ахондроплазії, гіпохондроплазії і танатофорної карликовості.

Більше 10 мутацій у гені муковісцидозу не призводять до розвитку клінічної картини муковісцидозу, але сприяють розвитку дисемінованих бронхоектазів, цирозу печінки.

Такі мутації одного гена, які спричинюють розвиток різних захворювань, називаються алейними серіями.

6.3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ МОНОГЕННИХ ХВОРОБ

1. **Різноманіття проявів** виражається в тому, що патологічний процес торкається ряду органів або систем органів. Багато генів можуть мати плейотропну дію (здатність впливати на розвиток кількох ознак). Це пов'язано з особливостями генного контролю процесів морфогенезу або обміну речовин. Гени, які контролюють ембріональний розвиток, внутрішньоклітинний обмін речовин, експресуються в багатьох тканинах і органах, з чим і пов'язана їхня множинна дія. Так, мутація гена одного з факторів транскрипції «цинкові пальці» призводить до синдрому Паллістера — Халла, що характеризується полідактилією, гіпоталамічною гамартомою і неперфорованим анусом. Мутації іншого фактора транскрипції з цього ж сімейства («цинкові пальці») призводять до голопрозенцефалії (нерозділення переднього мозку на півкулі, щілина губи і піднебіння, гіпотелоризм і екзофтальм).

Плейотропний ефект характерний також для генів, які кодуєть структуру сполучної тканини. Множинна дія зумовлена тим, що сполучна тканина входить до складу всіх органів. Різноманіття проявів пояснюється ураженням клітинних або міжклітинних структур багатьох органів. Наприклад, при синдромі Марфана порушується синтез білка фібриліну — компонента міжклітинної речовини сполучної тканини. При цьому захворюванні уражаються скелет, серцево-судинна система, очі та інші органи.

2. **Варіювання віку початку хвороби.** Період прояву патологічної мутації може бути будь-яким — від ранніх стадій ембріонального розвитку до похилого віку (спадкова форма хвороби Альцгеймера). Близько 25 % моногенних захворювань формуються внутрішньоутробно і діагностуються у новонароджених. До цієї групи належать моногенні вади розвитку (полідактилія, ектродактилія, мікроцефалія та ін.). Ще 45 % моногенних захворювань виявляються у віці до 3 років. Це, перш за все, вроджені порушення метаболізму. Так, фенілкетонурія виявляється у віці 3–6 міс. До кінця пубертатного періоду діагностується ще 20 % моногенних хвороб, що загалом становить 90 %. Мукополісахаридоз, наприклад, виявляється у дітей на другому півріччі життя або у дошкільників (залежно від форми захворювання). Решта 10 % мо-

ногенних хвороб вперше маніфестують у віці старше 20 років. До цієї групи належить багато спадкових захворювань нервової системи.

Варіювання віку початку моногенних захворювань пояснюється кількома причинами. По-перше, кожний ген починає функціонувати лише у певний період онтогенезу і тільки у певних клітинах. Патологічні гени проявляють себе в ті ж терміни, що і нормальні. По-друге, для фенотипічного прояву хвороби часто необхідне накопичення порогової кількості патологічного продукту гена, що потребує відповідного часу.

Початок клінічної маніфестації одного і того ж захворювання у різних людей може також варіювати. Наприклад, хорея Гентінгтона (автосомно-домінантне захворювання) вперше може виявитися у віці від 6 до 60 років (середній вік початку хвороби — 38 років). Муковісцидоз може розвиватися внутрішньоутробно і виявитися у новонародженого меконіальним ілеусом, у старших дітей — ураженням легень і (або) порушенням функції підшлункової залози, а може вперше виявитися у дорослих чоловіків безплідністю. Це пояснюється генетичною гетерогенністю захворювань і впливом генів-модифікаторів.

На час прояву і тяжкість хвороби впливають умови середовища в онтогенезі, особливо у внутрішньоутробному періоді. Так, якщо у плода наявна фенілкетонурія, то вміст фенілаланіну в дієті вагітної жінки впливає на тяжкість перебігу хвороби у дитини в постнатальному періоді.

3. Для моногенних захворювань характерні **прогресивність клінічної картини**, а також **затяжний хронічний характер** перебігу хвороби з рецидивами.

Під прогресивністю розуміють посилення тяжкості захворювання з віком. Причини прогресивності перебігу — безперервність функціонування генів, накопичення продуктів обміну, приєднання вторинних процесів (запалення, порушення нервової регуляції тощо). Прогресивний хронічний перебіг дуже характерний для хвороб порушення обміну речовин. Наприклад, одна з форм мукополісахаридозу — синдром Гурлера — виявляється до кінця першого року життя. Спочатку виникає тугорухливість суглобів. На другому році розвиваються тораколюмбальний кіфоз, скафоцефалія та інші деформації скелета, уповільнюється ріст, з'являються ознаки ураження серця (шум, кардіомегалія). Психомоторний розвиток до двох років нормальний, потім спостерігається відставання в розвитку, а для пізніх стадій хвороби характерна глибока ідіотія. Хворі гинуть у віці до 10 років від бронхолегеневої інфекції та серцевої недостатності.

Прогресивність характерна не для всіх генних хвороб. При розвитку деяких хвороб до певного віку формується кінцевий фенотип. Наприклад, ектродактилія (кисть у формі клішні рака) формується до народження, при ахондроплазії остаточний фенотип формується із закінченням росту кісток (до 16–18 років).

4. Для багатьох генних хвороб характерний **тяжкий перебіг**, що призводить до інвалідизації та скорочення тривалості життя. Це не залежить від

віку, в якому починається захворювання. Деякі хвороби виявляються пізно, але мають тяжкий бурхливий перебіг і швидко призводять до інвалідизації (хвороба Коновалова — Вільсона, мукополісахаридоз типу Моркіо, хорея Гентінгтона та ін.).

5. **Клінічний поліморфізм** моногенних захворювань виявляється різним терміном початку захворювання, тяжкістю перебігу, ступенем інвалідизації, толерантністю до терапії, терміном скорочення тривалості життя. Водночас слід підкреслити, що в популяції для генних хвороб не існує плавного переходу від норми до патології. Навіть найлегша форма відрізняється від норми мінімальними діагностичними критеріями. Існує генетичне правило: нормальний генотип детермінує нормальний фенотип, а мутантний генотип детермінує мутантний фенотип (хворобу).

Поліморфізм можуть обумовлювати такі причини:

1. Генетична гетерогенність моногенних захворювань.

2. Соматичний мозаїцизм.

3. Доза генів. У гомозигот за автосомно-домінантними патологічними генами захворювання перебігає тяжче, ніж у гетерозигот. Наприклад, одна з форм гіперхолестеринемії кодується домінантним автосомним геном. У гомозигот рано розвивається атеросклероз й інфаркти міокарда (описаний в 3 роки), у гетерозигот захворювання починається в 20–30 років. Автосомно-рецесивні захворювання виявляються, як правило, у гомозигот. Проте у гетерозигот активність ферменту, як правило, знижена вдвічі, і під дією провокуючих факторів середовища можливий розвиток легкої форми захворювання.

4. Вплив генотипу в цілому. Разом із патологічним геном людина успадковує від батьків комбінації інших генів, які можуть підсилювати або ослаблювати дію патологічного гена. Цим пояснюється різна клінічна картина одного і того ж захворювання при однакових мутаціях у різних сім'ях.

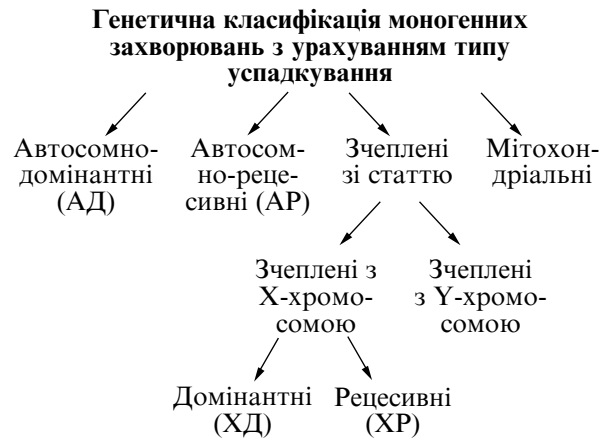
5. Вплив зовнішнього середовища. Так, характер харчування може впливати на перебіг ферментопатій, пов'язаних із порушенням обміну амінокислот. При деяких захворюваннях (наприклад, при фенілкетонурії) рано розпочата терапія забезпечує формування нормального фенотипу (нормокопіювання).

Клінічний поліморфізм і генетичну гетерогенність необхідно враховувати при діагностиці, виборі методів лікування і медико-генетичному консультуванні. Для спадкових захворювань справедливо загальне правило: лікувати не хворобу, а хворого.

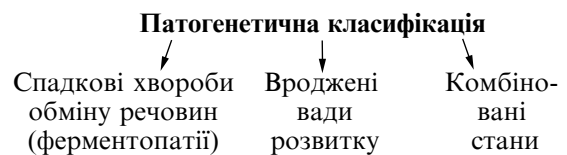
6.4. КЛАСИФІКАЦІЯ МОНОГЕННИХ ХВОРОБ

В основі класифікації за Н. П. Бочковим (2001) лежать три підходи — генетичний, клінічний, патогенетичний.

Генетична класифікація враховує тип успадкування.



Патогенетична класифікація включає три групи моногенних хвороб залежно від того, на що спрямована основна патогенетична ланка.



Клінічна класифікація враховує, яка система органів або орган уражені. Так, розрізняють моногенні хвороби нервової системи, нервово-м'язові, шкірні, очні, опорно-рухового апарату, ендокринні, крові, серцево-судинної системи, психічні, сечостатевої системи, шлунково-кишкового тракту, легенів та ін.

Клінічна класифікація є умовною. Багато захворювань можуть уражати різні органи і системи. Наприклад, при муковісцидозі існують форми хвороби з ураженням підшлункової залози і кишкового тракту та легень. При синдромі Марфана спостерігається ураження скелета, серцево-судинної системи й очей. Водночас така класифікація зручна для практичних лікарів різного профілю.

Нині розроблено й складніші патогенетичні та клінічні класифікації.

Оскільки при медико-генетичному консультуванні для визначення ризику народження хворої дитини дуже важливо знати тип успадкування, надалі при викладенні матеріалу ми дотримуватимемося генетичної класифікації.

6.5. КАТАЛОГ ГЕНІВ І ГЕННИХ ХВОРОБ В. МАК-К'ЮСІКА

Значний внесок у систематизацію та узагальнення інформації про генетичні карти хромосом людини, локалізацію та функції окремих генів і про структуру геному в цілому здійснили дослідники під керівництвом професора Віктора Мак-К'юсіка, які проводять дослідження з початку 60-х років ХХ ст. в Університеті Джона Хопкінса в Балтиморі (США). Результатом цих досліджень є систематичне видання каталогів, що містять зведені дані про всі картовані гени людини і пов'язані з

ними моногенні спадкові хвороби під назвою «Менделівське успадкування у людини: каталог людських генів і генетичних хвороб». Останнє 12-те видання цієї книги було в 1998 р. — *McKusick, V. A. Mendelian Inheritance in Man. A Catalog of Human Genes and Genetic Disorders*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998 (12-th edition).

Довідник містить каталог генів людини і моногенних хвороб, має чітку клінічну орієнтацію. У ньому можна знайти інформацію про ідентифіковані й картовані гени людини, білки, що ними кодуються, мутантні алелі, захворювання, спричинювані ними.

Кожному локусу і фенотипу в каталозі присвоєно шестизначний номер (МІМ), який сьогодні є міжнародним номером моногенних захворювань. Перша цифра в цьому номері визначає тип успадкування.

1 — (100000-) автосомно-домінантні гени або фенотипи (введені в каталог до 15 травня 1994 р.).

2 — (200000-) автосомно-рецесивні гени або фенотипи (введені в каталог до 15 травня 1994 р.).

3 — (300000-) X-зчеплені гени або фенотипи.

4 — (400000-) Y-зчеплені гени або фенотипи.

5 — (500000-) мітохондріальні гени або фенотипи.

6 — (600000-) автосомні гени або фенотипи (введені в каталог після 15 травня 1994 р.).

Чотири цифри, що стоять після крапки безпосередньо за шестизначним номером, призначені для кодування різних варіантів мутацій даного гена. Наприклад, різні мутації гена IX фактора згортання крові (гемофілія В) мають номери від 306900.0001 до 306900.0101. Ген β -глобіну має номер 141900, а ген серпоподібно-клітинної анемії — 141900.0243.

З 1998 р. каталог не перевидавався й існує у електронній версії, яка щодня оновлюється, в Інтернеті під кодовою назвою ОМІМ (Online Mendelian Inheritance in Man). Офіційний сайт ОМІМ в Інтернеті <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

Нині каталог розповсюджується Національним центром біотехнологічної інформації — National Center for Biotechnology Information (NCBI) через Інтернет.

6.6. ЧАСТОТА МОНОГЕННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПОПУЛЯЦІЇ

Загальна частота моногенних захворювань у новонароджених у популяції в цілому становить 1 %. Із них хвороби з автосомно-домінантним типом успадкування становлять 0,5 %, з автосомно-рецесивним — 0,25 %, зчеплені з X-хромосою — 0,25 %, Y-зчеплені та мітохондріальні хвороби зустрічаються вкрай рідко.

Поширеність моногенної хвороби вважається високою при частоті в популяції 1:10 000 і частіше; середньою — при частоті 1:10 000–1:40 000 і низькою, якщо хвороба зустрічається рідше ніж 1:40 000. Найпоширенішими є не більше 15 моногенних хвороб, вони зустрічаються у близько

50 % хворих з моногенними захворюваннями. До найпоширеніших генних хвороб належать первинний гемохроматоз (1:500), неполіпозний рак товстої кишки — синдром Лінча (1:200–1:2000), муківісцидоз (1:1600–1:3000), нейрофіброматоз (1:4000), спінальна м'язова атрофія (1:6000), міотонічна дистрофія (1:7500–1:10 000), м'язова дистрофія Дюшенна (1:3500 хлопчиків), синдром Елерса — Данло (всі форми 1:5000), синдром фрагільної X-хромосоми (1:1250 хлопчиків і 1:2500 дівчаток), синдром Марфана (1:10 000–1:15 000), фенілкетонурия (1:6800–1:10 000) та ін. Частоти надано за Н. П. Бочковим (2001).

Частоти моногенних хвороб можуть варіювати в різних популяціях і серед різних етнічних груп.

6.7. КЛІНІКА І ГЕНЕТИКА ДЕЯКИХ МОНОГЕННИХ ХВОРОБ

6.7.1. АВТОСОМНО-ДОМІНАНТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Автосомно-домінантна ознака — це ознака, яка фенотипічно виявляється в гетерозиготному стані, тобто людина, яка має нормальний алель і патологічний мутантний алель гена, буде хворою. Ген захворювання в цьому випадку позначається *A*, нормальний алель гена — *a*. Генотип хворого частіше *Aa*, рідше *AA*; генотип здорового — *aa*.

Для автосомно-домінантних захворювань характерно:

1. У родоводі хворої дитини, як правило, хворий один із батьків; особи обох статей хворіють із однаковим ступенем вірогідності; від хворого батька хворобу успадковують і хлопчики, і дівчатка. Детальну характеристику родоходу наведено в п. 4.2.1.

2. Народження хворої дитини у здорових батьків пов'язане із щойно виниклою мутацією. Така ситуація особливо характерна для тяжких захворювань із зниженням репродуктивної здатності (практично всі випадки в популяції є результатом нових мутацій). Вірогідність виникнення такої ж мутації вкрай низька, і в сім'ї зазвичай буває тільки одна хвора дитина. Генні мутації частіше відбуваються при сперматогенезі, ніж при овогенезі, і вірогідність їх підвищується з віком батька.

3. Летальна дія гена в гомозиготному стані. Наприклад, у гомозигот (*AA*) за геном ахондроплазії тяжкі деформації скелета призводять до загибелі плода в ембріональному періоді, і всі хворі з ахондроплазією тільки гетерозиготні (*Aa*). Летальність гомозигот описана при брахідактилії, синдромі Марфана та ін.

2. Неповна пенетрантність гена. Пенетрантність — частота фенотипічного прояву гена в популяції особин, які є його носіями. Виражається у відсотках кількості особин, у яких фактично цей

ген виявляється. Наприклад, пенетрантність полідактилії, успадкованої автосомно-домінантно, становить 65 %. Це означає, що з 100 осіб, які мають домінантний ген захворювання, 65 будуть хворі, а 35 — здорові. Неповна пенетрантність гена пояснюється впливом генів-модифікаторів, хоча її молекулярні механізми у кожному окремому випадку не завжди вивчені.

3. Варіювальна експресивність захворювання. Експресивність — індивідуальна варіабельність проявів ознаки у різних хворих. При дуже низькій експресивності гена стерті клінічні форми хвороби можуть не діагностуватися, або наявні ознаки не пов'язують із захворюванням, що передається в сім'ї. Так, клінічними ознаками синдрому Марфана, який у цьому випадку не завжди розпізнається, можуть бути астенична статура, сколіоз, міопія, а єдиним мінімальним клінічним проявом міотонічної дистрофії може бути катаракта або порушення серцевої провідності. Полікістоз нирок (дорослий тип з автосомно-домінантним типом успадкування) може в одних хворих виявлятися ранньою нирковою недостатністю, а в інших у тому ж віці — тільки гіпертензією при збереженні нормальної функції нирок.

Клінічні прояви автосомно-домінантних синдромів у разі варіювальної експресивності у нащадків, як правило, не залежать від тяжкості захворювання у батьків і можуть мати вираженість різного ступеня.

4. Плейотропність — вплив одного гена на розвиток кількох ознак, що клінічно виявляється ураженням багатьох органів.

5. Ризик народження хворої дитини в сім'ї визначається генотипом батьків. При повній пенетрантності гена вірогідність успадкувати захворювання, якщо хворий один із батьків (Aa), дорівнює 50 %, якщо хворі батько і мати (Aa) — 75 %. Якщо батьки хворої дитини здорові (генотип aa), а народження хворої дитини пов'язане із щойно виниклою мутацією, повторний ризик народження хворої дитини низький і відповідає популяційній частоті даного захворювання.

Народження кількох хворих дітей з доміантною ознакою у здорової людини може пояснюватися:

— неповною пенетрантністю гена. В цьому випадку клінічно здорова людина є носієм патологічного доміантного гена і має 50 % вірогідності передати цей ген потомству;

— низькою експресивністю гена, через що хвороба може не розпізнаватися без цілеспрямованого детального обстеження;

— гонадним мозаїцизмом. У цьому випадку в статевих залозах існує цілий клон клітин із мутантним геном і мутацію несе не одна, а багато гамет;

— премутантним станом гена, який реалізується в повну мутацію при проходженні через гаметогенез (наприклад, у разі хвороб генних експансій).

Основні дані про деякі розповсюджені автосомно-домінантні захворювання наведено в табл. 6.1.

Ахондроплазія (ОМІМ 100800)

Автосомно-домінантне захворювання, що характеризується 100%-ю пенетрантністю і леталь-

ністю для гомозигот. Від 80 до 95 % випадків обумовлено новими мутаціями, які частіше відбуваються при сперматогенезі. Частота в популяції 1:100 000, співвідношення статей М1:Ж1.

Хвороба є результатом мутацій гена рецептора фактора росту фібробластів — FGFR3 (fibroblast growth factor receptors), який локалізований на 4p16.3. Інші мутації того ж гена призводять до розвитку гіпохондроплазії і танатофорної карликовості (алельна серія).

Характерні клінічні ознаки ахондроплазії. Хвороба може бути діагностована при народженні. У новонароджених макроцефалія, зріст 46–48 см, укорочення кінцівок за рахунок проксимальних відділів, надмірні шкірні складки на плечі й стегні, кисті широкі і короткі, пальці розташовані у вигляді тризубця, часто ізодактилія (рис. 6.2). Після того, як дитина починає ходити, формується виражений поперековий лордоз і варусна деформація нижніх кінцівок (рис. 6.3). Діти відстають у моторному розвитку, інтелект нормальний. У дорослих зріст 120–130 см, специфічне «вискоблене ложечкою» обличчя: макроцефалія, виступаючі лобові бугри, сидлоподібний ніс, прогнатизм у дорослих. При звуженні хребетного каналу можливе стиснення спинного мозку і відповідна неврологічна симптоматика. Тривалість життя не знижена.

Характерні зміни на рентгенограмі: зменшення потиличного отвору, стеноз спинномозкового каналу; вкорочення і стовщення трубчастих кісток; розгорнуті крила клубової кістки, покрівля вертлюжних западин сплюснена.

Діагностика синдромологічна, рентгенологічна.

Лікування симптоматичне, останніми роками запропонована ортопедична корекція.

Генетичний ризик для потомства 50 %, якщо хворий один із батьків.

Пренатальна діагностика: визначення довжини трубчастих кісток у 24–26 тиж вагітності (укорочення стегнової та плечової кісток); при необхідності — молекулярно-генетична діагностика.



Рис. 6.2. Симптом тризубця при ахондроплазії, ізодактилія

Таблиця 6.1. Моногенні хвороби і синдроми з автосомно-домінантним типом успадкування (частоти за С. І. Козловою і співавт., 1996, і Н. П. Бочковим, 2001)

Назва синдрому або хвороб (№ у OMIM)	Частота в популяції	Локалізація гена	Мінімальні діагностичні ознаки
Апера синдром (101200)	1:160 000	10q26	Акроцефалія, мікроцефалія, синдактилія 2–5-го пальців, тяжка розумова відсталість
Ахондроплазія (100800)	1:100 000	4p16.3	Карликовість, обумовлена укороченням проксимальних відділів кінцівок, специфічне обличчя
Марфана синдром (154700)	1:10 000–1:15 000	15q21.1	Астенічна статура, подовження дистальних відділів кінцівок, арахнодактилія, деформація грудної клітки, хребта, дилатація аорти, аневризма аорти, пролапс мітрального клапана, міопія
Міотонічна дистрофія 1 (160900)	1:7500–1:10 000	19q13.2-q13.3 (хвороба генних експансій)	Міотонія, м'язова слабкість, м'язова атрофія та парези скелетної мускулатури, переважно дистальних відділів кінцівок і обличчя, катаракта, кардіоміопатія, ендокринні порушення, розумова відсталість
Нейрофібромагоз I типу (хвороба Реклінгхаузена) (162200)	1:3500–1:4000 У 50–70 % випадків нова мутація	17q 11.2	Доброякісні множинні пухлини периферичних нервів, зорових нервів. Ластовиння, пігментні плями кольору «кави з молоком» на шкірі: у дітей не менше 5 (діаметр 5 мм), у дорослих не менше 6 (діаметр 15 мм)
Полікістоз нирок, дорослий тип (173900, 173910)	1:2500 (OMIM)	16p13.3-p13.12 (тип I) 4q21-q23 (тип II)	Двобічне збільшення нирок, протеїнурія, гематурія, прогресуюча ниркова недостатність
Синдактилія Тип I (185900) Тип II (186000) Тип III (186100)	1:2500–1:3000	2q34-q36 (тип I) 2q31-q32 (тип II) 6q21-q23.2 (тип III)	Зрощення пальців часткове або повне
Полідактилія — постаксіальна тип A3 (607324) тип A1 (174200) — преаксіальна тип II (174500) тип IV (174700)	1:630–1:3300	19p13.2-p13.1 (тип A3) 7p13 (тип A1) 7q36 (тип II) 7p13 (тип IV)	Додаткові пальці з боку мізинця (постаксіальна полідактилія) або з боку великого пальця (преаксіальна полідактилія)
Ектродактилія	1:90 000	Генетично гетерогенне захворювання	Кисть і стопа у формі клішні рака
Елерса — Данло синдром — описані автосомно-домінантні, автосомно-рецесивні та зчеплені з X-хромосомою форми	1:5000 (всі форми)	Генетично гетерогенне захворювання, картовано 14 генів 17q21.31-q22 9q34.2-q34.3 та ін.	Порушення синтезу колагену. Гіперрухливість і звичні вивихи суглобів, деформації грудної клітки і хребта. Множинні рубці на шкірі, гіперрозтяжність, крихкість і кровотоочивість шкіри; варикозне розширення вен, пролапс мітрального клапана. Ураження очей, зубів

Гіпохондроплазія (ОМІМ 146000)

Хвороба характеризується менш тяжким перебігом порівняно з ахондроплазією. Діти при народженні мають нормальну масу тіла і зріст. Відставання в зрості відмічається після 3–4 років. Зріст дорослих нижче середнього, спостерігається незначне укорочення кінцівок за рахунок проксимальних відділів, короткі кисті. Голова й обличчя нормальних розмірів і пропорцій.

Танатофорна карликовість (ОМІМ 187600)

Вона завжди є результатом щойно виниклої мутації, це летальний синдром. Характерне різке укорочення кінцівок, пальців, ізодактилія, вузька грудна клітка, макроцефалія з виступаючим чолом, запалим переніссям. Зменшення розмірів ребер і вузька грудна клітка призводять до смерті в період новонародженості через респіраторні розлади.

Акроцефалосиндактилії

Група автосомно-домінантних захворювань, які характеризуються акроцефалією і синдактилією різного ступеня.

Синдром Апера (ОМІМ 101200)

Це тип I акроцефалосиндактилії — зустрічається в популяції з частотою 1:160 000, співвідношення статей М1:Ж1. Хвороба виникає в результаті мутації гена рецептора фактора росту фібробластів FGFR2 (10q26).

Клініка. Синдром Апера характеризується такими ознаками:

1. Специфічна деформація черепа (акроцефалія) і лицьові дизморфії — плоске чоло, екзофтальм, гіпертелоризм, антимонолоїдний розріз очей, за-

пале перенісся, прогнатизм. Може бути щілина піднебіння. Аномалія черепа формується внаслідок передчасного закриття швів черепа (рис. 6.4).

2. Повна синдактилія кистей і стіп.

3. Тяжка розумова відсталість. Соціальна адаптація утруднена.

Можливі вади головного мозку, серця і великих судин. Прогноз життя визначається тяжкістю вісцеральних вад.

Діагностика. Синдромологічна.

Пренатальна діагностика можлива при кваліфікованому УЗД у 24–26 тиж вагітності. Оскільки хвороба, як правило, є наслідком нової мутації, ризик для сибсів мінімальний.

Синдром Марфана (ОМІМ 154700)

Це спадкове захворювання сполучної тканини. Синдром характеризується практично 100%-ю пенетрантністю, різним ступенем експресивності (рис. 6.5), летальністю для гомозигот.

У європейській популяції частота становить 1:10 000–1:15 000, співвідношення статей М1:Ж1. Частіше хвороба успадковується, в 25–30 % випадків захворювання є результатом нової мутації.

Захворювання зумовлене мутацією в гені білка фібриліну (FBN1), який локалізований у довгому плечі 15-ї хромосоми (15q21.1). Фібрилін — глікопротеїд, що входить до складу сполучної тканини. Він міститься в міжклітинному матриксі, хрящах, стінках судин, кришталику ока та ін. Порушення синтезу фібриліну призводить до гіперрозтяжності сполучної тканини, що багато в чому пояснює характерні ознаки хвороби. Виявлено порушення обміну кислих мукополісахаридів (глікоза-

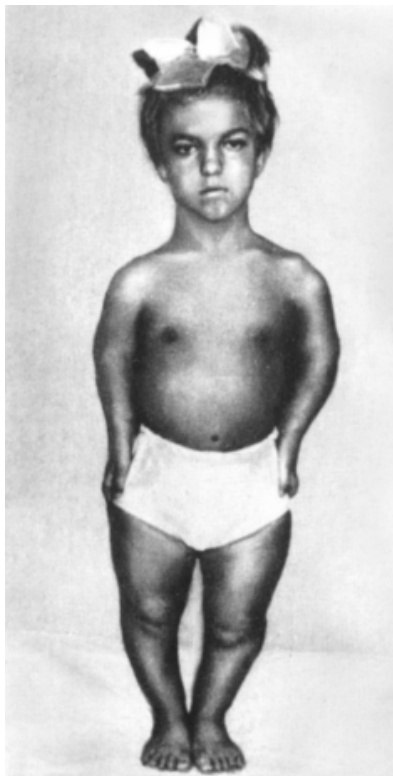


Рис. 6.3. Хворі з ахондроплазією (макроцефалія, укорочення проксимальних відділів кінцівок, варусна деформація нижніх кінцівок)

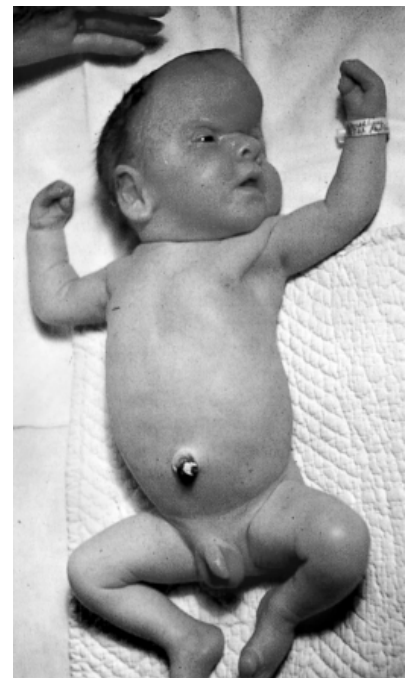


Рис. 6.4. Синдром Апера (акроцефалія, синдактилія кистей і стіп)

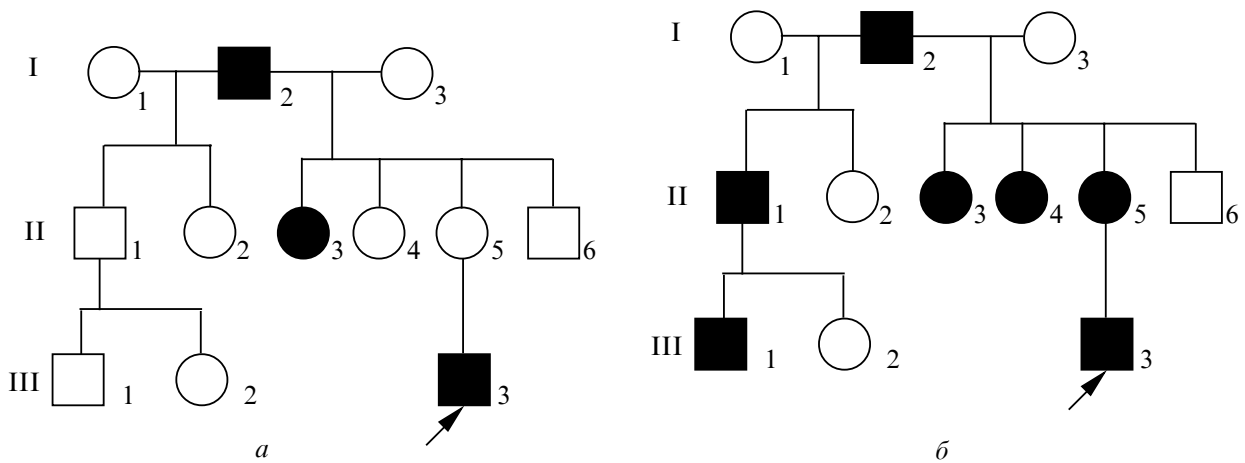


Рис. 6.5. Варіююча експресивність при синдромі Марфана:
a — в родоводі враховано тільки виражені клінічні форми; *б* — в родоводі позначено випадки захворювання із стертою клінічною картиною

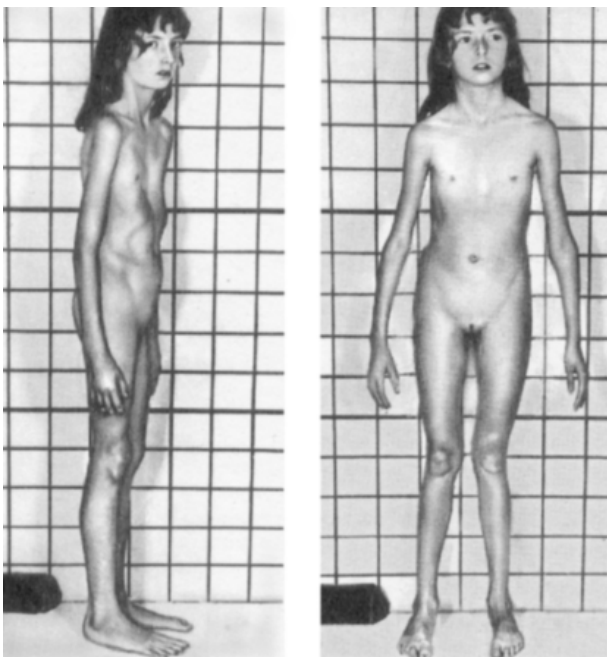


Рис. 6.6. Синдром Марфана у хворій 9 років (довгі тонкі кінцівки, вузьке обличчя, лійкоподібна грудна клітка, плоскостопість)

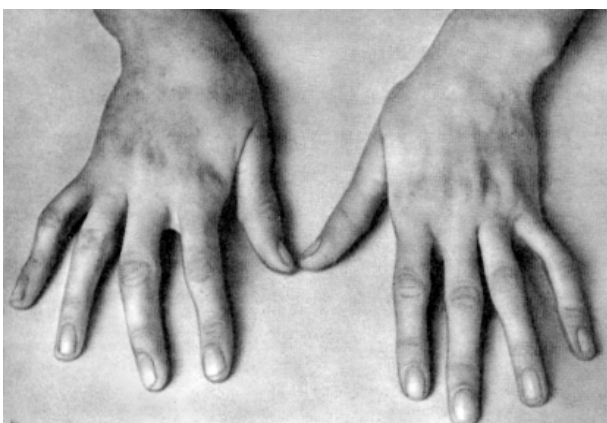


Рис. 6.7. Арахнодактилія при синдромі Марфана

міногліканів), що призводить до їх накопичення в організмі та надмірного виділення з сечею. Порушується обмін оксипроліну — істотного компонента колагену, який також у великій кількості виділяється з сечею.

Клініка. Основними клінічними критеріями синдрому Марфана є:

1. Скелетні аномалії. Характерні ознаки: високий зріст, астенічна статура (рис. 6.6), доліхостеномелія (непропорційно довгі руки і ноги), арахнодактилія (рис. 6.7), лійкоподібна або кількоподібна деформація грудної клітки, кіфосколиоз, плоскостопість, доліхоцефалія, вузький лицьовий скелет («пташине» обличчя), «готичне» піднебіння. Спостерігається гіперрухливість суглобів. М'язи часто відстають у рості від скелета, розвинені слабо.

Приклади тестів, які дозволяють визначити характерні ознаки ураження опорно-рухового апарату, наведено в табл. 6.2.

2. Ураження серцево-судинної системи. Характерні пролапс мітрального клапана, розширення висхідної аорти, аневризма аорти. Найчастішою причиною ранньої смерті хворих є розрив аневризми.

3. Патологія зору. Найчастіше спостерігається міопія внаслідок збільшення довжини очного яблука, але можлива гіперметропія. Слабкість зв'язкового апарату кришталика призводить до його підвиху або повного виху (дислокація кришталика), що може супроводжуватися тремтінням райдужної оболонки (іридодонез). Розвиваються вторинна глаукома, відшарування сітківки, катаракта. Характерні голубі склери.

4. Інші клінічні прояви включають емфізему і спонтанний пневмоторакс за рахунок розриву легневих «бул» (частіше у дорослих), гастроптоз, дискінезію шлунково-кишкового тракту, нефроптоз, стегнові, пахові й діафрагмальні грижі, гіпоплазію м'язів і підшкірної клітковини, м'язову гіпотонію, стрії на шкірі, розширення твердої оболонки спинного мозку в попереково-крижовому відділі та ін.

5. Психоневрологічні порушення можуть полягати у підвищеній нервовій збудливості, астеноневротичному синдромі, емоційно-вольових порушеннях.

Таблиця 6.2. Діагностичні тести при синдромі Марфана

Клінічна ознака	Тест
Доліхостеномелія	Співвідношення довжини кисті до зросту, помножене на 100 %, більше 11 % Співвідношення довжини стопи до зросту, помножене на 100 %, більше 15 % Різниця між величинами розмаху рук і зростом більше 7 см
Арахнодактилія	Великий палець легко укладається поперек долоні і в цьому положенні виступає за її ульнарний край Довжина середнього пальця кисті перевищує 10 см Пацієнт легко охоплює зап'ясток мізинцем і великим пальцем
Гіперрухливість суглобів	Великий палець торкається передпліччя при згинанні зап'ястка Пасивне розгинання мізинця на 90° Перерозгинання обох ліктьових і колінних суглобів більш ніж на 10° Дорсальне згинання стопи більше 45°

Середня тривалість життя хворого визначається ступенем ураження серцево-судинної системи. За останні роки вона значно збільшилася і становить близько 45 років. За нормальних умов праці та відпочинку хворі можуть жити до глибокої старості.

Діагностика ґрунтується на вивченні сімейного анамнезу, характерному фенотипі хворого, даних кардіологічного й офтальмологічного обстеження. Біохімічна діагностика: підвищення добової екскреції оксипроліну і глікозаміногліканів з сечею. Можлива молекулярно-генетична діагностика.

Лікування:

— немедикаментозна терапія (підбір адекватного режиму, обмеження фізичних навантажень, лікувальна фізкультура, масаж, фізіотерапія);

— дієтотерапія — рекомендована їжа, багата білком, колагеном, індивідуально підібраними біодобавками з незамінними амінокислотами, мікроелементами, ненасиченими жирними кислотами і вітамінами (особливо вітамінами С і Е);

— медикаментозна терапія, що включає призначення ангіопротекторів, венотоніків, енергетичних засобів, вітамінів, імуномодуляторів.

Пацієнти потребують диспансерного спостереження багатьох фахівців, перш за все, кардіолога, окуліста й ортопеда.

Генетичний ризик для потомства хворого гетерозиготного батька становить 50 %, через варіювальну експресивність хворі діти можуть мати як більш тяжку, так і легшу форму синдрому.

Пренатальна діагностика: діагностувати синдром Марфана можна за збільшенням довгих трубчастих кісток плода, можлива молекулярно-генетична діагностика.

Синдром Елерса — Данло

Це генетично гетерогенне спадкове захворювання сполучної тканини, пов'язане з порушенням синтезу колагену. Колагенові волокна у хворих мають неправильну форму і розташовані неупорядковано, що пов'язано з мутацією генів колагену або генів ферментів, які беруть участь у дозріванні молекули колагену. За клініко-генетичними критеріями захворювання підрозділяється на 11 типів, що успадковуються автосомно-домінантно, автосомно-рецесивно і зчеплено з X-хромосою. Частота захворювання дорівнює 1:5000 (всі форми).

Для синдрому Елерса — Данло характерне ураження практично всіх органів і систем. Найважли-

вішими діагностичними критеріями хвороби є такі:

1. Патологія шкіри. Характерні бархатистість, гіпереластичність і вразливість шкіри, підшкірні вузлики, множинні рубці типу цигаркового паперу, підвищена кровоточивість.

2. Ураження опорно-рухової системи: гіпермобільність суглобів різного ступеня вираженості, деформації хребта.

3. Ураження серцево-судинної системи: пролапс мітрального клапана, множинні аневризми, варикозне розширення вен.

4. Інші симптоми, характерні для колагенопатій: гіперрозтяжність тканин очей, генералізований парадонтоз, зміни зубної формули, грижі різної локалізації, спланхноптоз, слабкість плодових оболонок, стрімкі пологи.

Діагностика на основі клініко-генеалогічних даних і лабораторного дослідження. Характерне підвищення екскреції глікозаміногліканів і оксипроліну з сечею. Для точної ідентифікації типу хвороби — визначення активності ферментів і типування колагену.

Принципи лікування такі ж, як і при синдромі Марфана.

Ектродактилія

Це гетерогенна група аномалій кистей і стіп, характеризується олігодактилією і аплазією середніх компонентів кисті і (або) стопи з утворенням кисті (стопи) у формі «клішні рака» (рис. 6.8). Частота в популяції 1:90 000. Характерні варіювальна експресивність і пенетрантність. Лікування — ортопедична корекція.



Рис. 6.8. Ектродактилія стіп (стопа у формі «клішні рака»)

Таблиця 6.3. Приклади вроджених вад розвитку з автосомно-рецесивним типом успадкування

Назва синдрому (№ ОМІМ)	Локалізація генів	Мінімальні діагностичні ознаки
Анофтальмія (206900)	3q26.3-q27	Відсутність очей
Голопрозенцефалія сімейна алобарна (236100)	Генетично гетерогенна вада 21q22.3 2q37.1-q37.3	Нерозділення переднього мозку на півкулі, серединна щілина губи і піднебіння, гіпотелоризм
Первинна мікроцефалія (251200)	Генетично гетерогенна вада 8p23, 19q13.1-q13.2 15q15-q21	Зменшення об'єму голови, зменшення маси і розмірів мозку, розумова відсталість; можуть бути вторинні мікроцефалії при багатьох генних, хромосомних і тератогенних синдромах

Вади кисті й стопи (ектродактилія, синдактилія, полідактилія)

Вони можуть бути самостійними автосомно-домінантними захворюваннями або симптомами інших моногенних і хромосомних синдромів.

6.7.2. АВТОСОМНО-РЕЦЕСИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Ознаки автосомно-рецесивних захворювань виявляються фенотипічно тільки у гомозиготному стані, тобто хвора людина повинна мати обидва патологічні мутантні алелі. Ген хвороби позначається *a*, нормальний ген — *A*. Хворі мають генотип *aa*, здорові — *AA* або *Aa*.

Для автосомно-рецесивних захворювань характерне таке:

1. Зазвичай батьки хворої дитини здорові і простежити передачу захворювання із покоління в покоління неможливо. В сім'ї може бути кілька хворих дітей, із однаковим ступенем вірогідності хворіють чоловіки і жінки. Характеристика родоуду подана в п. 4.2.2.

2. Діти із захворюваннями, що зустрічаються рідко, народжуються частіше в споріднених шлюбах або у відносно невеликих ізольованих популяціях.

3. Як правило, спостерігається повна пенетрантність гена і відносно однорідна експресивність.

4. Ризик народження хворої дитини в сім'ї залежить від генотипу батьків. Здорові батьки хворої дитини є гетерозиготними носіями патологічного гена (*Aa*). Ризик народження хворої дитини в такій сім'ї становить 25 % при кожній вагітності.

Якщо один із батьків страждає на автосомно-рецесивне захворювання (*aa*), а другий здоровий (*AA*), то всі діти здорові, але є гетерозиготними носіями рецесивного патологічного гена.

Серед захворювань з цим типом успадкування є вроджені вади розвитку, різні спадкові форми глухонімоти, сліпоти, нервово-м'язові захворювання, спадкові хвороби обміну та ін.

Автосомно-рецесивні вади розвитку

Приклади автосомно-рецесивних вад розвитку наведено в табл. 6.3.

Автосомно-рецесивні хвороби нервової системи

Спінальні м'язові атрофії

Це гетерогенна група захворювань, успадкованих переважно за автосомно-рецесивним типом, що характеризуються дегенерацією клітин передніх рогів спинного мозку. Найпоширенішою спінальною м'язовою атрофією дитячого віку є тип I Вердніга — Гоффмана (ОМІМ 253300). Локалізація гена 5q12.2–13.3. Частота захворювання становить 1:6000.

Це друга за частотою летальна автосомно-рецесивна хвороба серед людей білої раси після муківісцидозу.

Хвороба пов'язана з дегенерацією клітин передніх рогів спинного мозку в результаті делеції гена SMN (Survival Motor Neuron — ген виживаності мотонейрона).

Клініка. Під час вагітності пізніше мляве ворухіння плода. Від народження генералізована м'язова гіпотонія, затримка моторного розвитку, атрофія м'язів тулуба і проксимальних відділів кінцівок. Бульбарні розлади: мляве смоктання, дисфагія, слабкий крик, фібриляція м'язів язика. Спостерігаються часта аспірація, респіраторні розлади, пневмонії. Смерть, як правило, до 1–1,5 років життя.

Діагностика ґрунтується на характерній неврологічній симптоматиці. Електроміограма вказує на ураження передніх рогів спинного мозку. В крові незначне підвищення рівня креатинфосфокінази. Можлива молекулярно-генетична діагностика.

Пренатальна діагностика інвазивна, з молекулярно-генетичним дослідженням.

Спадкові хвороби обміну речовин (СХО)

Це найчисленніша група автосомно-рецесивних захворювань.

Переважна частина спадкових метаболічних розладів пов'язана з мутацією генів, які кодують ферменти (ферментопатії або ензимопатії). Класичним прикладом може бути група захворювань, обумовлених порушеннями обміну амінокислот (рис. 6.9). Спадкові хвороби обміну можуть бути пов'язані також із порушенням структури клітинних рецепторів і каналів, транспортних білків,

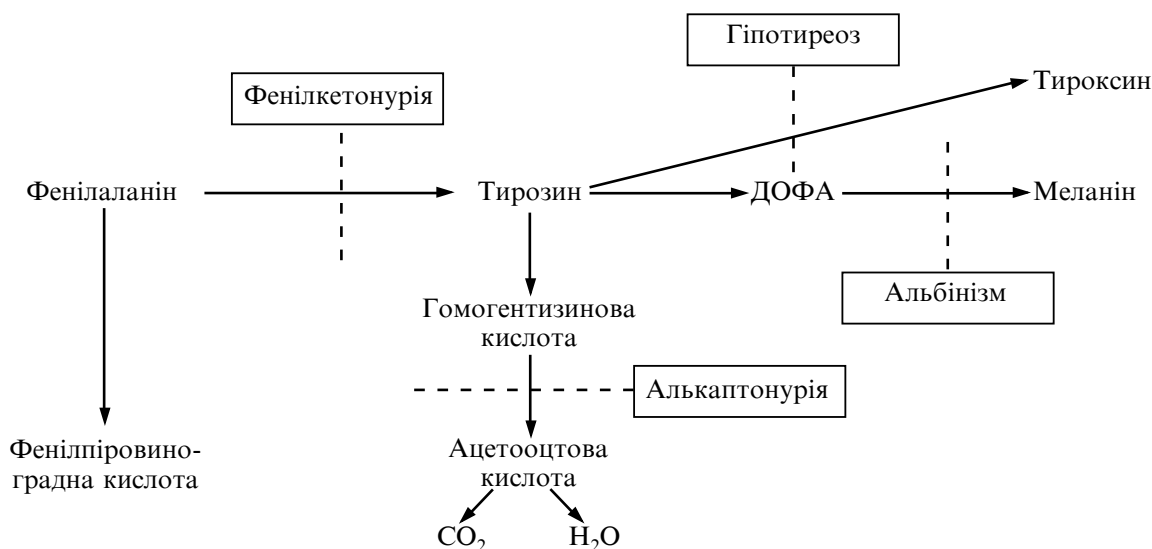


Рис. 6.9. Спадкові порушення метаболізму амінокислот (вказано генетичні дефекти одного метаболічного шляху, що викликають фенілкетонурію, альбінізм, алькаптонурію і гіпотиреоз)

імунного захисту, системи виділення кінцевих продуктів метаболізму. При ферментопатіях у гетерозигот синтезується до 50 % ферменту, цього достатньо для забезпечення функції, тому більшість ферментопатій успадковується як рецесивні захворювання (автосомно-рецесивні або зчеплені з X-хромосою). Спадкові хвороби обміну речовин, пов'язані з порушенням будови структурних білків, можуть бути рецесивними і доміантними.

Існують різноманітні класифікації СХО — за типом успадкування, за характером метаболічних порушень, за клінічними проявами та ін., але жодна з них не є вичерпною. Приклади спадкових порушень обміну речовин наведено в табл. 6.4.

За принципом провідних порушень обміну речовин виділяють такі групи хвороб:

1. Порушення обміну амінокислот (аміноацидурії) — фенілкетонурія, гомоцистинурія, альбінізм, алькаптонурія та ін.
2. Порушення обміну вуглеводів — галактоземія, глікогенози та ін.
3. Порушення обміну ліпідів — ліпідози плазматичні (сімейна гіперхолестеринемія) і ліпідози клітинні — гангліозидози (хвороба Тея — Сакса), цереброзидози (хвороба Гоше) та ін.
4. Порушення обміну пуринів і піримідинів — синдром Леша — Ніхана, окремі форми подагри та ін.
5. Порушення обміну амонієвих сполук — дефіцит орнітинтранскарбамілази, гіпераргінінемія.
6. Порушення обміну порфіринів — гостра інтермітуюча порфірія та ін.
7. Порушення білірубінового обміну — синдроми Дубіна — Джонсона, Кріглера — Найяра та ін.
8. Порушення обміну органічних кислот (органічні ацидемії) — пропіонова, метилмалонова, ізовалеріанова ацидемії.
9. Порушення обміну металів — хвороба Вільсона — Коновалова (обмін міді), гемохроматоз (обмін заліза) та ін.
10. Порушення синтезу гормонів — гіпотиреоз, вроджена гіперплазія надниркових залоз.
11. Спадкові хвороби обміну сполучної ткани-

ни — хвороба Марфана, синдром Елерса — Данло та ін.

12. Порушення транспорту хлоридів — муковісцидоз.

13. Спадкові хвороби обміну (СХО) транспортних систем нирок (тубулопатії) — цистинурія, вітамін-D-резистентний рахіт та ін.

14. Спадкові гемоглобінопатії.

15. Лізосомні хвороби накопичення — мукополісахаридози, сфінголіпідози.

16. Пероксисомні хвороби — хвороба Цельвегера.

17. Мітохондріальні хвороби.

18. Спадкові імунодефіцитні стани (СХО лейкоцитів і лімфоцитів).

19. СХО еритроcyтону — гемолітичні анемії, недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та ін.

20. СХО шлунково-кишкового тракту — синдром мальабсорбції при недостатності дисахаридаз та ін.

За клінічними проявами СХО можуть бути підрозділені таким чином:

- нейром'язові;
- ендокринопатії;
- печінкові;
- сполучної тканини;
- кишкові (синдром порушеного кишкового всмоктування);
- еритроцитарні (гемоглобінопатії);
- імунодефіцити;
- репарації ДНК;
- лізосомні — хвороби накопичення;
- мітохондріальні;
- пероксисомні.

Патогенез ферментопатій складається з кількох ланок (рис. 6.10). У разі відсутності або при зниженні активності ферменту, що перетворює речовину А на В, спостерігається:

1. Накопичення субстрату А. Надлишок субстрату виявляється в крові, сечі або накопичується в клітинах і тканинах.

2. Збільшення кількості метаболітів субстрату А (метаболіти Е, F) і поява його аномальних ме-

Таблиця 6.4. Приклади спадкових порушень обміну речовин (частоти за С. І. Козловою і співавт., 1996 і Н. П. Бочковим, 2001)

Назва захворювання (№ ОМІМ)	Частота в популяції	Локалізація гена	Мінімальні діагностичні ознаки
Порушення обміну амінокислот			
Фенілкетонурія — порушення обміну амінокислоти фенілаланіну (261600)	1:6000 1:10 000	12q24.1	Підвищена збудливість, гіперрефлексія, підвищений тонус м'язів, «мишачий запах». Пізніше — розумова відсталість, вторинна мікроцефалія, зменшення пігментації шкіри, волосся, райдужки. При ранньому призначенні дієти — нормальний розвиток
Очношкірний альбінізм (тип I A) — порушення обміну амінокислоти тирозину (203100)	1:39 000	11q14-q21	Тотальна депігментація шкіри, волосся, очей; світлобоязнь, червоний знічний рефлекс. Райдужка зазвичай сіро-блакитна, але може бути рожева
Алькаптонурія — порушення обміну фенілаланіну і тирозину (203500)	?	3q21-q23	Остеоартрити, охроноз (блакитнувате забарвлення хрящів носа і вух), при перебуванні на повітрі сеча темніє
Порушення обміну вуглеводів			
а. Дефекти ферментів, що розщеплюють моносахариди і дисахариди			
Галактоземія — порушення обміну моносахариду галактози (230400)	1:35 000 1:150 000	9p13	Поява перших симптомів після споживання молока. Відставання у психомоторному розвитку, катаракта, гепатомегалія, жовтяниця. Галактозурія. При ранньому призначенні дієти (спеціальні суміші без лактози) — нормальний розвиток
б. Дефекти ферментів, що розщеплюють полісахариди			
Глікогенози — порушення катаболізму глікогену, хвороба накопичення. Описано 13 типів	—	1p21, 3p12 17q21, Xq24 та ін.	Відкладання глікогену в різних тканинах. Відставання в рості, гепатомегалія, гіпоглікемія, м'язова гіпотонія, кардіомегалія, «пляшкове обличчя»
Порушення обміну ліпідів			
Сімейна гіперхолестеринемія — порушення синтезу рецептора до ЛПНГ. АД тип успадкування (143890)	Aa 1:200 1:500 AA 1:10 ⁶	19p13.2	Ранній атеросклероз, інфаркти, інсульти, ксантоми на шкірі, в сухожиллях. У гомозигот (AA) тяжча форма, ніж у гетерозигот (Aa)
Лізосомні хвороби накопичення			
Мукополісахаридози — порушення катаболізму глікозаміногліканів (ГАГ), хвороба накопичення. Описано 14 типів з підтипами (AP і один XP)	—	4p16.3, 7q21 3p21, 12q14 Xq28 та ін.	Ураження ЦНС і сполучної тканини. Відкладання глікозаміногліканів (ГАГ) у печінці, селезінці, міокарді. Тугорухливість і деформації суглобів, деформації хребта, відставання в рості. Зниження інтелекту, катаракта, туговухість, кардіомегалія, ураження клапанів серця. Грубі риси обличчя
GM2-гангліозидоз (хвороба Тея — Сакса) — порушення катаболізму гангліозидів. Хвороба накопичення (272800)	1:3600 серед євреїв-ашкеназі, в інших популяціях 1:360 000	15q23-q24	3–4–5 міс відставання в психомоторному розвитку, симптом «вишневої кісточки» на очному дні. Сліпота, глухота, ідіотія. Смерть у 3–4 роки. Дефіцит гексозамінідази А в сироватці крові і тканинах

Назва захворювання (№ ОМІМ)	Частота в популяції	Локалізація гена	Мінімальні діагностичні ознаки
Порушення обміну пуринів			
Синдром Леша — Ніхана — тип успадкування ХР (300322)	—	Xq26-q27.2	Розумова відсталість, хореоатетоз, автоагресія з самоушкодженнями (кусають пальці, язик і т. ін.). Підвищення рівня сечової кислоти в крові та сечі
Порушення обміну міді			
Гепатолентикулярна дегенерація (хвороба Вільсона — Коновалова) (277900)	2–3:100 000	13q14.3-q21.1	Зниження концентрації церулоплазміну в плазмі, відкладання міді в печінці, потім — у головному мозку, нирках. Гепатит, що нагадує хронічний активний гепатит, гепато- і спленомегалія, ураження ЦНС (дисфагія, дизартрія, гіперкінези). Кільце Кайзера — Флейшера на райдужці (відкладання міді). Лікування дає хороший ефект
Порушення обміну заліза			
Первинний гемохроматоз (235200)	1:500	6p21.3	Посилене поглинання і накопичення заліза в тканинах печінки, підшлункової залози, серця, передній частці гіпофіза. В результаті — цироз печінки, цукровий діабет, порушення репродуктивної функції, кардіоміопатія, гіперпигментація шкіри, артрити. Підвищений вміст сироваткового феритину і сироваткового заліза
Порушення транспорту хлоридів			
Муковісцидоз (кістофіброз) — порушення транспорту хлоридів у клітинах, виділення густого слизу (219700)	1:1600– 1:2500	7q31.2	Рецидивуючі пневмонії, порушення виділення ферментів підшлункової залози, порушення всмоктування в кишках. У чоловіків безплідність. Підвищення концентрації іонів натрію та хлору в поті
Порушення синтезу гормонів			
Гіпотиреоз — різно- рідна за причинами група захворювань, один із видів зумовлений дефектом в транспорті йодидів (274400)	1:3500 1:4200 (усі форми)	19p13.2-p12	Різка відставання в психомоторному розвитку, характерний зовнішній вигляд (коротка шия, широкий ніс, запале перенісся, вузькі очні щілини, набряки повік, макроглюсія, рідке волосся). Тривала жовтяниця, грубий голос, брадикардія, гіпотермія. Зниження рівня тироксину, підвищення ТТГ. При своєчасному лікуванні хороший ефект
Адреногенітальний синдром (вроджена гіперплазія надниркових залоз), в 90 % — хвороба обумовлена дефіцитом 21-гидроксилази (201910)	1:5000	6p21.3	Сільвтрачаюча форма характеризується блюванням, тахікардією, сонливістю, дегідратацією, гіпонатріємією, гіперкаліємією, ацидозом, вірильна форма у дівчаток виявляється маскулінізацією статевих органів, у хлопчиків з 5–7 років — передчасним статевим дозріванням, є також змішана форма
Пероксисомні хвороби			
Синдром Цельвегера (214100)	—	7q11.23, 8q21.1, 126p21.1	Затримка росту, черепно-лицьові дизморфії, катаракта, гепатомегалія, затримка психомоторного розвитку

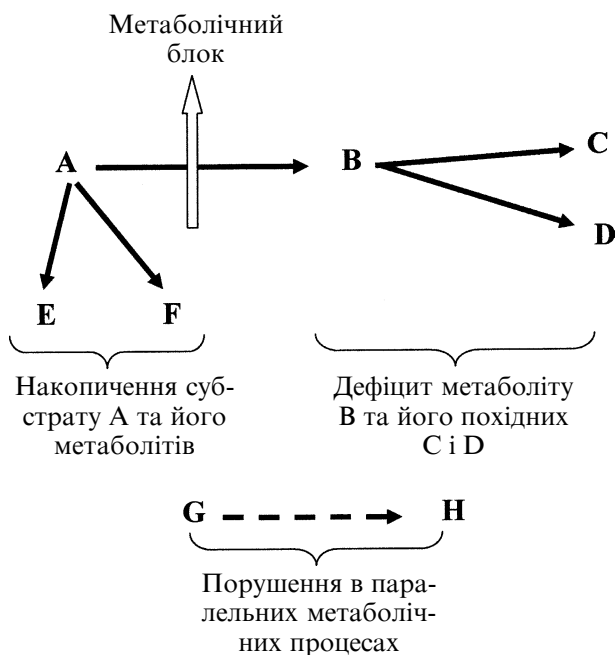


Рис. 6.10. Патогенез ферментопатій (пояснення в тексті)

таболітів, які також можуть виявлятися в сечі та крові.

3. Дефіцит нормального метаболіту В і його похідних (С і D).

4. Порушення в суміжних метаболічних шляхах через зміну концентрацій речовин А і В (у даному випадку — порушення реакції G–H).

Залежно від того, на якому етапі блокується той самий метаболічний шлях, можливим є розвиток різних спадкових хвороб обміну.

Діагностика СХО за клінічними ознаками складна, оскільки клінічна картина спадкових хвороб обміну поліморфна і перекривається. Точний діагноз СХО можна встановити за допомогою лабораторних досліджень (скринінгові біохімічні методи з подальшим уточненням діагнозу). Однак при різних спадкових порушеннях метаболізму є загальні симптоми, які дозволяють запідозрити цю групу захворювань.

Загальні симптоми спадкових порушень обміну речовин

А. Дані анамнезу:

1. У сімейному анамнезі смерть дітей у ранньому віці.

2. Нормальний перебіг цієї вагітності. Діти, як правило, народжуються доношеними і здоровими, що пов'язано з компенсацією біохімічного дефекту ферментними системами матері.

3. Характерною особливістю СХО служить наявність безсимптомного періоду (залежно від захворювання від 2–3 днів до кількох років). Це пов'язано з поступовим накопиченням патологічних змін і їх фенотипічним проявом після перевищення певного порогового рівня.

Б. Клінічні симптоми:

1. Ознаки ураження нервової системи. Судоми незрозумілого генезу, епізоди непритомності та інша неврологічна симптоматика (млявість, дратівливість, гіпо- і гіпертонус м'язів, мляве смоктання й ін.) спостерігаються при аміноацидуриях, порушенні обміну органічних кислот. Можуть зустрічатися атетози, атаксія та інша неврологічна симптоматика.

2. Затримка психомоторного розвитку в дітей раннього віку, розумова відсталість у старших характерні для аміноацидури (фенілкетонури), хвороб накопичення (мукополісахаридозів), гіпотиреозу, порушення обміну вуглеводів (галактоземії) тощо. Для хвороб накопичення характерна втрата набутих навичок.

3. Рецидивуючі напади блювання, діарея, порушення збільшення маси. Блювання й ацидоз після початку годування грудним молоком або молочними сумішами можуть вказувати на порушення метаболізму амінокислот або вуглеводів (галактоземія). Диспептичні розлади можуть з'являтися після введення нового продукту харчування.

4. Незвичайний запах сечі й поту. Ця ознака характерна для аміноацидури, вона пов'язана з виведенням із сечею і потом аномальних метаболітів (табл. 6.5).

5. Незвичайний колір сечі. Наприклад, при алькаптонури сеча темніє при відстоюванні, при порфірії вона червона або коричнева; при спадко-

Таблиця 6.5. Незвичайний запах сечі при спадкових хворобах обміну

Вроджені порушення метаболізму	Запах сечі
Фенілкетонурія	Мишачий
Хвороба кленового сиропу (лейциноз) — порушення обміну лейцину, ізолейцину, валіну	Кленового сиропу
Тирозинемія	Згірклий рибний або капустяний («киплячої капусти»)
Ізовалеріанова ацидемія (з лейцину утворюється ізовалеріанова кислота, замість 3-метилкротонової)	Пітних ніг або сиру
Мальабсорбція метіоніну	Капустяний або прокислого пива
β-метилкротонілгліцинурія	Котячої сечі
Цистинурія, гомоцистинурія	Сірчистий

вих дефектах транспорту триптофану — блакитна; при метгемоглобінурії — коричнева; при ліпідурії — молочно-біла.

6. Зміни волосся і шкіри — схильність до попрілостей, дерматитів, порушення пігментації.

7. Гепато- і спленомегалялія можливі при хворобах накопичення (глікогенози), коли метаболіти відкладаються в клітинах печінки і селезінки.

8. Відставання в рості характерне для муковісцидозу та інших порушень обміну речовин, деформація скелета — для мукополісахаридозів та ін.

9. Катаракта — один із симптомів галактоземії, мукополісахаридозу.

10. Туговухість характерна для мукополісахаридозу.

В. Лабораторні показники:

1. Ацидоз з аніонним провалом розвивається при аміноацидуриях.

2. Гіперамоніємія звичайно пов'язана з порушеннями обміну сечовини і органічних кислот.

3. Стійкі відхилення від норми інших показників — гіпоглікемія, кетонурія, позитивна реакція сечі на редуруючі речовини, гіпербілірубінемія (табл. 6.6).

Серед СХО виділяють групу захворювань, які супроводжуються гострим станом і бурхливим перебігом у неонатальному періоді після короткого безсимптомного періоду. Дитина, яка здається здоровою, протягом кількох днів відмовляється від їжі, стає млявою, сонливою або, навпаки, вкрай збудливою і неспокійною, відмічається пригнічення рефлекторної діяльності, зміна тону м'язів (м'язова гіпотонія або гіпертонія), судоми. Можуть настати летаргія і кома. Локальна неврологічна симптоматика виявляється рідко. Водночас можуть відмічатися такі симптоми: блювання, анорексія, гепатомегалія, респіраторні розлади, геморагічний синдром, судинна недостатність, дегідратація, ацидоз, кетоз, гіперамоніємія. Може спостерігатися раптова смерть.

Прикладами СХО, що мають гостру симптоматику в неонатальному періоді, можуть бути некетотична гіпергліцинемія, спадкові дефекти біосинтезу сечовини (недостатність орнітинтранскарбамілази, аргінінбурштинова ацидурия, цитрулінемія), органічні ацидемії (тирозинемія, хвороба із запахом сечі кленового сиропу, ізовалеріанова

ацидемія), порушення обміну вуглеводів (галактоземія) та ін.

Дуже часто у дітей раннього віку з вродженим порушенням обміну речовин виставляють діагнози сепсису, перинатальної енцефалопатії, пілоростенозу, печінкової недостатності та ін. На користь вродженого порушення обміну речовин у цьому випадку свідчитимуть відсутність ефекту від звичайної терапії, прогресування симптомів без переконливих доказів інфекції або ураження ЦНС.

Підозра на СХО спричиняє необхідність цілеспрямованого обстеження хворого. Остаточний діагноз СХО можна встановити за допомогою лабораторних методів.

НАЙПОШИРЕНІШІ СПАДКОВІ ХВОРОБИ ОБМІНУ

Порушення обміну амінокислот. Фенілкетонурія (ОМІМ 261600)

Фенілкетонурія (ФКУ) — одне з найвідоміших захворювань, пов'язаних із порушенням амінокислотного обміну. Виділено в самостійну нозологічну форму А. Фелінгом (1934). Популяційна частота в європейських популяціях 1:10 000–1:17 000, в Україні становить у середньому 1:6000 живонароджених. Співвідношення статей М1:Ж1. Частота гетерозигот в європейських популяціях 1:50–1:100.

Класична форма захворювання (фенілкетонурія I — 261600) пов'язана з дефіцитом ферменту фенілаланін-4-гідроксилази, що перетворює фенілаланін (ФА) на тирозин. Ген ФКУ знаходиться в довгому плечі 12-ї хромосоми (12q22-24). Ген секвенований, у більшості сімей можлива молекулярно-генетична пренатальна діагностика (ДНК-діагностика). У гені описано більше 250 мутацій, які обумовлюють розвиток захворювання. Найчастішою є мутація R408W (заміна аргініну на триптофан у 408-му кодоні). Частота цієї мутації в Україні становить 61–66 %.

Патогенез фенілкетонурії є класичним прикладом порушення метаболізму при ферментопатіях. Активність ферменту фенілаланін-4-гідроксилази у хворих може становити 1 % від норми, що призводить до порушення перетворення фенілаланіну на тирозин (див. рис. 6.9). У патогенезі фенілкетонурії можна виділити чотири патогенетичні ланки.

1. Оскільки хворі не здатні перетворювати фенілаланін на тирозин, то він у надлишку накопичується в крові й екскретується з сечею. У нормі концентрація фенілаланіну в крові дорівнює 1–2 мг/дл. У хворих рівень ФА досягає 15 мг/дл і вище. Збільшення вмісту фенілаланіну спостерігається і в спинномозковій рідині.

2. Утворюються інші метаболіти фенілаланіну (фенілпіровиноградна, фенілоцтова, фенілмолочна кислоти), які є токсичними для ЦНС. Більша частина фенілоцтової кислоти з'єднується в печінці з глутаміном і екскретується з сечею у формі фенілацетилглутаміну. Метаболіти фенілаланіну виділяються з сечею, потом. Наявність в сечі фенілпіровиноградної кетокислоти зумовлює назву хвороби — фенілкетонурія. Виділення ано-

Таблиця 6.6. Зміни лабораторних показників при спадкових хворобах обміну

Зміни лабораторних показників	Спадкові хвороби обміну
Ацидоз із аніонним провалом	Аміноацидуриї
Гіпоглікемія	Порушення вуглеводного обміну, органічні ацидемії, лейциноз
Гіперамоніємія	Органічні ацидемії, порушення синтезу сечовини
Редуруючі речовини в сечі	Галактоземія, фруктоземія

мального метаболіту — фенілоцтової кислоти — зумовлює специфічний «мишачий» запах сечі, тіла і особливо голови дитини.

3. Зменшення вмісту тирозину спричинює порушення синтезу меланіну (слабка пігментація очей, волосся), адреналіну, тироксину.

4. Високі концентрації фенілаланіну порушують метаболізм інших сполук:

— пригнічується перетворення триптофану на серотонін, що сприяє наростанню розумової відсталості;

— пригнічується перетворення глутатіонової кислоти на (гамма)-аміномасляну (ГАМК); остання є нейромедіатором і антиконвульсантом; порушення синтезу ГАМК призводять до судом;

— порушується синтез нікотинової кислоти, що призводить до дерматитів і стійких попрілостей.

Клініка. Новонароджені діти з ФКУ на вигляд не відрізняються від здорових, оскільки обмінні процеси в період вагітності компенсуються за рахунок організму матері. З 6–7 діб вміст ФА в крові хворих перевищує нормальний рівень 1–2 мг/дл.

Перші ознаки хвороби починають виявлятися на другому місяці життя. До ранніх клінічних симптомів належать стійкі попрілості, специфічний «мишачий» запах сечі і тіла (рис. 6.11). Дитина здригається уві сні, часто відригує. Здебільшого чіткі симптоми захворювання спостерігаються на 4–6-му місяцях життя. Характерні втрата раніше набутих навичок і подальша прогресуюча затримка психомоторного розвитку. Дитина не реагує на оточуючих, не фіксує погляд на яскравих іграшках, не сидить, не перевертається на живіт. Фенілкетонурія виявляється підвищеною збудливістю, гіперактивністю, порушенням м'язового тону, тремором, судомними епілептиформними реакціями (часто «кивальні» судоми, «замисленість», психомоторні та ковтальні пароксизми та ін.), іноді генералізованими судомами, дерматитами. Спостерігається «вицвітання» — волосся і очі світлішають (світле волосся, блакитний і сірий колір очей), шкіра слабо пігментована. Перебіг хвороби прогресивний. За відсутності лікування дитина продовжує відставати в психомоторному і мовному розвитку. Надалі спостерігається мікро-



Рис. 6.11. Фенілкетонурія (бліда шкіра, екзема)

цефалія, розумова відсталість від дебільності до тяжких форм ідіотії (стара назва захворювання — фенілпіровиноградна ідіотія).

У клінічній картині на перший план виступають зміни з боку нервової системи, що пов'язано з вторинним ушкодженням мозку високими концентраціями фенілаланіну і його метаболітів (фенілпіровиноградної, фенілмолочної та фенілоцтової кислот), а також з порушенням обміну тирозину, триптофану, серотоніну. Порушуються процеси мієлінізації в ЦНС, зменшується кількість нейронів у корі головного мозку, спостерігаються інші гістологічні зміни.

Рання діагностика фенілкетонурії та профілактичне лікування запобігають розвитку клінічної картини хвороби.

Описано інші варіанти фенілкетонурії, при яких спостерігається недостатня активність не ферменту ФА-гідроксилази (гіперфенілаланінемія I типу, або класична фенілкетонурія), а ферментів синтезу тетрагідробіоптерину — дегідробіоптеринредуктази (гіперфенілаланінемія типу II і III) або дегідробіоптеринсинтетази (тип IV і V). Дефіцит тетрагідробіоптерину (кофактор фенілаланінгідроксилази) призводить до порушення синтезу тирозину і триптофану, а згодом нейротрансмітерів DOPA і 5-окситриптофану. Форма ФКУ, пов'язана з дефіцитом тетрагідробіоптерину, має тяжчий перебіг, дієтотерапія малоефективна. Для лікування цих типів використовують L-DOPA, 5-гідрокситриптофан, біоптерин.

Діагностика базується на специфічній клінічній картині та результатах біохімічного дослідження сечі (фенілпіровиноградна кислота) і крові (гіперфенілаланінемія).

Рання діагностика і профілактичне лікування з першого місяця життя дозволяють запобігти розвитку клінічних ознак хвороби, тому сьогодні проводиться масовий скринінг новонароджених на фенілкетонурію. Підвищений вміст ФА може не спостерігатися до 3–4 днів життя, поки не відбудеться надходження білків з їжею. Для скринінгу у всіх новонароджених на 4–5-й день життя перед виписуванням з пологового будинку проводять взяття крові на спеціальні бланки хроматографічного паперу. Плями крові висушуються і потім пересилаються в спеціальну лабораторію. Для скринінгових досліджень можна використовувати флюорометричний метод із нінгідразином, тонкошарову хроматографію амінокислот, мікробіологічний тест Гатрі (див. розділ 10.6). У разі отримання результату аналізу з рівнем фенілаланіну в крові вище за допустимий (2 мг/дл) необхідний терміновий виклик дитини в генетичну лабораторію для повторного обстеження і проведення медико-генетичної консультації сім'ї. При уточненні діагнозу фенілкетонурії призначається специфічне лікування.

Хибнопозитивні результати можуть спостерігатися у недоношених новонароджених унаслідок сповільненого дозрівання ферментів, які беруть участь у метаболізмі фенілаланіну.

З другого місяця життя дитини стає позитивною проба з трихлорним залізом (реакція Фелінга): до 3 мл сечі додають 1 краплю 1 М розчину HCl, струшують і додають кілька крапель 10%-го розчину FeCl₃. Якщо в сечі міститься фенілпірвіноградна кислота, з'являється стійке забарвлення зеленого кольору. Фенілпірвіноградна кислота в крові перевищує 10–15 мг/дл, тому тест стає інформативним тільки з другого місяця життя.

Для верифікації діагнозу можна використовувати кількісні високотехнологічні методи — кількісну рідинну хроматографію, амінокислотний аміноаналізатор, молекулярно-генетичні методи.

Лікування ФКУ полягає у низькофенілаланіновій дієті. Обмежується надходження фенілаланіну і білка до мінімальної вікової потреби (фенілаланін — незамінна амінокислота, вона повинна надходити з їжею у вікових нормах). До харчового раціону хворих входять овочі, фрукти, соки, а також спеціальні малобілкові продукти (саго, виготовлені на крохмальній основі хліб, вермішель, крупа). Високобілкові продукти (м'ясо, риба, молоко, хліб) виключаються. Для корекції харчування використовують спеціальні білкові гідролізати, які не мають фенілаланіну, але містять всі інші необхідні амінокислоти («Лофенолак», «Феніл-фрі», «Тетрафен», «PKU-1», «PKU-2» та ін.). Лікування проводиться під контролем рівня фенілаланіну.

Хворі потребують додаткового введення вітамінів, мінеральних речовин, мікроелементів. У разі потреби проводиться симптоматичне лікування ноотропними засобами, антиконвульсантами, препаратами з нейромедіаторною дією та ін. Необхідні курси масажу і лікувальної фізкультури.

Дієта обов'язкова, доки не відбудеться диференціювання нервової тканини (до закінчення підліткового періоду), в деяких країнах дієтотерапія проводиться протягом усього життя.

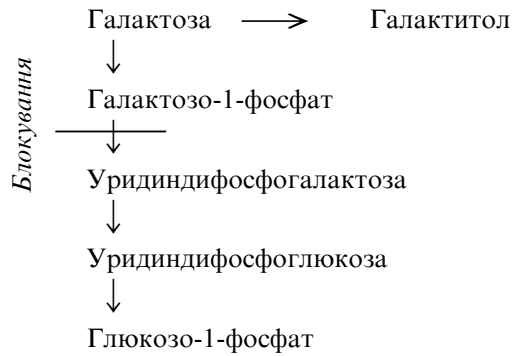
Особливо важливе дотримання дієти для жінки дітородного віку. Вагітність має бути плановою, з постійним контролем рівня фенілаланіну. Інакше гіперфенілаланінемія матері може призвести до народження дітей з гіпоплазією, мікроцефалією, вродженими вадами серця, розумовою відсталістю (материнська фенілкетонурія). Вади зумовлені тератогенною дією підвищеного рівня фенілаланіну і його метаболітів у крові матері.

Пренатальна діагностика інвазивна, з подальшим молекулярно-генетичним дослідженням.

Порушення обміну вуглеводів. Галактоземія (ОМІМ 230400)

Галактоземія — порушення обміну моносахариду галактози. Частота захворювання становить 1:35 000–1:150 000 новонароджених. Захворювання зумовлене дефектом гена галактозо-1-фосфатуридилтрансферази (9p13), який каталізує перетворення галактозо-1-фосфату на уридиндифосфогалактозу.

Схема метаболізму галактози



При блокуванні ферменту його субстрати (галактоза, галактозо-1-фосфат і галактитол) накопичуються в тканинах, крові, виділяються з сечею. Ці сполуки відповідальні за розвиток більшості симптомів захворювання. Галактитол відкладається в кришталику і спричинює розвиток катаракти. Водночас порушується метаболізм глюкози в печінці, нирках, головному мозку, спостерігається гіпоглікемія. Змінюється обмін амінокислот, у сечі з'являються цистатіон, метіонін та ін.

Клініка. Захворювання розвивається після початку вигодовування новонародженого молоком. Виникають блювання, діарея, жовтяниця, гепатоспленомегалія. Прогресують печінкова недостатність, катаракта. Діти відстають у зрості і розвитку, у старших дітей — розумова відсталість. У деяких випадках невелика активність ферменту зберігається, тоді катаракта і гепатомегалія розвиваються поступово на першому році життя дитини.

Діагностика: підвищений вміст галактози в крові та сечі, відсутність активності ферменту галактозо-1-фосфатуридилтрансферази в еритроцитах. Якщо діти грудного віку з якихось причин (гіпербілірубінемія та ін.) молоко не одержували, галактоза з сечею не екскретується.

У деяких країнах проводиться скринінг новонароджених на галактоземію.

Лікування: спеціальні суміші без лактози. Дієта протягом перших трьох років життя обов'язкова. В подальшому з'являється другий шлях перетворення галактозо-1-фосфату на уридиндифосфогалактозу за допомогою ферменту гексозо-1-фосфатуридилтрансферази, який у маленьких дітей неактивний.

Пренатальна діагностика інвазивна, з подальшим молекулярно-генетичним дослідженням.

Глікогенози

Це результат порушення катаболізму глікогену, хвороба накопичення. Виділяють 13 типів глікогенозів залежно від дефекту ферментів, які беруть участь у складному процесі катаболізму глікогену. Різні типи відрізняються один від одного за тим, в яких системах органів відкладається глікоген, і за будовою глікогену. Тип II пов'язаний із дефектами лізосомальних ферментів, які беруть участь у катаболізмі глікогену. Інші типи зумовлені низькою активністю цитоплазматичних ферментів у клітинах печінки, нирок, м'язів, ерит-

роцитах, стінці тонкої кишки. З клінічної точки зору розрізняють переважно м'язову і печінкову форми глікогенозів. До печінкових форм глікогенозів відносять хворобу Гірке (тип 1, OMIM 232200), хворобу Корі (тип 3, OMIM 232400), хворобу Андерсона (тип 4, OMIM 232500); хвороби Помпе (тип 2, OMIM 232300) і МакАрдла (тип 5, OMIM 232600) характеризуються переважним ураженням скелетних м'язів.

Клініка. Захворювання виявляється у новонароджених. У період новонародженості провідні симптоми — гіпоглікемічні судоми і гепатомегалія. Надалі — затримка зросту, прогресуюча гепато- і спленомегалія (рис. 6.12), нефромегалія, кардіомегалія, м'язова гіпотонія, дизморфії обличчя, описувані як «лялькове обличчя», або обличчя Рубенса (пухкі щоки, маленькі ніс, рот, підборіддя).

Рідко уражається ЦНС, тому при більшості типів хвороби інтелект не страждає. При синдромі Гірке спостерігається затримка психомоторного розвитку внаслідок гіпоглікемії та гіпоглікемічних судом. При більшості форм хворі гинуть на 1–2-му році життя від серцевої або печінкової недостатності, або респіраторних розладів через слабкість дихальних м'язів або приєднання респіраторної інфекції. При деяких формах тривалість життя значна.

Діагностика: гіпоглікемія, нечутлива до дії глюкозону або адреналіну, гіперкетонемія, стійка гіперглікемія та підвищення рівня лактату після введення глюкози. Підвищений вміст пірувату, тригліцеридів, фосфоліпідів, холестеролу і сечової кислоти. Біопсія печінки, м'язів і дослідження активності ферментів, визначення вмісту глікогену.

Лікування: при деяких формах ефективна дієта з підвищеним вмістом білка, введення фруктози або галактози, вночі постійне годування новонароджених через зонд, антибіотикотерапія бактерійної інфекції, призначення алопурину при високому вмісті сечової кислоти. Запропонована трансплантація печінки.

Муковісцидоз (кістофіброз, OMIM 219700)

Це автосомно-рецесивне захворювання, зумовлене порушенням транспорту іонів Cl^- і Na^+ через клітинні мембрани. В Європі середня частота захворювання 1:2500, в Одеській області 1:1600. Частота гетерозигот 1:20 в популяції Півдня України.



Рис. 6.12. Гепатомегалія у хворого з глікогенозом (хвороба Гірке)

ни. Вважають, що накопичення гетерозигот у популяції пов'язане зі стійкістю до холери або туберкульозу.

Хвороба виникає при мутації гена CFTR (7q31-32), що кодує транспортний мембранний білок для хлоридів (CFTR — муковісцидозний трансмембранний регулятор провідності). Розмір гена близько 250 т. п. н., він містить 27 екзонів і кодує білок, що складається з 1480 амінокислот. Функція білка — перенесення хлоридів через мембрани епітеліальних клітин. Ген CFTR також виконує роль регуляторного білка для інших іонних каналів клітинної мембрани. Білок міститься в мембранах епітеліальних клітин екзокринних залоз (слинних, підшлункової, потових), сім'яниках, кишечнику, легенях. У гені знайдено більше 1000 мутацій, з них близько 300 дають патологічний ефект. Найчастіша патологічна мутація (70 % усіх випадків) — делеція фенілаланіну в 508-му положенні ($\Delta F508$). Мутації призводять до повного або часткового припинення синтезу білка, заважають його включенню в клітинну мембрану ($\Delta F508$) або порушують його функцію.

Порушення транспорту іонів хлору через апікальну мембрану ендотеліальних клітин, що мають секреторну функцію, призводить до порушення транспорту натрію в клітині і зміни електродного складу клітин, а це, в свою чергу, — до зневоднення секрету екзокринних залоз. Через це екзокринними залозами слизової оболонки шлунково-кишкового тракту і бронхів секретується дуже густий слиз. Основними проявами муковісцидозу є хронічна обструкція дрібних бронхів, що супроводжується хронічною бактеріальною інфекцією, та порушення травної системи з недостатністю екзокринної функції підшлункової залози. Оскільки вивідні протоки підшлункової залози закупорюються густим слизом, утворюються кісти (звідси друга назва захворювання — кістофіброз), ферменти підшлункової залози не надходять у просвіт кишок, порушується травлення, розвивається гіпотрофія. У чоловіків спостерігається обструктивна азооспермія та безплідність внаслідок вродженої аплазії сім'яносних проток. У поті підвищений вміст Na^+ і Cl^- , тому шкіра хворих солоняна на смак, що використовується в діагностиці захворювання.

Клініка. Згідно зі старою класифікацією, яка ще зустрічається в медичній літературі, розрізняють такі форми муковісцидозу:

1. Кишкова форма (5 %) — виявляється в грудному віці (часто при переведенні на штучне годування), зумовлена порушенням надходження панкреатичних ферментів у кишечник. У дитини, незважаючи на нормальний апетит, гіпотрофія (рис. 6.13). Характерне рясне випорожнення з неприємним запахом, з великою кількістю нейтрального жиру, зниження рівня еластази калу. В подальшому спостерігається відставання у фізичному розвитку, холестатичний гепатит, цироз, жирова інфільтрація печінки. Може порушуватися також ендокринна функція підшлункової залози з розвитком цукрового діабету.

Майже у 5 % випадків кишковий муковісцидоз виявляється меконіальним ілеусом у новонаро-



Рис. 6.13. Новонароджений з муковісцидозом

джених. Фактично захворювання починається внутрішньоутробно. Густий замазкоподібний меконій накопичується в термінальних відділах клубової кишки, що призводить до збільшення проксимальних відділів кишкової трубки, тимчасом як дистальні відділи спадаються (*pencil colon*). Перфорація розширеної частини кишечнику призводить до меконіального перитоніту внутрішньоутробно або незабаром після народження. Смертність дуже висока. У деяких випадках ефективним є промивання кишечника, інколи проводиться оперативне лікування з видаленням меконіальних мас.

2. Бронхолегенева форма (10–15 %) обумовлена закупоренням дрібних бронхів в'язким слизом. Ознаки ураження органів дихання домінують у клінічній картині муковісцидозу у більшості хворих. У перші місяці життя розвивається запалення з продукуванням густого бронхіального секрету й обструкція дрібних бронхів. Потім приєднуються хронічні інфекційно-запальні захворювання: тяжкий бронхіт, пневмонія (найчастіше спричинені *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, *Pseudomonas aeruginosa*). Характерний хронічний кашель з виділенням в'язкого мокротиння, свистячі хрипи та переривчасте дихання, синусит. Пізніше з'являються бронхоектази, емфізема, легеневе серце, пневмосклероз. Діти гинуть від серцевої та дихальної недостатності.

3. Змішана легенево-кишкова форма (у 80–85 % усіх хворих).

Згідно з сучасною класифікацією, що з 1999 р. була прийнята в Україні, розрізняють такі форми муковісцидозу:

— муковісцидоз із панкреатичною недостатністю, що відповідає кишкової та змішаній формам за попередньою класифікацією;

— муковісцидоз без панкреатичної недостатності, що відповідає легеневої формі за старою класифікацією. До цієї групи також відносять вроджену білатеральну аплазію сім'яносних проток (генітальна форма муковісцидозу);

— атипові форми муковісцидозу. Атиповий фенотип при муковісцидозі включає хронічне захворювання дихальної системи різної тяжкості з характерними для муковісцидозу проявами, нормальну екзокринну функцію підшлункової залози та нормальний чи на межі норми вміст хлоридів поту. До атипових форм також належать випадки, коли пацієнт має лише єдиний клінічний прояв захворювання (синусит, панкреатит, ураження печінки тощо).

Клінічна форма захворювання корелює зі ступенем порушення функції білка. Вміст менше 3 % обумовлює «класичну» тяжку форму захворювання із панкреатичною недостатністю, 3–8 % — форму з переважним ураженням легенів і збереженою панкреатичною функцією, 8–12 % — найменші клінічні прояви муковісцидозу, наприклад, безплідність у чоловіків.

Діагностика. Основним тестом є визначення рівня Na^+ і Cl^- (або тільки хлору) в порції поту, одержаній за допомогою іонофорезу з пілокарпіном. Позитивною проба вважається при концентрації хлоридів більше 60 мекв/л у дітей і більше 70 мекв/л у дорослих і підлітків (норма — 40, результат 40–60 розцінюється як пограничний стан, що потребує повторного дослідження). Діагностичну значущість має позитивний результат дворазового або більше дослідження з інтервалом у 2 тиж. У дітей віком до 3 міс діагностичний рівень концентрації хлоридів поту нижчий і становить 40 мекв/л (сумнівний рівень — 25–40 мекв/л).

Орієнтовним тестом може служити зниження активності протеолітичних ферментів меконія. Рівень трипсину можна визначити біохімічним або імунологічним методом, а також за здатністю розведення меконія розчиняти желатиновий шар проявленої рентгенівської плівки (проба Швахмана). У нормі перетравлення спостерігається при розведенні 1/40 і вище (1/40, 1/80, 1/160, 1/320). При муковісцидозі проба негативна. Рівень альбуміну в меконії у хворих підвищений — більше 20 мг/г (норма — менше 3 мг/г).

Розроблено молекулярно-генетичну діагностику — ідентифікацію мутацій у гені CFTR. Запропоновано методики скринінгу новонароджених.

Лікування. Принципи дієтотерапії полягають у призначенні висококалорійної дієти з вмістом білків, жирів (переважно рослинного походження) відповідно до вікової норми і підвищеною кількістю вуглеводів (125 % від належних згідно з віком) і додатковим прийомом хлориду натрію. Замісна терапія ферментами підшлункової залози (креон) повинна супроводжувати кожне вживання їжі. Доза препаратів підбирається індивідуально з урахуванням динаміки маси тіла та моменту припинення стеатореї. Можливе застосування

лікувальних сумішей, збагачених білком. Проводяться курси антибактеріальної терапії для профілактики і лікування легеневих інфекцій. Постійно використовують муколітики (ацетилцистеїн та ін.) в інгаляціях або перорально, для видалення мокротиння необхідні вібраційний масаж, дихання в дренажному положенні, постуральний дренаж, ЛФК тощо. Розробляються методи генної терапії.

Прогноз дуже серйозний. Раніше хворі помирали в ранньому віці, нині тривалість життя збільшилася до 30 років.

Пренатальна діагностика муковісцидозу інвазивна, з подальшим молекулярно-генетичним дослідженням матеріалу.

Порушення обміну ліпідів

Плазматичні ліпідози характеризуються підвищенням рівня ліпідів сироватки крові та супроводжуються ризиком розвитку коронарної хвороби серця, атеросклерозу, інсульту. З плазматичних ліпідів найбільше значення в розвитку захворювання має холестерин.

Виділяють кілька форм плазматичних ліпідозів, які успадковуються моногенно і мультифакторіально. Одна з форм — **сімейна гіперхолестеринемія (тип II)**, що успадковується автосомно-домінантно. Хвороба пов'язана з дефектом рецепторів ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) (19p13.2). Порушення зв'язування і поглинання ЛПНГ призводить до гіпер-бета-ліпопротеїнемії і підвищення рівня холестерину плазми. При цьому час циркуляції ЛПНГ до їх катаболізму підвищується від 2,5 днів (норма) до 4,5 днів (у гетерозигот *Aa*) і більше (у гомозигот *AA*).

Клініка. У популяції частіше зустрічаються гетерозиготи (1:200–1:500). Рівень сироваткового холестерину у дорослих гетерозиготних хворих становить 9–14 ммоль/л. Характерні сухожильні ксантоми (відкладення холестерину), в першу чергу ахіллового сухожилля і сухожилля кисті, в м'яких тканинах повік, рогівці, шкірі (рис. 6.14). Ранній атеросклероз (у 30–40 років) призводить до інфаркту міокарда і смерті хворих до 60 років.

У гомозигот ті ж симптоми з'являються в більш ранньому віці. Характерні атероматозні бляшки устя аорти й аортальних клапанів, що може призвести до аортального стенозу і раптової смерті. Лікування малоефективне, гомозиготні хворі гинуть у віці до 30 років (описаний випадок смерті дівчинки 3 років від інфаркту міокарда).

Діагностика ґрунтується на визначенні підвищення рівня сироваткового холестерину (більше 6,7 ммоль/л до 16 років і 7,5 ммоль/л у дорослих) і сімейному анамнезі.

Лікування. Дієта з обмеженням вмісту холестерину і насичених жирів, препарати, які знижують вміст ліпідів і запобігають абсорбції холестерину в шлунково-кишковому тракті. Проходять клінічні випробування методи генної терапії.

Лізосомні хвороби накопичення

Це група ферментопатій, при яких порушується катаболізм високомолекулярних сполук. У результаті того, що макромолекули не розщепилися, вони відкладаються в клітинах і міжклітинній речовині різних тканин і органів, порушуючи їх функцію. У тому випадку, коли порушення катаболізму зумовлене мутаціями генів ферментів лізосом, хвороби називають лізосомними. Хвороби накопичення характеризуються прогресивним перебігом, значною тяжкістю, швидкою інвалідизацією і ранньою смертю.

Хвороби накопичення класифікуються залежно від акумульованих макромолекул. До таких хвороб належать мукополісахаридози (порушення обміну глікозаміногліканів), глікогенози (порушення катаболізму глікогену) і сфінголіпідози (порушення обміну сфінголіпідів) та ін.



Рис. 6.14. Множинні ксантоми на шкірі у хворого з гіперхолестеринемією

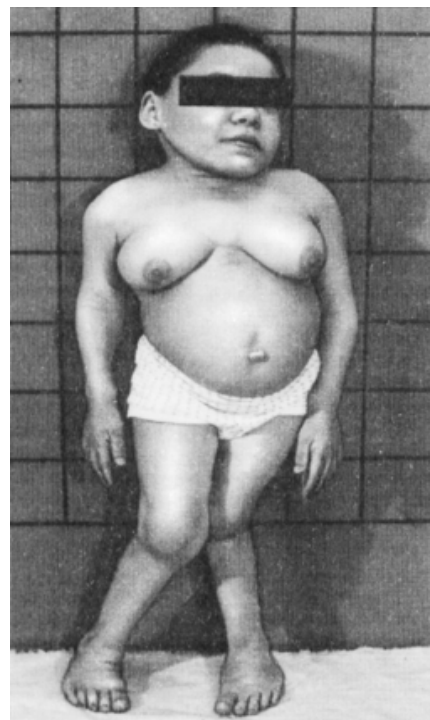


Рис. 6.15. Мукополісахаридоз тип IV, синдром Моркіо (коротка шия, кіфосколіоз, вальгусна деформація колінних суглобів, широкі та розпластані кисті і стопи)

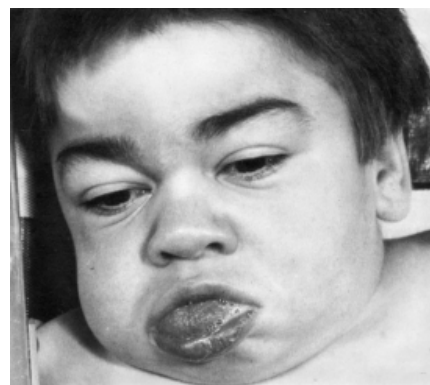


Рис. 6.16. Грубе обличчя при мукополісахаридозі (синдром Хантера)

Таблиця 6.7. Типи глікозаміногліканів і їх тканинна локалізація

Тип	Локалізація
Несульфатовані	
1. Гіалуронова кислота	Практично в усій сполучній тканині, включаючи склисте тіло ока, пухку сполучну тканину, синовіальну рідину
2. Хондроїтин	Хрящ, шкіра, кістки
Сульфатовані	
3. Хондроїтин-4-сульфат	Хрящ, шкіра, кістки, рогівка
Хондроїтин-6-сульфат	Хрящ, шкіра, аорта, пульпа зуба
4. Дерматансульфат	Шкіра, зв'язки, сухожилля, клапани серця, кровоносні судини; стабілізує волокна колагену
5. Гепарансульфат	Легені, артерії, клітинні мембрани
6. Кератансульфат	Скелет, рогівка, хрящ
7. Гепарин	Тучні клітини (легені, шкіра, печінка, кишечник); антикоагулянт

Мукополісахаридози

Для мукополісахаридозу характерне відкладення в різних тканинах організму полімерних вуглеводів, так званих глікозаміногліканів (ГАГ).

Глікозаміноглікани — полімери, що складаються з аміноцукрів і глюкуронової кислоти. Входят до складу позаклітинної речовини сполучної тканини. Виділяють кілька фракцій ГАГ (7 типів), які відрізняються за будовою мономерів, глікозидними зв'язками, наявністю і локалізацією сульфату (табл. 6.7).

При МПС найбільше значення мають порушення катаболізму гепарансульфатів, кератан- і дерматансульфатів. У нормі ГАГ швидко розщеплюються (період напіврозпаду — 7–10 днів). Це багатоступінчастий процес, в якому беруть участь кілька ферментів — лізосомних гідролаз, гени яких локалізовані в різних хромосомах (3, 5, 7, 22, X та ін.). Мутації генів цих ферментів призводять до розвитку різних форм мукополісахаридозу (всього 9 типів з підтипами; загалом їх сьогодні описано 14). Кожне захворювання зумовлене дефектом специфічної лізосомної гідролази, що бере участь у послідовному розщеплюванні глікозаміногліканів. Усі мукополісахаридози, крім одного — синдрому Моркіо (тип 4), обумовлені дефектом ферменту, що бере участь у розщеплюванні дерматансульфату і гепаран(гепарин)сульфату (окремо або обох). При синдромі Моркіо порушується катаболізм кератансульфату.

Нерозщеплені ГАГ накопичуються в клітинах і міжклітинній речовині різних тканин та органів — печінці, селезінці, нирках, нейронах, хрящовій, кістковій тканинах, рогівці та ін. Різні фракції ГАГ виділяються з сечею.

Більшість типів мукополісахаридозу успадковуються як рецесивні ознаки, а синдром Хантера (тип 2) — як X-зчеплена рецесивна ознака.

Клініка. Оскільки ГАГ — найважливіший компонент міжклітинної речовини сполучної тканини, для МПС характерні ураження скелета. Відмічаються затримка росту (після нормального росту в грудному періоді), дуже коротка шия, макроцефалія, деформації груднини, ребер, хребта, укорочен-

ня кінцівок, їх деформації, тугорухливість великих і дрібних суглобів, камптодактилія (рис. 6.15). Кисті і стопи широкі й розпластані. Специфічне обличчя з грубими рисами: сидлоподібний ніс, гіпертелоризм, екзофтальм, товсті губи, макрогlossія, рідкі зуби, множинний карієс, гіпертрофія альвеолярних відростків і ясен, низько розташовані вушні раковини (рис. 6.16). Гіпертрихоз, волосся на голові густе і жорстке. Брови широкі, кущисті, синофрив.

Інші клінічні ознаки (залежно від типу мукополісахаридозу): пахові або пупкові грижі, гепато- і спленомегалія, ураження ЦНС (зниження інтелекту), очей (катаракта, глаукома), слуху (туговухість), серцево-судинної системи (кардіомегалія, ураження клапанів серця).

Біохімічні ознаки захворювання виявляються відразу після народження. Клінічні ознаки з'являються пізніше, в різному віці — залежно від типу хвороби (на другому році життя і до 4–5-річного віку). Захворювання неухильно прогресує. Хворі, як правило, гинуть від респіраторних розладів або наростаючої серцевої недостатності у віці до 10 років (синдром Гурлера) або на другому-третьому десятилітті життя. Відомі випадки, коли хворі жили до 60 років.

Діагностика ґрунтується на клінічних симптомах і біохімічних змінах — у сечі в 5–10 разів підвищується вміст дерматансульфату, гепарансульфату, кератансульфату та інших ГАГ, знижується вміст оксипроліну. Тип мукополісахаридозу можна встановити тільки після визначення активності різних ферментів у сироватці крові, фібробластах шкіри, лейкоцитах та інших клітинах (залежно від типу захворювання).

Лікування симптоматичне. При необхідності надається ортопедична і сурдологічна допомога.

Пренатальна діагностика можлива для деяких типів мукополісахаридозу (мукополісахаридоз I типу — синдром Гурлера і мукополісахаридоз IV типу — синдром Моркіо) за визначенням активності ферментів у культурі амніотичних клітин після амніоцентезу. Нині розробляються методи ДНК-діагностики.

Внутрішньоклітинні ліпідози пов'язані з накопиченням ліпідів усередині клітин. Прикладом є **сфінголіпідози** — захворювання, зумовлені порушенням обміну сфінголіпідів (похідні аміноспирту сфінгозину (C18), жирних кислот і вуглеводів), хвороби накопичення. До сфінголіпідів належать цереброзиди, сфінгомієліни, гангліозиди та ін. Вони є компонентом цитоплазматичної мембрани. Дуже велика кількість сфінголіпідів міститься в головному мозку (особливо в мієлінових оболонках). Розщеплювання сфінголіпідів відбувається за рахунок ферментів лізосом. Дефект того чи іншого ферменту призводить до накопичення всередині клітин відповідного ліпідів і розвитку захворювання. Описано більше 15 типів сфінголіпідозів.

Захворювання виявляється в перші місяці життя хворого відставанням у психомоторному розвитку, вісцеромегалією і, принаймні, одним із таких симптомів: вакуолізацією лімфоцитів, появою «піннистих» вакуолізованих клітин у червоному кістковому мозку (вакуолі — це лізосоми клітин, наповнені сфінголіпідами), симптомом «вишневої кісточки» на очному дні та уповільненням проведення нервового імпульсу. Найчастішими внутрішньоклітинними ліпідозами є хвороба Німанна — Піка, Гоше і Тея — Сакса (табл. 6.8).

Хвороба Тея — Сакса (GM2-гангліозидоз) розвивається внаслідок дефекту ферменту гексоамінідази А в лізосомах клітин. Захворювання називається також інфантильною сімейною амавротичною ідіотією. Спостерігаються дегенеративні процеси в сірій речовині головного мозку, що призводять до сліпоти, глухоти, спастичного тетрапарезу і децеребральної ригідності.

Клініка. Захворювання маніфестується у віці 5–6 міс. У раніше здорової дитини з'являється гіпотонія, потім гіпертонус, паралічі, судоми, втрата слуху і зору (рис. 6.17). Втрачаються набуті навички і розвивається тяжка розумова відсталість, аж до ідіотії. На очному дні, в ділянці центральної ямки, визначається вишнево-червона пляма, оточена білим віночком, — симптом «вишневої кісточки». Діти гинуть на другому році життя. Хвороба частіше зустрічається у євреїв-ашкеназі.

Частота захворювання у них становить 1:3600, носійства — 1:25. Висока частота гетерозигот пояснюється ізоляцією, дрейфом генів і селективною перевагою гетерозигот, які, ймовірно, рідше хворіють на туберкульоз.

Діагностика ґрунтується на визначенні активності ферменту (гексоамінідази А) в лейкоцитах і культурі фібробластів, сироватці крові (останнє може використовуватися і для визначення гетерозиготного носійства). Специфічна клінічна ознака — симптом «вишневої кісточки» на очному дні.

Пренатальна діагностика — визначення активності відповідного ферменту в клітинах ворсин хоріона й амніотичної рідини, а також методи ДНК-діагностики.

Пероксисомні хвороби

Пероксисоми — округлі або овальні клітинні органели, оточені однією мембраною, які містять близько 40 ферментів, що беруть участь у окислювальному метаболізмі клітин. Функції пероксисом — обертання клітини від утворених активних сполук кисню, розкладання перекису водню, окислення жирних кислот і синтез фосfolіпідів. Пероксисомні хвороби пов'язані з порушенням формування і функції пероксисом. Відкриті на початку 80-х рр., вони поповнили групу спадкових хвороб обміну клітинних органел, услід за лізосомними і мітохондріальними хворобами. Генералізовані пероксисомні хвороби пов'язані з повною відсутністю пероксисом.

До генералізованих пероксисомних хвороб відносять **синдром Цельвегера** (генетично гетерогенне захворювання). Хвороба характеризується черепно-лицьовими дизморфіями: високе чоло, плоска потилиця, гіпоплазія надбрівних дуг, широке перенісся, епікант, «готичне» піднебіння, мікрогнатія, деформація зовнішнього вуха. Аномалії очей включають плями Брушфільда, катаракту, глаукому, помутніння рогівки, пігментну ретинопатію. Виражена м'язова гіпотонія, гіпорексія, затримка психомоторного розвитку, епілептичні напади, гепатомегалія. Гіпотонія та

Таблиця 6.8. Характеристика внутрішньоклітинних ліпідозів

Хвороба	Дефектний фермент	Накопичувана сполука	Клінічні ознаки
Хвороба Німанна — Піка (257220)	Сфінгомієліназа	Сфінгомієлін	Збільшення печінки і селезінки, коричнева пігментація шкіри, розумова відсталість
Хвороба Тея — Сакса (GM2-гангліозидоз) (272800)	Гексоамінідаза А	GM2-гангліозид	Втрата набутих навичок, сліпота, судоми, м'язова ригідність
Хвороба Гоше (231000)	Глюкоцереброзидоза (β-глюкозидоза)	Глюкоцереброзид	Гепатоспленомегалія, остеопороз, часті переломи, гіпохромна анемія, тромбоцитопенія, кровотечі, розумова відсталість. При хронічній формі інтелект збережений. Розроблена замісна терапія ферментом цередазою

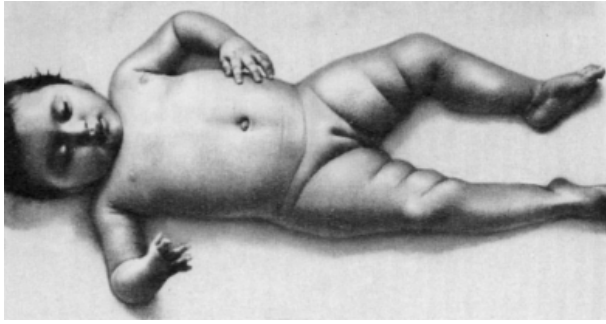


Рис. 6.17. Хвороба Тея — Сакса

«монголоїдне» обличчя часто дають підставу запідозрити синдром Дауна. Прогноз захворювання несприятливий, хвора дитина живе не більше кількох місяців. Схожа клінічна картина характерна і для інших пероксисомних хвороб.

Морфологічний маркер хвороби Цельвегера — відсутність пероксисом у біоптаті печінки та інших тканинах. Діагностика пероксисомних хвороб ґрунтується на поєднанні характерного фенотипу, ураження очей, неврологічної симптоматики, визначенні активності пероксисомних ферментів, вмісту жирних кислот й інших біохімічних показників.

Порушення синтезу гормонів

Вроджений гіпотиреоз

Частота в різних популяціях 1:3500–1:4200, частота вродженого гіпотиреозу в Україні 1:4200. Співвідношення статей М1:Ж1.

Етіологія. Причини вродженого гіпотиреозу різноманітні, це можуть бути:

1. Дисгенезія щитоподібної залози (аплазія, гіоплазія, ектопія). Зазвичай хвороба зустрічається спорадично, існують сімейні випадки з передбачуваним автосомно-рецесивним типом успадкування. В осіб жіночої статі захворювання зустрічається в 4 рази частіше. Дисгенезія є результатом ембріонального дефекту розвитку, іноді зумовлена автоімунним процесом. Дисгенезія щитоподібної залози є найчастішою причиною вродженого гіпотиреозу.

2. Автосомно-рецесивне порушення синтезу гормонів щитоподібної залози (10–15 % усіх випадків вродженого гіпотиреозу). Синтез тиреоїдних гормонів відбувається у кілька етапів, кожний з яких контролюється відповідним ферментом. Мутації генів цих ферментів призводять до недостатнього або аномального синтезу гормонів. Відмітною особливістю таких варіантів гіпотиреозу є збільшення щитоподібної залози як результат реакції-відповіді органа на гіперстимуляцію тиреотропіном.

3. Дефіцит тиреотропного гормону (ТТГ) або тиреотропін-релізінг гормону (ТРГ). Зустрічається рідко.

4. Нечутливість щитоподібної залози до ТТГ.

5. Периферична нечутливість до гормонів щитоподібної залози (симптоми гіпотиреозу розвиваються при підвищених рівнях T_4 і ТТГ).

6. Впливи препаратів під час вагітності (радіоактивний йод, йодиди, тіоурацил, метимазол та ін.).

7. Дефіцит йоду (ендемичний кретинізм).

8. Ідіопатичний вроджений гіпотиреоз.

Клініка. У тяжких випадках захворювання діагностується в період новонародженості. Характерні макросомія, тривала жовтяниця новонародженого (часто зі збільшенням рівня прямого білірубіну), збільшені тім'ячка. Шкіра бліда, холодна, суха. Слизистий набряк призводить до збільшення язика, звуження носових ходів, набряку гортані й голосових зв'язок, що спричинює формування специфічного фенотипу: грубі риси обличчя, набряк повік, макроглотія, через яку рот зазвичай відкритий (рис. 6.18). Дихання утруднене, голос хрипкий, низький. Виражена гіпорекфлексія, брадикардія, гіпотонія. При легких формах хвороба виявляється на 1–2-му місяці життя. Спостерігаються зниження апетиту, зригування, млявість, запори, порушення периферичної мікроциркуляції, зниження шкірної температури. Виражена м'язова гіпотонія, збільшення живота, пупкові грижі.

За відсутності адекватної терапії відмічається затримка осифікації, нерівномірний ріст кісток з укороченням кінцівок і шиї при великому черепі, сидлоподібний ніс, відставання в зрості та психічному розвитку, аж до ідіотії.

Діагностика. Діагноз визначається на підставі підвищення рівня тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) і зниження рівня тироксину (T_4) і трийодтироніну (T_3). Норма T_4 — 0,006 мг/дл і ТТГ — 20 МО/мл. Розроблено програми скринінгу гіпотиреозу у новонароджених.

Лікування. Замісна терапія L-тироксिनном дозою 0,01 мг/(кг·добу) одразу ж після встановлення діагнозу. Прогноз залежить від часу початку й адекватності замісної терапії. При початку терапії у віці до 6 тиж інтелект зберігається у 70 % хворих. У тяжких випадках, коли відбувається внутрішньоутробне ураження мозку, навіть своєчасно розпочата терапія може не дати бажаного ефекту.

Пренатальна діагностика інвазивна, з подальшим молекулярно-генетичним дослідженням.

Вроджена гіперплазія кори надниркових залоз (адреногенітальний синдром)

Це група синдромів, в основі яких лежить дисфункція кори надниркових залоз. Назва «адреногенітальний синдром» пов'язана з тим, що гіпофункція кори надниркових залоз супроводжується порушенням характеру і темпу статевого розвитку. Блок у метаболічному шляху стероїдогенезу може виникнути на будь-якому з 5 етапів перетворення холестеролу на кортизол, що визначає варіабельність клінічних проявів.

У 95 % випадків захворювання зумовлене дефіцитом ферменту 21-гідроксилази і подальшим зниженням продукції кортизолу або кортизолу та альдостерону, залежно від типу мутації гена. Ген стероїд-21-гідроксилази локалізований у короткому плечі 6-ї хромосоми (6p) і є частиною суперсімейства генів цитохромів P450.

Розвиток захворювання починається внутрішньоутробно. Зменшення вмісту кортизолу призводить до гіперпродукції АКТГ гіпофіза, що, в свою чергу, збільшує кількість синтезованих стероїдів до метаболічного блоку. Найбільше значення серед них мають статеві стероїди — андрогени. Вони



Рис. 6.18. Гіпотиреоз (набряк повік, сідлоподібний ніс, макрогліосія, пупкова грижа)

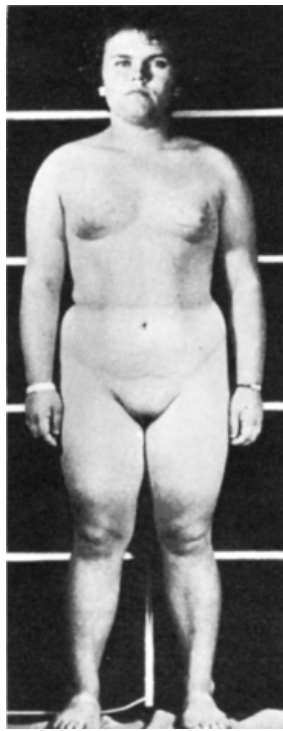


Рис. 6.19. Вірильна форма адреногенітального синдрому у дівчинки (збільшення клітора, зрощення губно-мошонкових складок, гіперпігментація генітальної ділянки)



викликають вірилізацію та гермафродитну будову геніталій у дівчаток, передчасне статеве і соматичне дозрівання у хлопчиків. Порушується синтез мінералокортикоїдів.

Клініка. Хвороба зустрічається в трьох основних формах: вірильній, сільвтрачаючій і змішаній. При вірильній формі порушена продукція глюкокортикоїдів при збереженому синтезі мінералокортикоїдів. У дівчаток при народженні спостерігається маскулізація зовнішніх статевих органів різного ступеня (рис. 6.19). При крайніх ступенях вірилізації новонароджені жіночої генетичної статі нерідко рееструються як хлопчики. Якщо патогенетичну терапію не розпочати, то статевий розвиток надалі відбуватиметься за чоловічим типом. У новонароджених хлопчиків нормальна будова статевих органів, але з 5–6-річного віку починається передчасне статеве дозрівання.

Сільвтрачаюча форма характеризується блокадою утворення як глюкокортикоїдів, так і мінералокортикоїдів. Дефіцит мінералокортикоїдів призводить до порушення водно-сольового обміну (гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія). Синдром втрати солі звичайно виявляється на другому тижні життя, але іноді спостерігається відразу після народження або пізніше, до кінця другого місяця життя. Основними ознаками цієї форми хвороби є анорексія, зригування, нудота, діарея, дегідратація і артеріальна гіпотонія. Тяжкі метаболічні порушення спричиняють затримку фізичного розвитку. Без лікування хвороба часто закінчується летально.

Змішана форма виявляється комбінованою симптоматикою.

Діагностика ґрунтується на визначенні підвищеної добової екскреції 17-кетостероїдів з сечею.

Додаткові лабораторні критерії — гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія. При сільвтрачаючій формі різко знижений рівень альдостерону. При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини може бути виявлена гіперплазія надниркових залоз. Розроблено методи скринінгу новонароджених.

Лікування — довічна замісна терапія кортикостероїдами, підтримувальна терапія гідрокортизоном (1 мг/(кг·добу) в три прийоми).

Пренатальна діагностика — інвазивна, з подальшим молекулярно-генетичним дослідженням.

6.7.3. ЗЧЕПЛЕНЕ ЗІ СТАТТЮ УСПАДКУВАННЯ

Якщо ген знаходиться в статевих хромосомах, то успадкування називається зчепленим зі статтю. Ознаки, що кодуються генами Х-хромосоми, називають Х-зчепленими, Y-хромосоми — Y-зчепленими, або голандричними.

Зчеплені з Х-хромосою захворювання можуть бути домінантними і рецесивними (табл. 6.9).

6.7.3.1. Рецесивні зчеплені з Х-хромосою захворювання

Рецесивні розташовані в Х-хромосомі гени позначають X^a . Захворювання, зумовлені цими генами, частіше зустрічаються у чоловіків (X^aY), оскільки чоловік має тільки одну Х-хромосому. Гени Х-хромосоми у чоловіків не мають пари і відразу виявляються фенотипічно. Народження хворого сина, як правило, пов'язане з гетерозиготним но-

Таблиця 6.9. Спадкові захворювання, зчеплені з X-хромосомою

Назва захворювання (№ OMIM)	Частота в популяції	Локалізація гена	Мінімальні діагностичні ознаки
X-зчеплені рецесивні			
Гемофілія А — порушення синтезу VIII фактора згортання крові (306700)	1:2500 хлопчиків	Xq28	Тривалі кровотечі при травмах, гемартрози (крововиливи у великі суглоби — колінний, ліктьовий, гомілковостопний), подовження часу згортання крові
Дальтонізм (303800)	В Західній Європі близько 8 % чоло- ків (OMIM)	Xq28	Нерозрізнення червоного і зеленого кольорів
М'язова дистрофія (псевдогіпертрофічна) Дюшенна — Беккера (Дюшенна — 310200, Беккера — 300376)	Дюшенна — 1:3500 хлопчиків, Беккера — 1:20 000 хлопчиків	Xp21.2	М'язова слабкість переважно в проксимальних групах м'язів, псевдогіпертрофія м'язів (литкових, сідничних, дельтоподібних і т. ін.), підвищення рівня креатинфосфокінази в сироватці крові
Синдром розумової відсталості з ламкою X-хромосомою (309550)	1:2000–1:2500, хлопчиків в 2–3 рази більше ніж дівчаток	Xq27.3	Подовжене обличчя, макротія, розумова відсталість, у підлітків з'являється макро- орхідизм
Синдром Кріста — Сімменса — Турена (ангідротична ектодермальна дисплазія) (305100)	—	Xq12-q13.1	Гіпогідроз (гіпоплазія потових залоз), порушення терморегуляції. Олігодонтія, шилоподібні зуби. Гіпотрихоз. Суха шкіра і слизові оболонки
Домінантні зчеплені з X-хромосомою			
Фосфат-діабет (вітамін-D-резистентний рахіт) — порушення реабсорбції фосфатів у канальцях нирок (307800)	—	Xp22.2 -22.1	Рахіт, що не піддається лікуванню вітаміном D. Симптоми рахіту з'являються наприкінці 1-го – на 2-му році життя. Характерна варусна деформація нижніх кінцівок. Гіпофосфатемія. Підвище- ний рівень лужної фосфатази в крові, рівень кальцію в нормі

сійством патологічного гена у матері. Характеристику родоводу подано в п. 4.2.3.

Жінки найчастіше є здоровими гетерозиготними носійками ($X^A X^a$). Клінічні прояви X-зчепленого захворювання у жінок можна пояснити кількома причинами:

1. Якщо батько хворий ($X^a Y$), а мати носій гена ($X^A X^a$), їхня дочка може бути хворою гомозиготою ($X^a X^a$). Така ситуація може зустрічатися при споріднених шлюбах.

2. Жінки можуть мати легку форму захворювання через випадкову переважну інактивацію X-хромосоми з нормальним домінантним геном (утворення тілець Барра). У цьому випадку в більшій частині клітин функціонує мутантний ген, що і пояснює клінічні прояви хвороби.

3. Наявність тільки однієї X-хромосоми, наприклад, при синдромі Шерешевського — Тернера ($45, X$) і синдромі тестикулярної фемінізації ($46, XY$). У цьому випадку розвиток хвороби, як і у чоловіків, пов'язаний з наявністю тільки одного алеля патологічного гена.

М'язова дистрофія Дюшенна — Беккера

М'язова дистрофія Дюшенна — Беккера (МДБ)

спричинена мутацією гена, відповідального за синтез білка дистрофіну (Xp21.2). Цей білок локалізується на цитоплазматичній поверхні сарколеми клітин скелетної мускулатури і забезпечує зв'язок між актиновими волокнами і сарколемою. Структурні зміни в клітинній мембрані призводять до порушення обміну речовин і загибелі м'язових клітин. Відбувається заміщення скелетної мускулатури сполучною і жировою тканинами.

Ген м'язової дистрофії рецесивний і локалізований у короткому плечі X-хромосоми. Це найдовший ген з усіх вивчених. У ньому більше 2×10^6 пар нуклеотидів, а іРНК має довжину 16 000 нуклеотидів. Значна довжина гена зумовлює високу частоту мутацій. Частка «свіжих» мутацій становить 30 %. Розрізняють більш зловідому форму — м'язову дистрофію Дюшенна — МД і доброякісну м'язову дистрофію Беккера — МБ. М'язова дистрофія Дюшенна пояснюється повним припиненням синтезу білка, а форма Беккера — синтезом аномальної форми або зменшеної кількості білка.

М'язова дистрофія Дюшенна (OMIM 310200)

Популяційна частота 1:3500 у новонароджених хлопчиків.

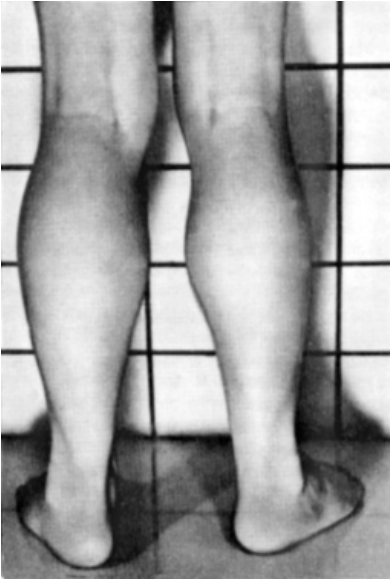


Рис. 6.20. М'язова дистрофія Дюшенна (псевдогіпертрофія литкових м'язів)



Рис. 6.21. М'язова дистрофія Дюшенна (труднощі при розпрямленні після нахилу)



Рис. 6.22. М'язова дистрофія Беккера (псевдогіпертрофія литкових м'язів)

Клініка. Захворювання починається у віці 2–5 років з невпевненої ходи. У багатьох випадках діти починають пізно ходити. Швидко настає стомлюваність при фізичному навантаженні. Іноді до 3–7 років хода не змінена. Пізніше з'являється качина хода, з широко розставленими стопами, розведеними носками, відведеними назад плечима і піднятим підборіддям. Характерний симптом — псевдогіпертрофія литкових та інших м'язів (рис. 6.20), яка розвивається рано і має тенденцію до зменшення у міру прогресування міодистрофії. Процес атрофії м'язів набуває такого напрямку:

м'язи стегна → тазовий пояс →
→ плечовий пояс → руки

Розвивається слабкість м'язів плечового пояса. Утруднене підняття руки до горизонтального рівня. Підйом зі стільця або після нахилу викликає значні утруднення (рис. 6.21). У багатьох випадках розвивається згинальна м'язова контрактура стегнових, колінних суглобів і суглобів верхніх кінцівок унаслідок атрофії м'язів. Рано знижуються глибокі сухожильні рефлекси. Деформації скелета пов'язані з м'язовою атрофією і включають викривлення довгих трубчастих кісток, остеопороз, тяжке викривлення хребта. Найважна тенденція до деякого зниження розумових здібностей, хоча у багатьох дітей інтелект нормальний або навіть вище середнього. Захворювання неухильно прогресує, діти прикуті до ліжка з 10–11 років, тривалість життя хворих у середньому 20 років. Смерть зазвичай настає від легеневої інфекції або серцевої недостатності, оскільки на останній стадії атрофія захоплює м'язи обличчя, глотку, дихальну мускулатуру, серцевий м'яз.

Діагностика ґрунтується на характерній неврологічній симптоматиці. При лабораторному дослідженні визначається збільшення концентрації креатинфосфокінази в 10–100 разів, на електроміограмі (ЕМГ) спостерігаються ознаки міопатії, на ЕКГ — зміни міокарда і порушення провідності. Можлива молекулярно-генетична діагностика.

У 70 % гетерозиготних жінок збільшені литкові м'язи, швидка стомлюваність при фізичному навантаженні, зміни на електроміограмі, високий рівень м'язового ферменту креатинфосфокінази в крові.

Лікування поки що неефективне. Розробляються методи генотерапії та лікування за допомогою трансплантації м'язових клітин.

Пренатальна діагностика інвазивна, з молекулярно-генетичним дослідженням.



а



б



в

Рис. 6.23. Ангідротична ектодермальна дисплазія:
а — шилоподібні зуби, гіпотрихоз, періорбітальна пігментація; б, в — виступаючі лобові бугри, сідлоподібний ніс, повні вивернуті губи

М'язова дистрофія Беккера (ОМІМ 300376)

Хвороба (рис. 6.22) більш доброякісна. Частота у хлопчиків 1:20 000. Захворювання починається пізно (у 12–15 років), до 20–30 років хворі зберігають працездатність, можуть мати дітей. Активність креатинфосфокинази підвищена, але менше.

Синдром ангідротичної ектодермальної дисплазії (синдром Кріста — Сімменса — Турена) (ОМІМ 305100)

Популяційна частота невідома. Характерна гіпоплазія шкірних залоз, у першу чергу потових. У результаті порушення потовиділення у хворих розвивається гіпертермія, що може бути причиною судом, розумової відсталості і навіть призвести до летального кінця. Сальні й апокринові залози уражені менше. Слізні, бронхіальні залози, а також залози шлунково-кишкового тракту і носової порожнини атрофічні, гіпоплазія молочних залоз і сосків.

Клініка. Обличчя хворого характерне (*facies anhydroticus*): велике чоло з виступаючими надбрівними дугами і лобовими буграми, запале перенісся, маленький сідлоподібний ніс із гіпоплазією крил, повні вивернуті губи, запалі щоки, великі деформовані вуха (рис. 6.23). Характерні олігодонтія, адонтія, аномальна (шилоподібна) форма зубів. Волосся тонке, сухе, світле, рідке, іноді спостерігається алопеція. Шкіра стоншена і суха. Відмічаються періорбітальна пігментація, тонкі зморшкуваті повіки, папульозні зміни на обличчі, екзема, гіперкератоз долонь. У деяких хворих спостерігаються кон'юнктивіти, кератити, риніти, отити і легеневі інфекції. У гетерозиготних жінок окремі ділянки шкіри можуть бути сухими, без потових залоз (через випадкову інактивізацію Х-хромосоми з нормальним геном у клітинах цих ділянок).

Діагностика ґрунтується на характерних фенотипічних ознаках.

Лікування симптоматичне.

Синдром розумової відсталості з ламкою Х-хромосомою (синдром Мартіна — Белла, синдром фрагільної Х-хромосоми) (ОМІМ 309500)

Це одна з форм розумової відсталості, що є другою за частотою після хвороби Дауна. Популяційна частота 1:2000–1:2500 новонароджених. Хворих хлопчиків у 2–3 рази більше, ніж дівчаток, і хворіють вони тяжче.

Захворювання зумовлене мутацією гена FMR-1 (*fragile mental retardation*), який локалізується в довгому плечі Х-хромосоми (Xq27.3). Патологічний ген має велику кількість тринуклеотидних повторів (ЦГГ) у нетрансльованій ділянці гена (норма 6–42 повтори, 50–200 повторів вважається премутацією). Тяжкість захворювання залежить від кількості повторів. Кількість повторів збільшується при проходженні через овогенез, що пояснює феномен антиципації (наростання тяжкості захворювання в поколіннях).

Клініка. Зовнішність хворих не завжди специфічна. Характерне подовжене обличчя (рис. 6.24), високе виступаюче чоло, макро- і доліхоцефалія, гіпоплазія середньої частини обличчя. Губи товсті, нижня губа часто вивернута. Характерна макроотія, великі кисті і стопи. Типовий симптом — макроорхідизм — з'являється у підлітків (рис. 6.25). Яєчка збільшені за рахунок розвитку сполучної тканини. Статева активність мінімальна. Спостерігаються симптоми вродженої дисплазії сполучної тканини — слабкість зв'язок суглобів, плоскостопість, іноді деформація хребта та ін.

Розумова відсталість частіше помірна, рідко глибока (10–15 %). Більшість хворих соціально адаптована, можуть виконувати нескладну фізичну роботу. У жінок-носієнок гена IQ понижений. Якщо жінка успадкувала велику кількість повторів, то вона теж хворітиме, але це зустрічається рідко.

Діагностика. Основний метод діагностики — каріотипування. Лімфоцити хворого культивують



Рис. 6.24. Синдром фрагільної Х-хромосоми (подовжене обличчя, макротія). На фото два пацієнти в різному віці



Рис. 6.25. Макроорхідизм у хворого з синдромом фрагільної Х-хромосоми



a



б

Рис. 6.26. Фрагільна ділянка в довгому плечі Х-хромосоми:

a — гетерозиготна жінка; *б* — хворий чоловік

у середовищі без фолієвої кислоти. У довгому плечі Х-хромосоми знаходять «ламку» («фрагільну») ділянку, що ззовні нагадує вторинну перетяжку, і супутник (рис. 6.26). Хромосома ушкоджується в ділянці великої кількості тринуклеотидних повторів. Можлива молекулярно-генетична діагностика, розроблено методи пренатальної діагностики.

6.7.3.2. Домінантні зчеплені з X-хромосою захворювання

Домінантні зчеплені з X-хромосою ознаки зустрічаються у чоловіків і жінок. Від хворої матері-гетерозиготи захворювання успадковують і сини, і дочки з вірогідністю 50 %. Від хворого батька ознаку успадковують 100 % дочок і ніколи — сини. Характеристику родоводів наведено у п. 4.2.3.

При багатьох доміантних X-зчеплених захворюваннях патологічний ген дає летальний ефект у ембріонів чоловічої статі. Наприклад, загибель плодів чоловічої статі з доміантним геном хвороби спостерігається при синдромі нетримання шкірного пігменту (синдром Блоха — Сульцбергера).

Гіпофосфатемія (фосфат-діабет, або вітамін-D-резистентний рахіт) (ОМІМ 307800)

Тип успадкування X-зчеплений доміантний (Хр22.2-р22.1). Захворювання зумовлене зниженням реабсорбції фосфатів у канальцях нирок.

Клініка. Гіпофосфатемію можна виявити відразу після народження, а ознаки рахіту з'являються в кінці першого — на початку другого року життя, коли діти починають ходити. Більше виражені зміни нижніх кінцівок: варусне викривлення довгих трубчастих кісток. Характерні ознаки: низь-

кий зріст, обмеження рухливості у великих суглобах (тазостегнових, колінних, ліктьових), доліхоцефалія, дисплазія нігтів (рис. 6.27). На відміну від вітамін-D-дефіцитного рахіту, загальний стан не порушений. У жінок скелетні порушення менш виражені.

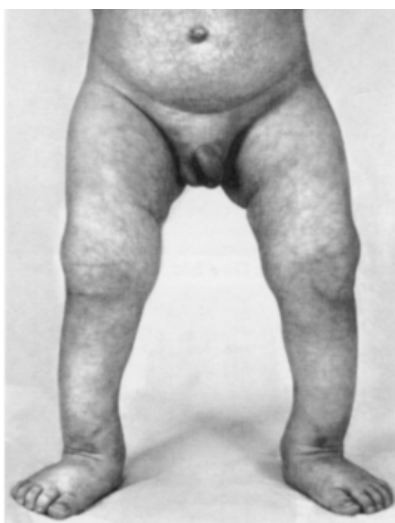
Діагностика. Рентгенологічно виявляються типові для рахіту зміни — грубоволокниста структура губчастої речовини кісток. У крові підвищений рівень лужної фосфатази і знижений рівень фосфору, рівень кальцію в нормі.

6.7.3.3. Успадкування, зчеплене з Y-хромосою

Y-хромосома є найменшою за розміром із хромосом людини і містить близько 2–3 % ДНК гаплоїдного геному людини. На кінці короткого і довгого плечей хромосоми розташовані псевдоавтосомні ділянки. У них в процесі мейозу може відбуватися обмін генетичним матеріалом із X-хромосою. Відповідно, гени цих ділянок успадковуються як автосомні (часткове зчеплення зі статтю). Це явище пояснює деякі спадкові захворювання, для яких описано в одних сім'ях зчеплення з X-хромосою, в інших — зчеплення з Y-хромосою («змішаний тип успадкування»). До частково зчеплених зі статтю захворювань належать повна ко-



а



б



в

Рис. 6.27. Гіпофосфатемія: а — варусна деформація нижніх кінцівок; б — мармуровість шкіри, плосковальгусна деформація стоп; в — дисплазія нігтів



Рис. 6.28. Гіпертрихоз вухних раковин

лірна сліпота (повна нездатність розрізняти кольори — чорно-білий зір) і деякі генодерматози. У родовах буває складно відрізнити часткове зчеплення зі статтю від автосомного успадкування.

Більша частина Y-хромосоми не бере участі в рекомбінації і є гаплоїдною частиною геному людини. Вона включає велику гетерохроматинову ділянку, що варіює за довжиною у різних чоловіків, і еухроматиновий район. Основними генами цього району є гени, які визначають стать (SRY), зріст (GCY), контролюють гаметогенез (AZF).

На Y-хромосомі картовано більше 40 генів, із них тільки 7 викликають спадкові хвороби, зокрема, пігментний ретиніт, порушення диференціювання статі, азооспермію, дисхондростеоз, гонадобластому. Раніше припускали, що Y-зчеплено можуть успадковуватися одна з форм іхтіозу (шкіра дикобраза), гіпертрихоз вусних раковин і синдактилія пальців на нозі. Подальші дослідження підтвердили голандричне успадкування тільки гіпертрихозу вусних раковин (рис. 6.28).

Зчеплені з Y-хромосомою ознаки зустрічаються тільки у чоловіків, успадковуються від батька всіма синами і ніколи — дочками. Характеристику родоходу наведено у п. 4.2.3. Мутації ділянки Y-хромосоми, відповідальної за сперматогенез, не успадковуються, оскільки хворі безплідні. Сучасні методи екстракорпорального запліднення дозволяють таким чоловікам мати нащадків, але всі їх сини матимуть таку саму мутацію.

6.7.4. МІТОХОНДРІАЛЬНІ ХВОРОБИ

Це хвороби, що зумовлені генетичними й структурно-біохімічними дефектами мітохондрій і супроводжуються порушенням тканинного ди-

хання. Мітохондріальні хвороби можуть бути пов'язані з мутаціями як ядерного, так і мітохондріального геному (див. рис. 1.8).

Головна функція мітохондрій — кисневий етап енергетичного обміну і синтез АТФ. Більшість білків мітохондрій закодована в ядерному геномі, проте мітохондрії тваринних і рослинних клітин мають свою власну кільцеву ДНК. У людини мітохондріальна ДНК містить 16 569 п. н. Кількість молекул мтДНК у клітині може досягати десятків тисяч, і кожна мітохондрія містить від 2 до 10 копій мітохондріальної ДНК. Відсутність зв'язку з білками-гістонами, недосконалий механізм репарації та високий рівень вільних радикалів, що утворюються при аеробному окисненні в мітохондріях, призводить до відносно високої частоти мутацій мітохондріальної ДНК. Виникнення мутантної мітохондріальної ДНК є причиною гетероплазмії — стану, коли в клітині існує дві популяції мтДНК. Оскільки реплікація мтДНК відбувається автономно і розподіл мітохондрій за дочірніми клітинами має випадковий характер, рівень гетероплазмії може бути різним в одній і тій же тканині в різні періоди життя.

Клінічна картина мітохондріальних хвороб залежить від енергетичних потреб тканин. У першу чергу вражаються максимально енергозалежні органи: ЦНС, скелетна мускулатура, серцевий м'яз, очі, ендокринні залози, нирки. Крім того, існує залежність від процентного вмісту мутантної ДНК. Так, у клітинах ЦНС пороговим значенням буде рівень вмісту мутантної ДНК більше 60 %.

Для мітохондріальних хвороб характерне поєднання різноманітних мультисистемних і мультиорганичних проявів: м'язова слабкість, невропатії, атаксія, деменція, ураження серцевого м'яза, діабет й ін. Множинність ураження пояснюється

Таблиця 6.10. Приклади мітохондріальних захворювань, пов'язаних з мутацією мтДНК

Назва захворювання (№ ОМІМ)	Вид мутації	Мінімальні діагностичні ознаки
Підгостра некротизуюча енцефаломієлопатія Лея (256000)	Ген АТФ-ази 6 мтДНК, рівень мутантної ДНК більше 90 %	Дихальні порушення, атаксія, відставання психомоторного розвитку, атрофія зорових нервів. Тривалість життя до 5 років
Атрофія зорових нервів Лебера (535000)	Гени комплексів I, III, IV дихального ланцюга мтДНК	Гостра втрата зору на другому-третьому десятилітті життя
Синдром MERRF (Myoclonus Epilepsy with Ragged-Red Fibers) — міоклонус-епілепсія з рваними червоними волокнами (545000)	Ген лізинової тРНК мтДНК	Міоклонус-епілепсія з мозочковою атаксією, деменцією, міопатією, нейросенсорною туговухістю, затримкою фізичного розвитку. У м'язових біоптатах — феномен «рваних червоних волокон» (міофібрили зі зміненими краями)
Синдром Кернса — Сейра (530000)	Делеція мтДНК у ділянці гена АТФази 8 від 2 до 10,4 т. п. н. з рівнем мутантної ДНК в клітинах м'язів більше 80 %	Офтальмоплегія, пігментна дегенерація сітківки, атаксія, атріовентрикулярний серцевий блок, ендокринні розлади
Синдром Пірсона (557000)	Та ж делеція з високим вмістом мутантної ДНК в кровотворних клітинах	Панцитопенія

близьким порогом чутливості до енергетичного дефіциту в органах-мішенях. Класичними проявами мітохондріальних хвороб вважають міопатії та енцефалопатії.

Тяжкість мітохондріальних хвороб неухильно зростає, що у дитинстві пов'язане зі зростанням енергопотреб тканин, а в зрілому віці пояснюється зниженням активності процесів окислювального фосфорилування і накопиченням мутацій мтДНК.

Мітохондріальні хвороби можуть успадковуватися за різними типами, що залежить від характеру генетичного дефекту при конкретному захворюванні. Якщо мутація відбувається в ядерному гені, що кодує мітохондріальний білок, захворювання успадковується автосомно-домінантно або автосомно-рецесивно. Мутації мітохондріальної ДНК характеризуються цитоплазматичним типом успадкування. Мітохондрії передаються в зиготу тільки з цитоплазмою ооцитів. Отже, всі мітохондрії в усіх клітинах індивіда мають материнське походження і успадковуються від матері всіма дітьми. Характеристику родоходу наведено у п. 4.2.4.

У людини прикладом мітохондріальних захворювань є енцефаломієлопатія Лея, атрофія зорових нервів Лебера, міо- і кардіоміопатії (табл. 6.10).

Пряма біохімічна діагностика цієї групи захворювань утруднена. Практично ці захворювання діагностуються за допомогою біопсії і детального вивчення гістологічних препаратів, молекулярно-генетичних і цитохімічних методів.

6.8. ДІАГНОСТИКА МОНОГЕННИХ ХВОРОБ

У діагностиці моногенних хвороб використовують такі методи:

1. Синдромологічний аналіз — для діагностики моногенних синдромів, що виявляються вадами розвитку.

2. Біохімічні методи — для діагностики спадкових порушень обміну речовин. Біохімічна діагностика спадкових порушень двоетапна, складається з первинного селективного скринінгу та уточнюючої діагностики. Основні принципи біохімічної діагностики розглянуто у п. 10.6. Для деяких захворювань створено програми масового скринінгу (фенілкетонурія, гіпотиреоз, адреногенітальний синдром, муковісцидоз, галактоземія й ін.). Це масове обстеження всіх новонароджених з метою раннього виявлення захворювання на доклінічній стадії. Ранній початок лікування запобігає розвитку клінічних ознак хвороби.

3. Молекулярно-генетичні методи (ДНК-діагностика) — група методів, направлених на виявлення первинного генетичного дефекту. ДНК-діагностика можлива для захворювань, гени яких вивчені, та розроблені методи їх виявлення. Молекулярно-генетичні методи застосовують для діагностики моногенних хвороб, виявлення гетерозиготних носіїв і пренатальної діагностики (табл. 6.11). Перелік захворювань постійно розширюється.

Таблиця 6.11. Приклади моногенних захворювань, що діагностуються молекулярно-генетичними методами (у дужках наведено локалізацію генів) (Ю. И. Барашнев, В. А. Бахарев, П. В. Новиков, 2004)

Хвороби з автосомним типом успадкування	Хвороби, зчеплені з X- та Y-хромосомами
Адреногенітальний синдром (недостатність 21-гідроксилази) (6p21.3)	Агамаглобулінемія (Xq21.3–q22)
Атаксія—телеангіектазія (11q23.1)	Гемофілія А (Xq28)
Атаксія Фрідрейха (9q13–q 21.1)	Гемофілія В (Xp27.1–27.2)
β-таласемія (11p15.5)	Міодистрофія Дюшенна — Беккера (Xp21.2)
Гепатолентикулярна дегенерація (хвороба Вільсона — Коновалова) (13q14.3–q21.1)	Синдром ламкої X-хромосоми (Xq27.3)
Дефіцит α-1-антитрипсину	Спінально-бульбарна аміотрофія (Xq11–q12)
Міотонічна дистрофія (19q13.2–q13.3)	Хвороба Леша — Ніхана (Xq26–q27.2)
Муковісцидоз (7q31.2)	Хвороба Хантера (Xq28)
Недостатність ацил-коензим-А-гідроксилази (1p 31)	X-зчеплена невральна аміотрофія (Xq13.1)
Сімейна гіперхолестеринемія (19 p13.2–p13.1)	Чиста дисгенезія гонад, XX-чоловіки та деякі інші порушення статевого розвитку (Yp)
Фенілкетонурія (12q22–24)	
Хвороба Вердніга — Гофмана (5q 13)	
Хвороба Віллебранда (12 pter–p12)	
Хорея Гентінгтона (4pter–p16.3)	

ся. У перспективі діагностика може стати реальною для всіх моногенних хвороб.

4. Цитогенетичний метод використовується для діагностики синдрому фрагільної Х-хромосоми. Заснований на виявленні ламкого сайту на довгому плечі Х-хромосоми при культивуванні без фолієвої кислоти.

6.9. ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА МОНОГЕННИХ ХВОРОБ

Для пренатальної діагностики використовують такі методи.

1. Неінвазивний метод — ультразвукова діагностика для виявлення вад розвитку.

2. Інвазивні методи (хоріоцентез, плацентоцентез, амніоцентез, кордоцентез) використовуються для діагностики моногенних захворювань, які не виявляються фенотипічно в період вагітності (ферментопатії, нервово-м'язові захворювання).

Показанням до інвазивної пренатальної діагностики моногенних хвороб є високий ризик народження хворої дитини у таких випадках:

1) домінантно успадковане захворювання в одного з батьків. Цей метод застосовується, якщо захворювання неможливо діагностувати за допомогою ультразвукової діагностики (міотонічна дистрофія, хорея Гентінгтона та ін.);

2) обидва батьки — гетерозиготні носії одного і того ж рецесивного патологічного гена;

3) мати — носій Х-зчепленого рецесивного гена.

Доказом носійства рецесивного автосомного або Х-зчепленого гена може бути народження хворої дитини або результати лабораторного обстеження батьків.

Одержаний при інвазивних методиках матеріал може досліджуватися таким чином:

— молекулярно-генетичними методами (приклади захворювань, які можна діагностувати пренатально молекулярно-генетичними методами, наведено в табл. 6.11);

— біохімічними методами (визначення активності лізосомних ферментів для діагностики мукополісахаридозів, сфінголіпідозів та ін.). Активність ферментів може вивчатись в амніотичній рідині або у культурі клітин.

Інвазивна пренатальна діагностика доцільна у разі тяжких моногенних захворювань, які призводять до інвалідизації та ранньої смерті. Оптимальним для пренатальної діагностики є I триместр вагітності, оскільки при несприятливому результаті дослідження вагітність може бути перервана звичайним медичним абортom.

6.10. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНЕ КОНСУЛЬТУВАННЯ

При визначенні вірогідності народження хворої дитини враховують такі фактори:

- тип успадкування хвороби;
- генотип батьків;
- пенетрантність гена (для домінантно-успадкованих хвороб);
- частоту захворювання в популяції (для рецесивних захворювань).

Якщо генотип батьків відомий, для розрахунку ризику використовують закони Менделя (табл. 6.12).

В інших випадках розрахунок складніший, ґрунтується на законах ймовірності і враховує поширеність хвороби в популяції. Наприклад, муковісцидоз успадковується як автосомно-рецесивне захворювання. Вірогідність народження хворої дитини з муковісцидозом у гетерозиготних батьків становить 1/4, або 25 % ($Aa \times Aa$). Для будь-якої здорової пари вірогідність народження дитини з муковісцидозом визначатиметься частотою гетерозиготного носійства гена в популяції (1/20). Вірогідність того, що обидва батьки будуть гетерозиготними, дорівнює $1/20 \times 1/20 = 1/400$; вірогідність народження хворої дитини в цьому випадку становитиме 1/4. Сумарна вірогідність для подружжя, що не має в сімейному анамнезі муковісцидозу, становитиме $1/20 \times 1/20 \times 1/4 = 1/1600$ (загальнопопуляційний ризик).

Таблиця 6.12. Вірогідність народження хворої дитини залежно від типу успадкування і генотипу батьків

Тип успадкування	Генотип батьків	Ризик народження хворої дитини
Автосомно-домінантний <i>A</i> — хвороба <i>a</i> — норма	<i>AA</i> x <i>AA</i>	100 %
	<i>AA</i> x <i>Aa</i>	100 %
	<i>Aa</i> x <i>Aa</i>	75 %
	<i>Aa</i> x <i>aa</i>	50 %
	<i>aa</i> x <i>aa</i>	0 %
Автосомно-рецесивний <i>A</i> — норма <i>a</i> — хвороба	<i>AA</i> x <i>AA</i>	0 %
	<i>AA</i> x <i>Aa</i>	0 %
	<i>Aa</i> x <i>Aa</i>	25 %
	<i>Aa</i> x <i>aa</i>	50 %
	<i>aa</i> x <i>aa</i>	100 %
Х-зчеплений домінантний <i>X^A</i> — хвороба <i>X^a</i> — норма	<i>X^AX^A</i> x <i>X^AY</i>	100 %
	<i>X^AX^A</i> x <i>X^aY</i>	100 %
	<i>X^AX^a</i> x <i>X^AY</i>	100 % дочок, 50 % синів
	<i>X^AX^a</i> x <i>X^aY</i>	50 % дочок, 50 % синів
	<i>X^aX^a</i> x <i>X^AY</i>	100 % дочок, 0 % синів
Х-зчеплений рецесивний <i>X^A</i> — норма <i>X^a</i> — хвороба	<i>X^AX^A</i> x <i>X^AY</i>	0 %
	<i>X^AX^A</i> x <i>X^aY</i>	0 %
	<i>X^AX^a</i> x <i>X^AY</i>	50 % синів
	<i>X^AX^a</i> x <i>X^aY</i>	50 % дочок, 50 % синів
	<i>X^aX^a</i> x <i>X^AY</i>	100 % синів, 0 % дочок
	<i>X^aX^a</i> x <i>X^aY</i>	100 %

Таблиця 6.13. Методи діагностики гетерозиготного носійства окремих захворювань

Захворювання	Тип успадкування	Методи діагностики носійства
Міопатія Дюшенна	ХР	Швидка стомлюваність, підвищений рівень креатинфосфокінази, зміни на електроміограмі, ДНК-діагностика
Гемофілія А і В	ХР	Рівень антигемофільного глобуліну і тромбопластину плазми знижений, ДНК-діагностика
Синдром Леша — Ніхана	ХР	Активність гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансфери у фібробластах шкіри знижена, ДНК-діагностика
Серпоподібно-клітинна анемія	АР	Електрофорез гемоглобіну, ДНК-діагностика
Бета-таласемія	АР	Аномалії еритроцитів, кількість гемоглобіну А ₂ , ДНК-діагностика
Хвороба Тея — Сакса	АР	Активність гексозамінідази А знижена, ДНК-діагностика
Фенілкетонурія	АР	Навантажувальні проби з L-фенілаланіном, ДНК-діагностика

Виявлення гетерозигот при медико-генетичному консультуванні. Щодо деяких захворювань гетерозиготних носіїв можна виявити з високим ступенем вірогідності. Слід пам'ятати, що кожна людина є гетерозиготним носієм не менше 10 рецесивних патологічних генів, у тому числі 4–5 летальних. Виявлення гетерозигот доцільно проводити при високому ризику гетерозиготного носійства:

1) у сестер хлопчиків із рецесивним, зчепленим з Х-хромосою, захворюванням (м'язова дистрофія Дюшенна, гемофілія, синдром Леша — Ніхана);

2) у здорових сибсів у сім'ях, де є хворі з автосомно-рецесивним захворюванням;

3) серед груп населення з відносно високою частотою у популяції рецесивного патологічного гена (у євреїв-ашкеназі — хвороби Тея — Сакса, в деяких регіонах Африки — серпоподібно-клітинної анемії, у населення Середземноморського басейну — бета-таласемії).

Існує кілька способів виявлення гетерозиготного носійства:

1. За клінічною симптоматикою у гетерозигот. Іноді носії певних патологічних генів мають мінімальні клінічні прояви хвороби, які виявляються тільки при детальному обстеженні. Це спостерігається при деяких Х-зчеплених захворюваннях у гетерозиготних жінок за рахунок випадкової інактивації Х-хромосоми з нормальним геном. Так, у носійок гена фрагільної Х-хромосоми часто дещо знижений інтелект, при носійстві ангідротичної ектодермальної дисплазії визначаються ділянки шкіри без потових залоз. У гетерозиготних носійок гемофілії часто утворюються гематоми, але це ж саме може спостерігатися і у нормальних жінок.

2. Біохімічна діагностика. При деяких захворюваннях біохімічні зміни є результатом прямої дії генів. Активність ферментів у носіїв займає проміжне положення порівняно зі здоровими і хвори-

ми (знижена приблизно вдвічі порівняно з нормою).

3. Молекулярно-генетичні методи є найточнішими.

Методи діагностики гетерозиготного носійства окремих захворювань наведено в табл. 6.13.

6.11. ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ МОНОГЕННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Нині завдяки успіхам всіх розділів генетики і прогресу теоретичної й клінічної медицини можна впевнено стверджувати, що багато моногенних захворювань уже успішно лікуються.

При спадкових захворюваннях застосовують етіологічне, патогенетичне та симптоматичне лікування.

Етіологічне лікування ґрунтується на корекції первинного генетичного дефекту шляхом зміни генотипу (генна терапія). По суті, генна терапія — це виправлення специфічного спадкового захворювання шляхом введення в клітину-мішень функціонуючої генетичної конструкції. Позитивна генотерапія направлена на введення нормального гена для заміщення неактивного мутантного гена. Негативна генотерапія направлена на пригнічення функції гіперекспресованого гена. Генотерапія може проводитися *ex vivo* і *in vivo*.

Генотерапія *ex vivo* — виправлення генетичного дефекту в ізольованих з органа соматичних клітинах. Вона складається з таких етапів: 1) отримання клітин від хворого; 2) виправлення генетичного дефекту за допомогою перенесення потрібного гена. Для введення гена запропоновано ретровірусні й аденовірусні вектори, ліпосоми, фізичні методи (електропорація, ультразвук, лазерні мікроін'єкції, генні пістолети — мікрочастинки золота, вкриті ДНК, вистрілюються в тка-

нини); 3) відбір і збільшення кількості генетично виправлених клітин; 4) введення цих клітин пацієнту.

Перша успішна спроба генотерапії *ex vivo* була проведена в США 14 вересня 1990 р. у двох дівчаток з рідкісною спадковою хворобою — тяжким комбінованим первинним імунodefіцитом, обумовленим мутацією в гені аденозиндезамінази А (АДА). Цей день вважають датою народження генної терапії. У хворих було виділено Т-лімфоцити, в які *in vitro* за допомогою ретровірусного вектора ввели ген АДА. Модифіковані таким чином лімфоцити культивували і протягом двох років із певною періодичністю вводили хворим. У обох пацієнток спостерігалася експресія гена АДА і клінічне поліпшення. Лікування виявилось ефективним, пацієнтки живі й досі, але введення лімфоцитів необхідно повторювати кожні 3–6 міс. Сьогодні при спадковому комбінованому імунodefіциті успішно проводиться модифікація кровотворних стовбурових клітин навіть пренатально (у плода).

Довгострокова генотерапія була вперше успішно проведена при спадковій сімейній гіперхолестеринемії у жінки 29 років. Хворій була зроблена часткова (близько 15 %) гепатоектомія. За допомогою ретровірусного вектора в отриману культуру клітин печінки був введений ген рецептора ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ). Трансгенні гепатоцити були повернені пацієнтці через катетер у ворітну вену і досягли печінки. В результаті вміст ЛПНГ у крові хворої зменшився на 15–30 %, що значно поліпшило її стан.

На жаль, не у кожному випадку можливе виділення клітин у пацієнта для генетичної модифікації з подальшим поверненням їх в організм.

Генотерапія *in vivo* — генетична модифікація клітин безпосередньо в організмі хворого. Основна проблема генотерапії *in vivo* — доставка гена в необхідну тканину і забезпечення його експресії. Так, генотерапія муковісцидозу можлива тільки *in vivo*. Проте більше 20 клінічних спроб генотерапії муковісцидозу закінчилися невдачею через погане включення гена в клітини, що не діляться, і короткочасну експресію введеного гена. Крім того, можливий розвиток імунної відповіді на вірусний вектор, провокація пухлини і непередбачуваний вплив на геном клітини при вбудовуванні вектора в невідповідну ділянку ДНК.

У зв'язку з недостатньо вивченими наслідками втручання в геном людини генотерапія статевих клітин у більшості країн заборонена.

Водночас, генотерапія соматичних клітин — один із найбільш передових напрямів лікування спадкових і неспадкових хвороб. Її розвиток тісно пов'язаний із розшифровкою будови генів, здійсненням програми «Геном людини». На 2003 р. було запропоновано більше 600 протоколів генної терапії різних захворювань, із них на моногенні хвороби припадає тільки 12 % (табл. 6.14). Більша частина досліджень стосується генотерапії онкологічних, терапевтичних, інфекційних захворювань та генних вакцин.

Патогенетичне лікування базується на корекції окремих ланок патогенезу і використовується при

Таблиця 6.14. Моногенні захворювання, при яких проводяться клінічні випробування та експериментальні розробки генотерапії

Моногенні хвороби	Клітини-мішені
Дефіцит аденозиндезамінази А (вроджений тяжкий комбінований імунodefіцит)	Лімфоцити, клітини червоного кісткового мозку
Сімейна гіперхолестеринемія	Гепатоцити
Муковісцидоз	Епітелій бронхів, носової порожнини
Фенілкетонурія	Гепатоцити
М'язова дистрофія Дюшенна	Міобласти
Синдром Леша — Ніхана	Нервові клітини
Гемофілія А, гемофілія В	Фібробласти
Серпоподібно-клітинна анемія, таласемія	Еритроцити
Сфінголіпідоз (хвороба Гоше)	Макрофаги, стовбурові клітини

лікуванні багатьох порушень обміну речовин — ферментопатіях, ендокринопатіях. Така терапія є достатньо ефективною, але для її використання потрібно знати патогенез розвитку хвороби. Патогенетична терапія, залежно від рівня та характеру біохімічного дефекту, може бути спрямована на таке:

1. Обмеження надходження речовин, метаболізм яких порушений. Наприклад, при фенілкетонурії дієта з обмеженням фенілаланіну дозволяє зменшити вміст цієї амінокислоти і її метаболітів у крові. Хвора дитина розвивається нормально.

При галактоземії дієта без лактози на основі спеціальних сумішей запобігає накопиченню галактозо-1-фосфату і розвитку захворювання.

2. Модуляція функції ферменту:

— стимуляція утворення ферменту, якого бракує. Введення великих доз коферменту (як правило, вітамінів) дозволяє подолати метаболічний блок, якщо дефіцит ферменту пов'язаний із порушенням утворення комплексу апоферменту — кофермент або зниженням синтезу коферменту. Так, великі дози вітамінів В6 і В12 ефективні при лікуванні гомоцистинурії, вітамін В1 використовують при лікуванні лейцинозу; введення тетрагідроптерину — для лікування фенілкетонурії, пов'язаної з недостатністю птерину;

— пригнічення синтезу ферменту. Прикладом може бути використання алопуринолу для зниження активності ксантиноксидази (фермент, що каталізує синтез сечової кислоти) при подагрі та сечокилому діатезі.

3. Заміщення речовин, яких бракує. Замісна терапія широко використовується при спадкових ендокринопатіях (гіпофізарний нанізм, гіпотиреоз, адреногенітальний синдром). Введення антиге-

мофільного глобуліну запобігає кровоточивості при гемофільії. Лікування хвороби Гоше (один із типів сфінголіпідозу) проводиться за допомогою введення відсутнього ферменту глюкоцереброзидази (препарат чередаза).

На жаль, важко забезпечити доставку відсутніх ферментів у відповідні клітини, тому ефективна замісна терапія ферментами поки що не поширена. Встановлено, наприклад, що при внутрішньом'язовому або підшкірному введенні ферментів їх можна знайти в печінці, проте ферменти не проникають у головний мозок. Розробляються методи введення ферментів за допомогою ліпосом і нанвантажених ферментами еритроцитів.

4. Зв'язування і виведення сполук, що накопичуються, або детоксикація токсичних продуктів обміну. Так, при гепатолентикулярній дегенерації (хвороба Вільсона — Коновалова) використовують D-пеніциламін і унітіол для виведення міді з тканин. При тяжких формах гіперхолестеринемії проводять плазмаферез. У лікуванні гемохроматозу ефективні кровопускання для виведення надлишку заліза.

Прикладом детоксикації токсичних продуктів обміну може бути лікування ізовалеріанової ацидемії. При цьому захворюванні спостерігається блок в окисненні ізовалерил-CoA і, внаслідок цього, накопичення ізовалеріанової кислоти. У хворих розвивається кетоацидоз і формується розумова відсталість. Введення гліцину зумовлює зв'язування ізовалерил-CoA з утворенням нетоксичних сполук, що виводяться з сечею. За аналогічним механізмом діє карнітин, який використовують для лікування пропіонової, глутарової, метилмалонової ацидемії.

5. Модуляція експресії генів. Лікування пацієнтів із серпоподібно-клітинною анемією гідроксисечовиною реактивує синтез фетального гемоглобіну, який запобігає утворенню серпоподібних еритроцитів.

Для виключення надмірно експресованого гена запропоновані антизмістові (комплементарні матричній) олігонуклеотиди РНК. Зв'язуючись за принципом комплементарності з матричною РНК, вони утворюють дволанцюжкову структуру і запобігають синтезу відповідного білка. Передбачається, що антизмістові РНК будуть ефективні в лікуванні хвороб, які пов'язані з надмірною кількістю або токсичною дією продукта гена. Так, в експерименті антизмістові мікроРНК селективно інактивували алель бічного аміотрофічного склерозу, але не вимикали нормальний алель гена. Терапія за допомогою антизмістових РНК — один із найперспективніших напрямів терапії не тільки моногенних хвороб, але й пухлин і вірусних інфекційних хвороб.

6. Хірургічне лікування. Так, для лікування анемії Мінковського — Шафара видаляють селезінку. Припиняється руйнування еритроцитів, зменшуються симптоми гемолітичної анемії.

7. Трансплантація органів і тканин. При тяжкому комбінованому імунodefіциті проводять трансплантацію червоного кісткового мозку, при первинній кардіопатії — серця, при хворобі

Вільсона — Коновалова — печінки, при адренокортикальній недостатності — надниркової залози, при муковісцидозі — легень та печінки та ін.

Перспективним методом лікування є введення стовбурових клітин. Власне кажучи, трансплантація є варіантом генотерапії, оскільки разом із трансплантатом вводиться нормальний донорський геном.

Симптоматичне лікування застосовується при лікуванні всіх видів спадкових захворювань. Така терапія не потребує знання первинного генетичного дефекту і патогенезу захворювання. Наприклад, при мукополісахаридозі внаслідок накопичення в клітинах глікозаміногліканів розвивається тугоухість суглобів, згинальні контрактури. Грязелікування, бальнеотерапія, різні види електротерапії, теплолікування значно покращують загальний стан таких хворих і обсяг рухів у суглобах. Важливу роль у симптоматичному лікуванні спадкових хвороб посідає реконструктивна хірургія, яка застосовується при незарощенні верхньої губи, вадах опорно-рухового апарату та ін.

На жаль, навіть успішне лікування моногенних захворювань не вирішує всіх проблем. Це пов'язано зі збереженням патологічного генотипу. Так, при клінічно компенсованій галактоземії у дорослих жінок часто спостерігається дисфункція яєчників. Хворі, успішновилікувані від ретинобластоми, мають високий ступінь вірогідності захворіти на остеосаркому. У хворих із мітохондріальним синдромом Пірсона (панцитопенія) можна компенсувати дефект кровотворення за допомогою повторних гемотрансфузій. Протягом життя частка мутантних мітохондрій у клітинах кісткового мозку знижується і дефект кровотворення компенсується. Проте одночасно збільшується частка патологічної мтДНК у клітинах скелетних м'язів. Це невідворотно призводить до розвитку летального мітохондріального синдрому Кернса — Сейра. Тому для всіх спадкових хвороб, зокрема моногенних, справедливе загальне правило — запобігання краще за лікування. Профілактика моногенних хвороб включає масовий скринінг новонароджених, генетичне консультування і пренатальну діагностику.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ДО РОЗДІЛУ 6

1. Етіологія та патогенез моногенних хвороб, частота в популяції.
2. Класифікація моногенних хвороб і синдромів. Генетична гетерогенність.
3. Особливості клінічної картини моногенних захворювань.
4. Каталог генів і генних хвороб В. Мак-К'юсіка.
5. Моногенні хвороби і синдроми з автосомнодомінантним типом успадкування: ахондроплазія, синдром Марфана, акроцефалосиндактилія (синдром Апера), синдром Елерса — Данло. Клініка, діагностика, ведення і лікування хворих, пренатальна діагностика, медико-генетичне консультування, визначення генетичного ризику.

6. Моногенні хвороби і синдроми з автосомно-рецесивним типом успадкування: фенілкетонурія, муковісцидоз, галактоземія, гіпотиреоз, адреногенітальний синдром.

7. Спадкові хвороби обміну речовин, їх класифікація. Симптоми, що вказують на спадкове порушення обміну речовин.

8. Що таке хвороби накопичення? Глікогенози. Мукополісахаридози. Сфінголіпідози.

9. Що таке пероксисомні хвороби?

10. Моногенні хвороби і синдроми зі зчепленим із X-хромосою типом успадкування: м'язова дистрофія Дюшенна — Беккера, синдром фрагільної X-хромосоми, фосфат-діабет, гемофілія, ангідротична ектодермальна дисплазія.

11. Приклади мітохондріальних хвороб. Особливості успадкування.

12. Діагностика моногенних хвороб. Біохімічні методи. Селективний і масовий скринінг.

13. Пренатальна діагностика моногенних хвороб. Принципи медико-генетичного консультування. Діагностика гетерозиготного носійства рецесивних патологічних генів.

14. Принципи лікування моногенних хвороб: симптоматичне, патогенетичне й етіологічне.

Контрольно-навчальні питання

Завдання 1

Оберіть одну відповідь.

1. До хвороб накопичення належить:

- A. Фенілкетонурія
- B. Муковісцидоз
- C. Гіпотиреоз
- D. Мукополісахаридоз
- E. Адреногенітальний синдром

2. До медико-генетичного центру звернулося подружжя здорових молодих батьків, перша дитина яких народилася з муковісцидозом. Найвірогідніший висновок лікаря-генетика про повторний ризик народження хворої дитини:

- A. Практично 0 %, оскільки це є результатом нової мутації
- B. 25 %
- C. 50 %
- D. 50 % усіх синів
- E. Близько 100 %

3. Назвіть тип успадкування муковісцидозу (кістофіброзу підшлункової залози):

- A. Автосомно-рецесивний
- B. Автосомно-домінантний
- C. Зчеплений із X-хромосою рецесивний
- D. Зчеплений із X-хромосою домінантний
- E. Мультифакторіальний

4. Симптомами, за наявності яких слід запідозрити у хворого ферментопатію, є всі, за винятком:

- A. В анамнезі випадки смерті дітей у ранньому віці, які неможливо пояснити
- B. Відставання в психомоторному розвитку

- C. Незвичний колір або запах сечі, поту
- D. Вроджені вади серця
- E. Гепатомегалія

5. З перших тижнів життя клінічно маніфестує:

- A. Фенілкетонурія
- B. Галактоземія.
- C. Мукополісахаридоз
- D. Сфінголіпідоз
- E. Хвороба Вільсона — Коновалова

6. Фенілкетонурія (ФКУ) — одне з вроджених порушень обміну амінокислот. Яке твердження справедливе для цього захворювання?

- A. ФКУ — автосомно-домінантне захворювання
- B. Характерна гіперпігментація
- C. Раннє призначення дієти (на першому місяці життя) дозволяє запобігти затримці розумового розвитку
- D. Часто спостерігаються вроджені вади розвитку
- E. Симптоми захворювання виявляються в першу добу після народження

7. У хлопчика 15 років «пташине» обличчя, високе «готичне» піднебіння, ліycopодібна груднина, гіперрухливість суглобів, підвищена екскреція оксипроліну і глікозаміногліканів із сечею. Ваш діагноз:

- A. Ахондроплазія
- B. Мукополісахаридоз
- C. Синдром Клайнфельтера
- D. Синдром Марфана
- E. Синдром Едвардса

8. У дівчинки 12 років карликовість внаслідок укорочення проксимальних відділів кінцівок, ізодактилія, лордоз у поперековому відділі, варусна деформація нижніх кінцівок. Цей симптомокомплекс характерний для:

- A. Ахондроплазії
- B. Ектродактилії
- C. Синдрому Дауна
- D. Синдрому Шерешевського — Тернера
- E. Адреногенітального синдрому

9. У новонародженої дівчинки гермафродитизм (гіпертрофія клітора), блювання, дегідратація, гіперкаліємія та гіпонатріємія. Для якого спадкового захворювання характерний такий симптомокомплекс?

- A. Ахондроплазії
- B. Ектродактилії
- C. Синдрому Дауна
- D. Синдрому Шерешевського — Тернера
- E. Адреногенітального синдрому

10. До медико-генетичного центру звернулася сім'я у зв'язку з розумовою відсталістю у двох синів. У сім'ї також дві здорові дівчинки. У хлопчиків подовжене обличчя, макротія, макроорхідизм. Який діагноз є найвірогіднішим?

- A. Фенілкетонурія
- B. Синдром Дауна

- C. Синдром Клайнфельтера
D. Фрагільна X-хромосома
E. Синдром Марфана
11. У хлопчика 14 років гіпотрихоз, олігодон-
тія, шилоподібні зуби, суха шкіра, гіперкератоз до-
лонь. Такий фенотип характерний для:
A. Синдрому фрагільної X-хромосоми
B. М'язової дистрофії Дюшенна
C. Ангідротичної ектодермальної дисплазії
D. Фенілкетонурії
E. Муковісцидозу
12. Прогресуюча вірилізація, прискорений со-
матичний розвиток, підвищений рівень гормонів
кори надниркових залоз характерні для:
A. Муковісцидозу
B. Адреногенітального синдрому
C. Синдрому Клайнфельтера
D. Синдрому Марфана
E. Акроцефалосиндактилії
13. Грубі риси обличчя, кіфосколиоз, деформа-
ція груднини, тугорухливість суглобів, катаракта,
підвищення екскреції глікозаміногліканів із сечею
характерні для:
A. Мукополісахаридозу
B. Ахондроплазії
C. Синдрому фрагільної X-хромосоми
D. Фенілкетонурії
E. Нейрофіброматозу
14. У чоловіка безплідність, азооспермія. При
якому моногенному захворюванні може бути така
симптоматика?
A. Фенілкетонурія
B. Муковісцидоз
C. Мукополісахаридоз
D. М'язова дистрофія Дюшенна
E. Глікогенози
15. У дитини рецидивуюча пневмонія, рясне
смердюче випорожнення, затримка росту. Цей
симптомокомплекс характерний для:
A. Фенілкетонурії
B. Муковісцидозу
C. Гіпотиреозу
D. Адреногенітального синдрому
E. Синдрому Марфана
16. Діагноз м'язової дистрофії Дюшенна ста-
виться на підставі:
A. Визначення концентрації іонів Na і Cl у поті
B. Характерної неврологічної симптоматики і
визначення рівня креатинфосфокінази в сироватці
крові
C. Результатів гістологічного дослідження
D. Характерного фенотипу і визначення рівня
глікозаміногліканів у сечі хворого
E. Генеалогічного дослідження і визначення
концентрації амінокислот у сечі й крові хворого
17. У блакитноокої, світловолосої дівчинки
9 міс мишачий запах сечі та поту, затримка пси-
хомоторного розвитку. Для цього захворювання
найбільш характерно таке:
A. Висока концентрація хлоридів у поті
B. Висока концентрація оксипроліну в сечі
C. Висока концентрація глікозаміногліканів
D. Позитивний тест із трихлорним залізом
E. Редуруючі речовини в сечі
18. Сеча хворих на фенілкетонурію має запах:
A. Відвару коренеплодів
B. Кленового сиропу
C. Мишачий
D. Ацетону
E. Кислої капусти
19. У хлопчика 14 років високий зріст, астеніч-
на статура, гіперрухливість суглобів, лікоподіб-
на груднина, спонтанний пневмоторакс, підвище-
на екскреція оксипроліну і глікозаміногліканів із
сечею. Каріотип 46,XY. Ваш діагноз:
A. Галактоземія
B. Фенілкетонурія
C. Муковісцидоз
D. Синдром Марфана
E. Синдром Клайнфельтера
20. Показанням до проведення біохімічного ге-
нетичного дослідження є:
A. Гіпогеніталізм, гіпогонадізм, безплідність
B. Розумова відсталість, вроджені вади розвитку
C. Повторні випадки хромосомних перебудов
D. Множинні вроджені вади розвитку
E. Затримка психомоторного розвитку в по-
єднанні з гіпопігментацією, незвичайним запахом
сечі
21. Показанням до проведення біохімічного ге-
нетичного дослідження є все, за винятком таких
ознак:
A. Судоми, підвищена збудливість, відставан-
ня в психомоторному розвитку
B. Хронічна пневмонія, порушення всмоктуван-
ня в кишечнику, гіпотрофія
C. Катаракта, гепатоспленомегалія, відставан-
ня в розвитку
D. Мікроцефалія, гіпертонія, гіпопігментація,
затримка моторного і мовного розвитку
E. Вроджені вади розвитку
22. Для діагностики синдрому фрагільної
X-хромосоми використовують такі методи:
A. Синдромологічна діагностика, каріотипу-
вання
B. Синдромологічна діагностика, біохімічні
методи, ДНК-діагностика
C. Генеалогічний метод, портретна діагностика
D. Каріотипування, ДНК-діагностика, синдро-
мологічна діагностика
E. Синдромологічна діагностика, біохімічний
метод, каріотипування
23. У медико-генетичному центрі спостерігають
дитину 8 років із відставанням у рості, кіфосколі-
озом, короткою шиєю (голова «сидить» на пле-

чах), скафоцефалією, тугорухливістю суглобів, камптодактилією, катарактою, зниженням слуху. Інтелект відносно збережений. З сечею виділяється велика кількість глікозаміногліканів (кератансульфатів). Який найвірогідніший діагноз захворювання?

- A. Мукополісахаридоз
- B. Сфінголіпідоз
- C. Глікогеноз
- D. Синдром Марфана
- E. Ахондроплазія

24. У хлопчика віком 1 міс блювання, тахікардія, ознаки дегідратації, гіперпігментація навколососкової ділянки і геніталій, гіпонатріємія, гіперкаліємія, каріотип 46,XY. Ваш попередній діагноз?

- A. Пілоростеноз
- B. Галактоземія
- C. Муковісцидоз
- D. Адреногенітальний синдром
- E. Фенілкетонурия

25. У дівчинки 6 років із відставанням у розвитку, деформованою грудною кліткою, асиметричним тулубом, кіфосколиозом, скафоцефалією, гепатоспленомегалією, жорстким волоссям встановлено попередній діагноз мукополісахаридоз. Які дослідження будуть найбільш інформативними для уточнення діагнозу?

- A. Дослідження очного дна
- B. Визначення екскреції глікозаміногліканів
- C. Визначення аміноацидуриї
- D. Тест із трихлорним залізом
- E. Каріотипування

Завдання 2

В таблиці наведено клінічні ситуації. Вкажіть, які з перерахованих генетичних термінів найкраще визначають їх.

Клінічні ситуації	Генетичні терміни
<p>1. У чоловіка немає ретинобластоми (автосомно-домінантна хвороба). Проте його батько і дві дочки хворі</p> <p>2. При бульозному епідермолізі (бульозні зміни шкіри і слизових) описані автосомно-домінантні й автосомно-рецесивні форми</p> <p>3. Фенілкетонурия в більшості випадків обумовлена мутацією гена фенілаланін-4-гідроксилази. У гені описано більше 250 мутацій, які обумовлюють розвиток захворювання</p> <p>4. В сім'ї у батька типова ектодактилія з ураженням тільки правої кисті (кисть має форму «клішні рака»), у дочки уражені чотири кінцівки</p> <p>5. Три різні захворювання (спінально-бульбарна аміотрофія Кеннеді, синдром тестикулярної фемінізації і одна з форм безплідності у чоловіків) обумовлені різними мутаціями одного і того ж гена — гена, що кодує рецептор до андрогенів (Xq11.2-q12)</p>	<p>A. Локусна гетерогенність</p> <p>B. Варіовальна експресивність</p> <p>C. Неповна пенетрантність</p> <p>D. Алельна гетерогенність</p> <p>E. Алельні серії</p>

7.1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА І КЛАСИФІКАЦІЯ

Будь-яка фенотипічна ознака, як нормальна, так і патологічна, є результатом взаємодії генотипу і факторів навколишнього середовища. Залежно від ступеня внеску генотипу і факторів середовища у формування патологічних ознак, всі хвороби людини умовно можна розділити на три групи.

Перша група — це спадкові хвороби, зумовлені зміною генотипу. Вплив зовнішнього середовища є одним із факторів клінічного поліморфізму цієї групи хвороб, але саме захворювання строго детерміноване спадковістю.

Друга група — неспадкові хвороби, визначені переважно середовищем (травми, опіки, інфекції). Від генотипу, проте, залежить сприйнятливність організму до інфекційних хвороб, швидкість репарації, перебіг захворювання та інші фактори.

Середнє положення між цими протилежними за своєю етіологією групами захворювань посідають мультифакторіальні хвороби, або хвороби з спадковою схильністю (рис. 7.1). Це група захворювань, що виникають у осіб із певним генотипом під дією провокуючих факторів зовнішнього середовища. Гени схильності — це мутантні алелі, які сумісні з народженням і життям у постнатальному періоді, але за певних несприятливих умов мо-

жуть призвести до розвитку того чи іншого захворювання. Залежно від природи провокуючих факторів їх можна розділити на гени детоксикації (запускаються певним екзогенним фактором) і генитригери, які зумовлюють патологічний процес тільки при поєднанні в організмі низки несприятливих умов.

Спадкова схильність до захворювання може визначатися моногенно або полігенно.

Моногенна схильність пов'язана з патологічною мутацією одного гена (гена детоксикації), який виявляється фенотипічно тільки під дією певного провокуючого фактора зовнішнього середовища. Прикладом можуть бути генетично обумовлені патологічні реакції на медикаменти (фармакогенетичні реакції) та фактори зовнішнього середовища (екогенетичні реакції).

Полігенна спадкова схильність визначається поєднанням мутантних алелів кількох генів. Їх сукупність для кожної патології дістала назву генних мереж. У кожній мережі існують головні гени (гени-кандидати), що координують функцію інших елементів, і допоміжні гени (гени-модифікатори), які прискорюють патологічний процес.

Як правило, гени схильності — це генетично поліморфні рецесивні алелі, кожний з яких окремо не є патологічним і не призводить до розвитку хвороби. Гени схильності у різних людей часто відрізняються одонуклеотидними замінами (SNP — Single Nucleotide Polymorphism). Одонуклеотидний поліморфізм може призводити до невеликих функціональних відмінностей відповідних

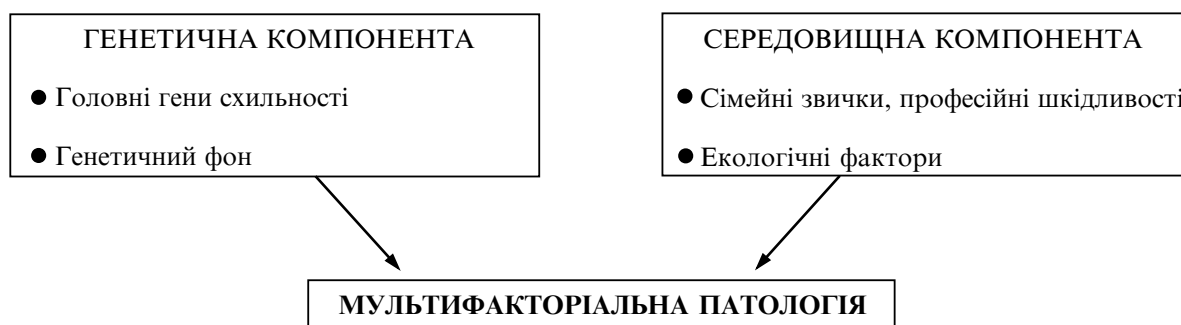


Рис. 7.1. Схема розвитку мультифакторіальної патології

білків і визначати різний ступінь схильності до захворювання.

Модель розвитку захворювань, згідно з якою у процесі захворювання один або кілька генів можуть відігравати провідну роль (гени-кандидати), а інші створюють сприятливий генетичний фон, має назву моделі успадкування з ефектом головного гена.

Згідно з «пороговою» моделлю виникнення мультифакторіальних захворювань, сукупність генетичних і середовищних факторів визначає схильність кожної людини до розвитку хвороби. Якщо ця сумарна схильність перевищує певний поріг, розвивається захворювання. Згідно з обома моделями, ризик захворювання тим більший, чим сильніше виражена спадкова схильність і чим більш інтенсивно фактори навколишнього середовища діють на людину. У несприятливих умовах хвороба може виникнути при меншій кількості генів схильності; з іншого боку, за оптимальних умов хвороба не розвивається навіть при високому ступені генетичної схильності.

Таким чином, впливаючи на середовищну компоненту захворювання, створюючи адаптивне оточення, можна знизити ризик мультифакторіального захворювання або відстрочити термін його прояву.

Для визначення мультифакторіального полігенного характеру успадкування використовують клініко-генеалогічний, близнюковий та популяційно-статистичний методи медичної генетики. Мультифакторіальні хвороби з полігенною спадковою схильністю можна умовно розділити на 3 групи:

1. Вроджені вади розвитку. До них належать вади, що зустрічаються найчастіше: дефекти закриття нервової трубки (аненцефалія, спинномозкова і черепно-мозкова грижі), щілина губи і піднебіння, вади серця (тетрада Фалло, септальні дефекти та ін.), вроджений пілоростеноз, гіпоспадія, вроджений вивих стегна, вроджена клишоногість та ін.

2. Поширені психічні та нервові хвороби — шизофренія, епілепсія, маніакально-депресивний психоз та ін.

3. Поширені хвороби середнього віку: ішемічна хвороба серця (ІХС), гіпертонічна хвороба, бронхіальна астма, цукровий діабет, виразкова хвороба, псоріаз та ін.

Таблиця 7.1. **Моногенні захворювання, виділені з групи мультифакторіальних**

Захворювання	Моногенна форма
Гіперліпідемія	Сімейна гіперхолестеринемія
Есенціальна гіпертонія	Альдостеронізм, коригований глюкокортикоїдами (сімейний гіперальдостеронізм, тип 1) Синдром Ліддла (псевдоальдостеронізм) Сімейний гіперальдостеронізм, тип 2 (синдром Гордона)
Інсуліннезалежний цукровий діабет	MODY (діабет дорослих у молодих)

Кожне захворювання зі спадковою схильністю з генетичної точки зору є групою захворювань з однаковим клінічним проявом. Досягнення молекулярної генетики дозволили виділити серед них окремі форми, що спадкуються моногенно (табл. 7.1).

Мультифакторіальні захворювання характеризуються такими ознаками:

1. Зустрічаються в популяції частіше, ніж моногенні захворювання. Якщо для моногенних захворювань високою вважається частота 1/10 000 і більше, то мультифакторіальні хвороби зустрічаються з частотою 1/1000 і більше (табл. 7.2).

2. У популяції спостерігається безперервний ряд значень ознаки від норми до тяжкої патології. Наприклад, можна виділити групи осіб із нормальним обміном вуглеводів, з патологічними цукровими кривими і, нарешті, хворих на цукровий діабет з легкою, середньою і тяжкою формами. Варіаційний ряд від легких до тяжких форм характерний і для інших хвороб середнього віку (гіпертонія, ІХС та ін.).

3. Характерна підвищена частота захворювань в окремих сім'ях (сімейне накопичення), але характер успадкування в поколіннях не відповідає законам Менделя.

4. Коефіцієнт спадковості за даними близнюкових досліджень повинен бути менше 100 %. Так, для бронхіальної астми він дорівнює 60–70 %.

Таблиця 7.2. **Популяційна частота хвороб із спадковою схильністю (Н. П. Бочков, 2001)**

Групи і нозологічні форми	Поширеність на 1000 осіб (у відповідній віковій групі)
Вроджені вади розвитку	
Щілина губи і піднебіння	1–2
Спинномозкова грижа	1
Пілоростеноз	0,5–3
Аненцефалія і черепно-мозкова грижа	1
Вивих стегна	2–5
Гідроцефалія	0,5
Гіпоспадія	3
Клишоногість	2
Психічні та нервові хвороби	
Шизофренія	10–20
Епілепсія	8–10
Маніакально-депресивний психоз	2–5
Розсіяний склероз	0,02–0,7
Соматичні хвороби середнього віку	
Псоріаз	10–20
Бронхіальна астма	2–5
Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки	20–50
Ішемічна хвороба серця	50–100
Гіпертонічна хвороба	100–200
Діабет	10–20

5. Особливості клінічної картини захворювання у близьких родичів схожі. У низхідних поколіннях спостерігається більш ранній початок захворювання і деяке посилення клінічних проявів (феномен антиципації). Це пов'язано з накопиченням генів схильності й специфічними сімейними звичками.

6. Деякі мультифакторіальні хвороби зустрічаються частіше в осіб певної статі. Так, у чоловіків частіше виникають виразкова хвороба, пілоростеноз, щілина губи і піднебіння; у жінок — аненцефалія, черепно- і спинномозкові грижі, вроджений вивих стегна, системний червоний вовчак та ін.; шизофренія розпочинається в більш ранньому віці та має гірший прогноз у чоловіків.

7. Спостерігається асоціація захворювань із певними генетичними маркерами (групами крові системи АВ0, HLA-антигенами). Асоціація — це не випадкове поєднання в популяції двох випадкових ознак, що не є причиною хвороби. Наприклад, у осіб з I (0) групою крові частіше зустрічається виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки (табл. 7.3). У тих, хто має групу крові А, достовірно частіше, ніж у осіб з групою крові 0, спостерігається рак шлунка, товстої кишки, яєчника, шийки матки та ін. Ризик для носіїв певної групи крові підвищується на 10–30 %. Причини виявлених асоціацій з групами крові АВ0 нині з'ясовуються. Для деяких хвороб вони вже відомі. Так, асоціація I (0) групи крові з виразковою хворобою пояснюється тим, що антиген Н, який виявляється у людей з цією групою крові у великій кількості в клітинах різних тканин, входить до складу рецептора до *Helicobacter pylori* (основний етіологічний фактор виразкової хвороби).

Асоціація деяких мультифакторіальних захворювань з HLA-антигенами є вельми істотною. Наприклад, анкілозуючий спондиліт і хвороба Рейтера частіше зустрічаються у носіїв антигену В27, псоріаз — DR7 і т. ін. (табл. 7.4). Ці дані слід враховувати при розрахунку генетичного ризику розвитку захворювань.

Таблиця 7.3. Приклади асоціації захворювань з групами крові АВ0

Група крові	Хвороба
I (0)	Виразкова хвороба Бронхіт, бронхіальна астма, тяжкий перебіг туберкульозу легенів Алергія на антибіотики Рак язика, молочних залоз, легенів
II (A)	Ревматизм Ішемічна хвороба серця, атеросклероз, інфаркт міокарда Гіпертонічна хвороба Жовчнокам'яна хвороба, холецистит Рак слинних залоз, шлунка, підшлункової залози, яєчника, матки
III (B)	Рак порожнини рота, стравоходу
IV (AB)	Остеохондроз хребта

Таблиця 7.4. Приклади асоціації мультифакторіальних хвороб з антигенами HLA (за Ф. Фогель, А. Мотульски, 1990)

Хвороба	Антиген HLA
Анкілозуючий спондиліт	B27
Хвороба Рейтера	B27
Псоріаз	DR7
Інсулінзалежний цукровий діабет	DR3/4
Виразковий коліт	DR2
Системний червоний вовчак	B8, DR2/3

7.2. ВИЗНАЧЕННЯ ГЕНЕТИЧНОГО РИЗИКУ

Розрахунок генетичного ризику при мультифакторіальних захворюваннях є достатньо складним, оскільки врахувати всі генетичні та середовищні фактори неможливо. Так, наприклад, формування вродженого вивиху стегна залежить від таких складових:

- форми вертлюжної западини, що контролюється полігенно;
- підвищеної рухливості суглобів, яка успадковується автосомно-домінантно;
- рівня естрогенів, який впливає на рухливість суглобів.

Через складність визначення ризику при мультифакторіальній патології користуються спеціальними емпіричними таблицями ризику.

Генетичний прогноз при мультифакторіальних захворюваннях залежить від кількості генів схильності. На величину ризику впливають такі фактори, які опосередковано дозволяють оцінити кількість генів схильності:

1. Частота розповсюдження захворювання в популяції. Для сибсів або дітей хворого ризик розраховується як квадратний корінь з частоти хвороби в популяції; при мультифакторіальних вадах розвитку, частота яких у популяції близько 1/1000, генетичний ризик становить у середньому 2–4 %. Якщо частота захворювання в популяції перевищує 1 % (поширені хвороби середнього віку), то ризик близько 5–10 % (за J. M. Friedman).

2. Ступінь спорідненості з ураженим членом сім'ї (табл. 7.5). Генетичний ризик однаковий для всіх родичів, які мають однакову частку спільних з хворим генів. Чим дальший ступінь спорідненості, тим менше спільних генів мають родичі і тим менша вірогідність захворювання. Так, ризик щілини губи і піднебіння становить 4 % для сибсів (1-й ступінь спорідненості), а для двоюрідних сибсів (2-й ступінь спорідненості) — 0,5 %.

Серед родичів 4-го і більш далеких ступенів спорідненості вірогідність захворювання відповідає середньопопуляційній.

Мультифакторіальні хвороби частіше зустрічаються в споріднених шлюбках, оскільки в цих випадках кількість генів схильності у нащадків більша.

3. Кількість хворих родичів. Чим більше в родоводі хворих, тим вище ризик розвитку захворювання. Так, якщо в сім'ї щілину губи і піднебіння має одна дитина, ризик для сибсів дорівнює 4 %, якщо хворих дітей двоє — 10 %. Ризик розвитку цукрового діабету у дитини становить 1,8 %, якщо хворіє один із батьків, і 12 % — якщо хворіють обидва. При дефектах закриття нервової трубки ризик для сибсів становить 2–5 %, якщо хвора одна дитина, і 10 % — після народження двох хворих. Це пов'язано з потенційно великою кількістю генів схильності в сім'ї.

4. Ступінь тяжкості захворювання. В осіб з тяжкими проявами хвороби кількість генів схильності повинна бути більшою. Так, при односторонній щілині губи і піднебіння ризик для сибсів становить 2,5 %, а при двосторонній — 4 %.

5. У випадку різниці в частоті захворювання за статтю ризик для родичів буде вищим, якщо хворий належить до статі, що менш уражається, оскільки він повинен мати більше генів схильності.

Таблиця 7.5. Відсоток однакових генів у генотипі у родичів різних ступенів спорідненості

Ступінь спорідненості	Частка спільних генів
Монозиготні близнята	100 % (1,0)
1-й ступінь спорідненості (батьки — діти; рідні брати — сестри, тобто сибси)	50 % (1/2)
2-й ступінь спорідненості (дядько, тітка — племінник, племінниця; дідусь, бабуся — онуки; зведені брати і сестри, тобто напівсибси)	25 % (1/4)
3-й ступінь спорідненості (двоюродні брати і сестри)	12,5 % (1/8)
4-й ступінь спорідненості (троюрідні брати — сестри)	3,125 % (1/32)

Наприклад, пілоростеноз зустрічається в 5 разів частіше у хлопчиків, ніж у дівчаток. Ризик для сибсів чоловічої статі становить 4 %, якщо хвора дитина в сім'ї хлопчик, і 9 % — якщо дівчинка. Якщо вроджений вивих стегна визначений у дівчинки, ризик для сибсів чоловічої статі становитиме 1 %, для сибсів жіночої статі — 5 %; якщо хвора дитина — хлопчик, ризик для його братів становитиме 5 %, а для сестер — 7 %. Це характерно також для виразкової хвороби (рис. 7.2).

Емпіричний ризик для деяких мультифакторіальних захворювань наведено в табл. 7.6.

При медико-генетичному консультуванні сім'ї з приводу мультифакторіальної патології слід па-

Таблиця 7.6. Емпіричний ризик при деяких мультифакторіальних захворюваннях і вадах розвитку (С. І. Козлова та співавт., 1996)

Захворювання, вади	Емпіричний ризик, %	
	для сибсів	для потомства
Аненцефалія	2–5	–
Щілина губи ± піднебіння	4	4
Щілина піднебіння	2	6–7
Клишоногість	2	–
Гіпоспадія	10 для братів	–
Неускладнена міопія високого ступеня	10–15	10–15
Виразкова хвороба	9	–
Псоріаз	16	20
Атопічний дерматит	16	–
Бронхіальна астма	8–9	–
Епілепсія	3–12	–
Шизофренія: якщо хворий один із батьків	–	10
якщо хворі і батько, і мати	–	40
Афективні психози	5–10	–

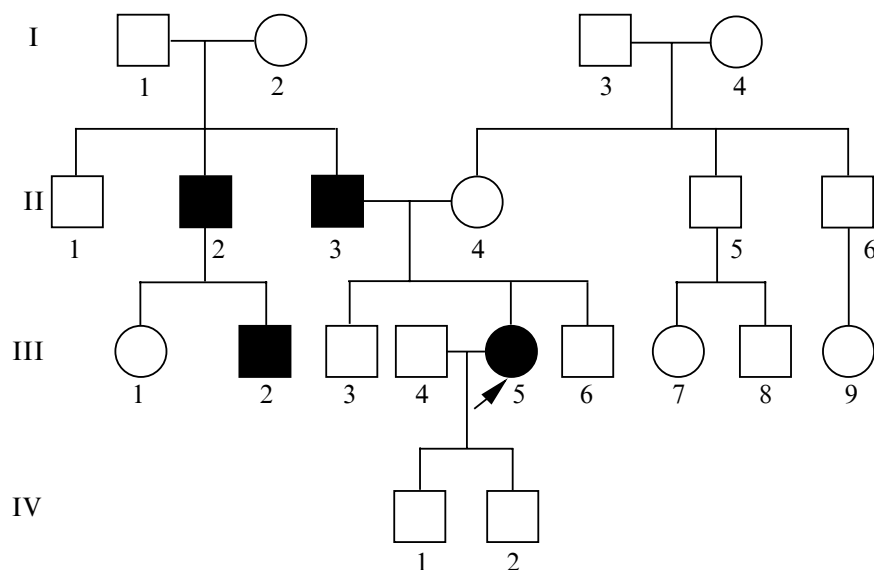


Рис. 7.2. Родовід сім'ї з виразковою хворобою. Ризик для дітей пробанда підвищений, оскільки вони чоловічої статі (стать, що переважно уражається) і на виразкову хворобу страждає мати (стать, що менше уражається, отже, більша кількість генів схильності)

м'ятати про подібні захворювання, успадковані моногенно (див. табл. 7.1), а також хромосомні й тератогенні синдроми. Значення емпіричного ризику не можна застосовувати, якщо хвороба успадковується не мультифакторіально. Так, щільна губи і піднебіння може бути симптомом близько 200 моногенних, хромосомних і тератогенних синдромів. У кожному з цих випадків ризик буде різним і залежатиме від характеру успадкування. Мультифакторіально успадковані вади можна розрізнити за ізольованістю ураження.

7.3. ГЕНЕТИКА ДЕЯКИХ ПОШИРЕНИХ МУЛЬТИФАКТОРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Розвиток молекулярної генетики зробив можливою ідентифікацію генів схильності до найчастіших мультифакторіальних захворювань. У різних етнічних групах поширеність алелів генів схильності та їх внесок у розвиток захворювань можуть відрізнятись.

7.3.1. ШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ

Розвиток ішемічної хвороби серця пов'язаний, у першу чергу, з гіперхолестеринемією. Генетичні причини гіперхолестеринемії різні, виділено моногенно успадковані форми. Це сімейна первинна гіперхолестеринемія, спричинена мутацією гена рецептора до ліпопротеїдів низької густини (*LDRL*, 19p13.2) і гена аполіпопротеїну В100, а також гіпобеталіпопротеїнемія, зумовлена мутацією гена *ApoB-100* (2p24) (мутація R3500Q — заміна глутаміну на аргінін у положенні 3500). Важливу роль у розвитку полігенної гіперхолестеринемії відіграють гени аполіпопротеїну Е (*ApoE*, 19q13.2), гени рецепторного комплексу, що бере участь в інтерналізації ліпопротеїдів низької густини (*OLR1*, 2p13-p12), генетично зумовлена надмірна продукція ліпопротеїдів дуже низької густини в печінці. Для розвитку гіперхолестеринемії необхідні й додаткові середовищні фактори — велика кількість насичених жирів у раціоні й ожиріння.

Неліпідний фактор, пов'язаний з високим ризиком ІХС, — підвищення рівня гомоцистеїну в крові. Гіпергомоцистеїнемія пов'язана з 50%-м зниженням активності ферменту редуктази метилентетрагідрофолату (*MTHFR*, 1p36.3) через мутацію С677Т (заміна цитозину на тимін в 677-му положенні). Через це в білку відбувається заміна валіну на аланін і він стає більш термолабільним. Розповсюдження мутації С677Т серед європейців становить 5–15 %.

Порушення функції *MTHFR* пов'язане також із дефектом закриття нервової трубки. Матері з функціонально неповноцінним алельним варіантом гена С677Т мають підвищений (в 7,2 разу) ризик народження дітей з аненцефалією, спинномозковими і черепно-мозковими грижами.

7.3.2. ГІПЕРТОНІЧНА ХВОРОБА

Гіпертонічна хвороба є полігенним захворюванням, у розвитку якого беруть участь кілька генетичних локусів і мають значення особливості дієти (високий вміст солі), способу життя (переїдання, вживання алкоголю, малі фізичні навантаження), психоемоційні та соціальні стреси. Одним із найважливіших регуляторів артеріального тиску і водно-сольового балансу служить ренін-ангіотензин-альдостеронова система. Вона містить кілька основних ланок — ангіотензиноген, ренін, ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ, або ACE — Angiotensin Converting Enzyme), рецептори ангіотензину, ферменти біосинтезу стероїдів, генетичні варіанти яких можуть відігравати роль у розвитку гіпертонічної хвороби.

Із усіх компонентів системи найбільшу увагу нині привертає ангіотензин, який утворюється з неактивного ангіотензиногену в результаті дії на нього реніну й ангіотензинперетворювального ферменту. Зв'язуючись зі специфічними рецепторами, він спричинює звуження судин, стимулює продукування альдостерону, зумовлює затримку натрію та води. Для гена ангіотензину (*AGT*, 1q42-q43) описано більше 15 видів поліморфізму. Серед них найбільше значення має одонуклеотидний поліморфізм цього гена, в результаті якого в білок у 235-му положенні включається метіонін або треонін (M235T). У популяції можливе існування трьох генотипів: ТТ (обидва алельні гени кодуєть треонін), ММ (обидва алельні гени кодуєть метіонін) і МТ (один алельний ген кодує метіонін, другий — треонін). У гомозигот за алелем Т рівень даного пептиду майже на 20 % вищий, ніж у гомозигот за алелем М. Дослідження, проведені наприкінці 90-х рр., показали збільшення ризику розвитку артеріальної гіпертонії на 20–40 % у носіїв алеля Т, що належать до європеїдної раси. Питання про асоціацію поліморфізму M235T з артеріальною гіпертонією поки що залишається відкритим, оскільки цей зв'язок виявлено не всіма дослідниками.

Ренін є ключовим ферментом в утворенні ангіотензину I, він розглядався як один із генів-кандидатів при пошуку генетичних детермінант артеріальної гіпертонії, однак зв'язку артеріальної гіпертонії з певними генетичними варіантами реніну поки не виявлено.

Ангіотензинперетворювальний фермент обумовлює перетворення ангіотензину I на ангіотензин II, а також брадикініну на кінін. Ген АПФ (17q23) характеризується поліморфізмом типу «вставка»: форма I — присутність Alu повтору завдовжки 287 п. н. у 16-му інtronі, форма D — відсутність вставки. В осіб, гомозиготних за алелем D, активність ферменту вдвічі вища порівняно із гомозиготами I і підвищений ризик ураження серцево-судинної системи. Виявлено асоціацію алеля D з артеріальною гіпертонією, гіпертрофією лівого шлуночка і виникненням інфаркту міокарда, розвитком діабетичної нефропатії. Частота гомозигот DD серед європейців становить приблизно 30 %.

Поліморфізм гена рецептора до ангіотензину II асоціюється з артеріальною гіпертонією, зміною стінки судин, що супроводжується розвитком їх «жорсткості» і підвищеним ризиком розвитку інфаркту міокарда.

Виявлено зв'язок з артеріальною гіпертонією генетичних варіантів синтази альдостерону і генів системи оксиду азоту.

Гени ангіотензин-ренінової системи впливають на розвиток патології нирок. Генетичними факторами, що впливають на несприятливий перебіг нефропатій і розвиток хронічної ниркової недостатності, є алель D ангіотензинперетворювального фактора і алель T ангіотензиногену.

7.3.3. ТРОМБОФІЛІЯ

Це схильність до підвищеного згортання крові і тромбозів. Генетично зумовлена програма тромбозів запускається середовищними факторами, такими як тривала іммобілізація, травма, хірургічне втручання, інфекція, у жінок — вагітність і прийом гормональних контрацептивів. Аномалії згортальної системи крові, що призводять до тромбозів, можуть бути зумовлені дисфібриногенемією, недостатністю інгібіторів коагуляції, фібринолітичних факторів і надмірним рівнем прокоагулянтних факторів. В європейській популяції 30–50 % усіх тромбозів пов'язані з недостатністю інгібіторів коагуляції: антитромбіну III (АТ), протеїнів С і S і АРС-резистентністю.

Антитромбін III (АТ3, 1q23-q25) є первинним природним інгібітором згортання крові, на частку якого припадає 75 % антикоагулянтної активності. Відомо близько 80 мутацій гена антитромбіну, що успадковуються автосомно-домінантно і призводять до кількісних і якісних дефектів білка. Гомозиготи за дефіцитом антитромбіну III нежиттєздатні або мають тяжкі венозні й артеріальні тромбози. Гетерозиготне носійство мутації має велике значення під час вагітності, коли в нормі біологічна активність АТ знижується. У гетерозиготних жінок із початково зниженим рівнем активності ферменту під час вагітності, після пологів або кесаревого розтину виникають мігруючі тромбози і тромбофлебії.

Протеїни С (*PROC*, 2q13-q14) і S (*PROS1*, 3p11.1-q11.2) є вітамін-К-залежними глікопротеїнами плазми. Дефіцит цих протеїнів успадковується автосомно-домінантно. Відомо понад 100 мутацій, які ведуть до дефіциту протеїну С, і понад 30 мутацій гена протеїну S. Гомозиготний стан дефіциту цих білків виявляється блискавичною пурпурою новонароджених і ДВЗ-синдромом (синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання). Гетерозиготний стан виявляється при терапії непрямыми антикоагулянтами тромбозом дрібних судин шкіри і некрозом окремих її ділянок, частіше в ділянці молочних залоз і бокової поверхні живота. Тромбози, спричинені дефіцитом протеїну С, нерідко мають виражений посттромботичний синдром із трофічними виразками нижніх кінцівок.

АРС-резистентність — стійкість до антикоагулянтної дії протеїну С. Вона пов'язана з мутацією гена V фактора (*F5*, 1q23) згортання крові (R506Q, заміна аргініну на глютамін у 506-му положенні). Ця мутація дістала назву лейденівської мутації (від назви міста Лейден). АРС-резистентність — легша патологія порівняно з іншими дефектами антитромбінового гемостазу, проте зустрічається в популяції в 4–6 разів частіше за інші генетичні дефекти. Серед здорового європейського населення поширеність гетерозиготного носійства лейденівської мутації становить від 1,4 до 13 %. Мутацію виявлено у 20 % пацієнтів з тромбофілією і у 50 % сімей із спадковою формою тромбофілії. На фоні носійства мутації інші фактори ризику, наприклад, прийом пероральних контрацептивів, істотно збільшують вірогідність тромбозів, як правило, нижніх кінцівок. Тромби частіше щільно фіксовані до судинної стінки, тому лейденівська мутація не підвищує ризику тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). Підвищення ризику ТЕЛА виявлено при мутації гена фактора II — протромбіну (*F2*, 11p11-q12).

Визначення носійства лейденівської мутації рекомендоване у випадках спадкової тромбофілії.

7.3.4. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Інсулінзалежний цукровий діабет (ІЗЦД) типу 1 юнацького віку є автоімунним захворюванням, при якому відбувається деструкція бета-клітин підшлункової залози, продукуючих інсулін. Генетичну компоненту ІЗЦД вивчено поки що недостатньо. Аналіз зчеплення генів з ІЗЦД виявив один із генів-кандидатів *NQO1* (16q22.1), який є відповідальним за синтез NAD(P)H — ферменту, що каталізує детоксикацію хіноїнів і захищає клітину від оксидативного стресу. Виявлено поліморфізм P183S (заміна серину на пролін в положенні 183). Гомозиготи за цією мутацією взагалі не виявляють активності білка, у гетерозигот активність білка знижена удвічі. Низька активність ферменту може бути причиною загибелі бета-клітин підшлункової залози. Частота гомозигот (P183S/P183S) в європейській популяції становить 3,3 %.

Встановлено тісне генетичне зчеплення ІЗЦД з генами HLA. Більше 90 % пацієнтів мають у гені алелі DR3 і DR4, що враховується при розрахунку генетичного ризику в сім'ях із спадковою схильністю (табл. 7.7).

Інсуліннезалежний цукровий діабет типу 2 (ІНЗЦД) починається в зрілому віці та пов'язаний з резистентністю клітин різних органів і тканин до цукрознижувальної дії інсуліну. Метаболізм глюкози і збереження нормальної толерантності до неї визначається секрецією інсуліну бета-клітинами, швидкість якої залежить від рівня глюкози в крові, і дією інсуліну на периферії. На чутливість тканин до інсуліну впливають вік, надмірна маса тіла, артеріальний тиск, ІХС, дисліпідемія, куріння, тренуваність організму.

Генетичні механізми розвитку інсулінорезистентності при цукровому діабеті типу 2 гетерогенні. Причиною можуть бути різні мутації генів

Таблиця 7.7. Генетичний ризик при діабеті
(R. F. Mueller, I. D. Young, 2001)

Група	Генетичний ризик, %
ІЗЦД	
Популяція	0,2
Один алель DR3 або DR4	0,25
HLA DR3/DR3 DR4/DR4	0,75
HLA DR3/DR4	2,5
Для родичів	
Сибси	7
Немає антигенів схильності	1
1 антиген	5
2 антигени	16
2 антигени DR3/DR4	20–25
Нашадки	4
Хвора мати	2–2,5
Хворий батько	5
ІНЗЦД	
Популяція	4–5 (вік 20–74)
Для родичів першого ступеня	10–15

інсулінового рецептора (виявлено більше 30 мутацій), глікогенсинтетази, протеїнфосфокінази, факторів транскрипції та ін. (табл. 7.8). При вивченні генів-кандидатів вдалося виділити моногенно успадковані форми цукрового діабету MODY (maturity-onset diabetes of young) — діабет дорослих у молодих, який виявляється у 2–3 % хворих із цукровим діабетом.

7.3.5. ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

Генетичну схильність до розвитку хронічного панкреатиту пов'язують з мутацією гена катіонічного трипсиногену (*PRSS1*, 7q35) і гена серинпротеазного інгібітора Казал типу 1 (*SPINK1*, 5q32) — це невеликий пептид, функцією якого є фізіо-

логічне інгібування трипсину. Він виробляється клітинами підшлункової залози разом із трипсином у співвідношенні 1:5. При виникненні інтрапанкреатичної активації трипсиногену і запуску процесу автолізу підшлункової залози нормальна форма білка *SPINK 1* здатна інгібувати до 20 % трипсину. У випадку, якщо білок неактивний через мутацію або активація трипсину більш інтенсивна, включається друга лінія захисту — розщеплення трипсину. У випадку мутації гена трипсиногену R122H (заміна аргініну на гістидин у положенні 122) цей механізм захисту виявляється неспроможним і запускається процес руйнування клітин підшлункової залози з формуванням панкреатиту.

7.3.6. БРОНХІАЛЬНА АСТМА

Це захворювання, в розвитку якого велику роль відіграють імунологічна і запальна компоненти. При бронхіальній астмі картовано більше 11 генних локусів у шести хромосомах, які беруть участь у розвитку захворювання. Головними генами-кандидатами, в яких описано значущий однонуклеотидний поліморфізм, є гени інтерлейкінів — *IL9* (5q31.1), *IL4* (5q31.1), *IL5* (5q31.1), *IL12B* (5q31.1-q33.1) і гени системи детоксикації ксенобіотиків *NAT2* (N-ацетилтрансфераза 2, 8p23.1-p21.3), *CYP1A1* (арилгідроксилаза, 15q22-q24), *GSTM1* (1p13.3), *GSTT1* (22q11.2) (глутатіонтрансферази). Серед хворих переважають повільні ацетилятори (ген *NAT2*) і особи з нульовими алелями (відсутність відповідного білка) ферментів глутатіонтрансфераз. Іншим важливим геном-кандидатом є ген *CC16* (11q13), який кодує білок — основний компонент бронхіальної рідини. В осіб, гомозиготних за мутацією A38G (заміна аденіну на гуанін у положенні 38), ризик розвитку бронхіальної астми в 6,9 разу вищий, ніж у середньому в популяції, а у гетерозигот — в 4,2 разу. Іншими генами, задіяними у розвиток бронхіальної астми, є гени антитрипсину (*AAT*, 14q32.1), α -фактора

Таблиця 7.8. Гени схильності до цукрового діабету типу 2 (Jean Marx, 2002)

Ген	Функція	Ефект
<i>HNF-4-α</i> , <i>HNF-1-β</i> , <i>IPF-1</i> , <i>NeuroD1</i>	Фактори транскрипції	Зниження секреції інсуліну, MODY
<i>HNF-1-α</i>	Фактор транскрипції	Зниження секреції інсуліну, MODY
Глюкокіназа	Метаболізм глюкози	MODY
Калпаїн-10	Протеаза	Невідомий, діабет типу 2 у мексиканців і афроамериканців
<i>PPAR-γ</i>	Фактор транскрипції	Зниження чутливості до інсуліну
Інсуліновий рецептор	Передача сигналу в клітину	Зниження секреції та чутливості до інсуліну
<i>IRS1 i 2</i>	Сигнальний шлях інсуліну	Зниження чутливості до інсуліну
<i>Akt2</i>	Сигнальний шлях інсуліну	Зниження чутливості до інсуліну
<i>11-β-HSD</i>	Синтез глюкокортикоїдів	Підвищення рівня ліпідів, зниження чутливості до інсуліну
<i>UCP2</i>	Зниження синтезу АТФ	Зниження секреції інсуліну
Резистин	«Гормон» жирових клітин	Зниження чутливості до інсуліну

некрозу пухлини (6p21.3), загального імуноглобуліну Е (14q32.33), ген невральної синтази окису азоту та ін.

Тестування поліморфних варіантів генів IL-9, IL-4, CC16, ААТ і генів детоксикації дозволяє визначити індивідуальний ризик розвитку бронхіальної астми.

7.3.7. ЕПІЛЕПСІЯ

Для більшості форм епілепсії характерна полігенна спадкова схильність, а виникнення захворювання є результатом взаємодії генетичних і середовищних факторів. У розвитку епілепсії встановлено роль генів іонних каналів (калієвих, натрієвих, кальцієвих, хлорних), які мають відношення до механізмів поляризації мембрани нейронів, і генів нейротрансмітерних рецепторів. Мутації генів калієвих каналів *KCNQ2* (20q13.3), *KCNQ3* (8q24) призводять до доброякісних сімейних неонатальних судом; ризик розвитку генералізованої епілепсії згодом дорівнює 16 %. З мутацією генів натрієвих каналів *SCN1A* (2q24), *SCN1B* (19q13) пов'язаний розвиток генералізованої епілепсії з фебрильними судомами. Ідентифікація генетичного дефекту важлива з клінічної точки зору, оскільки механізм дії багатьох антиконвульсантів базується на модуляції функції іонних каналів. Так, протисудомний ефект карбамазепіну і фентоніну пов'язаний з потенціюванням інактивації натрієвих каналів.

7.3.8. ШИЗОФРЕНІЯ

Ймовірно, вона є групою захворювань із різними генетичними дефектами і загальною симптоматологією. Визначено кілька головних генів-кандидатів.

1. Ген катехол-О-метилтрансферази (*COMT*, 22q11) бере участь у деградації катехоламінів, включаючи допамін, він є головним ферментом деградації допаміну в префронтальній ділянці кори. Описано генетичний поліморфізм *COMT*, пов'язаний з присутністю валіну або метіоніну в положенні 108 (коротка форма *COMT*) або в положенні 158 (довга форма *COMT*). Вал-*COMT*-алель у хворих на шизофренію зустрічається достовірно частіше.

2. Другий ген-кандидат — ген серотонінового рецептора *5-HT2A* (13q32). Відмічено зв'язок між шизофренією та поліморфізмом гена *T102C*.

3. Третій ген-кандидат — *DISC-1* (*Disrupted in schizophrenia*, 1q32), був виявлений у шотландській сім'ї з високою частотою психічних захворювань і збалансованою транслокацією, що веде до ризику цього гена. Участь гена *DISC-1* у розвитку шизофренії підтвердилася і в дослідженнях фінських сімей. Білковий продукт гена поки що не охарактеризований, так само, як і механізм його внеску в розвиток шизофренії.

Дослідження останніх років показали, що середовищними факторами сприяння розвитку шизофренії можуть бути пологова травма і неонатальні вірусні інфекції. Так, за даними одного з досліджень, в спинномозковій рідині у 29 % хворих на шизофренію було виявлено нуклеотидні послідов-

ності, гомологічні ретровірусним генам *pol*. Непрямим доказом ролі вірусних інфекцій служить порівняно більша частота хворих на шизофренію серед народжених взимку.

7.4. СХИЛЬНІСТЬ ДО ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Схильність до інфекційних захворювань визначається генетичним поліморфізмом клітинних рецепторів і генів, які беруть участь у формуванні імунної відповіді. Так, клінічна картина туберкульозу розвивається менш ніж у 10 % інфікованих осіб з непригніченим імунітетом. Генами-кандидатами, поліморфізм яких пов'язаний із розвитком туберкульозу, вважають такі:

1. *NRAMP1* (natural resistance-associated macrophage protein gene, 2q35) — білковий продукт гена, пов'язаний з мембраною фагосоми, активує макрофаг. Ген також визначає стійкість до сальмонели, лейшманії та різних видів мікобактерій.

2. *MBL* (10q11.2-q21) — манозазв'язувальний сироватковий лектин, бере участь в опсонізації бактерій, ініціює фагоцитоз, може активувати комплемент. Високий вміст *MBL* у сироватці сприяє інфікуванню лепрою і розвитку вісцерального лейшманіозу. Низький або нульовий рівень сироваткового *MBL* асоціюється з підвищеною сприйнятливістю до пневмококової інфекції та підвищеною частотою гострих респіраторних інфекцій.

3. *SP-A* (10q22.2-q23.1) і *SP-B* (2p12-p11.2) — білки сурфактанта.

4. *VDR* (12q12-q14) — рецептор вітаміну D, активний метаболіт якого може стимулювати клітинно-опосередкований імунітет.

5. Інтерлейкіни 1 α і 1 β (2q14). Розвиток захворювання при інфікуванні непатогенними мікобактеріями і *BCG* асоціюється з мутаціями гена *INF- γ* .

Іншим прикладом може бути генетично зумовлена стійкість до ВІЛ-інфекції. Вирішальне значення для проникнення вірусу в лімфоцити має хемокіновий корецептор *CCR-5* на поверхні макрофагів і Т-лімфоцитів (3p21). При делеції ділянки гена розміром 32 п. н. синтезується дефектний нефункціональний білок. Гомозиготами за цією мутацією є близько 1 % європейців, вони характеризуються стійкістю до ВІЛ-інфекції. У гетерозиготних носіїв мутації хвороба виникає при масивному інфікуванні, але розвивається повільніше (кількість рецепторів на поверхні клітин удвічі менша, ніж у нормальних гомозигот).

7.5. ВИЗНАЧЕННЯ ГЕНЕТИЧНОЇ СХИЛЬНОСТІ

Формування кожної ознаки, як нормальної, так і патологічної, визначається великою кількістю генів. Група координовано експресованих генів, які контролюють виконання певної функції організму, дістала назву генної мережі. Будь-яка ген-

на мережа містить: групу експресованих генів (ядро генної мережі); шляхи передачі сигналів від клітинних мембран до цих генів; негативні та позитивні зв'язки; фактори, що забезпечують перемикання функцій генних мереж у відповідь на зовнішню дію. Розшифровка генних мереж дозволить зрозуміти механізм формування захворювання на молекулярно-генетичному рівні і втручатися в процес експресії гена для лікування, запобігання або відстрочення розвитку хвороби.

Сьогодні проводиться робота зі створення діагностичних систем для виявлення генетичної схильності до мультифакторіальних захворювань. Наприклад, визначення поліморфізму генів рецептора ліпопротеїдів низької густини, *ApoB-100*, *ApoE*, *MTHFR* і *АПФ* може бути інформативним для виявлення схильності до ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, гіпертонічної хвороби (табл. 7.9).

З клінічної точки зору визначення генів схильності має величезне значення, оскільки, створюючи адаптивне середовище, можна впливати на розвиток хвороби. Наприклад, при високому ризику розвитку цукрового діабету необхідно з раннього віку контролювати рівень глюкози крові, рекомендувати дієту з обмеженням вуглеводів, контролювати масу тіла та ін. Виконання цих рекомендацій дозволяє знизити ризик розвитку захворювання, його тяжкість.

7.6. ЕКОГЕНЕТИКА

7.6.1. ПРЕДМЕТ ЕКОГЕНЕТИКИ

Будь-який організм розвивається та існує в тісній взаємодії з навколишнім середовищем. Генетично обумовлена реакція людського організму на різні агенти навколишнього середовища є предметом *екогенетики* — розділу генетики, що вивчає вплив факторів середовища мешкання на спад-

ковість. Концепція екогенетики вперше була запропонована Брюером (1971).

Екогенетика вивчає 2 типи ефектів:

— зміну прояву дії певних алелів при впливі на організм специфічних факторів (екогенетичні синдроми);

— зміну генетичного матеріалу під дією факторів зовнішнього середовища (індукований мутагенез).

Впродовж еволюції середовище мешкання людини поступово змінювалося. До цих змін організм пристосовувався, по-перше, за рахунок широкої норми реакції, по-друге, завдяки змінам генотипів у результаті мутацій і подальшого відбору. В процесі еволюції виникла відносна відповідність умов середовища і видових характеристик людини.

У популяціях під впливом добору сформувався широкий спадковий поліморфізм генів, що забезпечують взаємодію з середовищем. Не менше 25 % генів, що детермінують антигени, ферменти, рецептори, представлено поліморфними системами, які мають більш ніж 2 алелі. Багато які з них розповсюдились у певних популяціях через якусь селективну перевагу, інші — в результаті дрейфу генів. Частина з них не виявляється фенотипічно.

Сучасний період характеризується великим темпом й інтенсивністю зміни середовища мешкання. У навколишнє середовище надходить величезна кількість хімічних речовин, які входять до складу продуктів (смакові добавки, консерванти, барвники та ін.), предметів побутової хімії, є відходами виробництва. З багатьма з них людина в процесі еволюції не зустрічалася. У зв'язку з появою нових факторів середовища гени, які були «мовчазними» раніше, починають виявлятися фенотипічно в нових умовах і піддаються дії природного добору.

У деяких випадках ці реакції можуть бути патологічними й зумовлюють так звані *екогенетичні хвороби*. Екогенетичними патологічними реакціями (екогенетичними хворобами) називаються генетично зумовлені патологічні реакції на факто-

Таблиця 7.9. Гени схильності до мультифакторіальних захворювань (В. С. Баранов та ін., 2000)

Захворювання	Ген схильності	Частота несприятливих генотипів
Бронхіальна астма	<i>AAT</i>	1:3000
Спадкова тромбофілія	<i>FV</i> (лейденівська мутація)	Гетерозиготи 6 % Гомозиготи 2×10^{-4} %
Інфаркт міокарда	<i>ACE</i>	30 %
Ішемічна хвороба серця	<i>ApoB-100</i> <i>MTHFR</i>	0,5 % Гомозиготи 5 % Гетерозиготи 57 %
Атеросклероз	<i>ApoE</i>	15 %
Дефект нервової трубки	<i>MTHFR</i>	Гомозиготи 5 % Гетерозиготи 57 %
Постменопаузний остеопороз	<i>VDR3</i> (рецептор вітаміну D3)	16 %

Таблиця 7.10. Приклади екогенетичних патологічних реакцій (Н. П. Бочков, 2001)

Фактори зовнішнього середовища	Генетична схильність	Захворювання
УФ-промені	Дефекти ферментів репарації ДНК	Рак шкіри
Пил	Дефіцит антитрипсину	Емфізема легенів
Харчові агенти: Кінські боби Сіль Молоко Жири Шоколад Алкоголь	Дефіцит Г6ФДГ Дефект К-На насоса Дефіцит лактази Гіперхолестеринемія Зниження активності моноаміноксидази Атипова алкогольдегідрогеназа	Фавізм Гіпертонія Непереносимість лактози Атеросклероз Мігрень Алкоголізм

ри навколишнього середовища (табл. 7.10). Потенційно токсичні фактори навколишнього середовища зумовлюють хвороби не у всього населення, а тільки у його частини, генетично схильної до такого впливу.

7.6.2. ПРИКЛАДИ ЕКОГЕНЕТИЧНИХ ПАТОЛОГІЧНИХ РЕАКЦІЙ

7.6.2.1. Недостатність α 1-антитрипсину

Класичним прикладом екогенетичної реакції є реакція на забруднення атмосферного повітря при недостатності α 1-антитрипсину, що є інгібітором протеїназ. Навіть при незначних пошкодженнях легеневої тканини, виникаючих при курінні та вдиханні заповненого повітря, протеолітичні ферменти починають руйнувати пошкоджені ділянки. У нормі одразу ж включається синтез інгібітора протеїназ, який нейтралізує дію протеолітичних ферментів і зупиняє руйнування легеневої тканини. При мутантному генотипі інгібітори протеїназ не синтезуються, протеолітичні ферменти повністю руйнують пошкоджені ділянки, що призводить до емфіземи легенів.

Локус сімейства генів антитрипсину (14q32.1) представлений генами α 1-антитрипсину і α 1-антихімотрипсину (ААТ). Нині відомо понад 100 генних алельних варіантів ААТ. Генетичні варіанти білка відрізняються за антитрипсиновою активністю, електрофоретичною рухливістю і, як правило, функціонально менш активні (алелі М, S, Z). Неактивність білка («нульовий алель») найчастіше зумовлена рецесивним алелем Z. У європейській популяції частота гомозигот за цим алелем становить 0,05 %, гетерозигот — 4,5 %. Рецесивні гомозиготи за цим алелем схильні до розвитку хронічних запальних процесів і емфіземи легенів (у 30 разів частіше, ніж у середньому в популяції). Гетерозиготи практично здорові, але при високому рівні забруднення повітря, що вдихається, у них швидко розвиваються хронічні бронхолегеневі та професійні захворювання. Аналіз системи антитрипсину рекомендований у хворих з хронічними обструктивними захворюваннями ле-

генів, емфіземою, бронхіальною астмою, при професійних оглядах і відборі на роботу на відповідні виробництва.

7.6.2.2. Поліморфізм ферменту параоксанази

Екогенетичні реакції можуть бути пов'язані з особливостями метаболізму хімічних агентів, які надходять ззовні. Так, широко використовуваний інсектицид паратіонін перетворюється в печінці на параоксон, який далі окислюється параоксоназою сироватки. В європейців спостерігається чіткий розподіл на осіб з високим і низьким рівнем активності цього ферменту. Рецесивний алель, який кодує низьку активність ферменту, зустрічається в популяції з частотою 0,7. Гомозиготи за низькою активністю мають більш високий ризик отруїтися паратіоніном.

7.6.2.3. Екогенетичні патологічні реакції у носіїв генів цистинозу і анемії Фанконі

Гетерозиготні носії цистинозу й анемії Фанконі можуть бути схильні до токсичної дії металів (свинець, ртуть, кадмій). Підвищений, але такий, що не доходить до токсичного, рівень свинцю може бути причиною гіперреактивної поведінки у дітей із спадковою схильністю.

7.6.2.4. Поліморфізм генів метаболізму канцерогенів

Принципи екогенетики справедливі і для потенційно канцерогенних речовин. Канцерогенна дія хімічних агентів виявляється частіше у людей з певними особливостями метаболізму. Так, поліциклічні вуглеводні, яких багато в сигаретному димі, під дією ферменту арилгідроксилази (CYP1A1) перетворюються на більш канцерогенні активні епоксиди. До 30 % хворих із раком легенів належать до групи з високою активністю ферменту (гомозиготи), тимчасом як у загальній популяції ця ознака зустрічається дуже рідко. Фермент глутатіон-S-трансфераза (GSTM1) бере участь у кон'югації глутатіону з електрофільними сполуками, включаючи такий канцероген, як бензпірен. Нульовий алель GSTM1 асоціюється з підвищеною частотою аденокарциноми легенів.

7.6.2.5. Екогенетичні реакції на продукти харчування

Найяскравішим прикладом генетичних розбіжностей у реакції на харчові продукти є гіполактазія у дорослих. У всіх дітей в кишках є фермент лактаза, необхідний для засвоєння лактози. У більшості людей кишкова лактаза зникає після припинення харчування грудним молоком. При вживанні в їжу молока або інших продуктів, які містять лактозу, люди, не здатні до її засвоєння, страждають на метеоризм, кишкові розлади. Існує мутація, при якій здатність засвоювати лактозу зберігається. Ця мутація має селективну перевагу в сільськогосподарських районах, де молоко є звичайним продуктом харчування (Центральна і Північна Європа, популяції скотарів Африки й Азії).

Мігрень може спричинятися катехоламінами сиру в осіб зі зниженою кон'югацією тираміну.

При низькій активності моноаміноксидази мігрень може провокувати шоколад.

Специфічна реакція на малі дози алкоголю у вигляді негайного почервоніння обличчя, тахікардії, печіння в шлунку, м'язової слабкості часто спостерігається в осіб у монголоїдних популяціях. Вона пов'язана з відсутністю ізоформи-1 печінкового ферменту алкогольдегідрогенази, що розщеплює спирт.

7.7. ФАРМАКОГЕНЕТИКА

7.7.1. ЩО ТАКЕ ФАРМАКОГЕНЕТИКА? ФАЗИ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ

Найважливішим розділом екогенетики, який вивчає значення спадковості в реакції організму на лікарські препарати, є фармакогенетика (цей термін було запропоновано Ф. Фогелем). Виникла фармакогенетика раніше, ніж екогенетика, до складу якої вона ввійшла.

Процес перебування ліків в організмі зумовлений їх всмоктуванням, розподілом по клітинах, взаємодією з рецепторами, перетворенням і виведенням з організму. Всі стадії цього процесу відбуваються за допомогою ферментів, які контролюються генетично. Так, розрахунки за допомогою близькокого методу показують, що для багатьох лікарських речовин (наприклад, аспірину, дикумаролу) коефіцієнт спадковості швидкості виведення ліків близький до одиниці (0,98), тобто повністю контролюється генотипом. Унікальність генотипу кожного організму зумовлює розбіжності між індивідами за характером і швидкістю метаболізму лікарської речовини. Це може виявлятися своєрідним терапевтичним ефектом і побічними явищами різного ступеня тяжкості у відповідь на введення лікарського препарату.

Більшість ліків є малими ліпофільними молекулами, які для виведення з сечею і жовчю піддаються біотрансформації ферментними системами.

Процес перетворення здебільшого каталізується ферментами печінки і складається з двох послідовних фаз.

Фаза I. Ксенобіотики, що надходять в організм, активуються за допомогою ферментів сімейства цитохромів P450 або інших ферментів (алкогольдегідрогеназою, флавінмонооксигеназою) з утворенням короткоіснуючих проміжних електрофільних форм із генотоксичними властивостями. Цитохроми P450 — велика група білків, що кодуються суперсімейством генів (у людини 57 генів, розподілених на 18 сімейств і 42 підсімейства), що походить від загального гена-попередника. Для позначення цитохромів P450 використовують аббревіатуру CYP (cytochrom P450). Ферменти цитохрому P450 відіграють подвійну роль у метаболізмі ксенобіотиків. З одного боку, вони інактивують лікарські препарати і чужорідні хімічні речовини. З іншого — активують промутагени і канцерогени, перетворюючи їх на продукти, що ушкоджують ДНК і, таким чином, можуть брати участь у процесах мутагенезу і канцерогенезу.

Фаза II. Проміжні метаболіти за допомогою реакцій кон'югації, які включають сульфатування, ацетилювання, глюкуронування, перетворюються на водорозчинні нетоксичні продукти і виводяться з організму. У цих реакціях беруть участь ферменти сімейств: глутатіон-S-трансфераза, O- і N-ацетилтрансферази, УДФ-глюкуронілтрансфераза, сульфотрансфераза. В результаті реакцій II фази детоксикації утворюються водорозчинні метаболіти, які легко виводяться з організму. Ферменти обох фаз можуть відігравати роль у розвитку мультифакторіальних захворювань (наприклад, бронхіальної астми) і канцерогенезі.

Всі ферменти системи детоксикації характеризуються низькою субстратною специфічністю, високим поліморфізмом та індукцибельністю, тобто збільшенням концентрації при дії специфічних субстратів. Сьогодні відомо більше 200 генів детоксикації, причому для багатьох з них виявлено поліморфізм, який істотно впливає на функціональну активність їх алелів.

Генетичний поліморфізм обміну ксенобіотиків визначає розділення людей на групи, які розрізняються за своєю здатністю метаболізувати лікарські засоби, — від недостатніх до надшвидких метаболізаторів.

Генетично зумовлені модифікації ферментів I і II фаз детоксикації визначають такі можливі варіанти терапевтичного ефекту при прийомі лікарських засобів:

- відсутність очікуваного ефекту через надшвидкий метаболізм і виведення препарату з організму (швидкі метаболізатори);
- відсутність активації проліків;
- надмірна терапевтична дія при низькій активності трансформуючих ферментів (повільні метаболізатори);
- токсичні побічні ефекти внаслідок акумуляції препарату (повільні метаболізатори);
- метаболічне перетворення на токсичні продукти в різних, відмінних від головного, шляхах метаболізму.

Прикладом генетичного поліморфізму ферментів I фази детоксикації є поліморфізм CYP2 (табл. 7.11). Низька активність ферментів сімейства CYP2 (повільні метаболізатори) серед населення Європи зустрічається з частотою 5–10 %.

Багато ферментів II фази також є поліморфними. Поліморфізм сімейства N-ацетилтрансфераз спричинює індивідуальні відмінності в ацетилюванні та виведенні з організму багатьох лікарських препаратів, включаючи ізоніазид, рифампіцин і низку сульфаніламідних препаратів (сульфасалазин та ін.). Повільні ацетилятори характеризуються високим ризиком токсичних ускладнень при стандартній фармакотерапії. Швидкість ацетилювання також впливає на ризик розвитку злоякісних пухлин (рак сечового міхура, стравоходу, прямої кишки, легенів, молочної залози). Так, у жінок, гомозиготних за повільним алелем цього гена, куріння в молоді роки майже в 20 разів збільшує ризик розвитку раку молочної залози порівняно з жінками, які курять, але належать до групи швидких ацетиляторів.

Встановлено чіткі етнічні розбіжності в розповсюдженні алельних варіантів багатьох ферментів, які беруть участь у метаболізмі ксенобіотиків. Так, «східні алелі» CYP2D6 (22q13.1) відрізняються зниженою активністю порівняно з переважаючими в Європі «західними алелями». Тому антидепресанти, які є субстратами для CYP2D6, на Сході зазвичай призначаються нижчими дозами. Існує значна міжетнічна розбіжність і в частоті «надшвидких» метаболізаторів, які мають більш ніж два активних алелі CYP2D6: 20 % в Ефіопії порівняно з 1,5 % у скандинавській популяції. Етнічні розбіжності між популяціями за ферментами лікарського метаболізму повинні враховуватися при підборі адекватних доз лікарських препаратів.

7.7.2. ПРИКЛАДИ ФАРМАКОГЕНЕТИЧНИХ РЕАКЦІЙ

7.7.2.1. Гемоліз еритроцитів, пов'язаний з недостатністю ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ, G6PD) в еритроцитах

Ген, що кодує Г6ФДГ, локалізований в X-хромосомі (Xq28). Відомо близько 400 варіантів Г6ФДГ, але розвиток патологічних реакцій обумовлюють лише деякі з них. Наприклад, алель G6PDB контролює варіант В, який визначає нормальну активність ферменту. Алель G6PDA визначає варіант А з різко зниженою активністю.

Патологічний фермент варіанта А за своїми біохімічними й електрофоретичними властивостями дуже близький до нормальних, але значно менш стабільний. Період напівжиття в еритроцитах ферменту форми А близько 13 днів, тимчасом як ферменту форми В — 62 дні. Таким чином, недостатня активність Г6ФДГ форми А є результатом значно швидшої, ніж у нормі, денатурації ферменту в еритроцитах.

При аномальному варіанті ферменту порушується підтримка стабільності мембрани еритроцита і прийом деяких лікарських препаратів може призвести до гемолітичного кризу. Таких препаратів близько сорока, серед них сульфаніаміди, фуразолідон, нітрофуран, хінідин, примахін. Деякі лікарські препарати мають гемолітичну дію, але не спричинюють клінічно виражений гемоліз у «нормальних» умовах, наприклад, за відсутності інфекції. Серед таких препаратів аскорбінова й ацетилсаліцилова кислота, хлорамфенікол, метиленовий синій.

Перший опис гострого гемолізу еритроцитів серед американських негрів у результаті прийому протималярійного препарату примахіну було

Таблиця 7.11. Приклади фармакогенетичних реакцій, пов'язаних з генетичним поліморфізмом сімейства CYP2 (Ю. І. Бажора, 2003)

Препарат	Зміна метаболізму	Фармакологічний ефект
Нортриптилін (трициклічний антидепресант)	Інтенсивний метаболізм	Відсутність терапевтичного ефекту від звичного дозування
Пропафенон, мексилетин (антиаритмічні препарати)	Повільний метаболізм	Нудота, блювання, аритмії
Трамадол	Уповільнення активації проліків	Зниження анальгезуючої дії
Кодеїн (метаболітом в організмі є морфін)	Швидкий метаболізм	Абдомінальні болі
	Повільний метаболізм	Відсутність анальгезуючого ефекту. Може бути фактором стійкості до опіатів
Варфарин	Повільний метаболізм	Кровотечі
Діазепам	Повільний метаболізм	Сонливість

зроблено Черманом (1937). Активність ферменту у цьому випадку не перевищувала 15 % норми. Інша форма недостатності Г6ФДГ була описана у жителів Середземноморського басейну і Близького Сходу. При цій формі активність ферменту становить близько 4 % норми, гемолітичний криз спричинюють не лише численні препарати, але і звичайний в цьому регіоні продукт харчування — кінські боби. У зв'язку з цим захворювання дістало назву від латинської назви бобів — фавізм. Хвороба, як правило, починається раптово, виникає озноб, різка адинамія, кількість еритроцитів знижується до $(1-2) \times 10^{12}$ г/л, потім настає колапс. Часто хвороба виникає у дітей 2–4 років, іноді хворіють грудні діти, матері яких вживали кінські боби, самі залишаючись здоровими. До гемолізу еритроцитів може призвести і вживання агрусу, червоної смородини.

Різні популяції надзвичайно поліморфні за генами Г6ФДГ. Частота різних типів недостатності ферменту коливається в різних країнах і варіює від 0 до 15 %, а в деяких популяціях сягає 30 % (серед афроамериканців, у країнах Середземноморського басейну та ін.), оскільки особи з дефіцитом ферменту Г6ФДГ стійкі до захворювання на малярію і мають селективну перевагу.

7.7.2.2. Підвищена чутливість до дитиліну

Підвищена чутливість до дитиліну виникає у зв'язку з мутацією ферменту сироваткової холінестерази. Цей фермент гідролізує міорелаксанти (дитилін, суксаметоній та інші речовини з курареподібною дією), які широко застосовуються в хірургічній практиці. При введенні дитиліну або його аналогів настає знерухомлення і припинення дихання на 2–5 хв, потім дитилін руйнується до холіну і бурштино-

вої кислоти, які не мають курареподібною дії. Активність аномальної сироваткової холінестерази в 4 рази менша, ніж нормальної, у зв'язку з цим швидкість гідролізу дитиліну різко знижена, і у хворих настає тривале припинення дихання.

Синтез ферменту визначається кількома алельними варіантами гена. Ген $CHNE^U$ визначає синтез нормального ферменту; $CHNE^D$ визначає синтез ферменту зі зниженою активністю — алель, що зустрічається найчастіше. В осіб, гомозиготних за цим геном, розщеплення дитиліну не відбувається, і врятувати хворого після застосування дитиліну може лише перехід на кероване дихання і термінове введення свіжої крові, що містить фермент. Близько 3–4 % представників європейської популяції — гетерозиготні носії мутантного гена. Частота клінічно значущих гомозигот за цим геном в європейській популяції становить 1:3500.

7.7.2.3. Злоякісна гіпертермія

Вона пов'язана з мутацією гена саркоплазматичного р'янодинового рецептора (RYR1). При застосуванні інгаляційних анестетиків (фторотан, етиловий ефір, метоксифлуран) і деяких м'язових релаксантів розпочинається неконтрольований вихід кальцію із саркоплазми, що призводить до метаболічного ацидозу. У хворих температура тіла підвищується до 42 °С і більше, спостерігається тахікардія, поштішання дихання, гіпоксія, можлива смерть через зупинку серця.

Приклади інших фармакогенетичних ознак подано в табл. 7.12. Великий список генетичних поліморфізмів, що мають відношення до ефективності ліків і їх побічних ефектів, який постійно поповнюється, можна знайти в Інтернеті на сайті www.sciencemag.org/feature/data.

Таблиця 7.12. Приклади генетичного поліморфізму, асоційованого зі зміненою лікарською відповіддю

Блок	Лікарські препарати	Результат
Варіанти Г6ФДГ	Сульфаніламід, фуразолідон, нітрофуран, хінідин, примахін	Гемоліз
Ферменти гідроксилування (слабке окислення)	Дебрисохін Спартеїн β-блокатори (пропронолол, метапролол)	Гіпотонія Серцева недостатність Брадикардія, знижений тиск
Рецептори кальцієвих каналів	Інгаляційний наркоз галотаном	Злоякісна гіпертермія до 42 °С
Варіанти псевдохолінестерази	Дитилін, суксаметоній	Тривале припинення дихання
Поліморфізм за катехол-О-метилтрансферазою	L-DOPA	Неефективність
Поліморфізм за тіопуринметилтрансферазою	Меркаптопурин	Неефективність
Рецептор активації та проліферації пероксисом	Інсулін	Варіації чутливості до інсуліну
Дофаміновий рецептор DD3R	Нейролептики	Розвиток пізньої дискінезії у хворих на шизофренію

7.7.3. ЗМІНА РЕАКЦІЙ НА ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ У ХВОРИХ ІЗ СПАДКОВИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Деякі спадкові захворювання супроводжуються зміненою реакцією організму на введення лікарських препаратів (табл. 7.13). Так, печінкові порфірії детерміновані автосомно-домінантними генами, які зумовлюють підвищення активності мітохондріального ферменту печінки синтетази альфа-амінолевулінової кислоти. Прийом барбітуратів призводить до різкого збільшення вмісту в печінці та сечі цієї кислоти і порфобіліногену, що спричинює напад хвороби. Основні симптоми — різкі абдомінальні болі, поліневрит, розлади психіки, епілептиформні прояви. Напад хвороби проковується не тільки барбітуратами, а й сульфаниламидами, естрогеном, мепробаматом, грізеофульвіном. Призначення таким хворим барбітуратів з метою терапії може призвести до смерті.

При спадкових метгемоглобінеміях у крові хворих концентрація метгемоглобіну підвищена до 30 % (норма — 1 %). Причини метгемоглобінемії — аномалії гемоглобіну (автосомно-домінантний тип успадкування) або зниження активності метгемоглобінредуктази (автосомно-рецесивний тип успадкування). При метгемоглобінеміях слабкі окисники (метиленовий синій, аскорбінова кислота, сульфаниламиди, нітрогліцерин, ПАСК, хінін та ін.) спричинюють перетворення нормального гемоглобіну на метгемоглобін. У хворих виникає виражений ціаноз, метгемоглобінемія зберігається до 12 год. Один із наслідків метгемоглобінемії — виражена стійкість до дії синильної кислоти та її солей. Хворі можуть без особливих наслідків вжити дозу ціаніду К, яка в 40 разів перевищує смертельну.

Екогенетика і фармакогенетика є одним із найперспективніших напрямів сучасної профілактичної медицини. Визначення індивідуальних особливостей метаболізму ксенобіотиків дасть можливість рекомендації оптимального харчування, підбору адекватної лікарської терапії, стане одним із критеріїв вибору професії.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ДО РОЗДІЛУ 7

1. Що таке мультифакторіальні захворювання? Їх класифікація.
2. Загальна характеристика мультифакторіальних захворювань.
3. Як розраховують генетичний ризик при мультифакторіальних захворюваннях?
4. Генетика деяких поширених мультифакторіальних захворювань: ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, тромбофілія, цукровий діабет, хронічний панкреатит, бронхіальна астма, епілепсія, шизофренія.
5. Генетична схильність до інфекційних захворювань.
6. Що таке екогенетика? Приклади екогенетичних патологічних реакцій.
7. Що таке фармакогенетика? Фази біотрансформації.
8. Приклади фармакогенетичних патологічних реакцій.

Контрольно-навчальні питання

Оберіть одну відповідь.

1. Які методи використовуються для доказу мультифакторіальної природи хвороби?
 - A. Клініко-генеалогічний, близнюковий, популяційно-статистичний
 - B. Цитогенетичні та молекулярно-цитогенетичні
 - C. Цитогенетичні та молекулярно-генетичні
 - D. Цитогенетичні, молекулярно-генетичні і біохімічні
 - E. Клініко-генеалогічний, цитогенетичні та молекулярно-генетичні
2. Максимальний генетичний ризик розвитку мультифакторіального захворювання спостерігається у родичів першого ступеня спорідненості. Який відсоток спільних генів вони мають?
 - A. 3,125 %
 - B. 5 %
 - C. 12,5 %

Таблиця 7.13. Незвичайні реакції на лікарські препарати у хворих зі спадковими захворюваннями (Ю. І. Бажора, 2003)

Захворювання	Препарат	Реакція
MODY	Хлорпропамід (гіпоглікемічний препарат) у поєднанні з алкоголем	Почервоніння обличчя (може використовуватися як тест для визначення спадкової схильності)
Подагра	Саліцилати, хлортіазид	Загострення захворювання
Первинна глаукома	Ефедрин	Парадоксальна дія
Порфірія	Барбітурати	Гострий напад захворювання
Метгемоглобінемія	Аскорбінова кислота, нітрогліцерин, хінін та ін.	Ціаноз
Недосконалий остеогенез	Дитилін, фторотан	Гіпертермія
Синдром Дауна	Атропін	Підвищена чутливість

- D. 25 %
E. 50 %
3. Генетична схильність до найпоширеніших мультифакторіальних хвороб середнього віку визначається:
A. Автосомно-домінантно
B. Автосомно-рецесивно
C. Генами, зчепленими з X-хромосою
D. Полігенно
E. Генами мітохондрій
4. Назвіть мультифакторіальні хвороби:
A. Синдром Марфана і синдром Елерса — Данло
B. Полідактилія, ектродактилія
C. Цукровий діабет, гіпертонічна хвороба
D. Сімейна гіперхолестеринемія
E. Мукополісахаридози
5. Якщо у першій дитини мультифакторіальна вада розвитку, емпіричний ризик народження хворої дитини при кожній подальшій вагітності становить (для більшості вад):
A. Близько 0 %
B. 1–2 %
C. 2–4 %
D. 5–7 %
E. 50–10 %
6. Назвіть тип успадкування аненцефалії та *spina bifida*:
A. Автосомно-рецесивний
B. Автосомно-домінантний
C. Зчеплений з X-хромосою рецесивний
D. Зчеплений з X-хромосою доміантний
E. Мультифакторіальний
7. Для мультифакторіальних хвороб характерно все, за винятком:
A. Не успадковуються за законами Менделя
B. Ризик народження дитини з мультифакторіальною патологією підвищується при збільшенні кількості хворих родичів
C. Спостерігається однакова частота патології в осіб різної статі
D. Ризик народження дитини знижується при зменшенні ступеня спорідненості з ураженим індивідумом
E. Ризик народження дитини з мультифакторіальною патологією збільшується у зв'язку з тяжкістю клінічних проявів
8. У здорового подружжя народився син із щілиною верхньої губи (заяча губа). Ризик народження другої дитини з цією вагою становитиме:
A. Близько 0 %
B. 1–2 %
C. 2–4 %
D. 5–7 %
E. 5–10 %
9. До мультифакторіальних захворювань належать:
A. Гемофілія, серпоподібно-клітинна анемія
B. Полідактилія, ектродактилія
C. Фенілкетонурія, муковісцидоз
D. Шизофренія, епілепсія, маніакально-депресивний психоз
E. Дефекти сполучної тканини (синдром Марфана та ін.)
10. Встановлена асоціація багатьох мультифакторіальних захворювань із групами крові АВ0. Ризик розвитку захворювання для носіїв певної групи крові підвищується на 10–30 %. До медико-генетичного центру звернувся чоловік віком 21 рік з приводу прогнозу розвитку у нього хвороби виразки шлунка. На цю хворобу страждає мати пробанда. При якій групі крові за системою АВ0 у чоловіка ризик розвитку захворювання буде вищим?
A. I (0)
B. II (A)
C. III (B)
D. IV (AB)
11. Який метод є основним при формуванні групи підвищеного генетичного ризику щодо цукрового діабету?
A. Клініко-генеалогічний
B. Близнюковий
C. Цитогенетичний
D. Біохімічний
E. Молекулярно-генетичний
12. До медико-генетичної консультації звернулася жінка 20 років, яка страждає на псоріаз, з приводу прогнозу народження дітей з цим захворюванням. Її чоловік здоровий і в його сім'ї випадків хвороби у родичів не було. Ризик народження хворої дитини становить:
A. 0 %
B. 1–2 %
C. 2–4 %
D. 5–10 %
E. 20 %
13. До медико-генетичного центру звернулася сім'я з приводу прогнозу розвитку у дитини 6 міс псоріазу. У матері дитини псоріаз, батько здоровий. Генетичний ризик захворювання буде високим, якщо дитина є носієм HLA-антигену:
A. DR2
B. DR3
C. DR7
D. B8
E. B27
14. Спостерігається асоціація мультифакторіальних захворювань з певними генетичними маркерами (групами крові АВ0, HLA-антигенами). Вкажіть, що означає ця асоціація?
A. Більш високу частоту маркера у хворих, ніж у здорових
B. Розташування гена, що зумовлює хворобу, і гена маркера на одній хромосомі
C. Наявність рекомбінації між геном хвороби і геном маркера

15. Для роботи з ВІЛ-інфікованими доцільно відбирати людей, стійких до цього захворювання. Для цього за допомогою молекулярно-генетичних методів необхідно визначити мутації гена, що кодує:

- A. Білки калієвих каналів (20q13.3)
- B. Фермент, який бере участь у деградації катехоламінів (22q11)
- C. Рецептор на поверхні макрофагів і Т-лімфоцитів (3p21)
- D. MBL — маноза-зв'язувальний сироватковий лектин
- E. SP-A- і SP-B-білки сурфактанта

16. Сьогодні виявлено генетичну схильність до розвитку хронічних бронхолегеневих професійних захворювань у шахтарів. Ця схильність пов'язана з мутацією гена, що кодує:

- A. SP-A- і SP-B-білки сурфактанта
- B. Білки калієвих каналів
- C. α 1-антитрипсин
- D. Глутатіон-S-трансферази
- E. Моноаміноксидазу

17. У жителів країн Середземноморського басейну і Близького Сходу часто зустрічається мутантний ген недостатності ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах (рецесивна зчеплена з X-хромосомою ознака). У чоловіків з мутантним геном можуть спостерігатися патологічні фармакогенетичні реакції (гемоліз еритроцитів) на прийом:

- A. Сульфаніламідів
- B. Дитиліну
- C. Ізоніазиду
- D. Інгаляційних анестетиків
- E. Кодеїну

18. Які препарати здатні спричинити гемолітичний криз у осіб з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази?

- A. Нітрофурани
- B. Антибіотики тетрациклінового ряду
- C. Оральні контрацептиви
- D. Антидепресанти
- E. Антациди

19. Після введення стандартної дози протитуберкульозного препарату ізоніазиду у деяких людей спостерігаються побічні реакції, пов'язані з ураженням периферичних нервів. Така фармакогенетична реакція зумовлена мутацією гена, який кодує фермент:

- A. Холінестеразу
- B. N-ацетилтрансферазу печінки
- C. Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу
- D. Глутатіон-S-трансферазу
- E. Репарації ДНК

20. Жінка 35 років у процесі підготовки до планової хірургічної операції повідомила анестезіолога, що у її матері і брата матері були патологічні реакції під час хірургічного втручання на анестезію у вигляді високої температури (вище 40 °C). Це дозволило припустити наявність у сім'ї гена злоякісної гіпертермії. Для цієї ситуації справедливо все, крім:

- A. Злоякісна гіпертермія — зчеплена зі статтю ознака
- B. Ризик розвитку злоякісної гіпертермії у жінки становить 50 %
- C. Патологічна реакція зумовлена мутацією гена, який кодує ріанодиновий рецептор
- D. Протипоказані інгаляційні анестетики (фторотан, етиловий ефір та ін.)
- E. Можливий розвиток реакції на введення м'язових релаксантів

8.1. ГЕНЕТИКА І ОНКОЛОГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Онкогенетика — це розділ генетики, який вивчає генетичні механізми розвитку пухлин.

Пухлини належать до мультифакторіальних захворювань. Для їхнього розвитку мають значення як фактори навколишнього середовища — канцерогенні фактори (фізичні, хімічні та біологічні — онкогенні віруси, деякі бактерії, гельмінти), так і велика кількість генів — вірусні та клітинні онкогени, гени-супресори клітинного росту і гени-мутатори.

Пухлини також можуть бути віднесені до генетичних хвороб соматичних клітин, оскільки кожна пухлина є результатом ланцюга соматичних мутацій різних генів.

Канцерогенез — це тривалий багастадійний процес. Для перетворення нормальної клітини на пухлинну необхідний ланцюг із 6–7 і навіть більшої кількості соматичних мутацій різних генів, а також інших генетичних подій, що відбуваються в певній послідовності. Так, рак товстої кишки є результатом мутацій багатьох генів: гена

APC (5q), гена *K-RAS* (12q), *DCC* (18q), *p53* (17q), генів-мутаторів (*MSH1*, *MSH2* та ін.), порушення метилування ДНК та інших процесів (рис. 8.1). У розвитку деяких солідних пухлин може відбутися кілька десятків генетичних подій.

Мутації торкаються генів, відповідальних за поділ клітин, апоптоз, репарацію ДНК, міжклітинні взаємодії, ріст судин тощо. Іноді перша мутація може бути передана від батьків через статеві клітини (спадкові форми пухлин). Але, як правило, однієї мутації недостатньо для перетворення нормальної клітини на клітину злоякісної пухлини. Тому у разі як спорадичних форм пухлин, так і спадкових пухлин повинен відбутися ще ланцюг соматичних мутацій певних генів. Теоретично шанс таких послідовних мутацій надзвичайно малий, але є два механізми, які роблять ці події вірогіднішими: по-перше, деякі мутації прискорюють проліферацію клітин, це веде до збільшення кількості клітин для подальшої мутації; по-друге, мутації можуть порушувати стабільність геному, що підвищує вірогідність інших мутацій.

Пухлинні клітини відрізняються від клітин нормальних тканин кількома ознаками.

1. Здатність до неконтрольованого розмноження.

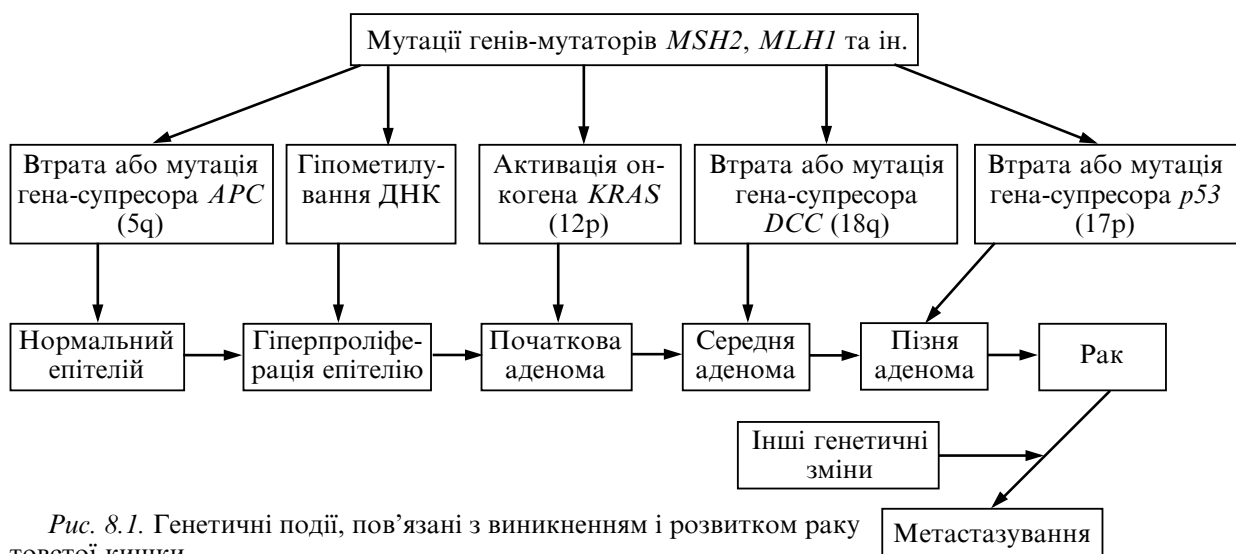


Рис. 8.1. Генетичні події, пов'язані з виникненням і розвитком раку товстої кишки

2. Самозабезпеченість стимулами до мітозу.
3. Нечутливість до антимиотичних стимулів.
4. Пригнічення апоптозу. Нормальні клітини смертні, в їх життєвому циклі генетично запрограмовано смерть — апоптоз. Американський генетик Л. Хейфлік (1965) показав, що нормальні фібробласти людини в культурі дають 50–60 поділів, а потім гинуть. Клітини злоякісних пухлин стають безсмертними. Прикладом цього можуть бути клітини ракової пухлини шийки матки жінки, що померла в 1951 р. Культуру її клітин HeLa (від імені жінки — Henrietta Lacks) культивують і сьогодні в багатьох лабораторіях. Клітини стають безсмертними, якщо в них активується теломераза або з'являються альтернативні шляхи редуплікації теломерного кінця хромосоми.
5. Здатність до інвазивного росту (проростання в сусідні тканини й органи) і метастазування.
6. Здатність індукувати ангиогенез (ріст судин).
7. Клітини пухлин морфологічно відрізняються від нормальних. Як правило, вони більш округлі, оскільки втрачають адгезію з сусідніми клітинами, мембрани їх більш рідкі, що прискорює транспорт речовин у клітину. Ракові клітини менш диференційовані, ніж нормальні клітини, вони схожі на ембріональні. Якщо нормальні клітини при поділі *in vitro* утворюють моношар, то ракові здатні при поділі накладатися одна на одну, що і дозволяє їм формувати пухлину.

8. Дуже важливою та обов'язковою ознакою пухлини є її моноклональність. Пухлина є нащадком (клоном) однієї первинної генетично зміненої клітини, яка набула здатності до нерегульованого росту. Надалі в клітинах пухлини виникають мутації, які породжують нові, вторинні клони, що створюють генетичну різноманітність усередині пухлини. Але ця різноманітність є вже вторинною. Клональна гетерогенність пухлини — це її кардинальна властивість і рушійна сила всіх подальших змін. Популяція пухлинних клітин постійно перебуває під контролем природного добору. Селективну перевагу мають клони, які найшвидше ростуть і є резистентними до захисних засобів організму. Завдяки дії добору генотип і фенотип клітин пухлин постійно змінюється, стаючи все більш агресивними і злоякісними. Нестабільність геному і, як наслідок, клональна гетерогенність пухлини наділяють її особливою живучістю, пристосованістю до умов середовища, стійкістю до терапевтичних дій.

8.2. РЕГУЛЯЦІЯ МІТОТИЧНОГО ЦИКЛУ

РОЛЬ ЦИКЛІН-CDKS У РЕГУЛЯЦІЇ МІТОТИЧНОГО ЦИКЛУ

Головна особливість клітин пухлини — неконтрольований поділ клітин (проліферація), що пов'язано з порушенням регуляції мітотичного циклу.

Мітотичний цикл включає такі стадії:

1. Інтерфаза: пресинтетичний період інтерфази (G_1 -період), синтетичний (S -період), постсинтетичний (G_2 -період).
2. Мітоз (M).

Клітини, які вийшли з мітотичного циклу на диференціювання (це відбувається, як правило, в G_1 -періоді), перебувають у так званому G_0 -періоді.

Ключову роль у почерговій зміні фаз мітотичного циклу виконують два сімейства білків:

— специфічні ферменти протеїнкінази — так звані циклінзалежні кінази (Cdk — cyclin dependent kinase). Протеїнкінази — це ферменти, що фосфорилують певні білки, змінюючи їх функції;

— білки-цикліни (A, B, D, E), які зв'язуються з Cdk і не тільки активують їх, а й надають їм субстратної специфічності відносно тих чи інших білків.

Активними є комплекси циклін-Cdk, де циклін служить активатором, а Cdk — каталітичною субодиницею. Кожна фаза мітотичного циклу характеризується активністю певних циклін-Cdks. Запускають мітотичний цикл комплекси циклін D-Cdk4 і (або) циклін D-Cdk6. Вони функціонують на початковій стадії G_1 -періоду. Ці ж комплекси приводять до повернення сплячої G_0 -клітини в мітотичний цикл. Друга половина G_1 -періоду проходить під керуванням комплексу циклін E-Cdk2. У синтетичному періоді діють циклін A-Cdk2 і циклін B-Cdk2. У постсинтетичному періоді діє комплекс циклін B-Cdk1. Він вводить клітину в мітоз і «керує» цим процесом, тому його називають мітоз-стимулювальним фактором — MPF (mitosis-promoting factor).

Майже всі сигнальні шляхи, регулюючи проліферацію клітин, націлені на комплекси G_1 -періоду — в основному циклін D-Cdk4,6 і меншою мірою — циклін E-Cdk2.

Принципи передачі мітогенних сигналів

Перенесення мітогенного сигналу від периферії клітини до її ядра (генетичного апарату) здійснюється у вигляді каскаду реакцій фосфорилування за допомогою ферментів протеїнкіназ. Існують три типи протеїнкіназ (тирозинові, серинові та треонінові) залежно від їх здатності фосфорилувати відповідні амінокислоти. Фосфатні групи відіграють роль молекулярних перемикачів: змінюючи конфігурацію певних білкових структур (доменів), вони можуть «вмикати» і «вимикати» їх активність (маються на увазі ферментативна активність, ДНК-зв'язувальна здатність і здатність утворювати білок-білкові комплекси). У спрощеному вигляді сигнал про проліферацію клітини передається від мембранних структур за допомогою фосфатної групи від однієї протеїнкінази до іншої, подібно до естафетної палички.

Сигналом до проліферації клітини може бути з'єднання фактора росту з рецептором мембрани, з'єднання особливих мембранних білків інтегринів з позаклітинним матриксом (базальною мембраною, колагеновими волокнами) та інші сигнали.

Фактори росту — це білки, що секретуються одними клітинами і впливають на інші (стимулюють або пригнічують їхній поділ). Прикладами мо-

жуть бути епідермальний фактор росту (стимулює проліферацію епітеліальних клітин), фактор росту фібробластів, фактор росту нейронів, тромбоцитарний фактор росту, інсуліноподібний фактор росту та ін. Всі фактори росту, за винятком інсуліноподібного, сприяють переходу клітин з G_0 -фази в G_1 -фазу, а останній — з G_1 -фази в S -фазу.

Рецептори мембрани до факторів росту мають тирозинкіназну активність або активують цитоплазматичну тирозинкіназу. Наприклад, при зв'язуванні епідермального фактора росту з рецептором відбувається його автофосфорилування. З фосфотирозином рецептора зв'язуються специфічні сигнальні білки цитоплазми, що також є протеїнкіназами (синоніми: адаптерні білки, фактори трансдукції). У цитоплазмі виникає цілий каскад реакцій фосфорилування. Зрештою активується каскад цитоплазматичних білків MAP-кіназ (від англ. Mitogen activated protein — мітогенактивовані білки). Таким чином, адаптерні білки передають сигнал до мітозу від рецепторів до MAP-кіназ. Останні переміщуються в ядро клітини і фосфорилують групу факторів транскрипції. Продукти цих генів, у свою чергу, активують гени цикліну D, Cdk4 і 6, а також активують ген *MYC*. Білок *Myc* інактивує інгібітори Cdk і активує Cdk2 і 4. Він також активує теломеразу (фермент, що каталізує редуплікацію теломерних кінців хромосом). Клітина починає ділитися. Схему сигнальних шляхів від факторів росту наведено на рис. 8.2.

Багато клітин здатні ділитися, якщо вони прикріплені до позаклітинної структури — базальної мембрани (епітеліоцити), колагенових волокон (фібробласти), поверхні флакона (при культивуванні *in vitro*) і т. ін. Інформація про зв'язок клітини з такою структурою надходить від мембранних білків інтегринів. При зв'язуванні інтегрину з по-

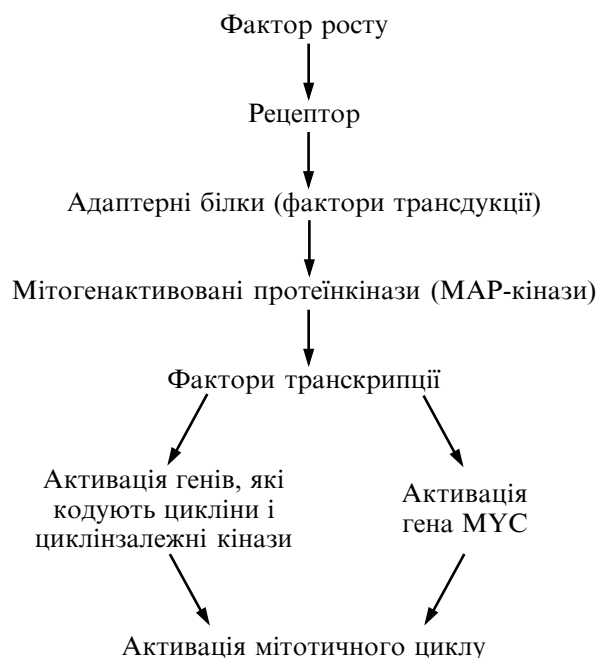


Рис. 8.2. Сигнальні шляхи від рецепторів факторів росту

заклітинним матриксом у клітині виникає аналогічний каскад реакцій, як від рецепторів до факторів росту.

Велике значення в регуляції проліферації відіграє так зване контактне гальмування. Якщо клітина встановлює контакти не з позаклітинним матриксом, а з іншими клітинами, то її поділ припиняється. Вважають, що сигнал про міжклітинні контакти йде від мембранних білків — кадгеринів.

У клітинах існують й інші сигнальні шляхи до каскаду комплексів циклін-Cdk (мотора мітотичного циклу). Тільки узгоджена дія всіх факторів дозволяє клітині обрати шлях диференціювання або поділу. Всі гени, що кодують фактори росту, адаптерні білки та інші білки сигнальних шляхів, активують мітоз клітини і називаються протоонкогенами. Мутації, що підвищують активність будь-якого фактора, можуть призвести до неконтрольованого поділу клітини. Такі мутантні алелі називають онкогенами.

Контрольно-пропускні пункти (checkpoints)

У клітинному циклі існують так звані «контрольні точки» (checkpoints), проходження яких можливе лише у випадку нормального завершення попередніх етапів і відсутності пошкоджень генетичного апарату. Під час цих зупинок активуються клітинні системи білків, здатних: 1) знайти пошкодження ДНК; 2) блокувати мітотичний цикл; 3) активувати систему репарації ДНК; 4) запустити програму апоптозу, якщо пошкодження неможливо репарувати. Дефекти білків, що забезпечують ці механізми, можуть призвести до появи дочірніх клітин з пошкодженим геномом.

Виділяють щонайменше чотири такі контрольні точки: у G_1 -, S -, G_2 -періодах і «точку перевірки збірки веретена поділу» в мітозі.

1. Контрольна точка в G_1 -періоді. Основна вимога до клітини, яка вступає в S -період, — нормальна будова ДНК, оскільки реплікація ушкодженої ДНК призведе до передачі генетичних аномалій потомству. Тому клітини, що зазнали мутагенного впливу, зупиняються на етапі G_1 і не входять в S -період.

2. Контрольна точка в S -періоді контролює правильність реплікації ДНК.

3. Контрольна точка в G_2 -періоді. Виявляються ушкодження ДНК, пропущені при проходженні попередніх зв'язальних точок або одержані на подальших стадіях. Проводиться перевірка повноти реплікації ДНК у клітині.

4. Контрольна точка збірки веретена поділу в метафазі мітозу. Щоб уникнути неправильного розподілу хромосом, клітини затримуються в метафазі до того часу, поки всі кінетохори не буде прикріплено до мікротрубочок.

У механізмі checkpoints бере участь велика група білків — pRb, p53 та ін. Їхня сукупність утворює в клітині систему «гальм», що не дозволяють клітині ділитися у разі ушкодження генетичного матеріалу або при інших стимулах. Гени, що кодують ці білки, дістали назву генів-супресорів. Трансформація нормальної клітини в клітину злоякісної пухлини можлива тільки при порушенні активності генів-супресорів, які беруть участь у регуляції механізмів контрольних точок.

8.3. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНІВ, ВІДПОВІДАЛЬНИХ ЗА РОЗВИТОК ПУХЛИНИ

Формування злоякісних пухлин пов'язане з кількома групами генів — онкогенами і протоонкогенами, супресорами пухлинного росту і генами-мутаторами.

Онкогени — це клітинні або вірусні (що вводяться вірусом у клітину) гени, експресія яких може призвести до розвитку новоутворення.

Протоонкогени — нормальні гени клітини, посилення або модифікація функцій яких перетворює їх на онкогени. У нормі протоонкогени активують мітоз клітини. Активовані або модифіковані протоонкогени (онкогени) істотно прискорюють проліферацію клітин. Такого роду мутації є доміантними, тобто одного онкогена достатньо для зміни фенотипу.

Пухлинні супресори (антионкогени) — гени, що пригнічують проліферацію клітин. Інактивація цих генів збільшує вірогідність виникнення новоутворення, а відновлення функції, навпаки, пригнічує ріст пухлинної клітини. Мутації, що знижують активність генів, є рецесивними, тому для зміни фенотипу необхідні мутації двох генів.

Лауреат Нобелівської премії в 1989 р. J. M. Bishop писав з приводу протоонкогенів і генів-супресорів: «Два типи генів управляють розмноженням клітин: протоонкогени, які виконують роль акселераторів (прискорювачів) поділу, і гени-супресори, які виконують функцію гальм. Заклиньте акселератор і приберіть гальма — і клітина, ніби спущена з ланцюга, почне безупинно ділитися».

Гени-мутатори можуть не впливати безпосередньо на ріст клітин, але порушення їх функції збільшує темп виникнення мутацій і/або інших генетичних змін. Значно підвищується вірогідність різних онкогенних мутацій. У результаті утворення пухлини стає лише справою часу.

8.4. МІШЕНІ ДІЇ ГЕНІВ, ЯКІ БЕРУТЬ УЧАСТЬ У КАНЦЕРОГЕНЕЗІ

8.4.1. ВІРУСНІ ОНКОГЕНИ

Відкриття вірусних онкогенів пов'язане з вивченням вірусу саркоми Рауса. У 1911 р. американський учений Раус відкрив вірус, який викликає у курей саркому — вірус саркоми Рауса. Наприкінці 70-х років ХХ ст. з'явилася можливість вивчити геном вірусу. Вірус саркоми Рауса належить до РНК-вмісних ретровірусів. Геном вірусу складається з чотирьох генів, один з яких викликає трансформацію нормальної клітини хазяїна в

пухлинну. Цей трансформуючий ген був виділений і названий вірусним онкогеном *v-src*.

Незабаром було доведено, що штучне введення гена *v-src* у генетичний апарат клітини хазяїна трансформує її в пухлинну і без вірусу. Стало зрозуміло, що пухлинні віруси спричинюють утворення пухлини не самі по собі, а тому що вносять у генетичний апарат клітини онкоген. Якщо видалити онкоген з генетичного апарату вірусу, то він втрапить можливість спричинювати формування злоякісної пухлини.

Вивчення інших онкогенних вірусів дозволило виділити й інші вірусні онкогени (*v-onc* — від англ. viral oncogenes — вірусні онкогени). Їх прийнято позначати аббревіатурою з трьох букв, які вказують на походження або тип пухлини, який вони викликають. Приклади вірусних онкогенів наведено в табл. 8.1.

Припускають, що вірусні онкогени — це модифіковані гени вищих організмів (протоонкогенів), які колись потрапили у вірусний геном. Проте не для всіх вірусних онкогенів знайдено аналоги в еукаріотичних клітинах. Віруси не обов'язково містять готові активні онкогени, їх дія може бути пов'язана також з активацією протоонкогенів клітини або інактивацією пухлинних супресорів.

Нині відкрито велику кількість онкогенних вірусів — ДНК- і РНК-вмісних. У людини до ДНК-вмісних належать вірус папіломи людини 16-го і 18-го типів (може індукувати рак шийки матки, пеніса, а також шкіри), вірус Епштейна — Барр (рак носоглотки, лімфому Беркітта), вірус гепатиту В (рак печінки), вірус герпесу (асоціює із саркомою Капоші). Ідентифікований також один РНК-вмісний ретровірус — вірус Т-клітинного лейкозу людини (HTLV1), який викликає Т-клітинний лейкоз.

Загальною і характерною особливістю всіх вірус-асоційованих пухлин людини є те, що вони виникають після тривалого латентного періоду — від 5 до 30 і більше років. Це свідчить про те, що навіть у випадках вірусних онкогенів для повної трансформації нормальної клітини в пухлинну необхідно кілька генетичних подій, пов'язаних із соматичними мутаціями.

8.4.2. ПРОТООНКОГЕНИ

Протоонкогени — це нормальні гени клітини, які прискорюють проліферацію клітин, тобто активують мітоз.

Мутації протоонкогенів або зміна їх експресії, що призводять до збільшення активності, перетворюють їх на клітинні онкогени, які спричинюють нерегульований поділ клітини і призводять до формування пухлини. Іноді протоонкогени називають просто клітинними онкогенами, а їх активовані копії — активними онкогенами. Але краще нормальні гени позначати як протоонкогени, а активовані копії — як клітинні онкогени.

Відкриття перших протоонкогенів і клітинних онкогенів було пов'язане з вивченням онкогенних вірусів. При дослідженні геномів клітин із використанням ДНК-зондів на основі генів *v-onc* доведе-

Таблиця 8.1. Приклади вірусних онкогенів
(підкреслено літери, від яких утворена назва онкогена)

Вірус	Вид тварин, що вражаються вірусом	Пухлина, індукована вірусом	Онкоген
Rous sarcoma	Кури	Sarcoma	<i>v-src</i>
Avian myelocytoma	Кури	Myelocytoma Sarcoma	<i>v-myc</i>
Harvey murine sarcoma	Rat (Щури)	Sarcoma	<i>v-Ha-ras</i>
Simian sarcoma	Мавпи	Sarcoma	<i>sis</i>

но, що в усіх нормальних еукаріотичних клітинах є гени, дуже близькі за структурою до відомих вірусних онкогенів. Проте в нормі вони не є причиною злоякісної трансформації. Ці гени дістали назву протоонкогенів, або клітинних онкогенів — *c-onc* (від англ. cellulae oncogenes — клітинні онкогени).

Як правило, назва протоонкогенів утворена від назв аналогічних вірусних онкогенів. Іноді їх називають за функцією білків. Гени зазвичай позначають курсивом у латинській транскрипції (якщо це гени людини, то всі літери великі, для генів тварин — всі літери маленькі), а білки — продукти гена — звичайним латинським шрифтом з великої літери. Наприклад, онкоген вірусу саркоми Рауса позначають *v-src*, а аналогічний йому протоонкоген тварин — *c-src*, людини — *SRC*. Протеїн, що кодує ген *SRC* (фермент тирозинкіназа, сигнальний білок від інтегринів), позначають Src.

Сьогодні відкрито близько 100 різних протоонкогенів. Вони контролюють багато процесів клітини, пов'язаних з регуляцією мітозу, апоптозу та ін. Мішенями дії протоонкогенів є:

1. Різні сигнальні шляхи від факторів росту, інтегринів, кадгеринів та інших структур.

Вони кодують:

— фактори росту — епідермальний фактор росту (ЕФР), фібробластів, нейронів, тромбоцитарний, інсуліноподібний та ін.;

— рецептори до факторів росту й інші мембранні структури;

— групу сигнальних (адаптерних) білків, що передають сигнал від рецепторів або інших мембранних структур на каскади MAP-кіназ (білки Ras, Src, c-Abl та ін.);

— компоненти каскаду MAP-кіназ (Raf, PAK, JNK та ін.);

— транскрипційні фактори, які, впливаючи на активність відповідних генів, збільшують вміст або активність комплексів циклін-Cdk — β -катенін, Fos, Jun, Myc та ін.;

— циклін D;

— циклінзалежні кінази (Cdk).

Таким чином, протоонкогени стимулюють проліферацію клітин. Їх надмірна активність не дає клітині перейти в G_0 -фазу й зумовлює активний поділ клітини.

2. Пригнічення реакцій апоптозу. Зазвичай програма апоптозу запускається в клітинах з пошкодженими ДНК. Пригнічення апоптозу збільшує вірогідність збереження генетичних порушень. Прикладами протоонкогенів такої дії є гени *BCL2*, *MDM2*.

3. Для розвитку злоякісних форм солідних пухлин (раків, саркоми та ін.) потрібні й інші зміни клітини, що порушують взаємодію клітин зі своїми сусідами і позаклітинним матриксом (втрата залежності від субстрату і контактного гальмування розмноження). Необхідна підвищена локомоторна активність, відповідальна за інвазію в навколишню тканину. Неопластичні клітини стимулюють проростання судин (ангіогенез) у тканині пухлини для забезпечення її живлення. За ці та інші процеси також відповідає багато протоонкогенів. Кількість мутацій різних генів у клітинах солідних пухлин досягає іноді кількох десятків.

Приклади деяких протоонкогенів та їх функції наведено в табл. 8.2.

Шляхи перетворення протоонкогенів на онкогени

Мутації, які активують протоонкогени і перетворюють їх на онкогени, є домінуючими. Тобто мутації одного гена достатньо для стимуляції проліферації клітин. Такі мутації, як правило, не успадковуються, оскільки вони летальні (порушується поділ клітин в ембріональному періоді розвитку). В більшості випадків мутації протоонкогенів відбуваються в соматичних клітинах. Винятком є успадкування онкогена *RET*, яке призводить до множинних ендокринних неоплазій і сімейного раку щитоподібної залози.

Мутації, які зменшують активність протоонкогенів, можуть успадковуватися і викликають різні спадкові захворювання, але такі мутантні гени не є онкогенами. Наприклад, мутація гена *RET* призводить до хвороби Гіршпрунга (АД тип успадкування з дуже низькою пенетрантністю).

Таким чином, активація онкогенів виникає частіше в результаті соматичних мутацій. Можливі такі механізми активації протоонкогенів і перетворення їх на активні онкогени (див. табл. 8.2):

1. Активація шляхом ампліфікації (багатократної редуплікації гена). Пухлинні клітини можуть містити велику кількість копій нормального гена, що спричинює збільшення синтезу відповідного білка. Наприклад, злоякісна пухлина молочної залози часто зумовлена ампліфікацією гена *ERBB2* (17q), іноді — гена *MYC* (8q24). Додаткові копії генів можуть бути у вигляді маленьких хромосом або інсерцовані в нормальні хромосоми.

2. Активація шляхом точкової мутації (заміна, делеція, дуплікація нуклеотиду). Такі мутації в генах сімейства *RAS* зустрічаються в середньому в 30 % усіх випадків злоякісних пухлин.

Таблиця 8.2. Приклади протоонкогенів та їх функції (Б. П. Коппін, 2000)

Протоонкогени	Функції білків	Зміни генів, що ведуть до онкогенезу	Приклади пухлин, при яких активуються протоонкогени
<i>EФР-R (EGF-R, ERBB1)</i>	Рецептор ЕФР (епідермального фактора росту); має тирозинкіназну активність	Ампліфікація та гіперекспресія гена	Нейрогенні пухлини: гліобластома та ін.
<i>RAS</i> (розрізняють гени <i>R, H, N-RAS</i>)	Сигнальний білок — передає сигнал від ростових факторів на каскади ферментів MAP-кіназ (протеїнкінази, що стимулюють виділення факторів транскрипції)	Мутації в трьох кодонах гена	Вказані мутації спостерігаються в 70 % раку підшлункової залози і в інших пухлинах
<i>SRC</i>	Нерецепторна тирозинкіназа — передає сигнал від інтегринів (при прикріпленні клітини до опори) на каскади MAP-кіназ	Мутації в кодоні 531 Аналогічну будову має ген саркоми Рауса <i>v-src</i>	Деякі пухлини товстої кишки на пізніх стадіях Саркома Рауса
<i>c-MYC</i>	Фактор транскрипції — стимулює клітинний цикл і активність теломери	Хромосомні транслокації, що переміщують ген під контроль генів імуноглобулінів; ампліфікація і/або гіперекспресія	Лімфома Беркитта, інші форми пухлин

3. Хромосомні аберації різного типу (транслокації, делеції, інверсії та ін.). Хромосомні транслокації можуть призводити до появи химерних генів або до активації протоонкогенів і перетворення їх на онкогени. Наприклад, при лімфомі Беркитта у 75–85 % хворих спостерігається специфічна транслокація між 8-ю і 14-ю хромосомами, у решти хворих має місце транслокація між 2-ю і 8-ю хромосомами або 8-ю і 22-ю. У 8-й хромосомі знаходиться онкоген *MYC*. При будь-якій транслокації цей онкоген переміщується до локусу, який кодує імуноглобуліни. Гени імуноглобулінів знаходяться в 14, 9, 22-й хромосомах. Транслокація переносить онкоген у ділянку активно транскрибованих генів у В-клітинах, які продукують антитіла. Хромосомні перебудови, як правило, зустрічаються при лейкозах і лімфомах, вони менш характерні для солідних пухлин.

4. Активація онкогенними вірусами. Наприклад, ДНК вірусу Епштейна — Барр вбудовується безпосередньо в клітинний протоонкоген *MYC* або поблизу нього. Вірусна ДНК починає діяти як промотор гена, викликаючи його надмірну експресію, перетворюючи протоонкоген на онкоген. Це призводить до розвитку лімфоми Беркитта у людини.

8.4.3. СУПРЕСОРИ ПУХЛИННОГО РОСТУ

Продукти цих генів пригнічують проліферацію клітин. Вони кодують:

1. Інгібітори протоонкогенів — компонентів сигнальних шляхів: NF1 (інгібітор білка RAS); p16 (інгібітор комплексу циклін D-Cdk4); pRb (інгібітор транскрипційних факторів).

2. Рецептори антимітогенних факторів (ТФР β -R).

3. Адаптерні білки, що передають сигнал від цих факторів (SMAD $_2$ і SMAD $_3$).

4. Активатор антимітогенного гена (SMAD $_4$).

5. Гени, які сприяють апоптозу (*p53*, E-кадгерину, *WT1* — у хромосомі 11).

Одним із найважливіших генів-супресорів є ген *p53* (17p13.1), який виконує центральну роль у запуску програми апоптозу в генетично змінених клітинах, зокрема в клітинах, що піддалися пухлинній трансформації. Якщо в клітині з'являються пошкодження ДНК, порушення розходження хромосом у мітозі, руйнування мікротрубочок тощо, ген *p53* активується. Він затримує мітотичний цикл на тій чи іншій стадії до виправлення цих пошкоджень. При неможливості репарації ген зупиняє поділ клітини (клітина вступає в процес клітинного старіння) або (при потенційній небезпеці пошкодженої клітини для її оточення) запускає програму апоптозу. У зв'язку з такими важливими функціями ген *p53* дістав назву «вартового (захисника, опікуна) геному».

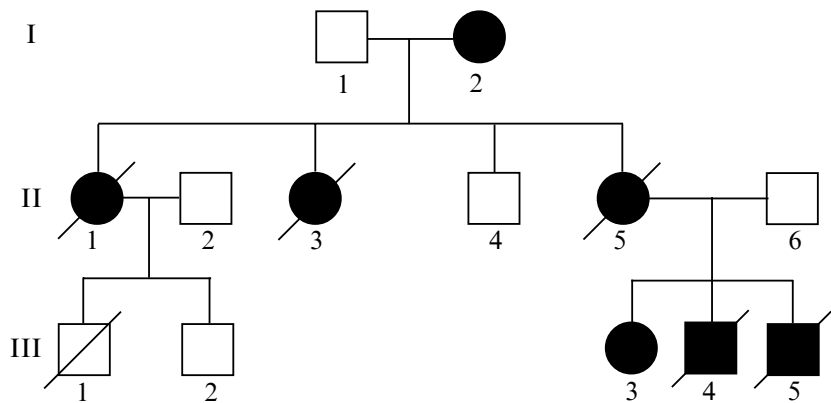
Мутації гена можуть успадковуватися і призводити до появи синдрому Лі — Фраумені. Це рідкісний синдром сімейних множинних первинних пухлин. У носіїв гена в ранньому віці розвиваються пухлини багатьох органів (саркоми, остеосаркоми, рак молочної залози, мозку, кори надниркових залоз, товстої кишки, лейкомії). На рис. 8.3 подано родовід сім'ї з синдромом Лі — Фраумені. Пенетрантність гена висока. До віку 70 років у 90 % носіїв мутантного гена розвиваються злоякісні пухлини.

Соматичні мутації гена *p53* виявлено приблизно в 50 % усіх пухлин у людини.

Мутаціям гена *p53* належить важлива роль у забезпеченні множинної лікарської стійкості злоякісних пухлин.

Рис. 8.3. Родовід сім'ї з синдромом Лі — Фраумені:

I, 2 — двобічний рак молочної залози, діагностований у 40 років; II, 1 — пухлина мозку в 35 років; II, 3 — саркома в 19 років і рак молочної залози в 33 роки; II, 5 — рак молочної залози в 32 роки; III, 3 — остеосаркома в 8 років; III, 4 — лейкемія в 2 роки; III, 5 — саркома в 3 роки



Мутантні гени-супресори рецесивні, тому для зміни фенотипу необхідна мутація двох генів. Вони можуть успадковуватися та зумовлювати велику кількість спадкових форм пухлин (табл. 8.3).

Класичним прикладом пухлини, зумовленої мутацією гена-супресора, є ретинобластома (рис. 8.4). Ген ретинобластоми *Rb1* знаходиться в 13-й хромосомі (13q14.1-q14.2). Пухлина в 60 % випадків є спорадичною з ураженням одного ока. У 40 %

випадків ретинобластома успадковується і при цьому вражаються обидва ока. Мутації генів-супресорів рецесивні. Якщо дитина успадковує мутантний ген від одного з батьків, то вона стає гетерозиготною. Нормальний домінуючий ген здатний забезпечити нормальну функцію. Яким же чином відбувається гомозиготизація у разі успадкування одного рецесивного мутантного гена-супресора?

Таблиця 8.3. Спадкові пухлини і онкогенетичні синдроми (переважно зумовлені мутацією генів-супресорів)

Захворювання	Основні види пухлин	Ген (локалізація)
Спадковий рак молочної залози	Карциноми молочної залози в ранньому віці, часто двобічні, пухлини яєчників	<i>BRCA1</i> 17q <i>BRCA2</i> 13q <i>p53</i> (рідко) 17p <i>ATM</i> (рідко) 11q
Спадковий поліпоз товстої кишки (синдром Лінча)	Множинні поліпи товстої кишки, схильність до злоякісного переродження	<i>APC</i> 5q
Спадковий неполіпозний рак товстої кишки	Множинні карциноми товстої кишки, часто в поєднанні з пухлинами іншої локалізації	<i>MSH2</i> 2p <i>MLH1</i> 3p <i>PMS1</i> (рідше) 2q <i>PMS2</i> (рідше) 7p (гени-мутатори)
Синдром Лі — Фраумені	Саркоми, лейкози, пухлини молочної залози, мозку та інших органів	<i>p53</i> 17p
Синдром Хіппеля — Ліндау	Двобічні пухлини нирок, ураження головного мозку	<i>VHL</i> 3p
Ретинобластома	Двобічні пухлини сітківки, саркоми	<i>RBI</i> 13q
Множинна ендокринна неоплазія I типу	Ураження гіпофіза, парацитоподібних залоз, підшлункової залози тощо	<i>MEN1</i> 11q
Множинна ендокринна неоплазія II типу	Ураження щитоподібної залози, часто в поєднанні з пухлинами інших ендокринних органів	<i>RET</i> (онкоген) 10q
Синдром Горліна	Множинні базаліоми, рідше пухлини мозку	<i>PTCH</i> 9q
Пухлина Вільмса	Білатеральне ураження нирок	<i>WT1</i> 11p
Нейрофіброматоз I типу (хвороба Реклінгаузена)	Нейрофібросаркоми, гліоми, феохромоцити, лейкоз	<i>NF1</i> 17q
Нейрофіброматоз II типу	Менінгіоми, двобічне ураження слухового нерва	<i>NF2</i> 22q
Сімейна меланома	Множинні меланоми	<i>CDK4</i> 12q

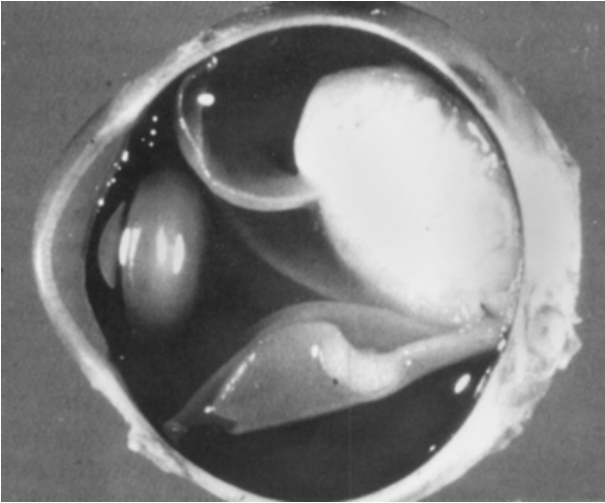


Рис. 8.4. Ретинобластома (злоякісна пухлина сітківки ока)

У 1971 р. Knudson запропонував гіпотезу, що пояснює це явище. Згідно з цією гіпотезою для розвитку пухлини необхідна інактивація двох генів-супресорів. При спадковій формі хвороби перша мутація успадковується від батьків, друга виникає в результаті соматичної мутації в сітківці ока. Таким чином, у більшості гетерозигот до генеративної мутації додається соматична мутація і відбувається гомозиготизація, вірогідність якої надзвичайно висока (у разі ретинобластоми — 90 %). Це свідчить про те, що наявність одного мутантного гена-супресора підвищує вірогідність мутації іншого гена. У 10 % гетерозиготних носіїв пухлина не розвивається, але вони все одно передають мутантний ген 50 % своїх нащадків. Таким чином, ретинобластома успадковується як автосомно-домінантна ознака з пенетрантністю 90 %. При спорадичній ретинобластомі обидві мутації відбуваються в соматичних клітинах.

Гіпотеза Кнудсена дістала назву *гіпотези двох ударного механізму гомозиготизації*.

Сьогодні розкриті різні механізми гомозиготизації — генетичні й епігенетичні.

1. Генетичні механізми:

- втрата цілої хромосоми з нормальним домінантним геном;
- делеція нормального алеля;
- точкова мутація, що інактивує ген-супресор;
- мітотична рекомбінація, що може призводити до потрапляння двох хроматид із геном ретинобластоми в клітини.

2. Епігенетичні механізми — метилування промоторів генів-супресорів, що призводить до їхньої інактивації.

Сучасні молекулярно-генетичні методи дослідження дозволили виявити всі описані механізми гомозиготизації.

8.4.4. ГЕНИ-МУТАТОРИ

Гени-мутатори кодують ферменти репарації ДНК. При мутації цих генів через порушення репарації ДНК частота мутацій у клітинах підви-

щується в тисячі разів. Поява мутацій, що ведуть до формування пухлин, стає справою часу.

Найвідомішою патологією, пов'язаною з мутацією цих генів, є пігментна ксеродерма. Це група автосомно-рецесивних захворювань, зумовлених мутаціями генів ферментів ексцизійної репарації ДНК. Під дією ультрафіолетових променів у ДНК можуть виникати тимінові димери. Ферменти ексцизійної репарації вирізують частину ланцюга ДНК і відновлюють за другою комплементарною неушкодженою. При захворюванні порушується репарація ДНК. Пігментна ксеродерма характеризується розвитком множинних пухлин шкіри в місцях, що піддаються сонячному опромінюванню.

Ферменти ексцизійної репарації ДНК виправляють дефекти, спричинені не тільки УФ-опромінюванням, але й іншими мутагенами/канцерогенами. Але частота виникнення інших форм пухлин при пігментній ксеродермі не збільшується. Вважають, що це свідчить про незначну роль хімічних мутагенів, які забруднюють навколишнє середовище, в розвитку цієї патології.

Прикладами інших спадкових синдромів, зумовлених порушеннями репарації ДНК, є синдроми Лінча, Блума, атаксія — телеангіектазія та ін. Мутантні гени-мутатори відповідальні також за розвиток спадкового неполіпозного раку товстої кишки (див. табл. 8.3).

Мутації генів-супресорів, які контролюють апоптоз, також підвищують генетичну нестабільність, оскільки зберігають клітини з нерепарованими мутаціями.

8.5. КАНЦЕРОГЕННІ ФАКТОРИ

Канцерогенні фактори — це фактори навколишнього середовища, які спричиняють утворення пухлин. Більшість канцерогенів є мутагенами, вони викликають мутації генів, відповідальних за канцерогенез. Канцерогени поділяються на такі групи:

1. Фізичні канцерогени — іонізуюча радіація, ультрафіолетове проміння.

2. Хімічні канцерогени — хімічні речовини (бенз(а)пірен, диметилбенз(а)трацен, нітрозаміни та ін.); суміші (тютюновий дим, продукти згорання вугілля); речовини, що утворюються при виробничих процесах (алюмінієва промисловість, газифікація вугілля, взуттєва промисловість та ін.).

3. Біологічні канцерогени — онкогенні віруси, деякі бактерії (*Helicobacter pylori*), гельмінти (котичий і кров'яні сисуни).

У метаболізмі хімічних канцерогенів (як і інших ксенобіотиків) беруть участь спеціальні ферментні системи детоксикації. У кожній групі ферментів, з яких вони складаються, виявлено мутантні ізоформи, функція яких може відрізнитися від функції нормальних алелів. Ці функціонально неповноцінні алелі можуть бути генами схильності до певних форм пухлин.

Найбільш вивченими ферментами, що впливають на метаболізм канцерогенів, є ферменти цитохрому P450, які активують ряд канцерогенів.

Наприклад, одна з форм цитохрому P450 (CYP1A1) активує поліциклічні ароматичні вуглеводні тютюнового диму. У людей з підвищеною активністю ферменту підвищується ризик раку легенів.

Відсутність активності ферменту глутатіон-S-трансферази M1 (ген *GSTM1*, локус 1p13.3), який бере участь у детоксикації канцерогенних речовин, також підвищує ризик раку легенів, сечового міхура.

Фермент CYP2D6 бере участь в метаболізмі нітросполук, які містяться в тютюновому димі, таких як нітрозонорнікотин (NNK), знижуючи його активність. Відповідно у людей з нуль-фенотипом за геном, що кодує цей фермент, знижений ризик розвитку раку легенів, пов'язаного з курінням.

За активністю ферменту N-ацетилтрансферази (ген *NAT2*, локус 8p23.1-p21.3), який бере участь у детоксикації канцерогенних речовин, вся популяція може бути розділена на швидкі й повільні ацетилятори. У повільних ацетиляторів підвищений ризик раку сечового міхура і легенів, що пов'язано з професійним впливом ароматичних амінів. Цей ген може істотно впливати на виникнення раку молочної залози, причому даний ефект залежить від куріння жінок у постменопаузальному періоді. У жінок — повільних ацетиляторів куріння в молоді роки, і особливо в постменопаузальному періоді, майже в 20 разів збільшує ризик раку молочної залози.

Носійство мутантних генів детоксикації канцерогенів має велике значення для розвитку спорадичних форм пухлин, оскільки частота носійства в популяції може досягати 50 %.

8.6. МОЖЛИВІСТЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПУХЛИН

Одне з головних завдань онкології — раннє виявлення пухлини (лікування тим ефективніше, чим раніше воно розпочате). Першопричиною і рушійною силою канцерогенезу є ушкодження протоонкогенів, генів-супресорів, генів-мутаторів і деяких інших функціонально значущих генів. Ці дефекти є не тільки факторами патогенезу, але й маркерами пухлини. Пошук надійних маркерів пухлини, розробка методів діагностики — предмет інтенсивної клінічної і експериментальної перевірки. Нині ця робота проводиться в кількох напрямках.

По-перше, діагностика спадкових форм злоякісних пухлин у так званих ракових сім'ях. Деякі форми злоякісних пухлин успадковуються. Спадкові форми злоякісних новоутворень зустрічаються практично при пухлинах всіх локалізацій і в середньому становлять 5–15 % усіх випадків раку. При ембріональних пухлинах у дітей частка спадкових форм сягає 30–40 %. Більшість спадкових форм зумовлена мутантними генами-супресорами. Ці гени нині секвеновані, вивчені найпоширеніші їх му-

тації. У ракових сім'ях можна виявляти носіїв патологічних генів у сибсів і дітей хворого, діагностуючи пухлини на доклінічній стадії. Носіїв спадкової мутації гена включають у групу ризику для подальшого клініко-генетичного моніторингу.

Так, у формуванні спадкової схильності до раку молочної залози та яєчників велике значення мають два гени — *BRCA1* (17q21) і *BRCA2* (13q12.3). Ризик раку молочної залози у носійок мутантного гена становить 85 % до 70-річного віку. При спорадичних формах раку молочної залози мутації цих генів виявляються рідко. Тому тестування всього населення на носійство цього гена нині економічно невиправдане, оскільки частота мутацій *BRCA1* або *BRCA2* в популяції невелика. Вона коливається від 1:500 до 1:2000, за даними різних дослідників.

Інше серйозне онкологічне захворювання — сімейний аденоматозний поліпозний рак товстої кишки (синдром Лінча). Його частота становить 1:8000 новонароджених. Захворювання зумовлене мутацією гена-супресора *APC* (5q21-22). Виявлено більше 300 мутацій цього гена. У 95 % носіїв мутантного гена рано чи пізно розвивається рак, причому в 60 % саме ця форма раку, а в 40 % — рак інших відділів шлунково-кишкового тракту. Описано й пухлини інших локалізацій.

Спадковий неполіпозний колоректальний рак зумовлений мутацією одного з чотирьох генів-мутаторів, що беруть участь у репарації ДНК — *MSH2* (2p22-p21), *MLH1* (3p21.3), *PMS1* (2q31-q32), *PMS2* (7p22). Ризик розвитку раку у носіїв гена у віці до 70 років становить 91 % у чоловіків і 69 % — у жінок. У носіїв гена описано не тільки рак товстої кишки, але і пухлини іншої локалізації (рак ендометрія, молочної залози, яєчників, шлунка, тонкої кишки та ін.).

Можлива також молекулярно-генетична діагностика й інших спадкових форм пухлин.

Відносний ризик раку у людей з уродженими мутаціями в генах-супресорах збільшена в 1000–10 000 разів, а у деяких випадках вірогідність розвитку пухлин становить 100 %. Проте частота самого цього явища (успадкованої мутації) вкрай мала — не частіше 1–5 випадків на 100 000 живонароджених. Відповідно низька і частка спадкових форм злоякісних пухлин.

По-друге, пошук генетичних маркерів спорадичних форм злоякісних пухлин. Для деяких форм пухлин виявлено надійні маркери. Наприклад, ключову роль у розвитку раку шийки матки відіграють віруси папілом людини (HPV) типів 16, 18 і споріднені їм. Виявлення ДНК вірусу може бути основним маркером цієї пухлини.

Проте молекулярно-генетична діагностика більшості пухлин — це достатньо складна проблема. У різних хворих один і той самий тип пухлини може бути спричинений мутаціями різних генів (або різними мутаціями одних і тих же генів), іноді не мутаціями, а епігенетичними процесами — порушеннями процесу метилювання, тобто кожна пухлина має унікальний «генетичний портрет». Тому для діагностики необхідно використовувати не один, а групу маркерів. Важливо те, що ДНК-маркери пухлини можуть бути виявлені у виділен-

нях людини (у сечі — при раку сечового міхура і нирок, у фекаліях — при раку товстої кишки, в соку підшлункової залози — при раку цього органа, в слині — при пухлинах ротової порожнини, в мокротинні та змивах бронхів — при раку легенів). Часто генодіагностика більш чутлива, ніж звичайні клінічні методи. Наприклад, при перехідно-клітинній карциномі сечового міхура характерні зміни мікросателітних маркерів виявляються в сечі за кілька місяців до цистоскопічного підтвердження рецидиву пухлини.

Встановлено, що при пухлинах різної локалізації ДНК-маркери дуже рано виявляються в крові та сечі хворих. Сучасні високочутливі методи ДНК-діагностики дозволяють їх виявити. Саме з цим напрямом можуть бути пов'язані надії відносно ранньої діагностики і скринінгу.

Третій важливий напрям — вивчення «генетичного портрета» пухлини (тобто детальний аналіз за допомогою ДНК-чипів сукупності пошкоджених і експресованих генів пухлини). Це важливо для подальшого прогнозу захворювання, визначення чутливості до хіміопрепаратів і опромінювання, оцінки схильності пухлини до рецидивів і метастазування.

У деяких випадках генотипування дозволяє підібрати патогенетичну терапію. Наприклад, при раку молочної залози у деяких хворих може бути активований онкоген *ERBB2*, який кодує рецептор до епідермального фактора росту. Високий рівень білка *ERBB2* вказує на несприятливий перебіг захворювання. Висока експресія гена корелює зі стійкістю пухлини до хіміопрепаратів. Нині одержано препарат герцептин, який використовується для лікування раку молочної залози з підвищеною експресією *ERBB2*. Препарат виготовлений на основі мишачих антитіл до домену рецептора. Використання препарату підвищує чутливість пухлин до хімотерапії.

Четвертий напрям — пошук генів схильності до пухлин. До генів схильності належать гени репарації ДНК, а також гени, відповідальні за метаболізм канцерогенів, їх активацію, детоксикацію (табл. 8.4). Несприятливий фенотип може зустрічатися у 30–50 % населення.

Скринінг населення на носійство генів схильності — це перспективний напрям профілактичної медицини майбутнього.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ДО РОЗДІЛУ 8

1. Пухлини як мультифакторіальна патологія та хвороби, зумовлені мутаціями соматичних клітин.
2. Відмінності пухлинних клітин від клітин нормальної тканини.
3. Регуляція мітотичного циклу. Контрольно-пропускні пункти.
4. Загальна характеристика генів, відповідальних за розвиток пухлин.
5. Вірусні онкогени.
6. Механізми дії протоонкогенів. Шляхи перетворення протоонкогенів на онкогени.
7. Гени-супресори пухлинного росту. Приклади спадкових пухлин і онкогенетичних синдромів.
8. Механізми гомозиготизації при спадкових пухлинах. Гіпотеза Knudson.
9. Значення генів-мутаторів.
10. Канцерогенні фактори.
11. Використання молекулярно-генетичних методів в онкології.

Контрольно-навчальні питання

Оберіть одну відповідь.

1. Формування злоякісної пухлини пов'язане з певними клітинними генами, які в нормі активують мітоз клітин. Активація або модифікація їх функцій істотно прискорює проліферацію клітин. Назвіть ці гени:
 - A. Протоонкогени
 - B. Пухлинні супресори
 - C. Гени, що беруть участь у репарації ДНК
2. Мішенями дії протоонкогенів є:
 - A. Гени, які сприяють апоптозу
 - B. Фактори росту, рецептори до факторів росту
 - C. Рецептори антимітогенних факторів
 - D. Активатор антимітогенного гена
 - E. Інгібітори факторів, що стимулюють мітоз
3. Більшість спадкових форм пухлин зумовлена успадкуванням мутантних:
 - A. Онкогенів

Таблиця 8.4. Гени схильності до пухлин

Ген	Мутація/поліморфізм	Первинний дефект	Частота в популяції, %	Захворювання
<i>GSTM1</i>	Del/del	Порушення фази II детоксикації	40	Рак легенів, ендометріоз
<i>NAT2</i>	Міссенс-мутація	Порушення фази II детоксикації через зменшення кількості білка або його швидкий розпад	50	Рак легенів, рак сечового міхура, рак молочної залози, рак товстої кишки
<i>P4501A1 (CYP1A1)</i>	Exon 7 A-C Pe-Val	Порушення фази I детоксикації	7	Рак легенів

- В. Генів-супресорів
С. Генів-мутаторів
4. У хворого діагностовано синдром Лі — Фраумені (множинні первинні пухлини). Мутацією якого гена зумовлений синдром?
А. *p53*
В. *RAS*
С. *SRC*
D. *c-MYC*
E. *BRCA (1, 2)*
5. У 50 % усіх спорадичних пухлин спостерігається мутація гена *p53*. Які процеси в клітині він контролює в нормі?
А. Повертає диференційовані клітини з G_0 -періоду в мітотичний цикл
В. Кодує рецептори до фактора росту
С. Адаптерний білок, який передає сигнал від рецепторів факторів росту в ядро
D. Запускає програму апоптозу при пошкодженні генетичного апарату клітини
E. Кодує ферменти репарації ДНК
6. У 10-річного хлопчика відкриті ділянки шкіри гіперпігментовані, з ластовинням, телеангіектазіями, кератозом. На губі злоякісна пухлина. Симптоми пов'язані з порушенням репарації ДНК, пошкоджені ультрафіолетовим промінням. Діагноз захворювання:
А. Сімейна меланома
В. Синдром Лінча
С. Ретинобластома
D. Пігментна ксеродерма
E. Синдром Хіппеля — Ліндау
7. Одна з форм спадкових пухлин товстої кишки людини (спадковий поліпоз) зумовлена інактивацією гена *APC*, який кодує фермент убіквітинлігазу, що прискорює розпад стимуляторів мітозу цикліну В і β -катеніну. До якої групи генів належить цей мутантний ген?
А. Онкогени
В. Протоонкогени
С. Гени-супресори
D. Гени-мутатори
8. У молекулярно-генетичній лабораторії обстежується здорова жінка 22 років, у матері та бабусі якої був рак молочної залози. У жінки виявлено мутантний ген *BRCA1*. Вірогідність розвитку раку молочної залози у жінки становить:
А. 0 %
В. 5 %
С. 25 %
D. 50 %
E. 85 %
9. На одному з підприємств хімічної промисловості обстежена група робітників, які контактують з ароматичними амінами, з метою визначення активності ферменту N-ацетилтрансферази. Виявлена група осіб — повільних ацетиляторів. Які патологічні стани можуть розвиватися у цієї групи робітників?
А. Емфізема легенів
В. Рак молочної залози
С. Рак сечового міхура
D. Множинні ендокринні неоплазії
E. Ретинобластома
10. У 1971 р. Knudson запропонував гіпотезу двохударного механізму гомозиготизації. Ця гіпотеза пояснює:
А. Механізм дії онкогенів
В. Механізм перетворення протоонкогенів на онкогени
С. Розвиток пухлини при успадкуванні мутантного гена-супресора
D. Репарацію ДНК
E. Механізм дії протоонкогенів

9.1. ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ: ЗАГАЛЬНІ ПОНЯТТЯ, ПОПУЛЯЦІЙНА ЧАСТОТА І ПИТОМА ВАГА В СТРУКТУРІ ЗАХВОРЮВАНOSTІ І СМЕРТНОСТІ

Наука про вроджені вади розвитку (ВВР) називається тератологією (грец. *teratos* — потвора). Тератологія вивчає етіологію, патогенез, клінічні прояви, методи діагностики, лікування і профілактики вроджених вад розвитку.

За визначенням Г. І. Лазюка і співавт. (1991), «вроджена вада розвитку — стійка морфологічна зміна органа або всього організму, що виходить за межі нормальної варіації його будови, порушує функцію органа і (або) спричинює косметичний дефект». Це вади, які виникли внутрішньоутробно в результаті порушення гістогенезу і органогенезу. Як правило, вони діагностуються при народженні, але іноді фенотипічно виявляються вже після народження дитини (результат порушення постнатального формування органа). Прикладами вад, що виявляються після народження, можуть бути незарощення боталової протоки, вади розвитку зубів.

Як синоніми вродженої вади розвитку в медичній літературі використовуються також терміни: вроджена вада і вада розвитку. Термін «потворність» як синонім вад розвитку нині не використовують з деонтологічних принципів. Поняття «вроджена аномалія» є ширшим. Воно включає не тільки вади розвитку (морфологічні зміни органа), але й спадкові хвороби обміну.

Таким чином, ВВР — це грубий морфологічний (анатомічний) дефект розвитку з порушенням функції органа чи всього організму або велика аномалія розвитку (ВАР).

Слід диференціювати терміни: вроджені вади розвитку і мікроаномалії розвитку. Мікроаномалії розвитку (МАР), або стигми дизембріогенезу, — морфологічні зміни органа, які виходять за межі нормальної варіації будови, але не порушують його функцію і не є причиною косметичних де-

фектів. Можна дати інше визначення: МАР — це морфологічні зміни органа, які не потребують косметичної або будь-якої іншої медичної корекції. В нормі у здорової людини може бути від 0 до 6 мікроаномалій розвитку (приросла мочка вуха, епікант, «готичне» піднебіння, клинодактилія мизинців тощо). Велика їх кількість або специфічне поєднання може бути симптомом спадкової патології, тоді хворий повинен пройти ретельне генетичне обстеження.

Якщо мікроаномалії розвитку можуть бути варіантами норми, то вроджені вади розвитку — це патологія.

Відмінності в показниках частоти вроджених вад мають регіональні особливості, залежать від повноти обліку, чіткості поняття (що саме належить до ВВР), чисельного, національного і вікового складу досліджуваної популяції, історичних, етнічних і демографічних факторів, географічних і екологічних умов. Середня частота вроджених вад розвитку у новонароджених становить 20–30 на 1000 новонароджених. Багато вад діагностуються в пізнішому періоді, тому кількість дітей з вадами до дворічного віку може досягати 50 на 1000 осіб, а до п'ятирічного — 80 на 1000.

В Україні в 1993–2001 рр. середня частота вроджених вад розвитку на 1000 живих новонароджених була 27,34 (табл. 9.1). У 2001 р. частота вроджених вад розвитку становила 30,5 на 1000 живих новонароджених. У 2001 р. вроджені вади розвитку становили 2,9 % у структурі захворюваності і 3,1 % в структурі смертності дітей першого року життя.

На частоту багатьох вад розвитку впливають вік батьків, сезонні фактори.

Частота вад і вік матері. Синдром Шерешевського — Тернера, синдром Дауна, вади розвитку опорно-рухової системи і органів дихання частіше зустрічаються у дітей, що народилися в юних матерів (молодше 19 років), ніж у матерів віком 22–35 років. Це може бути пов'язано з недостатньою зрілістю гормонального контролю овуляції і феноменом «перезрівання статевих клітин». У матерів старше 35 років збільшена кількість дітей з синдромами Дауна, Патау, Едвардса, вадами розвитку ЦНС (особливо випадки аненцефалії плода у вперше народжуваних жінок). Збільшення

Таблиця 9.1. Частота вроджених вад розвитку в Україні (1993–2001 рр., на 1000 живих новонароджених)

Рік	Частота вроджених вад розвитку
1993	22,3
1994	24,6
1995	24,8
1996	27,3
1997	27,9
1998	29,9
1999	28,2
2000	30,6
2001	30,5
За 9 років	27,34

частоти хромосомних трисомій з віком пояснюється більшим терміном від початку овогенезу до його завершення.

Частота вад і вік батька. З віком батька збільшується частота народження дітей зі щилинами губи і піднебіння, моногенними домінантними вадами розвитку (ахондроплазія, синдром Апера та ін.), що пояснюють особливостями сперматогенезу. Сперматогенез триває близько 70 діб, протягом кожних 70 діб попередники статевих клітин проходять всі стадії розвитку (розмноження, росту, дозрівання і формування). Розмноження — це мітотичні поділи сперматогоніїв. Чим старший чоловік, тим більшу кількість мітозів проходять сперматогонії і тим більше разів відбуваються редуплікації ДНК. Редуплікація ДНК — це той процес, при пошкодженні якого найчастіше виникають генні мутації. Таким чином, з віком у чоловіків підвищується шанс генних мутацій (не тільки домінантних, а й рецесивних, але домінантні виявляються відразу в першому поколінні).

Сезонні зміни в частоті вроджених вад розвитку. Нерозходження хромосом в першому поділі мейозу при овогенезі частіше спостерігається в тих випадках, коли зачаття відбувається в лютому, березні, квітні, травні і жовтні. Це призводить до більшої частоти спонтанних абортів і хромосомних хвороб у новонароджених. Мінімальна частота нерозходжень, якщо зачаття відбувається в червні, липні, серпні, листопаді і грудні. Сезонні відмінності пояснюються затримкою овуляції у жінок в зимово-весняний і осінній періоди і феноменом «перезрівання статевих клітин».

9.2. КЛАСИФІКАЦІЯ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ

Вроджені вади розвитку розрізняють за етіологією, послідовністю виникнення, локалізацією та поширеністю в організмі (табл. 9.2).

1. **За етіологією** розрізняють такі групи вроджених вад:

Таблиця 9.2. Класифікація вроджених вад розвитку (Г. И. Лазюк, 1991)

Принципи класифікації	Групи вад
За етіологічною ознакою	Спадкові Екзогенні (тератогенні) Мультифакторіальні Вади невстановленої етіології
Залежно від послідовності виникнення	Первинні Вторинні
За обсягом ураження і поширеності в організмі	Ізольовані Системні Множинні
Залежно від часу виникнення в онтогенезі	Гаметопатії Бластопатії Ембріопатії Фетопатії

— спадкові вади — виникають у результаті мутацій (генних, хромосомних або геномних); причинами можуть бути також уніпарентна ізодисомія або дисомія, геномний імпринтинг. Хромосомні та геномні мутації призводять до хромосомних хвороб, які виявляються синдромами множинних вроджених вад розвитку. Моногенні вади можуть бути ізольованими, системними і множинними. Приклади моногенних вад розвитку з різними типами успадкування наведено в табл. 9.3. Для багатьох вад характерна генетична гетерогенність (мутації різних генів можуть призвести до формування однієї і тієї ж вади);

— екзогенні (тератогенні) вади розвитку — зумовлені дією тератогенних факторів безпосередньо на ембріон або плід (тератогенні фактори — це фактори середовища, які порушують ембріональний розвиток і призводять до формування вад);

— мультифакторіальні вади — це вади, спричинені поєднаною дією генетичних і екзогенних факторів, жоден з яких окремо не є причиною вади (табл. 9.4);

— вади невстановленої етіології (вади, точну причину яких встановити не вдається).

Згідно з даними різних авторів, спадкові вади становлять приблизно 20–30 %, екзогенні (тератогенні) — 2–5 %, мультифакторіальні — 30–40 %, нез'ясованої етіології — 25–50 % (Н. П. Бочков, 2001 р.).

Проте фактично роль генотипу у формуванні вад значно більша. Багато вад неясної етіології, мабуть, зумовлені такими генетичними факторами, як нові домінантні мутації, мікрodelеції, уніпарентна дисомія або ізодисомія, втрата імпринтингу. Уточнення генетичного діагнозу таких вад потребує використання спеціальних методів діагностики.

2. **Залежно від послідовності виникнення** розрізняють первинні та вторинні вроджені вади. Первинні вади виникають безпосередньо від дії етіологічного фактора (мутації і/або тератогенного фактора). Вторинні вади є ускладненням первинних вад і завжди патогенетично з ними пов'язані, тобто є «вадами вад». Наприклад, наслідком та-

Таблиця 9.3. Моногенні вроджені вади розвитку з різними типами успадкування

Приклади моногенних вад	Тип успадкування
Ізольовані вади Нервової системи: — гідроцефалія, зумовлена стенозом сильвієвого водопроводу; — мікроцефалія Ока: — аніридія; — катаракта; — мікрофтальмія; — анофтальмія Кінцівок: — брахідактилія; — полідактилія; — ектродактилія; Інші: — полікістоз нирок (дорослий тип) — виявляється після 30 років	ХР АР АД АД/АР АД/АР АР АД АД АД АД
Системні вади — ахондроплазія; — недосконалий остеогенез (підвищена ламкість кісток, блакитні склери, отосклероз)	АД АД/АР
Множинні вроджені вади розвитку — синдром Апера (акроцефалія, мікроцефалія, синдактилія кистей і стіп, розумова відсталість); — синдром Меккеля (енцефалоцеле, полідактилія, полікістоз нирок) (рис. 9.1); — синдром Сміта — Лемлі — Опітца (гіпотрофія при народженні, мікроцефалія (рис. 9.2), синдактилія, полідактилія, вади серця, нирок, легень, розумова відсталість); — синдром Ленца (однобічна анофтальмія або мікрофтальмія (рис. 9.3), мікроцефалія, синдактилія, полідактилія, вади серця, шлунково-кишкового тракту, нирок та ін.)	АД АР АР (мутація гена, який бере участь у метаболізмі холестеролу) ХР

Примітка. АД — автосомно-домінантний тип успадкування; АР — автосомно-рецесивний тип успадкування; ХР — рецесивний, зчеплений з Х-хромосою тип успадкування.



Рис. 9.1. Синдром Меккеля (живіт збільшений внаслідок полікістозу нирок, полідактилія, енцефалоцеле)



а



б



в



г

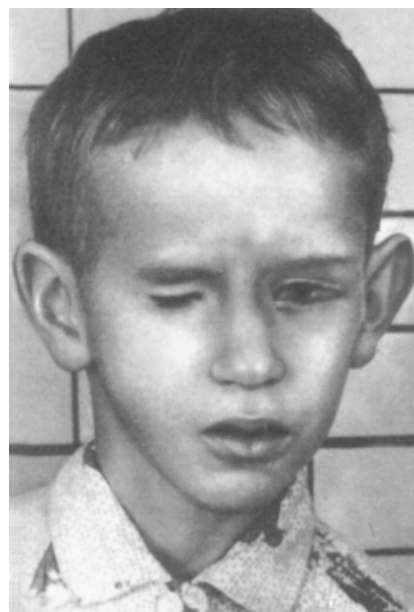


Рис. 9.2. Синдром Сміта — Лемлі — Опітца: а — зовнішній вигляд хворого, сандалеподібна щілина на стопі; б — специфічне обличчя: короткий ніс з кирпатими ніздзями, птоз, довгий фільтр, мікрогенія, макротія; в, г — постаксіальна полідактилія кисті і стопи

Рис. 9.3. Синдром Ленца (ан-офтальмія, відстовбурчені вушні раковини, вузьке обличчя)



Рис. 9.4. Аненцефалія



Рис. 9.5. Черепно-мозкова грижа



Рис. 9.6. Спинномозкова грижа

Таблиця 9.4. Приклади мультифакторіальних вад розвитку (ізолюваних і системних)

Система органів	Приклади вад
Серцево-судинна система	Дефект міжпередсердної перегородки Дефект міжшлуночкової перегородки Тетрада Фалло Персистенція артеріальної протоки
Центральна нервова система — дефекти закриття нервової трубки	Аненцефалія (рис. 9.4) Черепно-мозкова грижа (енцефалоцеле) (рис. 9.5, 11.3) Спинномозкова грижа (менінгомієлоцеле) (рис. 9.6) <i>Spina bifida</i>
Сечостатева система	Гіпоспадія (рис. 9.7) Агенезія нирок
Шлунково-кишковий тракт	Гіпертрофічний пілоростеноз
Інші	Щілина губи і/або піднебіння (див. рис. 3.4) Вроджений вивих стегна Клишоногість

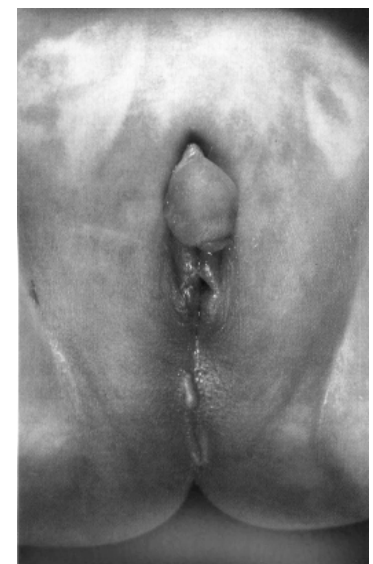


Рис. 9.7. Гіпоспадія (уретра у хлопчика відкривається на промежині)

кої первинної вади розвитку, як діафрагмальна грижа (рис. 9.8), є вторинна вада — гіпоплазія легенів. Генетичний ризик завжди розраховують для первинної вади.

3. За обсягом ураження і поширеності в організмі вади підрозділяються таким чином:

— ізолювані (поодинокі) — локалізовані в одному органі (пілоростеноз, полідактилія і т. ін.);

— системні — вади в межах однієї системи органів (тетрада Фалло);

— множинні (МВВР) — комплекс з двох або більше не індукованих одна одною вад розвитку в різних системах. Множинні вроджені вади розвитку можуть бути причинно (або патогенетично) пов'язані або виникати цілком випадково.

При виділенні групи множинних вроджених вад розвитку враховують первинні вади. Наприклад, при синдромі Дауна спостерігаються мікроцефалія, вади серця, травного тракту, іноді сечо-

видільної системи. Це синдром множинних вроджених вад розвитку.

Водночас комплекс із діафрагмальної грижі, гіпоплазії легенів, порушення лобуляції печінки не слід вважати множинними вадами, оскільки діафрагмальна грижа зумовила розвиток відповідних вторинних вад (гіпоплазії легенів, порушення лобуляції печінки). Такий комплекс вад, спричинених однією первинною вагою, називають аномаладом. Інший приклад — аномалад П'єра Робена (рис. 9.9). Первинна вада мікрогенія спричинює вторинну ваду — палатосхіз (вовчу пащу).

Ізолювані та системні вади розвитку класифікуються за анатомо-фізіологічним принципом. Виділяють такі групи вад:

1. Вади ЦНС і органів чуття.
2. Вади обличчя і шиї.
3. Вади серцево-судинної системи.

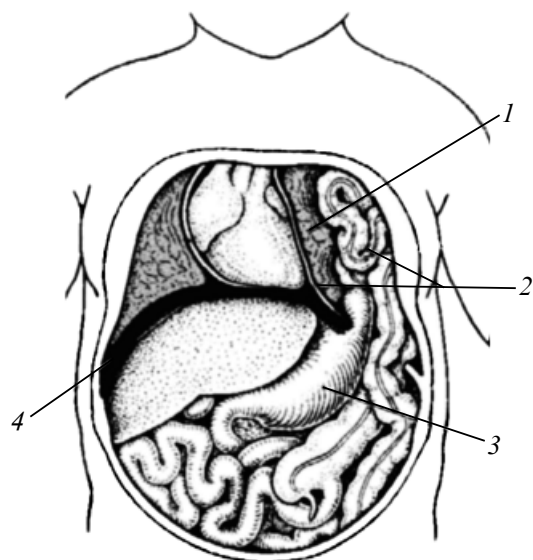


Рис. 9.8. Діафрагмальна грижа: 1 — ліва легеня; 2 — петлі кишки в грудній порожнині; 3 — шлунок; 4 — діафрагма

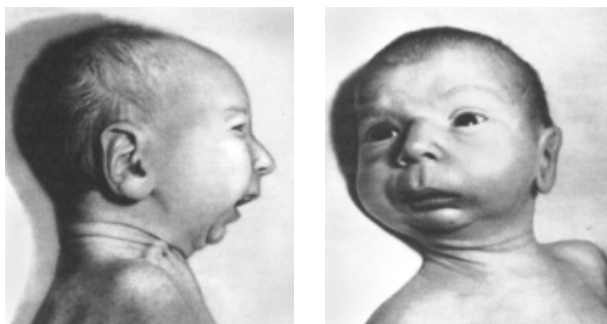


Рис. 9.9. Аномалад П'єра Робена (різко виражена гіпоплазія нижньої щелепи)

4. Вади дихальної системи.
5. Вади органів травлення.
6. Вади кістково-м'язової системи.
7. Вади сечової системи.
8. Вади статевих органів.
9. Вади ендокринних органів.
10. Вади шкіри і її похідних.
11. Вади посліду.
12. Інші вади.

Частоту окремих груп вад підсумовано в табл.

9.5.

Множинні вроджені вади розвитку класифікують за етіологічним принципом.

1. Хромосомні синдроми.
2. Генні синдроми.
3. Синдроми, зумовлені тератогенними факторами.
4. Синдроми невстановленої етіології.
5. МВВР невстановленої етіології.

У міжнародній програмі моніторингу за вродженими вадами розвитку нині відсутній показник «множинні вроджені вади розвитку», оскільки сучасні методи дослідження дозволяють встановити

Таблиця 9.5. Частота окремих груп вад в популяції

Групи вад	Частота, %
Множинні вроджені вади розвитку	7,9–18,2
Ізольовані та системні ВВР: — вади нервової трубки;	8,4–22,3 (вади ЦНС — 30 % усіх вад)
— вади серцево-судинної системи	10,9–21,0
— вади кінцівок	7,4–24,5
— вади статевих органів	2,4–7,5

точний генетичний діагноз певного синдрому МВВР.

У зарубіжній літературі ізольовані та системні вади класифікуються як мальформації, дизрупції, деформації та дисплазії.

Мальформації (malformation) — ВВР, які виникають при неправильному формуванні ембріональних структур. Це означає, що зачаток органа початково аномальний і його розвиток не може відбуватися нормальним шляхом. Прикладами мальформацій можуть бути такі вади серця, як дефект міжшлуночкової перегородки, дефект міжпередсердної перегородки, заяча губа і/або вовча паща, вади нервової трубки (аненцефалія, спинномозкова грижа) та ін. Більшість ізольованих мальформацій є мультифакторіальними. Вони можуть бути також наслідком генних, хромосомних і геномних мутацій, ефекту тератогенів.

Дизрупції (disruption) — руйнування — це ВВР, які виникають в органах, що нормально розвиваються, під впливом інфекційних агентів, механічних пошкоджень (амніотичні перетяжки) або порушення кровообігу. Прикладом дизрупції може бути ампутація пальців унаслідок амніотичних перетяжок.

Деформація (deformation) — аномальна форма або положення частини тіла внаслідок дії зовнішніх механічних (недизруптивних) сил. Прикладами можуть бути дисплазія тазостегнових суглобів, клишоногість, які можуть формуватися при маловодді, пухлинах або вадах матки, при багатоплідній вагітності та внаслідок інших причин. Як правило, деформації виникають у пізні періоди вагітності.

Дисплазія (displasia) — системні вади, що є наслідком порушення будови тканини. Ефект дисплазії спостерігають у всіх органах, до складу яких входить дана тканина. Прикладом може бути ангідротична ектодермальна дисплазія, при якій спостерігаються ураження багатьох похідних ектодерми (волосся, потові залози, зуби, нігті), а також *osteogenesis imperfecta* (підвищена ламкість кісток). Більшість дисплазій зумовлена генними мутаціями.

Множинні вроджені вади розвитку в зарубіжній літературі класифікуються як синдроми, послідовності й асоціації.

Синдром — комплекс множинних вроджених вад розвитку, об'єднаних єдиним етіологічним фактором. Прикладами можуть бути хромосомні хвороби, які проявляються синдромами множинних вроджених вад розвитку, моногенні синдроми MBVP, синдроми, спричинені тератогенними факторами.

Послідовність (siquence) — MBVP, які є «каскадом» однієї первинної вади (зв'язок патогенетичний, а не причинний). Так, первинна вада — спинномозкова грижа — може призвести до такої послідовності: параліч нижніх кінцівок, атрофія м'язів, клишоногість та ін. Інший приклад — аномалія П'єра Робена. Первинна вада — мікрогенія (гіпоплазія нижньої щелепи), а її наслідком є послідовність інших вад: зменшення ротової порожнини, порушення формування піднебіння, вовча паща.

Асоціації — не випадкове поєднання кількох вроджених вад розвитку у різних індивідів, невідоме як синдром або послідовність. Причини асоціацій, як правило, недостатньо з'ясовані. Прикладом може бути VATER-асоціація (вади хребта, атрезія ануса, трахеостравохідні нориці, гіпоплазія променевих кісток і перших пальців кисті та ін.).

VATER-асоціація — акронім від перших літер англійських слів:

Vertebral (V) anomalies — порушення будови хребців

Anal (A) atresia — атрезія ануса

Tracheo (T)

Esophageal (E) fistula — трахеостравохідна фістула

Radial (R) and/or Renal (R) anomalies — вади променевої кістки і/або нирок.

4. Класифікація вроджених вад залежно від часу виникнення в онтогенезі

Залежно від того, який об'єкт був підданий дії фактора ушкодження, виділяють гаметопатії, бластопатії, ембріопатії і фетопатії.

Гаметопатії — це спадкові вроджені вади розвитку, в основі яких лежать мутації в статевих клітинах батьків пробанда (незалежно від того, успадковуються мутації або виникли вперше).

Бластопатії — це вади, які формуються в перші 15 днів після запліднення. Ця стадія розвитку називається бластогенезом (звідси назва вад — бластопатії). Цей період є **першим критичним періодом ембріонального розвитку**, коли тератогенні фактори діють за принципом «все або нічого», тобто зародок або гине, або (через велику репаративну здатність його клітин) продовжує розвиватися без вад. Частота загибелі зародка в перші 15 днів після запліднення найбільша і досягає 35–50 % від усіх запліднених яйцеклітин.

Проте деякі вади розвитку в цей період все ж таки формуються. До них належать:

— міхуровий занос (розвиток похідних трофобласта і порушення формування ембріобласта) — як правило, міхуровий занос є наслідком поліплоїдії або однопатьківської диплоїдії, іноді іншої хромосомної патології;

— двійникові вади (близнята, що повністю або частково не розділилися) — краніопаги, торакопаги (рис. 9.10), ішіопаги та ін.;

— сиреномелія — зрощення нижніх кінцівок (рис. 9.11);

— циклопія — вада головного мозку, обличчя, одним із симптомів якої є наявність одного ока (рис. 9.12);

— порушення імплантації;

— гіпоплазія або аплазія позазародкових органів (амніона, жовткового мішка) та ін.

До бластопатій належать також мозаїчні форми хромосомних хвороб, які виникають внаслідок нерозходження хромосом на ранніх стадіях дроблення зиготи.

Ембріопатії — це вади, які формуються в період з 16-го дня після запліднення до кінця 8-го тижня. У цей період відбувається закладка тканин і органів зародка (гістогенез і органогенез), тому більшість вад, незалежно від етіології, формуються в цей період. Деякі тератологи зараховують до ембріопатій лише вади тератогенної природи, незважаючи на те, що спадкові вади морфологічно виявляються теж у цей період.

Протягом зазначеного періоду зародок максимально чутливий до дії тератогенних факторів. На 3–8-й тиждень після запліднення припадає **другий критичний період ембріонального розвитку** (найбільш небезпечний з точки зору формування вад). Спонтанними абортами в цей період закінчуються більше 10 % усіх зареєстрованих вагітностей.

Фетопатії — вади, які формуються з 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку до пологів (фетальний, або плодовий період). У цей час справжні вади розвитку можуть виникнути лише в тому випадку, якщо орган не закінчив свого розвитку. До таких органів належать мозок, легені, зуби, статеві органи. Водночас можуть розвинути вторинні вади, тканинні дисплазії, гіпоплазії органів і плода в цілому. На 5–6-й місяць вагітності у плода з'являється здатність до запальних реакцій і можуть виникнути вади розвитку внаслідок запального процесу (гідроцефалія при токсоплазмозі). До фетопатій належать вади, пов'язані з деякими ендокринними хворобами, наприклад, цукровим діабетом.

Для кожного органа можна назвати **термінаційний тератогенний період** — це граничний період внутрішньоутробного розвитку, протягом якого етіологічний фактор може спричинити в органі розвиток вади. Наприклад, закладка верхньої кінцівки відбувається на 24-ту добу, нижньої кінцівки — на 28-му. Кінцівки формуються до 56-го дня, коли відбувається формування нігтьових фаланг. Отже, термінаційний тератогенний період більшості вад кінцівок — 24–56-та доба.

9.3. СІМЕЙСТВА ГЕНІВ, ВІДПОВІДАЛЬНИХ ЗА СПАДКОВІ ВАДИ РОЗВИТКУ. ГЕНЕТИКА РОЗВИТКУ

Сьогодні попри те, що розшифрована велика кількість генів людини, генетичний контроль процесу розвитку вивчено не повністю. Разом з тим

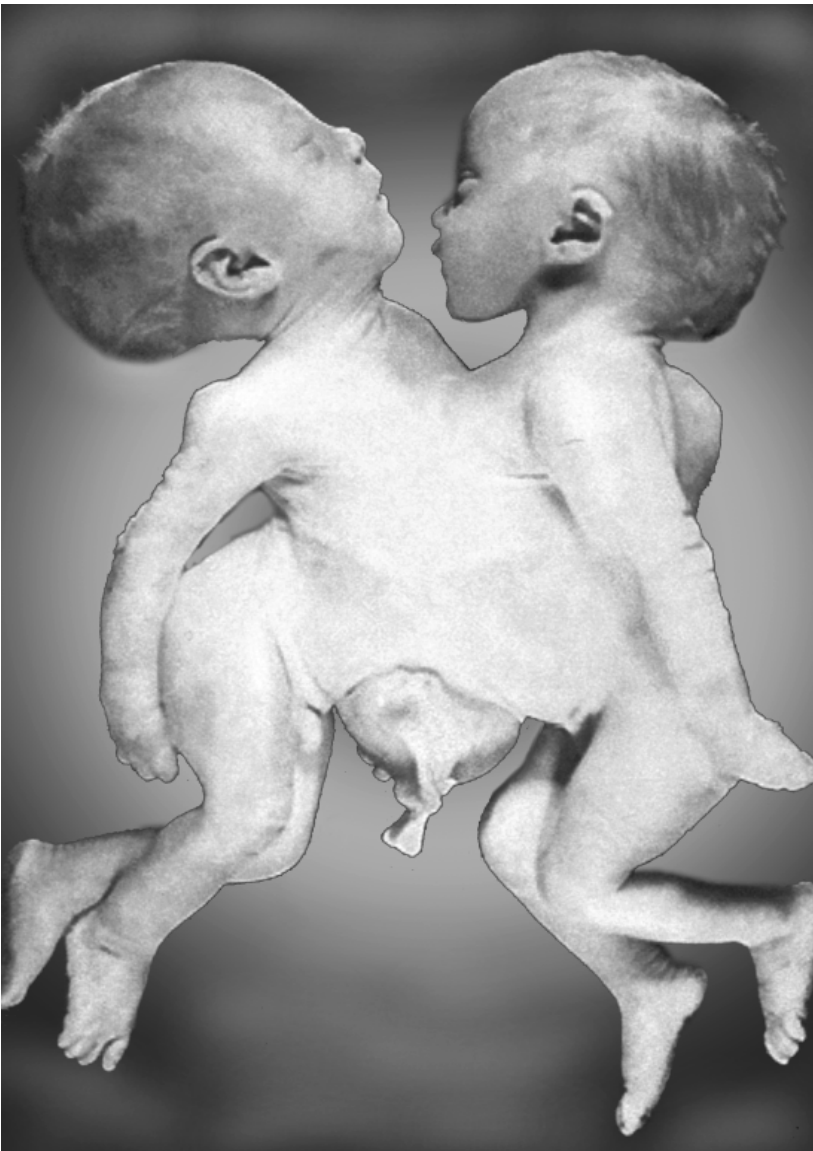


Рис. 9.10. Торакопаги



Рис. 9.11. Сиреномелія



Рис. 9.12. Циклопія

виявлено групи генів, відповідальних за певні етапи ембріогенезу. Багато генів, контролюючих ембріогенез, кодують так звані фактори транскрипції (контролюють транскрипцію певних генів, активуючи або пригнічуючи її). Вважають, що фактори транскрипції контролюють експресію генів, залучених у регуляцію фундаментальних процесів ембріогенезу — сегментацію, ембріональну індукцію, міграцію клітин, диференціювання клітин, програмовану загибель клітин (апоптоз). Ембріональний розвиток регулюється також факторами росту, рецепторами клітин до факторів росту, генами сигнальних шляхів від факторів росту та іншими факторами.

Гени, які контролюють ранні етапи ембріонального розвитку, надзвичайно консервативні. Кілька сімейств генів, які ідентифіковані у хребетних, виявилися гомологічними генам, контролюючим розвиток мухи дрозофіли та інших безхребетних. Мутації багатьох генів із цих сімейств призводять до ізольованих або множинних вад розвитку. Розглянемо приклади сімейств генів, залучених у регуляцію процесу розвитку.

1. Гени сегментації — група генів, які контролюють сегментацію у комах. У ссавців ідентифіковано три гомологи цих генів, відомі як Sonic Hedgehog, Desert Hedgehog, Indian Hedgehog. Вони визначають полярність у центральній нервовій системі, контролюють утворення скелета, кінцівок. Sonic Hedgehog (*SHH*)-ген відіграє провідну роль у розвитку нервової трубки. Мутації цього гена призводять до голопрозенцефалії (нерозділення переднього мозку на півкулі) (рис. 9.13).

2. Гомеобоксні гени — homeobox (*HOX*)-гени. У мухи дрозофіли *HOX*-гени контролюють специфічний розвиток сегментів. Мутації цих генів у мухи дрозофіли призводять до багатьох вад розвитку. Наприклад, замість антени можуть формуватися кінцівки. Гени містять консервативну послідовність зі 180 пар нуклеотидів, відому як homeobox. Гени кодують фактори транскрипції. У людини ідентифіковано чотири кластери *HOX*-генів (табл. 9.6).

Мутації гена *HOXA13* викликають рідкісну спадкову патологію — синдром «рука — нога — геніталії». Синдром успадковується як автосомно-

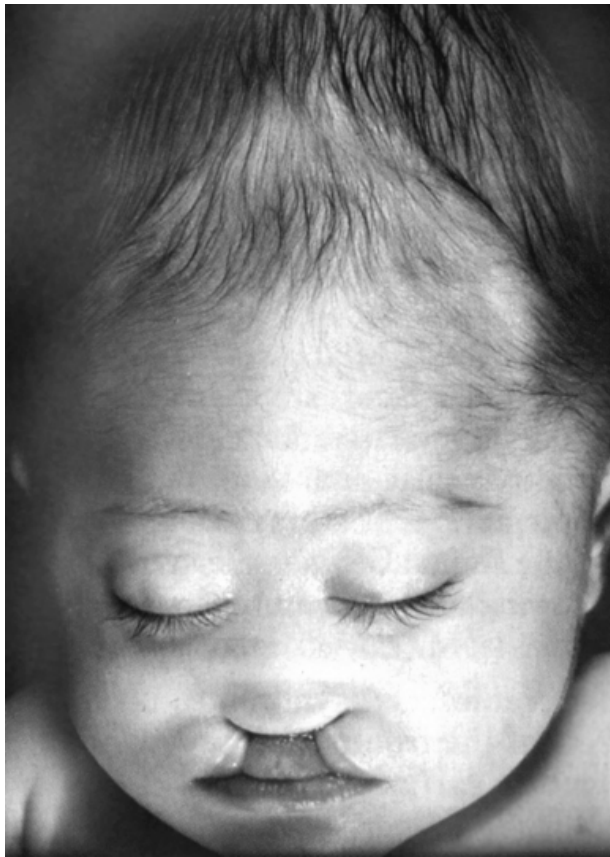


Рис. 9.13. Голопрозенцефалія (гіпотелоризм, середина щілина губи і піднебіння, нерозділення переднього мозку на великі півкулі)

домінантна ознака та характеризується укороченням першого і п'ятого пальців, гіпоспадією у хлопчиків або дворогою маткою у дівчаток. Мутація гена *HOXD13* призводить також до рідкісної патології, відомою як полісиндактилія (автосомно-домінантна вада, яка характеризується наявністю додаткового пальця між третім і четвертим пальцями, які зростаються).

Кілька інших генів, контролюючих розвиток, також містять структуру, подібну до homeobox (гени *MSX2* і *EMX2*). Мутація гена *MSX2* може спричинити краніосиностоз (передчасне зрощення кісток черепа), а мутація гена *EMX2* — тяжку ваду головного мозку (схізенцефалію).

3. Спарені гени — *paired-box (PAX)*-гени. Це гени, що містять висококонсервативну послідовність ДНК — так званий *paired-box*. Послідовність кодує фактор транскрипції, що складається з 130 амінокислот. У людини і миші ідентифіковано дев'ять *PAX*-генів. У миші вони

Таблиця 9.6. Кластери *HOX*-генів у людини

Кластер	Кількість генів	Локалізація в хромосомах
<i>HOXA (HOX1)</i>	11 (1–7, 9–11, 13)	7p
<i>HOXB (HOX2)</i>	10 (1–9, 13)	17q
<i>HOXC (HOX3)</i>	9 (4–6, 8–13)	12q
<i>HOXD (HOX4)</i>	9 (1, 3, 4, 8–13)	2p

відіграють провідну роль у розвитку нервової системи і хребта. У людини ідентифіковані чотири мутації *PAX*-генів, асоційованих з вадами розвитку. Мутація гена *PAX3* призводить до розвитку синдрому Ваарденбурга (тип 1) — нейросенсорна глухота, біле пасмо волосся над лобом, гетерохромія райдужок, автосомно-домінантний тип успадкування (рис. 9.14). Ген локалізований у 2-й хромосомі (2q35).

Мутації гена *PAX2* (10q24) спричинюють синдром нирка — колобома (вади нирок в асоціації з вадами очей, переважно райдужки і зорового нерва). Мутації гена *PAX6* (11p13) призводять до аніридії (відсутності райдужки), мутації гена *PAX8* (2q12) — до ектопії або аплазії щитоподібної залози.

4. SOX-гени. Це група генів, які містять структуру, гомологічну домену *SRY*-гена (ген, який локалізований у Y-хромосомі та виконує центральну роль у регуляції статі). Цей гомологічний домен дістав назву HMG box (high mobility group), а гени, які його містять, — *SOX*-гени (*SRY*-type HMG box). Гени кодуєть фактори транскрипції і експресуються в багатьох тканинах у процесі ембріогенезу.

Мутація гена *SOX9* у 17-й хромосомі призводить до розвитку кампомелічної дисплазії. Це автосомно-рецесивне захворювання, що виявляється кампомелією (зігнутістю кісток гомілки, а іноді й стегнових кісток), непропорційною карликовістю, гермафродитизмом, чоловічим каріотипом у хворих із жіночим фенотипом. Цей ген експресується в скелеті, що розвивається, де кодує колаген II типу, а також у гонадах і при закладці геніталій.

Мутації гена *SOX10* у хромосомі 22 призводять до рідкісної форми синдрому Ваарденбурга, при якому хворі мають високий ризик розвитку хвороби Гіршпрунга.

5. Гени T-BOX (TBX). Гени *T* відіграють провідну роль у розвитку мезодерми у мишей. Гетерозиготні носії цього гена мають короткий хвіст і вади крижового відділу хребта. Ген кодує фактор транскрипції. Гомологи гена *T* знайдені в геномі людини (гени *TBX*). Один з кластерів цих генів локалізований у хромосомі 12 (гени *TBX3* і *TBX5*). Мутація гена *TBX5* призводить до синдрому Холт — Орама (синдром «рука — серце») — автосомно-домінантного захворювання, для якого характерні вроджені вади серця і вади верхніх кінцівок, які варіюють від гіпоплазії I пальця кисті (рис. 9.15) і гіпоплазії променевої кістки до фокомелії. Мутації гена *TBX3* спричинюють синдром ліктьової кістки — молочної залози (вади розвитку ліктьової кістки і гіпоплазія молочної залози).

6. Гени цинкових пальців. Це група генів, які кодуєть цинквмісні фактори транскрипції. Мутації цих генів відповідальні за розвиток багатьох моногенних вад розвитку. Наприклад, великі делеції або транслокації гена *GLI3*, локалізованого в 7-й хромосомі (7p13), призводять до розвитку цефалополісиндактилії Грейга. Синдром характеризується синдактилією, полідактилією, аномаліями черепа. Мутації із зсувом рамки читування спостерігаються при синдромі Паллістера — Холла (полідактилія, гамартоми гіпоталамуса, неперфорований анус).

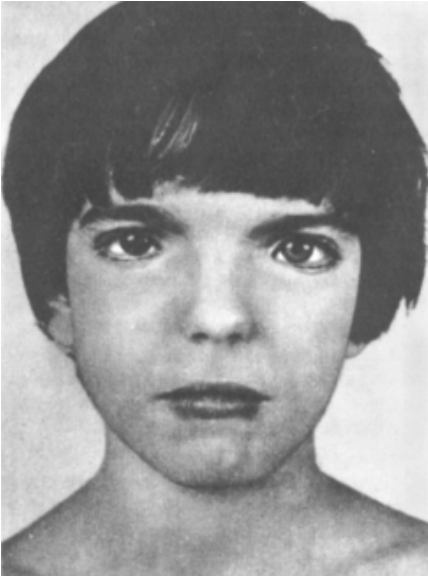


Рис. 9.14. Синдром Ваарденбурга (гіпертелоризм, телекант, широке перенісся, гетерохромія райдужок, біле пасмо над лобом)



Рис. 9.15. Гіпоплазія перших пальців кисті при синдромі Холт — Орама

Мутації гена *WT1* (11p13) спричинюють пухлину Вільмса і синдром Деніса — Драша (гермафродитизм, нефрит, прогресуюча ниркова недостатність). Мутації гена *ZIC2* (13q32) призводять до голопрозенцефалії, а *ZIC2* (Xq26) — порушення розвитку і локалізації непарних органів — серця, печінки і селезінки.

7. Фактори росту. Відіграють важливу роль у регуляції ембріогенезу. Прикладом може бути фактор росту фібробластів. Передача сигналу від цього фактора росту здійснюється за допомогою чотирьох рецепторів — тирозинкіназ (*FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*). Мутації гена *FGFR1* (8p11) відповідальні за синдром Пфайфера (одна з форм акроцефалосиндактилії); різні мутації гена *FGFR2* (10q25) — синдроми Апера, Пфайфера (різні форми акроцефалосиндактилії); синдром Крузона (черепно-лицьовий дизостоз — брахіцефалія, оксидефалія, екзофтальм, дрібні орбіти, гіпоплазія верхньої щелепи); мутації гена *FGFR3* (4p16) — синдром Крузона; інші мутації гена *FGFR3* (4p16) — за ахондроплазію, гіпохондроплазію, танатофорну дисплазію.

Генетика мультифакторіальних вад розвитку

Нині виявлено багато генів схильності до мультифакторіальних вад розвитку. Наприклад, схильність до вад нервової трубки може бути пов'язана з мутацією гена, що кодує метилентетрагідрофолатредуктазу (MTHFR). Фермент каталізує перетворення 5,10-метилентетрагідрофолату у 5-метилтетрагідрофолат і бере участь в метаболізмі гомоцистеїну.

Призначення фолієвої кислоти до планованої вагітності і в перші 12 тиж вагітності істотно знижує ризик розвитку цих вад.

В експериментах на мишах доведено також роль *PAX*-генів у формуванні вад нервової трубки.

9.4. ВАДИ РОЗВИТКУ, ПОВ'ЯЗАНІ З ДІЄЮ ТЕРАТОГЕННИХ ФАКТОРІВ

Тератогенними називають будь-які фактори, вплив яких на зародок індукує ВВР.

Тератогенний ефект залежить від таких факторів:

1. Виду тератогена, який визначає специфічність вад розвитку.
2. Стадії розвитку ембріона і плода, на яку припадає вплив тератогена.

Як вже зазначалося, зародок найбільш чутливий у перші 15 днів розвитку (особливо кінець першого і початок другого тижня) і на 3–8-му тижні (відповідно перший і другий критичні періоди). Вади формуються і в фетальному періоді. В цілому перші 10 тиж після запліднення (перші 12 тиж вагітності) є найбільш небезпечним періодом з точки зору можливості формування вад. Вплив тератогенних факторів у ці періоди може призвести до загибелі зародка або формування ВВР. Фенотипічно виявляється в цей період також більшість спадкових і мультифакторіальних вад. Не існує періодів, коли ембріони були б однаково чутливі до різних агентів, так само немає стадій, коли ембріон був би стійкий до всіх пошкоджуючих впливів.

3. Дози тератогена. В більшості випадків існує порогова доза, нижче за яку тератоген не впливає.

4. Генотипу матері і плода. Він визначає активність ферментів, які беруть участь у метаболізмі тератогенів. Наприклад, тільки у 20 % вагітних, які вживали талідомід, в одні й ті ж терміни розвивалися вади розвитку у плода. У 11 % матерів, які вживали гідантоїн, народжувалися діти з фетальним гідантоїновим синдромом.

5. Комбінація тератогенів з іншими несприятливими умовами.

КЛАСИФІКАЦІЯ ТЕРАТОГЕННИХ ФАКТОРІВ (Г. И. Лазюк, 1991)

А. Ендогенні причини:

1. Ендокринні захворювання і метаболічні порушення у матері.
2. «Перезрівання статевих клітин».

Б. Екзогенні причини:

1. Фізичні фактори:
 - а) радіація;
 - б) механічні впливи;
 - в) гіпертермія;
 - г) неіонізуюче випромінювання.
2. Хімічні фактори:
 - а) лікарські речовини;
 - б) хімічні речовини, вживані в побуті, промисловості, сільському господарстві;
 - в) гіпоксія;
 - г) неповноцінне харчування.
3. Біологічні фактори (TORCH-інфекції):
 - а) віруси;
 - б) мікоплазми;
 - в) бактерії;
 - г) найпростіші.

Ендокринні захворювання і метаболічні порушення у матері

Різні гормональні порушення і метаболічні розлади у вагітних нерідко призводять до спонтанних абортів або вад розвитку. Тератогенний ефект спостерігається при цукровому діабеті, гіпотиреозі, вірилізуючих пухлинах, фенілкетонурії, галактоземії та гістидинемії у вагітних. Найбільший вплив мають такі захворювання, як цукровий діабет і фенілкетонурія.

При інсулінзалежному цукровому діабеті у вагітних частота вроджених вад розвитку в 2–3 рази більша, ніж у популяції. Описано діабетичні ембріопатії та фетопатії. Діабетична ембріопатія виявляється комплексом вад кістково-м'язової системи (рис. 9.16), серця і судин, ЦНС. Найбільш характерна каудальна дисплазія (відсутність або гіпоплазія крижів і куприка, іноді — поперекових хребців і стегнових кісток). Серед вад серця переважають дефекти міжшлуночкової перегородки, серед вад ЦНС і органів чуття — мікро- і гідроцефалія, мікрофтальмія, колобоми. Вади поєднуються з гіпотрофією.

Діабетична фетопатія проявляється макросомією, гіпертрофією підшлункової залози, жировою дистрофією печінки, мікроангіопатіями. Пізніше діти часто відстають у розвитку.

Причиною розвитку ВВР при діабеті можуть бути гіпоінсулінемія, гіпоксія, судинні розлади в плаценті, порушення обміну жирів і амінокислот.

Фенілаланінова ембріофетопатія розвивається у плодів жінок, які страждають на фенілкетонурію і не дотримуються дієти в період вагітності. Ура-



Рис. 9.16. Діабетична ембріопатія (заяча губа, відсутність верхніх кінцівок, гіпоплазія таза, крижів і стегнових кісток)

ження плода відбувається при вмісті фенілаланіну в крові матері вище 30 мг/л. Проявляється спонтанними абортами або (при виношуванні вагітності) мікроцефалією, вадами серця, пренатальною гіпоплазією. Надалі у таких дітей розвивається розумова відсталість.

«Перезрівання статевих клітин». Під цим терміном розуміють зміни в гаметах від моменту їх виділення до утворення зиготи. Чим триваліший цей час, тим нижчою буде здатність до запліднення і вищою — кількість аномальних ембріонів і плодів.

При овуляції з фолікула виходить овоцит на стадії метафази II поділу мейозу. Мейоз завершується після запліднення. Після овуляції овоцит зберігає здатність до запліднення 12–24 год. Сперматозоїд здатний до запліднення через 1 год після потрапляння в статеві шляхи жінки і зберігає життєздатність 24–72 год, високофертильним залишається 12–24 год. Оптимальні терміни для запліднення: 12 год після овуляції для овоцита і 12–24 год — для сперматозоїдів. Якщо запліднення відбувається пізніше, то в яйцеклітині та сперматозоїді накопичуються метаболіти, здатні спричинити соматичні мутації у зародка. Вважають, що основним результатом перезрівання є нерозходження хромосом.

До перезрівання можуть призводити:

— інтрафолікулярні причини (гормональні розлади, наприклад у преклімактеричному періоді, і

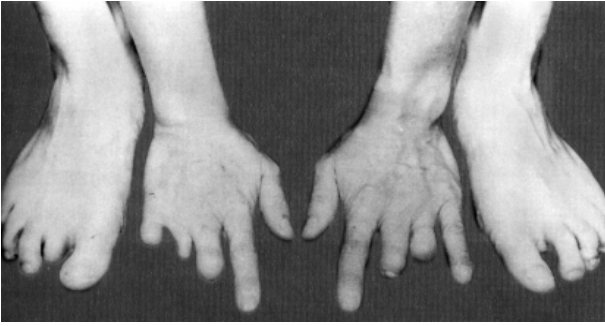


Рис. 9.17. Ампутація пальців кисті і стіп унаслідок амніотичних перетяжок

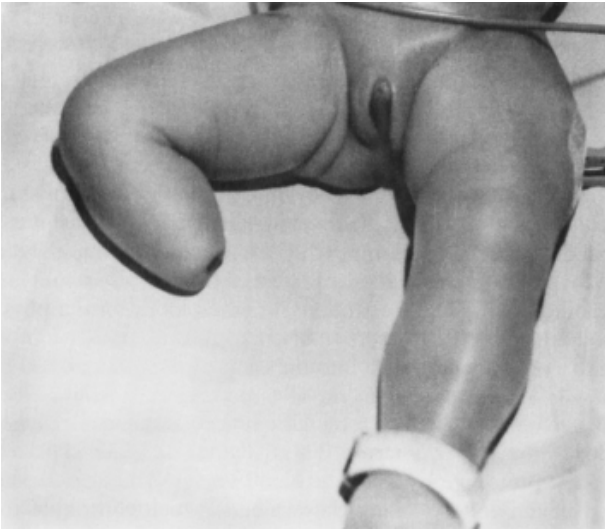


Рис. 9.18. Ампутація нижньої кінцівки унаслідок амніотичної перетяжки

затримка овуляції);

— екстрафолікулярні причини (погана прохідність маткових труб, що призводить до затримки проходження сперматозоїда, недостатня рухливість сперматозоїдів та ін.);

— десинхронізація статевого акту й овуляції;

— затримка овуляції в зимово-весняній і осінній періоди.

Фізичні фактори

1. Радіація. Результат впливу на зародок залежить від виду іонізуючого випромінювання (найбільш негативний ефект дають рентгенівські промені та гамма-випромінювання), сумарної дози (якщо вона менше 5 сГр, вади не індукуються), терміну і тривалості впливу, індивідуальної чутливості та ін. Сумарна доза іонізуючого випромінювання в 10 сГр, одержана в період бластогенезу, призводить до припинення розвитку. Ця ж доза в період ембріогенезу індукує вади розвитку (мікроцефалія, вади очей, розумова відсталість), а у фетальний період — спричинює пренатальну гіпоплазію та функціональний розлад (переважно ЦНС). Іонізуюче випромінювання дає також мутагенний і канцерогенний ефект.

Радіоактивні ізотопи можуть проникати крізь плаценту і накопичуватися в тканинах плода. Наприклад, щитоподібна залоза плода активно поглинає ізотопи йоду ^{131}I , ^{125}I , що може призвести до гіпоплазії щитоподібної залози і гіпотиреозу.

2. Механічні фактори — найбільше значення мають амніотичні перетяжки, маловоддя, фіброміоми матки та ін. Амніотичні перетяжки (тяжі Симоноара) — це тяжі та нитки, які формуються через механічну травму, запалення або ранній розрив амніона, ендометрит. Вони стискають кінцівки та інші частини плода, порушуючи їх розвиток. Амніотичні перетяжки можуть призвести до появи на шкірі кінцівки странгуляційної борозни, іноді відбувається повна ампутація пальців або кінцівки (рис. 9.17, 9.18). Ампутовані частини виявляються в амніотичній рідині. Поєднання амніотичних дефектів кінцівок із дефектами обличчя, черепа і головного мозку (екзенцефалія, енцефаломієлоцеле), черевної стінки (евентрація органів черевної порожнини) дістало назву АДАМ — комплексу або синдрому амніотичних перетяжок (рис. 9.19). Зустрічаються з частотою від 1:5000 до 1:10 000.

При маловодді плід відчуває тиск з боку матки, підвищується частота клишоногості.

Різко виражене маловоддя спостерігається при агенезії нирок у плода. Формується комплекс вторинних вад розвитку, названих синдромом Поттера (гіпоплазія легенів, атрезія ануса, стравоходу, дванадцятипалої кишки, специфічне обличчя з приплюснутим носом, гіпертелоризмом, епікантом, вузькими очними щілинами, борозенками під нижніми повіками, мікрогнатією та ін.) (рис. 9.20).

При міомах матки часто спостерігається одностороння амелія та каудальна дисплазія.

3. Гіпертермія, спричинена якимось захворюванням вагітних, а також перегрівом у гарячих ваннах, лазнях і саунах, може призвести до мікроцефалії, мікрофтальмії, дефектів нервової трубки і порушення диференціювання нервової тканини. Рекомендується уникати перегріву в першому триместрі вагітності.

4. Неіонізуюче випромінювання — тератогенна дія притаманна ультразвуку високої частоти. Ультразвук низької частоти, застосовуваний у діагностичних цілях, вважається безпечним.

Хімічні фактори

1. Тератогенна дія лікарських препаратів (табл. 9.7). Тератогенність препаратів залежить від хімічної будови, здатності проникати крізь плацентарний бар'єр, дози, способу введення та інших факторів.

Доведено тератогенну дію **транквілізаторів** (талідоміду і діазепаму).

Талідомід був першим препаратом, тератогенний ефект якого було описано. Він широко використовувався в Західній Європі та Японії з 1958 по 1962 рр. як седативний засіб при лікуванні токсикозу у вагітних. У 1961 р. W. Briede вперше встановив, що прийом талідоміду в період з 20-го по 35-й день після запліднення (34–50-й день вагітності) призводить до талідомідної ембріопатії. Для неї типова фокомелія — аплазія або гіпоплазія довгих кісток кінцівок, внаслідок чого кінцівка нагадує плавник тюленя (рис. 9.21, б). Спостерігаються також інші вади кінцівок (рис. 9.21, а), вади вуха, очей, серцево-судинної системи, нирок, шлунково-кишкового тракту. За період з 1958 по 1962 рр. в означених країнах народилося більше 10 000 дітей з талідомідною ембріопатією.



◀ *Рис. 9.19.* Синдром амніотичних перетяжок

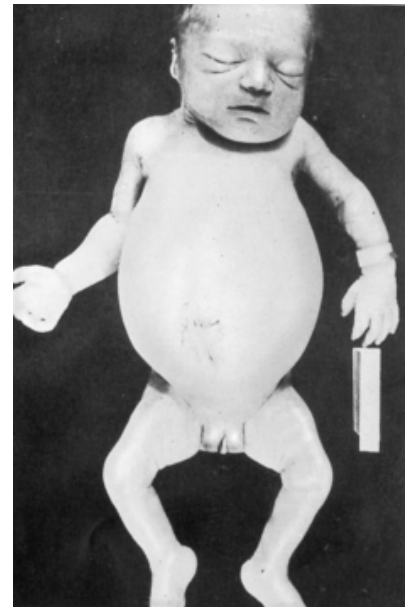


Рис. 9.20. Синдром Поттера ▶

Нині доведена ефективність талідоміду при лікуванні ВІЛ-інфекції, лепри, пухлин, тому слід пам'ятати про його тератогенний ефект.

Тератогенна дія талідоміду має видову специфічність — наслідки впливу на лабораторних тварин і людину відрізняються. Так, у мишей і щурів токсичний вплив не виявлявся навіть при дії дозами більше 4000 мг/кг. У людини і мавп талідомід викликав тератогенний ефект навіть у тих випадках, коли застосовувався одноразово дозами 0,5–1,0 мг/кг.

Діазепам, за даними фінських і норвезьких дослідників, збільшує частоту народження дітей з щілиною губи і піднебіння.

Протисудомні препарати (вальпроат натрію, триметин, фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін) використовуються для лікування епілепсії. Вони викликають ембріопатії: щілини губи і піднебіння, вади серця, гіпоплазію термінальних фаланг. Деякі антиконвульсанти спричиняють утворення спинномозкової грижі, затримку психомоторного розвитку.

Тератогенний ефект зумовлений зниженням вмісту фолієвої кислоти в крові вагітних, які вживали протисудомні препарати. Фолієва кислота бере активну участь у синтезі нуклеїнових кислот і нуклеотидів. Вагітним, які вживають антиконвульсанти, необхідно призначити фолієву кислоту і контролювати можливі вади розвитку (УЗД-діагностика, визначення АФП).

Антикоагулянти. Тератогенна дія притаманна варфарину. У разі прийому його в першому триместрі вагітності виникає гіпоплазія носа, стеноз хоан, гіпоплазія зорових нервів, осередкова хондродисплазія та затримка розвитку.

Противухлинні алкілізуючі засоби (ембіхін, міелосан, мілеран, ендоксан) взаємодіють з нуклеїновими кислотами і ферментами, порушують реплікацію ДНК і біосинтез білка, справляють цитостатичний ефект на пухлини. Вони також пригнічують розмноження клітин ембріона. При використанні їх у I триместрі вагітності у дітей розвиваються щілини піднебіння, аномалії очей, пе-

чінки і нирок, пахові грижі, вади головного мозку. Діти відстають у психомоторному розвитку.

Описано тератогенний ефект й інших протипухлинних препаратів — антиметаболітів (аміноптерин, метиламіноптерин), антимітотичних засобів (колхіцин, актиноміцин та ін.). Їм притаманні також мутагенні властивості.

Антибіотики. Тетрациклін накопичується в тканині зубів, порушує забарвлення і спричинює гіпоплазію емалі. Уражаються не тільки молочні, а й постійні зуби. Якщо тетрациклін використовується в першому триместрі вагітності, у дитини може виникнути катаракта і дефекти верхніх кінцівок.

Вітаміни. Синтетичний аналог вітаміну А (ізо-третиніоїн, або аккутан) використовується в косметичних кремах для лікування вугрів (акне). Великі дози препарату призводять до вад мозку (гідро- і мікроцефалії, гіпоплазія або аплазія черв'яка мозочка), мікрофтальмії, мікротії, аноїї, атрезії зовнішнього слухового проходу, рідше — до

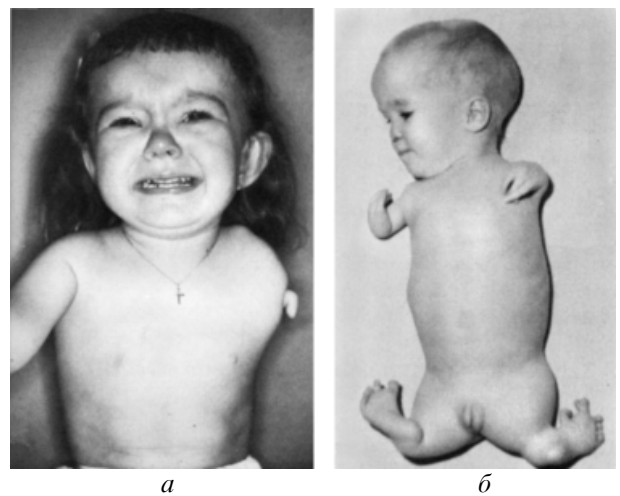


Рис. 9.21. Вади кінцівок: *а* — амелія, *б* — фокомелія

вад серця і судин. Тератогенний ефект дає і сам вітамін А у великих дозах.

Із гормональних препаратів слід розглянути тератогенну дію тиреоїдних і протитиреоїдних препаратів, статевих гормонів.

Тиреоїдні й антитиреоїдні препарати спричинюють затримку розвитку. У дітей може бути як гіпо-, так і гіпертиреозидизм.

Синтетичні аналоги андрогенів призводять до маскулізації плодів жіночої статі від гіпертрофії клітора до псевдогермафродитизму.

Естроген діетилстильбестрол індукуює аденоматоз піхви і ектопію шийки матки у дівчаток, у хлопчиків — гіпоплазію зовнішніх статевих органів, варикоцеле та ін.

Статеві стероїди входять до складу багатьох оральних контрацептивів. Жінки можуть їх приймати, нічого не знаючи про вагітність. У першу чергу це стосується прогестагенів (синтетичних аналогів жовтого тіла) і їх комбінацій з естрогенами. Встановлено, що вживання в перші 4 міс вагітності прогестагенів, особливо медроксипрогестерону, і їх комбінацій з естрогеном у 6 разів збільшує частоту народження дітей з вадами серцево-судинної системи.

Тератогенний ефект описаний у **препаратів, які використовуються в анестезіологічній практиці**. У жінок — працівників анестезіологічної служби частіше зустрічаються спонтанні аборти, в 1,5–2 рази частіше зустрічаються вади розвитку у дітей (вади серцево-судинної, кістково-м'язової систем, ЦНС), ніж у медиків інших спеціальностей.

Вища частота спонтанних абортів і вад відмічена й у жінок, чоловіки яких працювали в операційних блоках (правда, менше ніж у безпосередньо працюючих). Це дає підставу вважати, що комплекс шкідливостей операційних блоків справляє як тератогенний, так і мутагенний ефект.

Повний перелік лікарських препаратів, яким притаманна тератогенна активність, наведено в табл. 9.7.

2. Хімічні речовини, вживані в побуті, промисловості, сільському господарстві. Найбільше значення для вагітних мають вживання алкоголю, наркотиків, куріння.

Алкоголь. Алкогольна ембріофетопатія розвивається у разі хронічного вживання вагітними алкоголю. Спостерігається кореляція між кількістю споживаного алкоголю і ступенем ураження плода. Проте безпечної кількості алкоголю, яку можна вживати в період вагітності, не існує. Для алкогольної ембріофетопатії характерна вроджена гіпоплазія та постнатальний дефіцит росту і маси тіла, помірно виражена мікроцефалія, короткі та вузькі очні щілини, епікант, вузьке скошене чоло, довгий фільтр, гіпоплазія нижньої щелепи (рис. 9.22) та ін. З неврологічних порушень відзначають гіперрефлексію, тремор, зміну м'язового тону. Діти відстають в психомоторному розвитку, у старших — розумова відсталість, спостерігаються психопатичні поведінкові реакції. Описано вади інших систем: серця, сечостатевої системи, тугорухливість суглобів та ін.

Розвиток вад пов'язаний із зниженням кількості фолієвої кислоти в тканинах ембріона та плода, яке розвивається під впливом неповних продуктів метаболізму етанолу — ацетальдегіду та ін. Ацетальдегід легко проходить через плацентарний бар'єр і довго циркулює у плоді, оскільки у нього активність фермента ацетальдегіддегідрогенази становить усього 10 % від норми для дорослих.

Наркотики. Вживання вагітними наркотиків призводить до відставання внутрішньоутробного розвитку, передчасних пологів, сідничного передлежання і токсемії. У 65–75 % новонароджених розвивається синдром «відміни», що може призвести до летального результату.

Кокаїн. Використання кокаїну в період вагітності асоціюється з відшаруванням плаценти і пошкодженням судин головного мозку у плоді.

Органічні розчинники (такі як толуен) при інгаляції ушкоджують головний мозок.

Куріння. При курінні розвивається пренатальна гіпоплазія. Її пояснюють прямою дією нікотину на судини матки, а також підвищенням концентрації карбоксигемоглобіну в крові матері. Частіше спостерігається акушерська патологія — розриви плодових оболонок, передчасне відшарування плаценти.

Хімічні речовини, застосовувані в промисловості і сільському господарстві. Багато хімічних речовин, вживаних у промисловості, мають ембріотоксичну дію: бензин, бензол, феноли, диметилдіоксан, хлоропрен, формальдегід, нітросполуки фурану, окис азоту, багато отрутохімікатів, свинець, пари ртуті та ін. Практично всі речовини в експерименті призводять до розвитку вроджених вад розвитку у ссавців. У людини частіше спостерігаються спонтанні аборти, внутрішньоутробна загибель плода.

В Японії в 1977 р. описано народження дітей із хворобою Мінамата, що виявляється мікроцефалією, атрофією кори головного мозку і/або гідроцефалією. Джерелом отруєння виявилися риба і молюски, що вживалися в їжу, які мешкали у водах затоки, забруднених солями ртуті.

3. Гіпоксія є важливим тератогенним фактором. У передімплантаційному періоді вона призводить до загибелі частини нащадків. Гіпоксія у власне ембріональному періоді гальмує плацентацию, розвиток зародка, інколи призводить до розвитку ВВР і загибелі плода. При хронічній гіпоксії затримується розвиток, виникає пренатальна гіпоплазія, іноді — помірна гідроцефалія.

Гіпоксія може бути наслідком декомпенсованих вад серця, анемії, маткових кровотеч, хронічних захворювань органів дихання та інших захворювань у вагітних.

4. Неповноцінне харчування — значення має дефіцит мікроелементів (цинку, міді, марганцю).

Цинкдефіцитна ембріофетопатія розвивається при низькому вмісті цинку в їжі (безм'ясна дієта), зв'язуванні цинку саліцилатами, порушенні абсорбції цинку при хронічних колітах. При зниженні вмісту цинку в сироватці крові матері ниж-

Таблиця 9.7. Лікарські препарати з тератогенними властивостями (А. М. Сердюк і співавт., 2003)

Лікарські препарати (торгівельна назва)	Патологія
Антигіпертензивні	
Резерпін (адельфан, аценозин, синепрес) Каптоприл (еналаприл, квінаприл, лізиноприл, раміприл) Діазоксид (гіперстат)	Мікроцефалія, гідронефроз, гідроуретер, пахвинна грижа Омфалоцеле, гіпоплазія легенів В експериментальних дослідженнях на тваринах відмічено аномалії скелета і підшлункової залози
Лозартан (козаар) Метилдопа (альдомат, допегіт, екібар)	Гіпоплазія черепа У деяких випадках атрезія стравоходу, вади серцево-судинної системи
Які впливають на мозковий кровообіг	
Цинаризин (веризин, стугерон, цинедил, цинабене) Німодипін (німотоп, немотан)	В експериментальних дослідженнях на тваринах виявлено тератогенний ефект В експериментальних дослідженнях на тваринах виявлено тератогенний ефект
Антиагреганти і антикоагулянти	
Варфарин (пелентан) Надропарин (фраксипарин)	Мікроцефалія, мікрофтальмія, атрофія сітківки, вроджені вади серцево-судинної системи, енцефалоцеле, хондродисплазія В експериментальних дослідженнях на тваринах збільшує частоту аномалій кінцівок
β-адреноблокатори	
Бетаксоллол (локрен)	В експериментальних дослідженнях відмічено скелетні аномалії
Антиалергічні	
Дифенгідрамін (димедрол, бетадрин)	Гіпоспадія, щілини піднебіння, вади серцево-судинної системи
Цукрознижувальні	
Хлорпропамід	В експериментальних дослідженнях на тваринах виявлено дефекти кінцівок, кишків, мікроцефалію
Регулюючі діяльність щитоподібної залози	
Пропілтіоурацил (пропіцил 50) Тіамазол (метизол, мерказоліл, тирозол)	Синдактилія, гіпоспадія, атрезія ануса, атрезія аорти Атрезія ануса, гіпоспадія, аплазія кісток черепа, катаракта
Антигонадотропі	
Даназол (дановал, данол) Кломіфен (кломід, серофен, клостильбегіт)	Спонтанні викидні Синдактилія, вади серцево-судинної системи, мікроцефалія, гемангіоми, аплазія сітківки ока
Препарати статевих гормонів	
Медроксипрогестерон (провера, фарлутал) Естроген (кліогест, клімонорм, овестин, мікрофолін, фемоден) Діетилстильбестрол (DES)	Порушення структури геніталій, патологія серцево-судинної системи Порушення структури геніталій, патологія серцево-судинної системи, вуха, ока, підвищення частоти синдрому Дауна Аномалії статевої системи
Амфетаміни	
Амфетамін (фенамін)	Дефекти серцево-судинної системи, жовчних шляхів, щілини губи і піднебіння
Антиконвульсанти	
Вальпроат натрію (ацедипрол, депакін, конвулекс, евериден, енкорат)	Дефекти закладок нервових волокон серцево-судинної системи, гідроцефалія, мікроцефалія, порушення формування скелета

Лікарські препарати (торгівельна назва)	Патологія
Карбамазепін (зептол, карбадак, карбамен, карбапін, новокарбамоз, стазепін, тегретол, фінлепсин) Триметадіон (триметин) Дифенілгідантоїн (фенітоїн)	Вади серцево-судинної системи, дефекти розвитку кісткової тканини Щілини піднебіння, вади сечостатевої системи Дефекти обличчя, розвитку сечостатевої системи, розумова відсталість
Вітаміни	
Ізотретиноїн (роаккутан) Вітамін А дозами вище 8000 МО	Гідроцефалія, щілина піднебіння, вади серцево-судинної системи Тератоген
Антидепресанти	
Амітриптилін (амізол, дамільну малеїнат, ново-триптин, триптизол, елівел) Іміпрамін (депсоліл, імізін, імпрамін, меліпрамін)	Скелетні аномалії, білатеральна анофтальмія Скелетні аномалії, щілина піднебіння
Барбітурати	
Амобарбітан (естимал) Фенобарбітал (андипал, беласпон, валокордин, корвалол, пенталгін, плівалгін, седалгін, спазмовералгін, теофедрин Н)	Вроджені вади серця, аненцефалія, гідроцефалія, полідактилія Вроджені вади серця, аненцефалія, гідроцефалія, полідактилія
Бензодіазепіни	
Алпразолал (алзолан, золдак, касадон, неурол) Діазепам (апаурин, валіум рош, дикам, калмпоуз, реланіум, седуксен, сибазон, фаустан, реладорм) Темазепам (сігнопам) Празепам (деметрин) Тріазолам (хальціон) Хлоразепат (транекс, транксен) Хлордіазепоксид (лібріум, напотон, хлосепід, еленіум, аміксид, лібракс) Естазолам	Синдром Дауна, гідроцефалія Вроджені вади серця, щілини губи і піднебіння Вроджені вади серця Щілини губи і піднебіння Гідроцефалія, вади серцево-судинної системи, щілини губи та піднебіння, ектопія нирок Гідроцефалія, вади серцево-судинної системи, щілини губи та піднебіння Глухота, атрезія дванадцятипалої кишки Гідроцефалія, вади серцево-судинної системи, щілини губи та піднебіння, ектопія нирок
Літій	
Літій (квілоніум, контемнол, літію карбонат, лігосан СР, мікаліт)	Вади серця і судин
Нейролептики	
Галоперидол (галопер, сенорм, транкодол) Трифлуоперазин (стелазин, тразин, трифтазин, стелабід, еспазин плюс) Флуфеназин (ліоген, ліородин-депо, міреніл, модитен, пролінат)	Дефекти кінцівок, вади серцево-судинної системи Може підвищувати перинатальну смертність, у високих дозах є тератогеном у тварин Порушення розвитку кісток черепа, щілини піднебіння
Седативні	
Броміди	Мікроцефалія, вади шлунково-кишкового тракту

Лікарські препарати (торгівельна назва)	Патологія
Мепробамат	Вади серцево-судинної системи, синдром Дауна, деформація кінцівок
Глюкокортикоїди	
Кортизон	Катаракта, вади серцево-судинної системи, гідроцефалія, дефекти кінцівок
Нестероїдні протизапальні	
Ацетилсаліцилова кислота (аспірин, ацесал, ацетилін, новандол, плідол 300, аспірин-С, плідол С, форталгін С, фінрексин С, алка-зельтцер)	Вади серцево-судинної системи
Антибіотики	
Доксициклін (вібраміцин, доксибене, доксициклін, медоміцин, моноклін, юнідокс) Рифампіцин (бенеміцин, римактан, рифадин, рифамор, рифампін, тубоцин) Канаміцин	Дефекти кісткової системи В експериментальних дослідженнях на тваринах виявлено щілини хребта і піднебіння Впливає на слух
Антитуберкульозні	
Ізоніазид	Гіпоспадія, менінгоцеле, вплив на психічний розвиток
Протигрибкові	
Грізеофульвін (фульцин) Міконазол (дактарин) Флуконазол (дифлюкан)	Підвищує частоту спонтанних викиднів Щілини піднебіння, вади серцево-судинної системи Дефекти кісткової системи
Противірусні	
Ацикловір (віролекс, герпекс, зовіракс) Рибавірин (віразол)	Полідактилія, гіпоспадія, порушення функції центральної нервової системи В експериментальних дослідженнях на тваринах має тератогенні властивості

че 1,3 мкмоль/л у 13–18 % випадків настає цинк-дефіцитна ембріопатія. Вона проявляється гідроцефалією, мікро- і анофтальмією, щілиною піднебіння, викривленням хребта, грижами різної локалізації, вадами серця. У жінок дефіцит цинку проявляється акродермітом, зниженням нюху і слухових сприйнятів, діареєю, передчасними пологами, слабкою пологовою діяльністю, атонічними кровотечами.

Тератогенний ефект дефіциту цинку пов'язують із гальмуванням активності цинкзалежних ферментів синтезу ДНК (ДНК-полімерази, тимідинкінази) — факторів транскрипції, внаслідок чого порушується метаболізм нуклеїнових кислот, клітинний цикл, гальмується дроблення.

Біологічні тератогени — віруси, деякі бактерії, мікоплазми, найпростіші. Багато інфекційних агентів проходять крізь плаценту, інфікування якої і спричинюють. Найбільше значення мають збудники захворювань, об'єднаних загальною назвою **TORCH-інфекції**. Акронім TORCH походить від перших букв таких слів:

1. Toxoplasma (Т) — впливає на розвиток плода й особливо ЦНС.



Рис. 9.22. Фетальний алкогольний синдром (мікроцефалія, характерне обличчя — епікант, вузькі очні щілини, птоз, подовжений фільтр, вузька верхня губа, мікрогенія, макротія)

2. Other (O) — інші збудники (віруси грипу, Коксакі, кору, ВІЛ-інфекції, гепатиту А і В, ентеровірусні інфекції, вітряна віспа, бліда трепонема — збудник сифілісу та ін.). Порушують розвиток головного мозку і скелета.

3. Rubella (R) — краснуха, вражає ЦНС, органи зору, слуху, серце.

4. Cytomegalovirus (C) — розвивається мікроцефалія, внутрішньомозкові кальцифікати, мікрофтальмія, ураження органа слуху, відставання в психомоторному розвитку.

5. Herpes (H) — вірус простого герпесу I і II — спричинює ураження ЦНС.

Інфекційні агенти впливають безпосередньо на плід і можуть спричинити його загибель, затримку внутрішньоутробного розвитку, вроджені вади, відставання в розумовому розвитку. Дією внутрішньоутробних інфекцій зумовлено приблизно 4–9 % випадків розумової відсталості у дітей, що призводить до інвалідизації.

Тяжкість клінічних проявів внутрішньоутробних інфекцій переважно залежить від того, в якому терміні відбулося зараження. Якщо це сталося в перші 8 тиж після запліднення, то нерідко формуються грубі вади розвитку плода, несумісні з життям, і вагітність закінчується спонтанним викиднем. При інфікуванні після 8–12 тиж гестації плід найчастіше виживає, проте до моменту народження в його організмі відбуваються пов'язані з внутрішньоутробною інфекцією зміни, які можуть стати причиною мертвонародження, тяжкого захворювання або смерті в неонатальному періоді. Запальні зміни органів можуть призвести до формування вад. При виникненні інфекції в другій половині вагітності в неонатальному періоді можуть виявлятися як ознаки генералізованої інфекції, так і запальні зміни в окремих органах (гепатит, міокардит, менінгіт, менінгоенцефаліт, хоріоретиніт та ін.).

Найтиповішими симптомами внутрішньоутробної інфекції, що виявляються в ранньому неонатальному періоді, є такі:

1. Гіперплазія або гіпотрофія новонародженого.
2. Петехії або екхімози.
3. Гепатоспленомегалія.
4. Жовтяниця.
5. Хоріоретиніти.
6. Анемія, тромбоцитопенія.
7. Ураження скелета.

Сукупність даних клінічних симптомів зустрічається при внутрішньоутробних інфекціях різної етіології. В англomовній літературі для позначення клінічних проявів внутрішньоутробної інфекції використовується термін «TORCH-синдром».

У плода розвиток імунної системи розпочинається в першому триместрі вагітності. Будь-які внутрішньоутробні інфекції спричинюють підвищення утворення IgM. Визначення його рівня в пуповинній крові може бути цінним скринінговим тестом. Якщо рівень IgM вищий за 20 мг/мл, можна робити припущення щодо внутрішньоутробної інфекції.

9.5. ПОНЯТТЯ ПРО «ВЕЛИКИЙ» І «МАЛИЙ» (СИСТЕМНИЙ) ТЕРАТОГЕНЕЗ

Тератогенез — процес формування вад розвитку, що можуть спричинити тератогенні фактори. Це явище називається «великим» тератогенезом. Проте іноді тератогенні фактори впливають на ембріон або плід, але не призводять до виражених морфологічних вад розвитку. Можуть спостерігатися функціональні порушення нервової та імунної системи. Таке явище називається «малим» (системним) тератогенезом.

Системний тератогенез може бути індукований різноманітними екологічними факторами (радіація, дія хімічних тератогенів дозами, які не призводять до формування вад розвитку, гіпоксія, невеликі дози алкоголю, куріння, наркотики, голодування, гіпохолестеринова дієта тощо).

У малому тератогенезі особливе місце посідають функціональні порушення центральної нервової системи дитини, що виявляються у вигляді вроджених відхилень від норми її нервової реактивності. Знижується здатність дитини до навчання аж до тяжкої розумової відсталості. Інтелект може бути в межах норми, але дитина, що зазнала дії тератогенного фактора, буде менш здібною, ніж вона могла би бути при нормальній вагітності.

Вплив тератогенних факторів на імунну систему плода виявляється підвищеною готовністю дитини до алергії.

Таким чином, зниження інтелекту дитини, іноді розумова відсталість, схильність до неврозів і алергії може бути наслідком дії невеликих доз тератогенів у антенатальному періоді, які не призводять до розвитку вад, але порушують функціонування нервової та імунної системи. Для профілактики «малого» тератогенезу велике значення мають планування вагітності, відмова від шкідливих звичок, обмеження прийому лікарських препаратів у період вагітності, запобігання гіпоксії, повноцінна дієта, захист вагітних від дії тератогенів, прородоохоронні заходи.

9.6. ПРИНЦИПИ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ

Вроджені вади розвитку — це морфологічні зміни органів, які можна діагностувати пренатально за допомогою методів ультразвукової діагностики. Оптимальні терміни для скринінгу вроджених вад — 16–20 і 24–26 тиж. Для діагностики вад нервової трубки визначають вміст α -фетопротеїну (АФП) у сироватці крові вагітної. При вадах нервової трубки концентрація АФП істотно вища за норму. Якщо підвищена концентрація білка, то

для уточнення діагнозу вади нервової трубки проводять ретельне УЗД, іноді — амніоцентез з наступним визначенням концентрації АФП в амніотичній рідині.

9.7. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНЕ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПРИ ВАДАХ РОЗВИТКУ

Вроджені вади розвитку мають різну етіологію. Слід пам'ятати про генетичну гетерогенність багатьох вад розвитку. Наприклад, гідроцефалія може бути моногенною (гідроцефалія внаслідок стенозу сільвієвого водопроводу успадковується як рецесивна зчеплена з Х-хромосомою ознака), мультифакторіальною, наслідком впливу тератогенних факторів. Така вада, як мікроцефалія, може успадковуватися як автосомно-рецесивна ознака, бути симптомом генних синдромів МВВР (наприклад, синдром Апера), спостерігається при багатьох хромосомних хворобах (синдроми Дауна, Патау, Едвардса та ін.), може бути симптомом тератогенних синдромів (наприклад, алкогольний синдром плода, фенілпіровиноградна ембріофетопатія та ін.).

Уточнення діагнозу спадкової патології має велике значення для прогнозу потомства. Генетичний ризик розраховують залежно від типу успадкування. Наприклад, дефекти закриття нервової трубки (аненцефалія, черепно-мозкова, спинно-мозкова грижі) в більшості випадків є мультифакторіальними вадами. Генетичний ризик для сибсів і нащадків становить 4–5 %. Ці вади можуть спостерігатися при синдромах Патау, Едвардса, поліплоїдії. У цих випадках генетичний ризик не перевищує 1 %. Черепно-мозкова грижа може бути симптомом синдрому Меккеля (черепно-мозкова грижа, полідактилія, полікістоз нирок). Він успадковується як автосомно-рецесивна ознака. Якщо батьки гетерозиготи, то ризик для сибсів дорівнює 25 %.

Для деяких вад розвитку розроблено методи медикаментозної профілактики. Так, призначення в період вагітності фолієвої кислоти запобігає народженню дітей з вадами нервової трубки.

Існують методи профілактичного лікування симптомів гермафродитизму при вірильній формі адреногенітального синдрому в дівчаток. Якщо в результаті пренатальної діагностики у плода діагностовано це захворювання, то вагітним призначають глюкокортикоїди. Лікування перешкоджає гіперплазії надниркових залоз і надмірному синтезу андрогенів. Після народження дитині необхідна замісна гормональна терапія.

Відомі випадки внутрішньоутробного хірургічного лікування плодів з летальними вадами розвитку. Наприклад, можлива пластика діафрагми при діафрагмальній грижі (рис. 9.23).

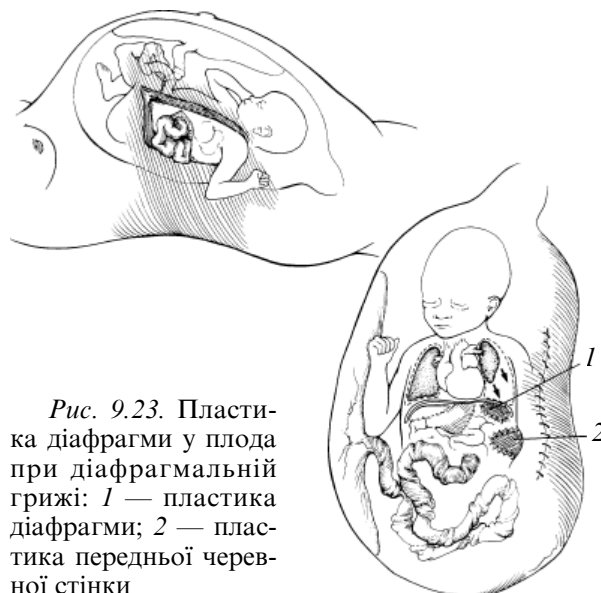


Рис. 9.23. Пластика діафрагми у плода при діафрагмальній грижі: 1 — пластика діафрагми; 2 — пластика передньої черевної стінки

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ДО РОЗДІЛУ 9

1. Що таке вроджені вади розвитку (ВВР)? Частота в популяції, чинники, які впливають на частоту ВВР.

2. Класифікація ВВР за етіологією, обсягом ураження і послідовністю виникнення. Що таке аномалад?

3. Гаметопатії, ембріопатії і фетопатії. Критичні періоди ембріонального розвитку.

4. Сімейства генів, відповідальних за вади розвитку.

5. Тератогенні фактори.

6. Вади розвитку, пов'язані з дією тератогенних факторів.

Контрольно-навчальні питання

Оберіть одну відповідь.

1. У якому періоді ембріонального розвитку тератогенні фактори діють за принципом «все або нічого»?

- A. До імплантації
- B. У перші 15 днів
- C. У термін від 15 днів до 8 тиж
- D. У термін 9–10 тиж
- E. У термін з 11 тиж до кінця вагітності

2. У деяких стадіях ембріонального періоду ембріон найбільш чутливий до дії тератогенних факторів. Назвіть перший критичний період ембріонального розвитку:

- A. Запліднення
- B. 1–2 тиж вагітності
- C. Імплантація
- D. 3–8 тиж
- E. 10–12 тиж вагітності

3. У мертвонародженої дитини діагностовано циклопію. Це є прикладом:

- A. Бластопатії
- B. Порушення імплантації
- C. Ембріопатії
- D. Фетопатії
- E. Гаметопатії

4. Жінка в період вагітності приймала антиконвульсанти. В якому терміні вживання цих препаратів може найбільш імовірно сприяти виникненню вад розвитку?

- A. Запліднення
- B. 1–2 тиж вагітності
- C. Імплантація
- D. 3–10 тиж
- E. 11–12 тиж вагітності

5. У новонародженого діагностовано амелію. До якої групи вроджених вад розвитку вона належить?

- A. Бластопатії
- B. Порушення імплантації
- C. Ембріопатії
- D. Фетопатії
- E. Гаметопатії

6. Вагітна жінка перенесла гостру хворобу з гарячкою в терміні 9–10 тиж вагітності. Це може призвести до:

- A. Гаметопатії
- B. Бластопатії
- C. Порушення імплантації
- D. Ембріопатії
- E. Фетопатії

7. Жінка в період вагітності вживала талідомід. У якому терміні вживання препарату може найбільш імовірно сприяти виникненню вад розвитку?

- A. Запліднення
- B. 1–2 тиж вагітності
- C. Імплантація
- D. 3–10 тиж
- E. 11–12 тиж вагітності

8. Тератогенні фактори — це усі препарати, за винятком таких:

- A. Діазепам
- B. Варфарин
- C. Тетрациклін
- D. Пеніцилін
- E. Синтетичні аналоги вітаміну А

9. Жінка під час вагітності вживала алкоголь. Це може призвести до всього, крім:

- A. Народження здорової дитини
- B. Народження дитини із затримкою психомоторного розвитку
- C. Народження дитини з синдромом Дауна
- D. Народження дитини з епікантом, мікрогенією, затримкою нервово-психічного розвитку
- E. Народження дитини з мікроцефалією та невідповідністю гестаційному віку

10. До TORCH-інфекцій належать усі інфекції за винятком:

- A. Токсоплазмозу
- B. Краснухи
- C. Малярії
- D. Цитомегаловірусу
- E. Герпесу

Клінічна діагностика спадкових хвороб базується на даних клінічного (симптоми, незвичайні ознаки, комплекс симптомів), генеалогічного і лабораторного обстеження хворого. Прояви спадкових захворювань багатоманітні, стосуються різних органів і систем органів. Це зумовлено великою кількістю нозологічних форм. Із спадковою патологією зустрічаються в практичній діяльності лікарі всіх спеціальностей — окулісти, невропатологи, психіатри, кардіологи та ін. Для діагностики спадкових захворювань разом із загальноприйнятими традиційними клінічними методами використовують спеціальні генетичні методи, без яких неможлива точна діагностика, особливо пренатальна.

Спеціальними генетичними методами є: синдромологічний і генеалогічний аналіз, цитогенетичні, молекулярно-генетичні, біохімічні та дерматогліфічний методи.

10.1. СИНДРОМОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ

Синдромологічний аналіз — це аналіз фенотипу хворого (мікроаномалій, вад розвитку та інших симптомів) з метою виявлення стійкого поєднання ознак для встановлення діагнозу. Більшість спадкових синдромів діагностується на підставі характерної клінічної картини. Спадкові хвороби зумовлені мутаціями, які виявляються комплексом специфічних симптомів (синдромами). Причому однакові мутації у різних хворих виявляються схожим фенотипом. Хворі зі спадковою патологією більше схожі один на одного, ніж на своїх біологічних батьків. Тому синдромологічний аналіз набуває першорядного значення для встановлення діагнозу спадкової патології.

При аналізі фенотипу хворого особливу увагу звертають на мікроаномалії та вади розвитку. Мікроаномалії можуть зустрічатися у здорових людей (від 0 до 6). Для хворих зі спадковою патологією характерна більша кількість мікроаномалій розвитку і/або специфічне їх поєднання. Синдромологічний аналіз фенотипу хворого є основним для діагностики найбільш відомих і поширених

моногенних хвороб і синдромів, що виявляються вадами розвитку, — ахондроплазії, синдрому Апера, синдрому Франческетті і багатьох інших. Цей метод є допоміжним у діагностиці хромосомних хвороб. Для них характерні специфічні черепно-лицьові дизморфії та вади розвитку, що дозволяє відібрати групу хворих для цитогенетичного дослідження. При деяких хромосомних синдромах фенотип хворих настільки специфічний, що синдром із великою вірогідністю може бути діагностований тільки на підставі даних клінічного обстеження. Наприклад, специфічний фенотип мають хворі з синдромами Дауна, Шерешевського — Тернера, Клайнфельтера. Проте діагноз хромосомної хвороби повинен бути обов'язково підтверджений цитогенетичними методами. Це пов'язано з наявністю генокопій, тобто генні мутації можуть дати фенотип, схожий на хромосомний синдром. Так, генокопією синдрому Шерешевського — Тернера є синдром Нунан (автосомно-домінантне захворювання). Відомі випадки, коли діагноз синдрому Дауна було поставлено хворим із гіпотиреозом (тільки на підставі особливостей рис обличчя без урахування інших специфічних ознак).

Синдромологічний аналіз — важливий допоміжний метод у діагностиці спадкових хвороб сполучної тканини (синдром Марфана, синдром Елерса — Данло), деяких хвороб накопичення («грубе обличчя» у хворих із мукополісахаридозом) та інших спадкових порушень обміну речовин.

Інколи важливим може бути обстеження не тільки хворого, а також його родичів (визначення специфічних мікро- і макросимптомів захворювання). При неможливості оглянути родичів можуть бути використані сімейні фотографії. Аналіз фенотипу родичів хворого на сімейних фотографіях у деяких випадках дозволяє виявити найвірогідніших носіїв патологічного гена і тим самим уточнити тип успадкування.

Для уточнення діагнозу спадкової патології широко використовуються атласи спадкових синдромів. Найбільшою популярністю в нашій країні користується атлас-довідник «Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование» (С. И. Козлова и соавт., 1996). В атласі описано 460 синдромів, з них 148 проілюстровано фотографіями.

В кінці книги наведено діагностичний показник, який допомагає знайти потрібний синдром за наявністю низки симптомів у хворого. Наприклад, такий симптом, як асиметрія тулуба, обличчя і кінцівок описаний у цій книзі при 9 синдромах, макросомія — при двох і т. ін. У разі потреби можна порівняти фенотип хворого з фотографіями в атласі. Оскільки хворі зі спадковими хворобами більше схожі один на одного, ніж на своїх здорових родичів, це виявляється корисним для встановлення діагнозу.

Англійською мовою видано такі атласи:

1. *Jones K. L. Smith's recognizable patterns of human malformation.* — 5-th ed. — Philadelphia: WB Saunders, 1997.

Містить опис найпоширеніших синдромів із фотографіями хворих.

2. *Gorlin R. J., Cohen M. M., Levin L. S. Syndromes of the head and neck.* — 3-rd ed. — New York: Oxford University Press, 1990.

Опис вад і мікроаномалій розвитку голови і шиї при найбільш поширених і рідкісних спадкових синдромах.

3. *Taybi H., Lachman R. Radiology of syndromes, metabolic disorders and skeletal dysplasias.* — 4-th ed. — St. Louis: Mosby, 1996.

Повний опис спадкових захворювань, при яких спостерігається ураження скелета.

10.2. ВИКОРИСТАННЯ КОМП'ЮТЕРНИХ ДІАГНОСТИЧНИХ ПРОГРАМ І БАЗ ДАНИХ

Сьогодні виявлено кілька тисяч спадкових захворювань. Лікар-генетик не може в своїй пам'яті тримати інформацію про всі відомі нозологічні форми. Тому розроблено спеціальні комп'ютерні діагностичні програми й інформаційні бази даних.

1. Діагностичні програми. Однією з найкращих англійською мовою вважається програма "Possum" (The London Date Bases), яка містить описи спадкових захворювань з портретами хворих. У Медико-генетичному науковому центрі РАМН створено інформаційно-пошукові діагностичні програми для діагностики спадкових хвороб обміну речовин, вроджених вад розвитку, хромосомних хвороб, рідкісних спадкових синдромів. Опис цих програм можна знайти на сайті: <http://www.medgen.ru/index.shtml?page=develops/develops.html&menu=mainmenu.html>.

Розроблено також комп'ютерну програму для діагностики спадкових синдромів, скелетних і ектодермальних дисплазій в НДІ спадкових і вроджених хвороб МОЗ республіки Беларусь (Мінськ).

У всіх діагностичних програмах на підставі специфічних мікроаномалій, наявних у хворого, вад розвитку, даних параклінічного обстеження можна знайти групу синдромів, при яких зустрічаються такі симптоми, і провести диференціальну діагностику. Можна звернутися до бази даних і одержати опис синдрому і навіть фотографії хворих.

Усі програми комерційні, ними користуються в медико-генетичних центрах.

2. Спеціальні комп'ютерні діагностичні програми використовуються для аналізу результатів цитогенетичних і молекулярно-генетичних досліджень, пренатальної діагностики (аналіз результатів біохімічного й ультразвукового скринінгу і розрахунок індивідуального генетичного ризику).

3. Комп'ютерні інформаційні бази даних.

У США створено і щодня поповнюється комп'ютерний аналог каталога генів і моногенних хвороб В. Мак-К'юсіка «On-line Mendelian Inheritance in Man — OMIM» (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>). Це інформаційно-пошукова система, яка містить опис усіх відомих патологічних генів і моногенних хвороб людини, а також генів, відповідальних за розвиток мультифакторіальних захворювань. Додаткову інформацію про цю програму можна одержати на сайті <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>

Інформацію про генетичні карти людини можна знайти на сайті

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/map_search.cgi?chr=hum_chr.inf&query

10.3. ЦИТОГЕНЕТИЧНІ МЕТОДИ

Ці методи базуються на вивченні каріотипу людини. До 1956 р. біологи вважали, що людина має 48 хромосом. У 1956 р. шведські вчені Тіо і Леван удосконалили методику вивчення хромосом, що дозволило їм чітко побачити в диплоїдному наборі людини 46 хромосом. Метод каріотипування, який вони розробили, використовується і сьогодні з невеликими модифікаціями в усіх цитогенетичних лабораторіях.

До основних цитогенетичних методів належать:

- каріотипування;
- молекулярно-цитогенетичні методи;
- визначення статевого хроматину.

10.3.1. ПОКАЗАННЯ ДО ЦИТОГЕНЕТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Цитогенетичній діагностиці підлягають такі групи осіб:

1. Хворі з підозрою на хромосомну хворобу за клінічною симптоматикою (для підтвердження діагнозу).

2. Діти з множинними вродженими вадами розвитку і їхні батьки.

3. Діти із затримкою психомоторного розвитку і їхні батьки.

4. Діти із затримкою та аномаліями статевого розвитку.

5. Подружні пари, в яких спостерігається невиношування вагітності (більше двох спонтанних абортів) або інші репродуктивні втрати.

6. Подружні пари з обтяженим анамнезом (мертвородження, наявність дитини з вродженими вадами розвитку або хромосомною хворобою, виявлення хромосомної патології у членів сім'ї).

7. Безплідні подружні пари або з порушенням репродуктивних функцій у жінок чи чоловіків.

8. Донори статевих клітин, які звернулися в центр штучного запліднення.

9. Хворі на лейкоз (для диференціальної діагностики, оцінки ефективності лікування і прогнозу перебігу).

10. Хворі, для яких потрібно провести оцінку мутагенних впливів (радіаційних або хімічних).

Показання до пренатальної цитогенетичної діагностики

1. Вік матері до 18 і більше 35 років.

2. Наявність в сім'ї дитини (плода) з хромосомною патологією або множинними вадами розвитку.

3. Наявність у батьків хромосомної патології, хромосомної перебудови.

4. Позитивні результати біохімічного скринінгу у I або II триместрі вагітності.

5. Характерні симптоми хромосомної патології при ультразвуковому обстеженні.

10.3.2. МЕТОД КАРІОТИПУВАННЯ

Дозволяє вивчити каріотип у цілому (тобто кількість і структуру хромосом). Хромосоми людини вивчають на стадіях метафази і прометафази мітозу.

1. Вивчення метафазних хромосом. У цій стадії хромосоми максимально спіралізовані та добре помітні у світловий мікроскоп. Препарат метафазних хромосом однієї клітини називається метафазною пластинкою. Для діагностики більшості хромосомних хвороб метафазні пластинки виготовляють з лімфоцитів периферичної крові. Придатні також фібробласти шкіри, клітини червоного кісткового мозку. Для пренатальної діагностики культивують клітини амніотичної рідини, ворсин хоріона, плаценти, ембріональні тканини. Використовують також клітини різних тканин абортіваних ембріонів.

Метафазні пластинки з лімфоцитів периферичної крові одержують таким чином.

Для каріотипування використовують венозну кров (1–2 мл). Її вміщують у спеціальне живильне середовище (Середовище 199, «Игла» та ін.) з фітогемаглютиніном (ФГА) — білок бобових рослин. Він спричинює бластну трансформацію лімфоцитів і їхній поділ шляхом мітозу. Культуру вміщують у термостат на 48–72 год.

За 2–3 год до кінця культивування додають колхіцин (або колцемід). Колхіцин одержують із рослини пізньоцвіту осіннього, або лугового шафрану (*Colchicum autumnale*). Він руйнує веретено поділу і зупиняє поділ клітини на стадії метафази.

Наступний етап виготовлення препарату — обробка клітин гіпотонічним розчином хлориду калію або цитрату натрію. У гіпотонічному розчині клітини набухають, міжхромосомні зв'язки рвуться і хромосоми вільно плавають у цитоплазмі. Клітинну суспензію фіксують і наносять на предметне скло. При висиханні фіксатора клітини і хромосоми міцно прикріплюються до скла.

Препарат забарвлюють ядерними барвниками. Розрізняють методи рутинного і диференціального забарвлення. При рутинному методі препарат забарвлюють азур-еозином за Романовським — Гімзою. При цьому всі хромосоми забарвлюються рівномірно за всією довжиною (рис. 10.1). Рутинне забарвлення дозволяє підрахувати кількість хромосом, розподілити їх по групах і виявити грубі хромосомні аберації. Для деяких діагностичних цілей (наприклад, для виявлення кількісних аномалій хромосом) цей метод цілком достатній. Для отримання детальнішої картини структури хромосом і точної діагностики хромосомної аберації використовуються різні способи диференціального забарвлення.

Вперше методику диференціального забарвлення хромосом запропонував Caspersson (1968). Сьогодні використовують чотири основні методи диференціального забарвлення: G-, R-, Q-, C-забарвлення.

Найчастіше використовують *G-забарвлення* (від англ. Giemsa stain). Хромосоми перед забарвленням за Романовським — Гімзою заздалегідь обробляють протеазами (трипсином), після чого вони стають смугастими. В них чергуються темні та світлі смуги (див. рис. 1.7). Поперечні смуги, що виявляються при диференціальному забарвленні, називаються сегментами. Припускають, що темні смуги (G-смуги) — це ділянки гетерохроматину, а світлі (R-смуги) — еухроматину. Зазвичай у гаплоїдному наборі можна налічити 200–400 сегментів на гаплоїдний набір. Підраховано, що кожний сегмент містить близько 8 млн п. н. Чергування темних і світлих смуг (сегментів) індивідуальне в кожній парі хромосом. Розроблено форму представлення стилізованого ідеального каріотипу з типовим рисунком смуг на кожній хромосомі. Схематично узагальнення каріотипу з графічним зображенням окремих хромосом набору з усіма їх структурними характеристиками називається ідіограмою (рис. 10.2).

R-забарвлення (від англ. reverse banding — зворотне забарвлення). Препарат перед забарвленням за Романовським — Гімзою заздалегідь нагрівають у сольовому розчині до 78–90 °С. При цьому хромосоми також мають поперечну посмугованість. Рисунок смуг зберігається, але їх колір змінюється на протилежний порівняно з G-забарвленням, тобто темні смуги стають світлими і навпаки. Звідси назва методу — reverse banding (зворотне забарвлення).

Q-забарвлення (від англ. quinacrine — квінакрин, акрихін, один із флюоресцентних барвників) — історично перший метод, розроблений Касперсоном (Caspersson, 1968). При цьому методи хромосоми забарвлюють флюоресцентними барвниками і вивчають за допомогою люмінесцентного мікроскопа. Як барвники нині використовують акрихін, акрихін-іприт та ін. Сегменти, що яскраво світяться при Q-забарвленні, еквівалентні темному забарвленням смугам при G-забарвленні.

C-забарвлення (від англ. constitutive heterochromatin — конститутивний гетерохроматин). Препарати обробляють лугами, а потім забарвлюють за Романовським — Гімзою. При цьому добре за-

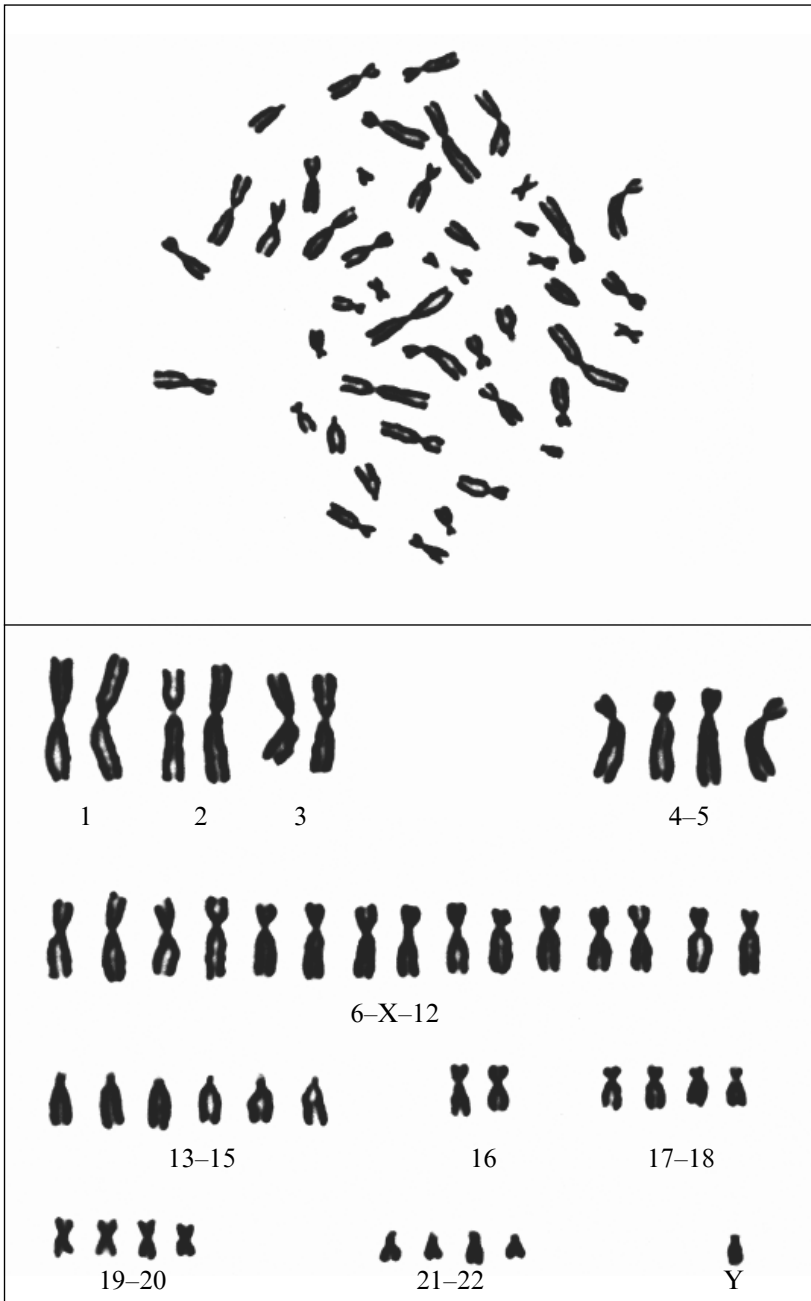


Рис. 10.1. Нормальний хромосомний набір чоловіка, рутинне забарвлення (метафазна пластинка і розкладка хромосом; можлива ідентифікація хромосом 1, 2, 3, 16 і Y)

барвлюються центромери всіх хромосом, довге плече Y-хромосоми та інші ділянки, багаті на гетерохроматин.

Слід підкреслити, що названі методи не є альтернативними. У 1971 р. на Паризькій конференції було порівняно дані, одержані при різних методах диференціального забарвлення. Встановлено, що всі методи виявляють у принципі одні й ті самі структури, але кожен з них специфічний щодо певних хромосомних сегментів (рис. 10.3).

2. Вивчення прометафазних та профазних хромосом (диференціальне забарвлення з високою роздільною здатністю). Сьогодні розроблено методики виготовлення препаратів прометафазних та профазних хромосом, коли хромосоми ще недостатньо конденсовані. Такі хромосоми довші, ніж хромосоми на стадії метафази. При диференціальному забарвленні прометафазних і профазних хромосом можна розглянути від 550 до 850 сегментів на гаплоїдний набір. При цьому сегменти, які спостерегаються в метафазних хромосомах, можна підрозділити на субсегменти (рис. 10.4). Цей метод використовують для діагностики мікроделецій, мікродуплікацій і складних хромосомних аберацій.

10.3.3. МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧНІ МЕТОДИ

Це методи, які поєднують традиційні цитогенетичні методики з молекулярно-генетичними технологіями. Основним є метод флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH-метод).

Методика містить гібридизацію *in situ* (тобто в препараті, на предметному склі) забарвлених флуоресцентними барвниками ДНК-зондів із метафазними або інтерфазними хромосомами.

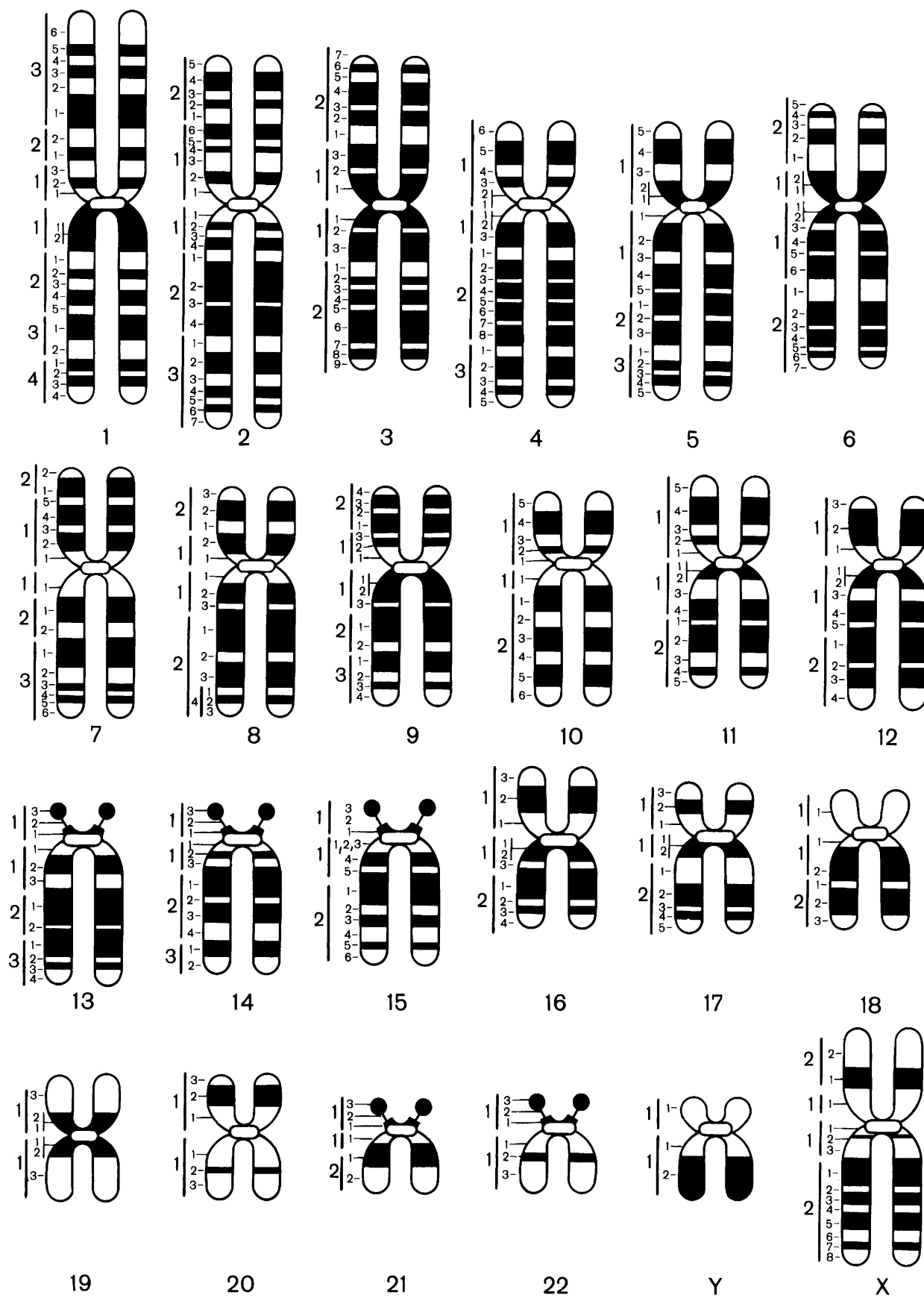


Рис. 10.2. Схематичне зображення диференціального G-зabarвлення хромосом

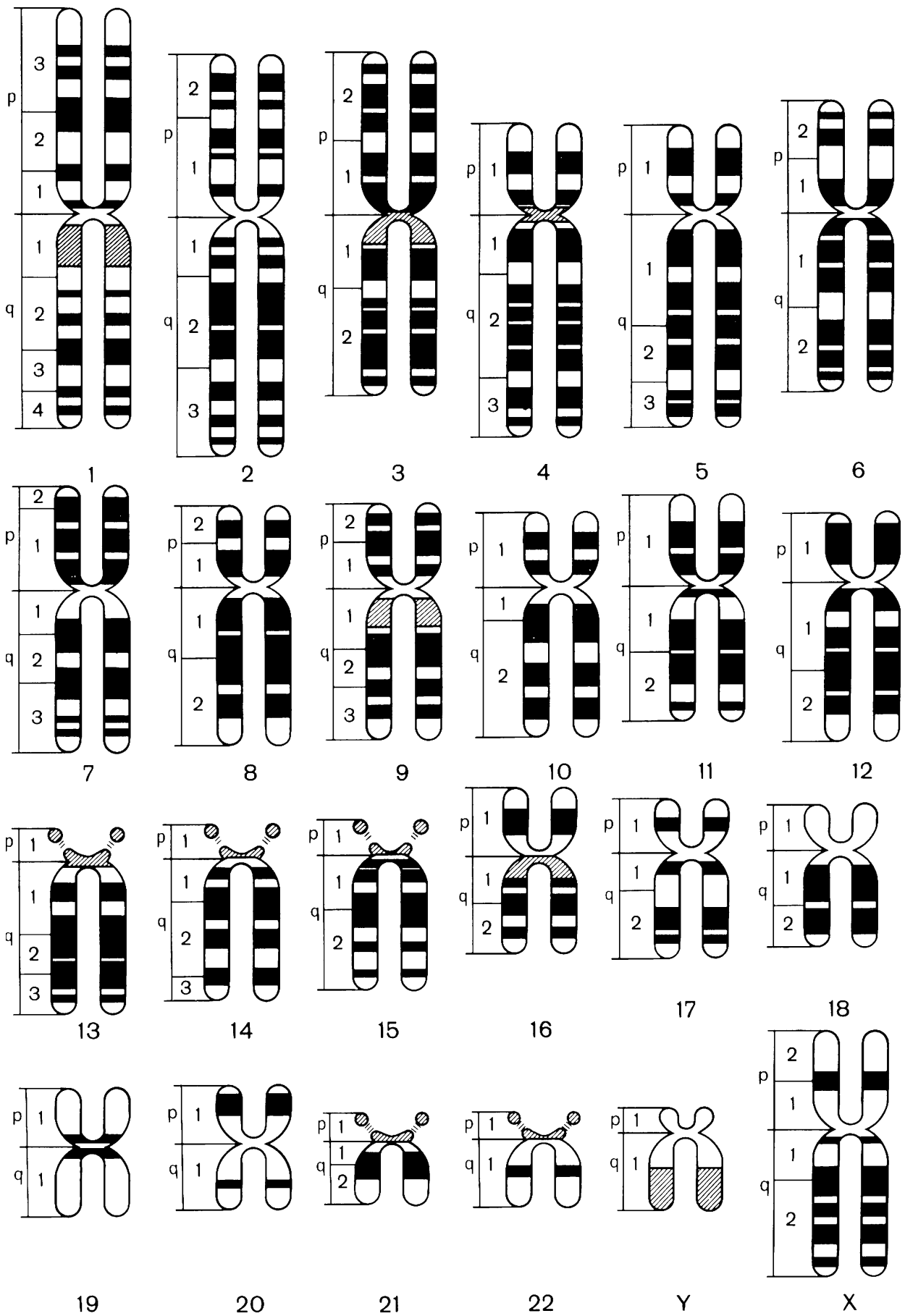
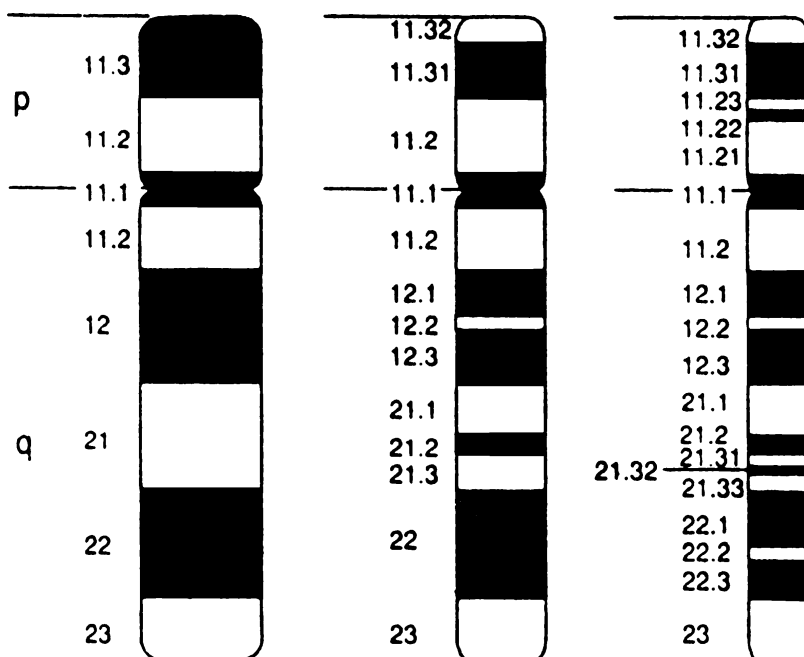


Рис. 10.3. Узагальнене схематичне зображення диференціального забарвлення хромосом за Q-, C-, R-методами

Рис. 10.4. Диференціальне забарвлення хромосоми 18 різного ступеня конденсації (справа метафазна хромосома з рівнем розділення 400 сегментів на гаплоїдний набір, посередині та зліва — прометафазні хромосоми з рівнем розділення 550 сегментів і 850 сегментів на гаплоїдний набір відповідно)



Зонд — це ділянка одноланцюжкової ДНК, комплементарна певній ділянці гена або хромосоми. Зондами можуть служити послідовності ДНК, виділені з геному, штучним чином синтезовані або клоновані за допомогою бактеріальних плазмід або іншими способами. Для FISH-методу зонди мітять біотином або дигоксигеніном, до яких потім приєднуються флюоресцентні барвники.

Метод складається з таких етапів:

1. Готують препарат метафазних або прометафазних хромосом.

2. Препарат обробляють лугами. При цьому відбувається денатурація ДНК, тобто розриваються водневі зв'язки між двома ланцюгами ДНК.

3. На скло краплями наносять ДНК-зонди. Зонд з'єднується з комплементарними послідовностями ДНК хромосом, відбувається так звана гібридизація. Гібридизація — це з'єднання за принципом комплементарності нуклеїнових кислот, виділених із різних джерел (у даному випадку відбувається гібридизація ДНК пацієнта з ДНК зонда).

4. Препарат відмивають від надлишку зонда. Гібридизовані зонди залишаються фіксованими на хромосомах. Препарат обробляють флюоресцентними барвниками, які приєднуються до біотину або дигоксигеніну. Як барвники можна використати родамін (дає червоне світіння) або флюоресцеїн ізотіоціанат (зелене світіння).

5. Препарат вивчають під люмінесцентним мікроскопом. Ділянки хромосом, де відбулася гібридизація і де знаходяться зонди, дають специфічне світіння.

Нині FISH-метод використовують також для вивчення хромосом у клітинах, що не діляться, на стадії інтерфази (рис. 10.5).

У клінічній генетиці метод використовують для швидкої діагностики в інтерфазних ядрах хромосомних хвороб, пов'язаних зі зміною кількості хромосом, а також для діагностики мікроделецій,

мікродуплікацій і складних хромосомних перебудов, які за допомогою звичайних цитогенетичних методів виявляються рідко.

Розроблено різні типи зондів:

- а) зонди до певного локусу хромосоми (гена). Використовують для діагностики мікроделецій або мікродуплікацій. Наприклад, зонди до певної ділянки довгого плеча 15-ї хромосоми використовують для діагностики синдромів Ангельмана і Прадера — Віллі.

- Такі зонди використовують також для картування хромосом. При цьому зонди можуть бути виготовлені на основі мРНК, виділених із тканин;

- б) зонди до теломер. Синтезований повний набір зондів до теломер усіх 24 хромосом людини (22 автосоми плюс X- і Y-хромосоми). Використання цих зондів дозволило виявити невеликі суб-теломерні делеції і транслокації у частини дітей з незрозумілою раніше розумовою відсталістю;

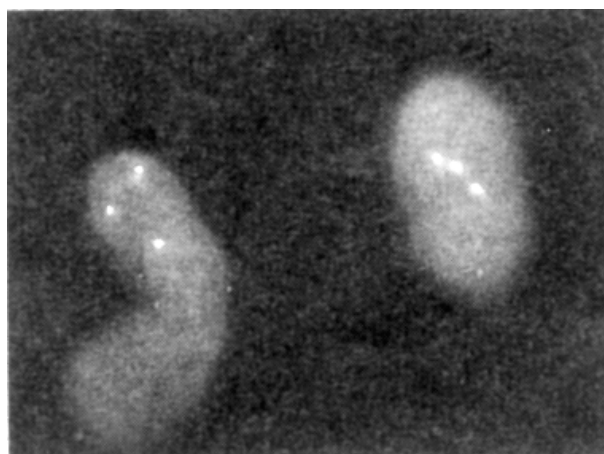


Рис. 10.5. FISH-метод (інтерфазні клітини хворого з синдромом Дауна, оброблені зондами до 21-ї хромосоми; видно три зони флюоресценції)

в) набір зондів до різних локусів однієї і тієї ж хромосоми. Якщо їх використовують одночасно, то можна «забарвити» хромосому цілком. Цей метод дозволяє діагностувати транслокації невеликих ділянок хромосом, виявити природу кільцеподібних або маркерних хромосом;

г) зонди до центромер певних хромосом. Так, синтезовано зонди до центромер 13, 18, 21-ї, X- і Y-хромосом. Їх використовують для швидкої пренатальної діагностики найбільш розповсюджених хромосомних синдромів в інтерфазних клітинах ворсин хоріона або амніотичної рідини. Принцип методу такий, як і для метафазних пластинок. Готується препарат клітин амніотичної рідини або ворсин хоріона на предметному склі. Препарат денатурують лугами і потім обробляють зондами до центромер певної хромосоми (наприклад, 21-ї). У нормі соматичні клітини мають дві хромосоми 21. В ядрі під люмінесцентним мікроскопом будуть помітні дві точки, які флюоресціюють відповідним кольором. Якщо у плода синдром Дауна, то в ядрі будуть помітні 3 точки (рис. 10.5). Метод простий і потребує мало часу (кілька годин).

Модифікації FISH-методу

Метод зворотного мічення (reverse painting). У деяких випадках у клітинах можуть виявлятися додаткові фрагменти деяких хромосом у вигляді кільцеподібної або маркерної хромосоми. Щоб встановити її походження, хромосому виділяють, потім її ДНК ампліфікують за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції. Для ампліфікації використовують нуклеотиди з радіоактивним ізотопом ³²P. Одержані ДНК з радіоактивною міткою гібридизують з хромосомами нормальної метафазної пластинки. Походження додаткового сегмента встановлюють за хромосомою, з якою гібридувалася мічена ДНК.

Метод порівняльної геномної гібридизації (CGH — comparative genomic hybridization). Використовується в онкогенетиці для виявлення в пухлині ділянок хромосом, які ампліфікувалися (це свідчить про активацію онкогенів) або піддалися делеції (що свідчить про втрату відповідного гена-супресора). Суть методу в тому, що виділяють ДНК з пухлини («тестована ДНК»), ампліфікують за допомогою ПЛР і мітять флюоресцентним барвником. ДНК, виділену з нормальної тканини, мітять іншим барвником. Потім готують за стандартною методикою метафазну або прометафазну пластинку (для FISH-методу). Суміш тестованої та нормальної ДНК гібридизують з хромосомами. Ділянки пухлинної ДНК, в яких відбулася делеція (втрата генів) або ампліфікація (збільшення кількості генів), визначають за зміною інтенсивності світіння.

Спектроскопічний аналіз хромосом (багатокольорне спектральне каріотипування — multicolour spectral karyotyping). У FISH-методі використовуються набори зондів до різних локусів всіх хромосом. Зонди мітять різними флюоресцентними барвниками. Каріотип обробляють набором таких зондів. Кожна пара хромосом має специфічні спектральні характеристики. Після комп'ютерної об-

робки спектра кожна пара хромосом набуває специфічного забарвлення. Оскільки кожна пара має специфічний колір, у такому каріотипі легко розпізнаються найскладніші хромосомні аберації. Метод переважно використовується в онкогенетиці, оскільки він дозволяє точно описати множинні структурні перебудови хромосом, що відбуваються в пухлинних клітинах. Широке використання методу в клінічній генетиці обмежується його високою вартістю.

10.3.4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦИТОГЕНЕТИЧНИХ МЕТОДІВ

Сучасна класифікація основних цитогенетичних методів може бути представлена таким чином.



У табл. 10.1 наведено дані про ефективність різних цитогенетичних методів для діагностики хромосомної патології.

Таблиця 10.1. Ефективність різних цитогенетичних методів у діагностиці хромосомної патології (Т. Б. Зерова-Любимова, Н. Г. Горовенко, 2003)

Основні цитогенетичні методи	Частка хромосомної патології, яку можна виявити з використанням даної методики, %
Каріотипування з рутинним забарвленням	30
Методи диференціального забарвлення метафазних хромосом	60
Методи дослідження прометафазних хромосом (диференціальне забарвлення з високою роздільною здатністю)	75
Молекулярно-цитогенетичні методи (FISH-метод)	До 95–99

10.3.5. ВИЗНАЧЕННЯ СТАТЕВОГО ХРОМАТИНУ

Це експрес-метод, який дозволяє визначити кількість статевих хромосом, але потребує подальшого каріотипування для підтвердження діагнозу.

Розроблено методи визначення X-статевого хроматину (тілець Барра) і Y-статевого хроматину.

X-статевий хроматин. Тільця Барра — це спіралізована X-хромосома. Одна з X-хромосом у плодів жіночої статі інактивується і спіралізується на 16–19-ту добу ембріонального розвитку, а друга залишається активною. Спіралізована X-хромосома помітна в ядрах соматичних клітин у вигляді темної, добре забарвленої грудки (рис. 10.6). Тільця Барра виявляють в епітеліальних клітинах із слизової оболонки щоки (у букальному зскрібку).

Методика визначення статевих хромосом у букальному зскрібку така. Після попереднього полоскання ротової порожнини стоматологічним шпателем беруть зскрібок епітелію внутрішньої поверхні щоки біля корінних зубів. Зскрібок наноситься рівномірним шаром на предметне скло, забарвлюється протягом 2 хв ацетоорсеїном, потім накривається покривним склом. Надлишки барвника видаляють за допомогою фільтрувального паперу. Підрахунок кількості тілець статевих хромосом проводять під імерсією в круглих або овальних ядрах з непорушеною ядерною мембраною. В епітеліальних клітинах грудки статевих хромосом розташовуються під ядерною мембраною. В жінок у нормі статевий хроматин знаходять більше як у 20 % клітин. У чоловіків статевий хроматин у нормі відсутній.

Статевий хроматин можна виявляти також у мазках крові, забарвлених за Романовським — Гімзою. У нейтрофільних лейкоцитах тільця Барра мають вигляд барабанних паличок. У нормі в жінок барабанні палички виявляються в 1–2 % лейкоцитів, у чоловіків — відсутні.

Метод використовують:

— для експрес-діагностики хромосомних хвороб, пов'язаних зі зміною кількості X-хромосом.

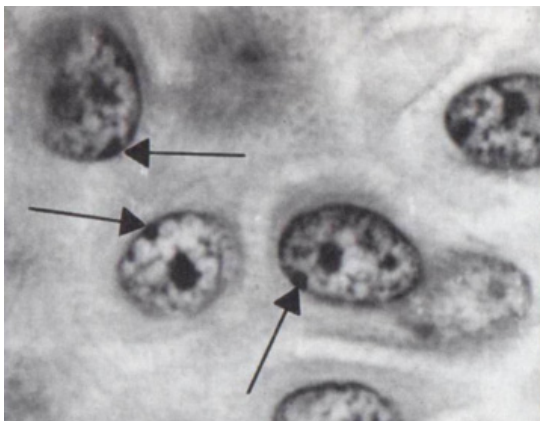


Рис. 10.6. Статевий хроматин у клітинах епітелію слизової оболонки щоки (грудки статевих хромосом відмічено стрілками)

Кількість X-хромосом на одиницю більше кількості грудок статевих хромосом і визначається за формулою:

$$N = n + 1,$$

де N — кількість X-хромосом; n — кількість грудок статевих хромосом;

— як експрес-метод діагностики статі при гермафродитизмі;

— у судовій медицині для визначення статевої належності фрагментів трупа людини (тільця Барра добре зберігаються в хрящовій тканині).

Y-статевий хроматин. Y-хроматин — це інтенсивно флуоресцююча ділянка довгого плеча Y-хромосоми в інтерфазних ядрах. Його можна визначити в букальному зскрібку, лейкоцитах периферичної крові за такою методикою. Препарат забарвлюють флуоресцентним барвником акрихин-іпритом. Під люмінесцентним мікроскопом Y-хроматин виявляється в ядрі клітини як яскрава пляма діаметром 0,3–1,0 мкм. У чоловіків у нормі одна грудка Y-хроматину. Метод використовується для експрес-діагностики синдрому полісомії Y.

10.4. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МЕТОДИ (МЕТОДИ ДНК-ДІАГНОСТИКИ)

Молекулярно-генетичні методи (методи ДНК-діагностики) — це велика і різноманітна група методів, призначених для виявлення варіацій у структурі досліджуваної ділянки ДНК.

10.4.1. ПОКАЗАННЯ ДО ДНК-ДІАГНОСТИКИ

1. Підтвердження клінічного діагнозу моногенного захворювання та уточнення типу мутації. Можливості діагностики пов'язані зі здійсненням програми «Геном людини» і розшифровкою геному людини. Перелік моногенних хвороб, що діагностуються молекулярними методами і є доступними пренатальній діагностиці, постійно розширюється. До цього списку належать: муковісцидоз, м'язова дистрофія Дюшенна — Беккера, гемофілія (A і B), фенілкетонурія, хвороба Хантера (мукополісахаридоз), адреногенітальний синдром, хорея Гентінгтона, синдром фрагільної X-хромосоми та ін. Сьогодні можлива діагностика (у лабораторіях усіх країн світу) більше 1000 моногенних захворювань.

2. Пресимптоматична діагностика — коли клінічні ознаки захворювання з пізнім дебютом відсутні.

3. Виявлення гетерозиготних носіїв мутантного гена у випадках автосомно-рецесивних або зчеплених з X-хромосомою захворювань.

4. Пренатальна діагностика моногенних хвороб.

5. Преімплантаційна діагностика.

6. Виявлення генетичної схильності до мультифакторіальних захворювань.

7. Ідентифікація особи (геномна дактилоскопія) і встановлення споріднення в судовій медицині.

8. Діагностика онкологічних захворювань.

9. Визначення типу метаболізму лікарських препаратів у клінічній фармакогенетиці.

10. Діагностика інфекційних захворювань (виявлення ДНК або РНК збудника). Сьогодні створені й широко використовуються в практичній діагностиці тест-системи для ідентифікації: ВІЛ-інфекції (визнано еталонним методом), гепатитів В, С, D, E, у тому числі кількісна діагностика; захворювань, що передаються статевим шляхом: хламідіозу, уреаплазмозу, мікоплазмозу, трихомонозу, гарднерельозу, гонореї, TORCH-інфекцій (токсоплазмозу, краснухи, герпесу, цитомегаловірусу); бронхолегеневих захворювань, у т. ч. туберкульозу, а також деяких інших. Практично за допомогою цього методу може бути виявлений будь-який мікроорганізм або вірус у будь-якому середовищі.

11. Визначення стійкості збудників інфекційних захворювань до антибіотиків. Формування стійкості пов'язане з мутаціями певних генів, які можна ідентифікувати.

12. У перспективі — для створення генетичного паспорта будь-якої людини. Йдеться про те, що за допомогою автоматизованої системи можна проаналізувати весь спектр мутацій, відповідальних як за моногенні, так і мультифакторіальні захворювання, визначити схильність до онкологічних захворювань.

10.4.2. ВИХІДНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ДНК-ДІАГНОСТИКИ

Для молекулярно-генетичної діагностики використовують будь-які ядровмісні клітини.

Для діагностики спадкового захворювання частіше беруть кров (лейкоцити), рідше — зскрібки з порожнини рота, волоссяні фолікули.

Для пренатальної діагностики проводять хоріоцентез (отримання ворсинчастої оболонки — хоріона), плацентоцентез (отримання тканини плаценти), амніоцентез (отримання амніотичної рідини і виділення з неї клітин), кордоцентез (отримання пуповинної крові).

Для доїмплантаційної діагностики — бластомер або полярне тільце.

Для ідентифікації особи у судовій медицині використовують будь-які тканини (плями крові, шкіра, сперма та ін.), для встановлення споріднення за допомогою методів геномної дактилоскопії — кров.

Для діагностики інфекційних захворювань — зскрібки з піхви, уретри, бронхолегеневі змиви, кров, культури збудників.

Для діагностики онкологічних захворювань — червоний кістковий мозок (при лейкозі) та ін.

Для діагностики мітохондріальних хвороб основним джерелом ДНК є біоптат м'язів.

10.4.3. ЕТАПИ ДНК-ДІАГНОСТИКИ З ВИКОРИСТАННЯМ ПОЛІМЕРАЗНОЇ ЛАНЦЮГОВОЇ РЕАКЦІЇ

Сьогодні одним з основних методів ДНК-діагностики є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Метод було розроблено в 1983 р. К. Мюллісом (США). За розробку цього методу в 1993 р. йому було присуджено Нобелівську премію в галузі хімії.

Метод ґрунтується на ампліфікації (тобто багатократній редуплікації) *in vitro* певної ділянки ДНК завдовжки від кількох десятків до тисячі та більше пар нуклеотидів. Це дозволяє протягом 3–5 год одержати велику кількість копій потрібної послідовності ДНК. Ідентифікація такої великої кількості копій ДНК надалі не є дуже складною. Як матриця придатна будь-яка ДНК, виділена з різних джерел. Головними перевагами методу ПЛР є таке:

— ампліфікація потрібної ділянки ДНК, навіть якщо аналізований препарат недостатньо очищений або є складною сумішшю молекул. Саме такими препаратами є зразки крові, сечі, ексудатів, мокротиння та інших середовищ організму, а також бактерійні культури;

— ампліфікація ДНК, що міститься в зразку в дуже малих кількостях. По суті, як стартовий матеріал для ПЛР достатньо взяти не тільки одну клітину, але й одну молекулу. Це важливо при дослідженні проб повітря, води тощо на наявність патогенних збудників захворювань, фрагментів тканин людини для судово-медичних досліджень;

— можливість довгострокового зберігання матеріалу для дослідження у зв'язку зі стійкістю молекули ДНК.

Розрізняють такі етапи ДНК-діагностики з використанням полімеразної ланцюгової реакції.

1. *Виділення ДНК.* Для проведення ампліфікації не потрібна велика кількість матричної ДНК, придатні навіть невеликі фрагменти слабоочищеної ДНК, в принципі може бути достатньо навіть однієї молекули. Як правило, ДНК із біологічного матеріалу виділяють методами лізису клітин з подальшим очищенням від білкових компонентів. Для підвищення чутливості реакції ДНК можна сорбувати на іонообмінних смолах.

2. *Полімеразна ланцюгова реакція,* яка дозволяє вибірково ампліфікувати (багатократно редуплікувати) потрібну ділянку ДНК у мільйони разів.

Необхідною умовою для проведення ПЛР є знання нуклеотидної послідовності ампліфікованої ділянки ДНК, оскільки специфічний вибір цієї ділянки здійснюється шляхом гібридизації матричної ДНК з двома штучно синтезованими праймерами. Праймери — олігонуклеотидні послідовності ДНК завдовжки від 15 до 30 п. н., комплементарні 3'-кінцям ампліфікованої ділянки на змістовому й антизмістовому ланцюгах ДНК відповідно. Таким чином, відстань між праймерами визначає довжину синтезованих фрагментів ДНК.

По суті, метод ПЛР імітує природний процес редулікації ДНК у клітинах. До складу реакційного розчину вводять ДНК обстежуваної людини, чотири види нуклеотидів ДНК (dNTP — дезоксирибонуклеотид-трифосфати), а також термостабільну ДНК-полімеразу (Taq-полімеразу), яка зберігає свою активність при високій температурі. Цей фермент було виділено з бактерій, які живуть у гарячих джерелах (*Thermus aquaticus*). Оптимум роботи ферменту — при температурі +72 °С.

Реакція відбувається у спеціальній буферній суміші з певними концентраціями іонів калію, хлору, магнію і точним значенням рН.

Полімеразна ланцюгова реакція відбувається циклічно. Кожен цикл має три фази (рис. 10.7):

1) денатурація (плавлення) — суміш нагрівають до 90–95 °С. При цьому відбувається розрив водневих зв'язків, що з'єднують два ланцюги ДНК, і ДНК перетворюється на одноститкову форму;

2) гібридизація (відпал) — суміш охолоджують до 45–60 °С, праймери з'єднуються з комплементарними ділянками ДНК;

3) синтез — суміш знову нагрівають до 72 °С, починає працювати термостабільна ДНК-полімераза, і синтезується дочірній ланцюг ДНК. ДНК-полімераза добудовує нитку нуклеотидів компле-

ментарно матричній ДНК, причому синтез ДНК йде від місця гібридизації праймера у напрямі 3'–5'. При цьому праймер включається до складу щойно синтезованої ділянки нуклеїнової кислоти. У подальших циклах нові синтезовані молекули ДНК стають, у свою чергу, матрицею для аналогічного синтезу нових копій. Оскільки синтез кожного з двох антипаралельних ланцюгів ДНК розпочинається від місця гібридизації праймера, це місце і стає межею синтезованої ділянки.

Якщо уявити собі, що в реакційній суміші знаходилася одна молекула ДНК з ділянкою, яку необхідно редулікувати, то після першого циклу одержують 2 молекули, після другого циклу — 4 і т. ін. Тобто кількість копій ДНК збільшується в геометричній прогресії.

Кількість вказаних циклів у ПЛР становить звичай від 25 до 30. У результаті кількість копій ДНК збільшується в мільйони разів.

Суміш ставлять у спеціальний прилад — термоциклер (ампліфікатор). У ньому автоматично відбувається зміна температур, необхідних для реакції.

Переваги ПЛР:

— значне (у 2–10 разів) скорочення витрат праці та часу;

— висока точність, принципова неможливість отримання хибнопозитивних результатів;

— можливість проведення дослідження на вкрай малому (кілька мікролітрів) об'ємі матеріалу;

— простота підготовки матеріалу до дослідження; може використовуватися практично будь-яка тканина або рідина організму.

Проведення ПЛР-діагностики вимагає ретельного дотримання всіх санітарно-гігієнічних норм для уникнення забруднення зразків чужорідною ДНК, спеціально обладнаних лабораторій і навченого персоналу.

3. *Аналіз одержаних результатів.* Подальший аналіз ампліфікованих фрагментів ДНК передбачає дослідження конкретних особливостей ампліфікованого фрагмента. Фрагменти з нормальною і мутантною послідовностями можуть відрізнятися за електрофоретичною рухливістю, тому часто проводиться електрофорез ампліфікованих фрагментів у гелі (10.4.5.2). Водночас проводять електрофорез контрольних фрагментів ДНК. У гель додають бромистий етидій (барвник, який забарвлює ДНК). Фрагменти ДНК переміщуються на певну відстань. Ділянки гелю, в яких знаходяться фрагменти ДНК, даватимуть оранжеве світіння при ультрафіолетовому освітленні. Збіг смуг контрольного і дослідного фрагментів дозволить діагностувати наявність шуканого гена. Гель можна сфотографувати або його зображення перенести на екран комп'ютера (рис. 10.8).

Для ідентифікації ампліфікованих фрагментів можна використати методи секвенування, а також *метод алель-специфічних олігонуклеотидів*. Він ґрунтується на гібридизації ампліфікованих фрагментів ДНК з міченими олігонуклеотидами, комплементарними нормальній або мутантній послідовності ДНК. Прикладом такого підходу є застосування ДНК-чипів.

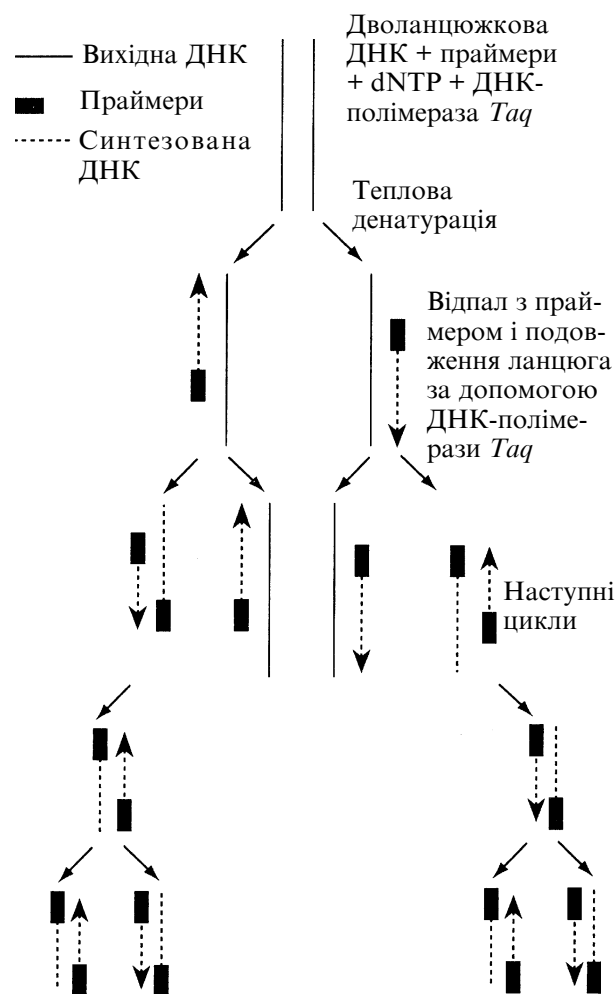


Рис. 10.7. Полімеразна ланцюгова реакція (збільшення кількості копій ДНК у геометричній прогресії)

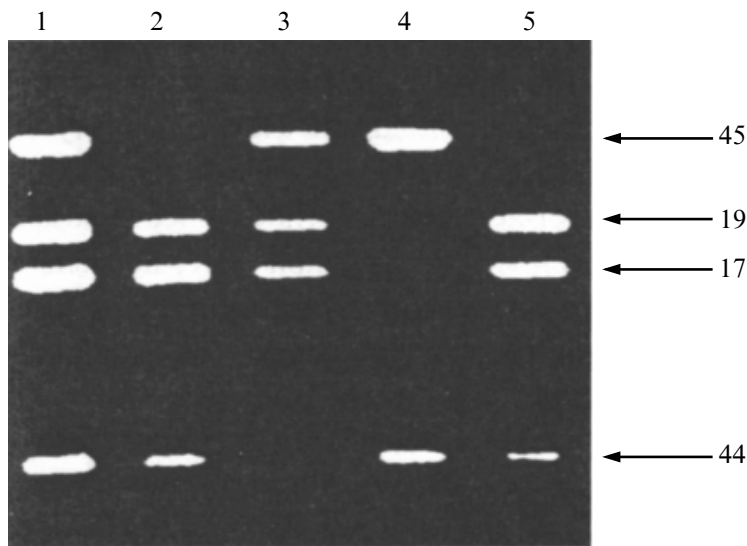


Рис. 10.8. Пряма ДНК-діагностика м'язової дистрофії Дюшенна за допомогою мультиплекснової полімеразної ланцюгової реакції. У кожній з обстежуваних осіб одночасно ампліфіковано 4 екзони гена дистрофіну. Екзони 17, 19, 44 і 45 відмічено стрілками. Доріжка 1 — контроль, видно всі чотири екзони. Доріжки 2–5 — хворі на м'язову дистрофію Дюшенна з різними делеціями гена дистрофіну (доріжки 2 і 5 — делеція ексона 45, доріжка 3 — делеція ексона 44, доріжка 4 — делеція екзонів 17 і 19)

10.4.4. МОДИФІКАЦІЇ ПЛР

Існує велика кількість модифікацій методу ПЛР, розроблених для швидкого сканування геному і пошуку відомих генних мутацій.

Мультиплексна (мультипраймерна) ПЛР ґрунтується на одночасній ампліфікації в одній реакції кількох екзонів досліджуваного гена або кількох фрагментів різних генів (див. рис. 10.8), що дозволяє проводити експрес-скринінг найчастіших мутацій у гені або виявляти водночас мутації в різних генах.

Алель-специфічна ампліфікація ґрунтується на використанні різних пар праймерів, один з яких є комплементарним нормальній, а другий — мутантній послідовності ДНК. В результаті такої реакції в розчині синтезуються два різновиди ПЛР-продуктів — нормальні та мутантні, що розрізняються за своєю будовою.

Метод сайт-спрямованої модифікації ампліфікованої ДНК ґрунтується на використанні в ПЛР специфічного mismatch-праймера, відмінного від матричної послідовності на один нуклеотид. У результаті включення такого праймера до складу мутантного ПЛР-продукту в ньому утворюється штучно створений сайт рестрикції для однієї з рестриктаз, що дозволяє провести ДНК-діагностику за допомогою рестрикційного аналізу.

Існують спеціальні способи проведення ПЛР, які дозволяють вивчати не тільки ДНК, але і РНК. Це важливо, наприклад, при дослідженні РНК-вмісних вірусів (ретровіруси, зокрема ВІЛ, вірус гепатиту С, грипу А та ін.), а також при аналізі експресії різних генів в організмі. Подібні методики зазвичай включають два етапи: зворотню транскрипцію та ПЛР на матриці одержаної ДНК.

ПЛР у реальному часі. Одним із перспективних напрямів ДНК-технологій, що швидко розвиваються, є ПЛР у реальному часі (Real-time PCR). Цей метод не потребує електрофорезу продуктів ампліфікації в агарозному або поліакриламідному гелі. Виявлення наявності або відсутності продуктів ампліфікації може здійснюватися двома шляхами: ресстрацією флуоресценції продуктів ам-

пліфікації або за характером температурних кривих етапу відпалу, які залежать від наявності або відсутності шуканої ДНК-мішені.

Застосування ПЛР у реальному часі дозволяє значно заощадити час і скористатися перевагами «закритої системи», оскільки не потрібно відкривати пробірки з реакційною сумішшю. Таким чином запобігають можливості контамінації продуктів ампліфікації та виникнення хибнопозитивних результатів. Метод Real-time PCR особливо перспективний при діагностиці вірусних і бактеріальних інфекцій.

10.4.5. ІНШІ МЕТОДИ ДНК-ДІАГНОСТИКИ

10.4.5.1. Використання рестрикційних ендонуклеаз

У різних методах молекулярної діагностики часто використовують ферменти — рестрикційні ендонуклеази (рестриктази). Вперше їх було відкрито у бактерій. Ці ферменти *in vivo* беруть участь у репарації ДНК, знищенні чужорідних ДНК. Рестриктази впізнають специфічні послідовності з 4–6, рідше 8–12 нуклеотидів у дволанцюжковій ДНК і розрізають її на фрагменти в місцях локалізації цих послідовностей, які зветься сайтами рестрикції. Кількість утворених рестрикційних фрагментів ДНК і їхня довжина визначаються частотою сайтів рестрикції та їх розташуванням у ДНК. Чим частіше розташовані сайти рестрикції, тим коротші фрагменти ДНК після рестрикції та тим більша кількість фрагментів утворюється.

Сьогодні відомо понад 500 різних типів рестриктаз бактеріального походження. Вони називаються за видом мікроорганізму, з якого виділені. Кожний із цих ферментів впізнає свою специфічну послідовність нуклеотидів. Кожна рестриктаза розрізає ДНК у строго визначених місцях, де знаходяться специфічні сайти рестрикції (табл. 10.2).

Таблиця 10.2. Приклади рестрикційних ендонуклеаз і відповідних сайтів рестрикції

Рестриктаза	Мікроорганізм, з якого вперше виділено фермент	Сайт рестрикції 5'-3'
VamHI	<i>Bacillus amyloliquefaciens H</i>	G-GATCC
EcoRI	<i>Escherichia coli RY 13</i>	G-AATTC
HaeIII	<i>Haemophilus aegyptius</i>	GC-CC
HindIII	<i>Haemophilus influenzae Rd</i>	A-AGCTT

Довжина одержаних фрагментів може бути вивчена шляхом електрофорезу в агарозному або поліакриламідному гелі.

Точкові мутації можуть змінювати послідовність нуклеотидів у сайті рестрикції для певної рестриктази. Така рестриктаза не зможе розщепити мутантний фрагмент ДНК (рис. 10.9). У деяких випадках, навпаки, мутація спричинює появу нового сайту рестрикції для певної рестриктази, відсутнього в нормі. В обох описаних ситуаціях мутантна і нормальна ДНК дадуть різні за довжиною фрагменти рестрикції, що можна легко виявити при електрофорезі (рис. 10.10).

10.4.5.2. Електрофорез фрагментів ДНК

Практично будь-яка методика ДНК-діагностики включає електрофорез фрагментів ДНК в ага-

розному або поліакриламідному гелі. Молекули ДНК мають негативний заряд і при електрофорезі рухаються в напрямку до позитивно зарядженого електрода. Чим коротший фрагмент, тим більшу відстань він проходить при електрофорезі. Відстань може залежати також від конформації фрагментів ДНК (див. рис. 10.10).

Для того, щоб побачити ДНК у гелі, в нього додають спеціальні барвники, наприклад, бромистий етидій. Це люмінесцентний барвник, який вибірково забарвлює ДНК. Гель досліджують у прохідному ультрафіолетовому світлі. Місця локалізації ДНК мають характерне оранжеве світіння. Гель фотографують або його зображення сканують і переносять на екран комп'ютера для подальшого аналізу.

Визначення поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПДРФ) (RFLP — restriction fragments

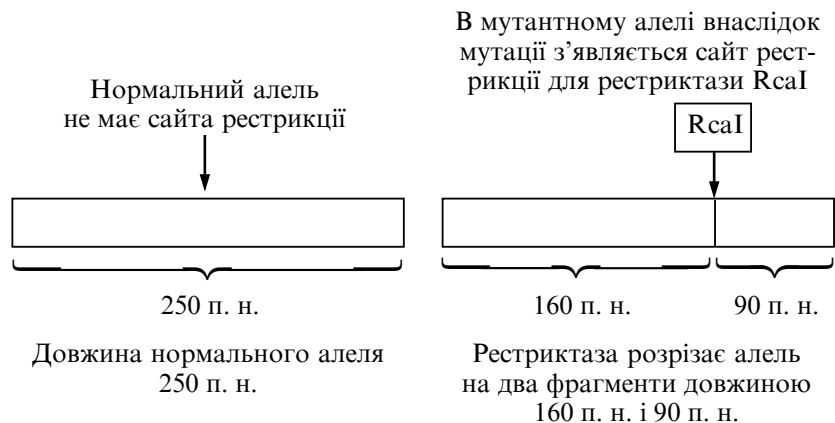


Рис. 10.9. Поява сайту рестрикції внаслідок мутації в екзоні гена дисферліну при міопатії Міюші (автосомно-рецесивне захворювання)

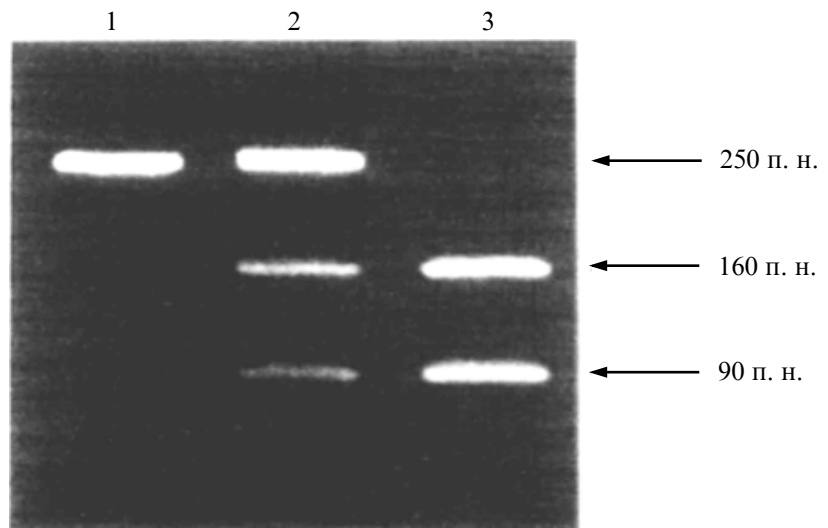


Рис. 10.10. Пряма ДНК-діагностика міопатії Міюші з використанням рестриктази RcaI (проведено електрофорез продуктів ПЛР, оброблених рестриктазою RcaI. Доріжка 1 — гомозигота за нормальним алелем завдовжки 250 п. н.; доріжка 2 — гетерозиготний носій мутації, має нормальний алель 250 п. н. і мутантний алель, розрізаний на фрагменти 160 п. н. і 90 п. н.; доріжка 3 — гомозигота за мутантним алелем)

length polymorphism) — один із поширених методів ДНК-діагностики. Принцип методу: виділена ДНК обробляється ферментами, які «розрізають» її на фрагменти чітко визначених ділянках (сайтах рестрикції). Патологічні мутації можуть змінювати сайти рестрикції, що спричинює зміну довжин одержаних фрагментів. При електрофорезі контрольної нормальної ДНК і досліджуваної ДНК смуги знаходяться на різному рівні (див. рис. 10.10).

10.4.5.3. Блот-гібридизація за Саузерном

Метод було запропоновано в 1975 р. англійським дослідником Саузерном. При обробці тотальної геномної ДНК людини рестриктазами утворюється дуже велика кількість фрагментів різної довжини. При електрофорезі не вдається ідентифікувати окремі фрагменти ДНК. Після електрофорезу рестриктованої геномної ДНК утворюється рівномірне забарвлення по всій довжині гелю — так званий шмер. Ідентифікація потрібних фрагментів ДНК у такому гелі можлива тільки шляхом гібридизації з міченими ДНК-зондами. Це досягається за допомогою методу блот-гібридизації за Саузерном (саузерно-блотинг).

Методика його складається з таких етапів:

1) *виділення та очищення ДНК*. Необхідне хороше очищення ДНК. Для виділення ДНК одержаний біологічний матеріал обробляють протеолітичними ферментами, щоб видалити всі білки. ДНК адсорбують на пористих носіях або екстрагують органічними розчинниками, після чого здійснюють багатократне очищення. При цьому одержують всю ДНК клітин (геномну ДНК);

2) *обробка ДНК рестриктазами*. Геномну ДНК обробляють однією з рестрикційних ендонуклеаз. Після цього проводять електрофорез рестрикційних фрагментів ДНК в агарозному гелі. Але ідентифікація фрагментів безпосередньо в гелі в даному випадку утруднена, оскільки в гелі одержують суцільну послідовність фрагментів різної довжини;

3) *блотинг*. Наступний етап методу — блотинг — перенесення фрагментів з гелю на нітроцелюлозний або нейлоновий фільтр (рис. 10.11). Попе-

редньо гель обробляють лугами, що призводить до денатурації ДНК (розриваються водневі зв'язки між комплементарними нуклеотидами у двох ланцюгах ДНК). Потім гель вмищують у буферний розчин, зверху на нього кладуть нітроцелюлозний фільтр, потім вмищують пачку фільтрувального паперу. Папір вбирає сольовий розчин. Він підіймається вгору і вимиває денатуровані фрагменти ДНК на фільтр, який має таку величину пор, що не пропускає ДНК. На фільтрі одержують точну копію розташування рестрикційних фрагментів у гелі;

4) *гібридизація з ДНК-зондами*. Фіксовану на фільтрі ДНК гібридизують з ДНК-зондами. Зонд — одониткова ДНК, комплементарна певній послідовності гена, що вивчається. Як зонди часто використовують штучно синтезовані олігонуклеотидні послідовності ДНК розміром не більше 30 нуклеотидів, здебільшого фрагменти некодуючих послідовностей, що часто зустрічаються. Можуть використовуватися зонди, мічені радіоактивно або хімічними речовинами, наприклад, флуоресцентними барвниками. Радіоактивно мічені зонди, синтезовані з нуклеотидів, що містять радіоактивний ізоотоп ^{32}P , забезпечують дуже високу чутливість, але недовговічні та небезпечні. Нині пріоритет віддається зондам, міченим хімічними речовинами;

5) *аналіз одержаних результатів*. Фільтр відмивають від надлишку зонда. Якщо використовують радіоактивно мічені зонди, на нього накладають рентгенівську плівку. У тому місці, де відбулася гібридизація зонда з ДНК, відбувається засвічення плівки. Положення шуканого фрагмента ДНК можна визначити за допомогою методу авторадіографії (рис. 10.12).

Якщо використовують хімічні мітки, то результати гібридизації можна зареєструвати візуально при освітленні видимим або ультрафіолетовим світлом (залежно від виду використовуюваного барвника).

Таким чином, блот-гібридизація дозволяє ідентифікувати специфічні послідовності нуклеотидів у загальному наборі рестрикційних фрагментів геномної ДНК. Коли та чи інша мутація торкається

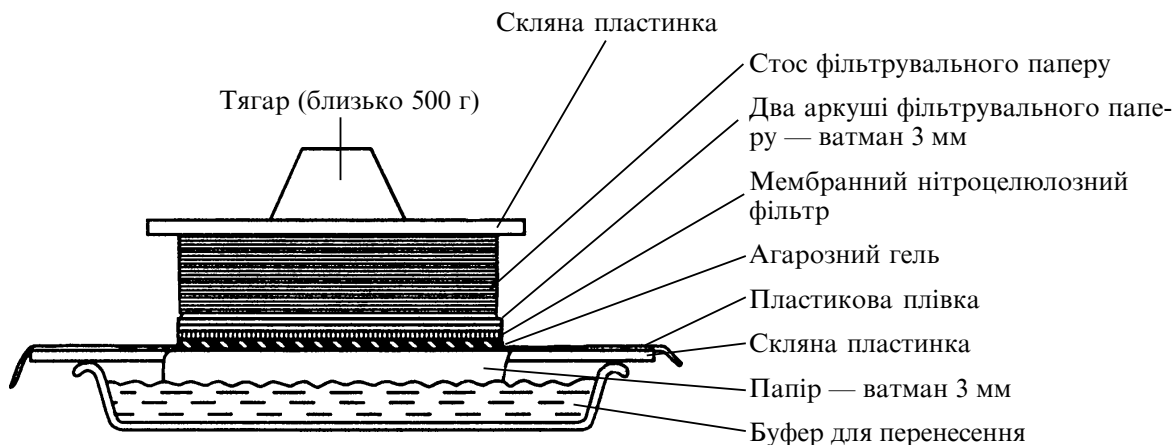


Рис. 10.11. Перенесення ДНК з агарозного гелю на мембранний фільтр за методом Саузерна

сайта пізнавання використовуваної при блот-гібридації рестриктази, на плівці можна чітко зафіксувати відсутність відповідної смуги або появу атипового фрагмента ДНК. Подовження або укорочення фрагмента ДНК спричинює появу смуги в атиповому місці.

Існує кілька модифікацій саузерн-блотингу без попередньої рестрикції і електрофорезу. На фільтр наносять геномну ДНК і гібридизують із зондами.

Метод блот-гібридації має високу чутливість, проте він вельми трудомісткий, ставить високі вимоги до очищення ДНК, необхідна велика кількість геномної ДНК. Якщо використовуються радіоактивні зонди, то необхідні спеціально обладнані лабораторії. Тривалість і трудомісткість усієї процедури роблять цей метод високоартістичним.

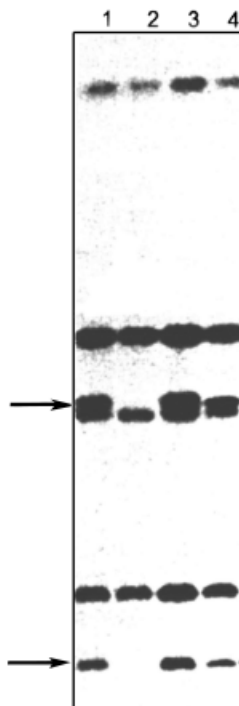
Сьогодні в більшості лабораторій використовують дешевший і не менш точний метод полімеразної ланцюгової реакції.

Проте блот-гібридація за Саузерном і сьогодні використовується для діагностики моногенних захворювань — коли через якісь причини метод ПЛР неможливо застосувати. Так, для здійснення ПЛР необхідно точно знати структуру кодуючих ділянок гена та інтронних ділянок, які приймають до них (без чого неможливо синтезувати праймери, що ініціюють реакцію). Деякі ділянки гена, що містять наддовгі тандемні тринуклеотидні повтори або більш складні повтори, не можуть бути ефективно ампліфіковані. Крім того, виникають складнощі в ампліфікації великих і складних за своєю організацією генів (таких, як ген дистрофіну), виявленні протяжних делецій у гетерозиготному стані та деяких інших випадках.

10.4.5.4. Секвенування ДНК

Метод дозволяє визначити точну послідовність нуклеотидів у фрагменті ДНК (наприклад, у продукті ПЛР). Його використовують для виявлення

Рис. 10.12. ДНК-діагностика м'язової дистрофії Дюшенна за допомогою блот-гібридації за Саузерном. На доріжці 1 і 3 — норма, видно два обов'язкові фрагменти (відмічені стрілками). На доріжці 2 у хворого відсутні два обов'язкові фрагменти, що свідчить про делецію ділянки гена дистрофіну. На доріжці 4 (мати хворого) вказані фрагменти видно у вигляді смуг зниженої інтенсивності, що свідчить про гетерозиготне носійство мутації



нуклеотидних замін у гені. Цей метод знайшов широке застосування для вивчення будови ДНК людини та інших організмів у ході виконання програми «Геном людини». На практиці часто використовують метод секвенування за Сенгером, який ґрунтується на полімеразній ланцюговій реакції. Широке застосування його в клінічній генетиці поки обмежене через високу вартість.

10.4.6. ПРЯМІ І НЕПРЯМІ МЕТОДИ ДНК-ДІАГНОСТИКИ

Молекулярно-генетичні методи поділяються на прямі та непрямі.

Пряма діагностика передбачає виявлення мутації в досліджуваному гені. Вона має практично абсолютну точність, потребує для аналізу тільки зразок ДНК обстежуваної особи і може проводитися як у сімейних, так і спорадичних випадках захворювань. Для проведення прямої ДНК-діагностики необхідно точно знати структуру гена (або конкретної ділянки гена, що містить аналізовану мутацію). Пошук мутацій, які спричинили захворювання, — це складне завдання, оскільки захворювання може бути зумовлене різними мутаціями одного і того ж гена. Проте, як правило, у конкретній популяції частіше зустрічається певний тип мутацій. Мутації, які переважають і зумовлюють значний відсоток усіх випадків захворювання в даній популяції, називаються *мажорними мутаціями*. Так, більшість випадків фенілкетонурії зумовлена мутацією R408W у гені, відповідальному за захворювання, муковісцидоз найчастіше зумовлений мутацією гена білка хлорного каналу ΔF508, експансії тринуклеотидних повторів — при синдромі ламкої X-хромосоми, делеції — при міодистрофії Дюшенна, протяжна делеція — при адрено-генітальному синдромі тощо. Знання мажорних мутацій полегшує проведення прямої ДНК-діагностики.

Методичні підходи, які використовуються при прямій ДНК-діагностиці того чи іншого спадкового захворювання, залежать від характеру мутації і молекулярної організації відповідного гена.

У прямій діагностиці використовують методи ПЛР. Застосовуючи праймери до ділянки гена, в якій найчастіше відбувається мутація, одержують велику кількість копій даної ділянки. Подальше вивчення продуктів ПЛР залежить від типу мутації. Так, якщо захворювання зумовлене делецією нуклеотидів, дуплікацією або експансією тринуклеотидних повторів, то ампліфіковані фрагменти нормального і мутантного генів відрізняються за довжиною і електрофоретичною рухливістю. В цьому випадку після електрофорезу фрагментів у агарозному гелі проводять аналіз поліморфізму довжин ампліфікованих фрагментів (ПДАФ) (див. рис. 10.8). Для виявлення нуклеотидних замін в аналізованій ділянці гена виникає необхідність секвенування ампліфікованих фрагментів. Для детекції мутації можуть використовуватися й інші методики. У деяких випадках мутації порушують сайти рестрикції для певних рестриктаз. У мутантному гені може бути відсутнім сайт рестрикції для

певної рестриктази або, навпаки, з'являється сайт рестрикції в незвичному місці. В обох ситуаціях мутантний і нормальний ПЛР-продукт дадуть різні за довжиною фрагменти рестрикції, що можна легко виявити при електрофорезі (ПДРФ — поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів).

Для прямої діагностики використовують різні модифікації ПЛР, а також інші методи ДНК-діагностики — блот-гібридизацію за Саузерном, трансляцію білкового продукту *in vitro* та ін.

Непряма діагностика використовується при захворюваннях, коли ген картований (відома його локалізація в хромосомі), але будова гена, характер мутацій у ньому недостатньо з'ясовані. Суть непрямої ДНК-діагностики полягає в аналізі успадкування у хворих і здорових членів сім'ї поліморфних генетичних маркерів, зчеплених з геном хвороби (тобто розташованих у сусідніх локусах у хромосомі й успадкованих зчеплено — за законом Морганна). В якості таких маркерів можуть бути сайти рестрикції для певних рестриктаз, поліморфізм мінісателітних і мікросателітних послідовностей.

Сайти рестрикції можуть розташовуватися поряд із патологічним геном у некодуючих ділянках ДНК. Для людини характерний однонуклеотидний поліморфізм ДНК — у некодуючих ділянках ДНК часто зустрічаються однонуклеотидні заміни, делеції. Вони можуть торкатися сайтів рестрикції, зчеплених з патологічним геном. При цьому змінюється довжина рестрикційних фрагментів ДНК (поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів).

Мікросателітні ДНК — короткі тандемні повтори з 2–6 (частіше 2–4) нуклеотидів. Найпоширенішими є динуклеотидні ЦА-повтори. Вони розташовуються тандемно кластерами (тобто групами один за одним, наприклад, ЦАЦАЦА...). Часто зустрічаються три-, тетра- і пентануклеотидні тандемні повтори — STR (short tandem repeats). Кількість повторів в одному і тому ж локусі може істотно відрізнятися у різних людей. Отже, і довжина кластерів поліморфна. Мікросателіти знаходяться переважно в некодуючих ділянках ДНК, тому фенотипічно зміна кількості повторів не виявляється. Вони успадковуються за законами Менделя. Дитина одержує одну хромосому від матері з певною кількістю повторів, другу від батька — з іншою кількістю повторів. Якщо поряд із геном, відповідальним за моногенне захворювання, або всередині гена знаходиться такий кластер мікросателітів, то маркером патологічного гена може бути певна кількість повторів і довжина кластера. В даному випадку діагностика базується на вивченні довжини коротких тандемних повторів ДНК (STR).

Мінісателітні ДНК — тандемні повтори більшої кількості нуклеотидів (15–100). Вони дістали назву VNTR (variable number tandem repeats) — тандемні повтори, варіюючі за кількістю. Довжина цих локусів також істотно варіює у різних людей і може бути маркером патологічного гена. У ДНК часто зустрічаються кластери мінісателітних тандемних повторів 10–15 нуклеотидів, які впер-

ше знайшов англійський генетик Джеффріс (Jeffreys). Використовуються рідше, ніж мікросателітні ДНК.

Недоліком непрямих методів є обов'язкове попереднє вивчення генотипу хоча б одного хворого родича, щоб можна було встановити зчеплення патологічного гена з певним поліморфним маркером. У разі відсутності уражених родичів, доступних для обстеження, проведення діагностики, як правило, неможливе. При проведенні непрямої ДНК-діагностики завжди існує вірогідність помилки, пов'язаної з можливою рекомбінацією в мейозі між геном хвороби і досліджуваним маркером, внаслідок чого «патологічний» маркерний алель і ген хвороби у нащадка розійдуться по різних хромосомах. Величина такої помилки прямо пропорційна відстані між маркерним локусом і геном, що вивчається: чим ближче вони один до одного в хромосомі, тим менше вірогідність розходження внаслідок кросинговеру. Для відомих сьогодні генетичних маркерів, які використовуються у непрямої ДНК-діагностиці спадкових захворювань, вірогідність кросинговеру з геном хвороби не перевищує 1–5 %. Таким чином, точність непрямої ДНК-діагностики становить зазвичай 95 % і вище.

Непрямі методи можуть також застосовуватися при захворюваннях, гени яких ідентифіковані, але мають великий розмір і складну молекулярну організацію, у зв'язку з чим безпосереднє визначення мутацій у них утруднене. Прикладами таких захворювань з розшифрованими генами, для яких використовується непряма ДНК-діагностика, можна назвати атаксію–телеангіектазію, хворобу Коновалова — Вільсона та ін.

10.4.7. ДНК-ЧІПИ

ДНК-чіпи — це сучасна технологія біологічних досліджень, яка інтенсивно розвивається. Метод полягає у тому, що на плоску поверхню нейлонової мембрани (макрочіпи) або предметне скло (мікрочіпи) наносять та іммобілізують велику кількість ДНК-зондів. Залежно від поставленого завдання, складність чіпа (кількість іммобілізованих зондів і щільність їхнього розташування) може варіювати в широких межах. Зонди — штучно синтезовані олігонуклеотиди, комплементарні нормальним або мутантним послідовностям досліджуваних зразків ДНК.

Досліджувану ДНК спеціально готують: потрібні фрагменти досліджуваної ДНК попередньо ампліфікують із використанням біотин-мічених праймерів. Для виявлення специфічної послідовності в досліджуваному зразку ДНК проводять гібридизацію зондів, іммобілізованих на макрочіпі або мікрочіпі, з одержаними міченими ПЛР-продуктами. Після гібридизації чіп відмивають від ДНК, що не зв'язалася. Результати гібридизації реєструють за наявності люмінесценції за допомогою флуоресцентної мікроскопічної техніки й аналізують з використанням відповідного комп'ютерного програмного забезпечення. Цей процес автоматизований.

Створено мікрочіпи на основі поліакриламідного гелю. Такий чіп являє собою скляну пластинку (предметне скло), на якій знаходяться гелюві комірочки. Кожна комірочка є прямокутним або циліндричним блоком. Розміри комірочки можуть бути 100×100×20 мкм або менше. Такий мікрочіп може містити до кількох тисяч комірочок. По суті, кожна гелюва комірочка є маленькою пробірочкою об'ємом менше одного нанолітра. Комірочки ізольовані одна від одної.

У комірочки вносять набір різних ДНК-зондів і використовують для вивчення ДНК аналогічно описаній вище методиці. Гелюві ДНК-мікрочіпи використовуються також для проведення ПЛР. Для цього в комірочки вміщують різні праймери, що дозволяє тестувати досліджувану ДНК одразу за великою кількістю мутацій, здійснювати швидко секвенування великих фрагментів ДНК.

Технологія ДНК-чіпів дозволяє проводити автоматизований і ефективний аналіз великої кількості мутацій і поліморфізмів, а також аналізувати експресію великої кількості генів у ДНК, що вивчається. Ось деякі сфери застосування цієї технології в медицині: 1) визначення стійкості мікроорганізмів до антибіотиків (ДНК-чіпи дозволяють одномоментно тестувати штам мікроорганізмів за великою кількістю мутацій, відповідальних за антибіотикостійкість); 2) діагностика лейкозів та інших пухлин, аналіз так званого «генетичного портрета пухлини»; 3) діагностика вірусних інфекцій, виявлення вірусів у навколишньому середовищі.

10.4.8. ВИКОРИСТАННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ МЕТОДІВ У СУДОВІЙ МЕДИЦИНІ ДЛЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ОСОБИ І ВСТАНОВЛЕННЯ СПОРІДНЕННЯ

Останніми роками для встановлення батьківства і проведення судово-медичних експертиз все частіше почали застосовувати методи, засновані на виявленні індивідуальних генетичних відмінностей ДНК.

Такі відмінності можна знайти, досліджуючи високополіморфні (високоваріабельні або гіперваріабельні) ділянки ДНК, наприклад, ділянки з варіюючою кількістю тандемних повторів (variable number of tandem repeats, VNTR) — мінісателітні ДНК або короткі тандемні повтори (short tandem repeats, STR) — мікросателітні ДНК.

Ділянки з варіюючою кількістю повторів можуть розташовуватися в одній хромосомі в одному локусі або в кількох локусах у різних хромосомах.

Якщо аналізуються VNTR або STR, локалізовані в багатьох локусах, то вивчають геном людини в цілому. Така методику називається геномною дактилоскопією. Вперше геномну дактилоскопію провів англійський генетик Джеффріс (1985). Для ідентифікації особи він використав мінісателітну ДНК, повторювана одиниця якої була комплементарна інтрону гена міоглобіну. Вчений аналізував поліморфізм довжин рестрик-

ційних фрагментів (ПДРФ) за допомогою методу блот-гібридизації за Саузерном з радіоактивно міченими зондами до інтрону міоглобіну.

Сьогодні варіабельні ділянки багатократно редуплікують за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції і аналізують після електрофорезу в гелі поліморфізм довжин ампліфікованих фрагментів ДНК (ПДАФ). При цьому в гелі одержують унікальну для кожної людини картину довжин фрагментів ДНК, яка дістала назву «геномного відбитку пальців» (фінгерпринт). Недоліком методу є отримання одномоментно великої кількості фрагментів, що утруднює аналіз результатів.

Сучасні методику ґрунтуються переважно на аналізі VNTR, локалізованих в одному локусі. Прикладом може бути локус D1S80, локалізований в першій хромосомі. Локус містить мінісателітну ДНК. Довжина повтору 16 п. н., але кількість повторів може бути різною. Таким чином, у однієї і тієї ж людини в одній хромосомі локус має одну довжину, а в іншій — іншу. Наприклад, на рис. 10.13 зображена гіпотетична хромосома номер 1, що містить 3 повтори, і друга гомологічна з 7 повторами. Ці ділянки хромосом успадковуються за законами Менделя як кодомінантні ознаки. Дитина успадковує одну хромосому від матері (з певною кількістю повторів і відповідною довжиною локусу) і другу від батька (також із специфічною кількістю і довжиною). На порівнянні довжин фрагментів ДНК дитини, матері і передбачуваного батька ґрунтується встановлення батьківства. Ідентифікація особи можлива через унікальність картини довжин фрагментів ДНК у кожної людини.

Для аналізу варіабельних ділянок ДНК також використовують полімеразну ланцюгову реакцію. В реакційну суміш для ПЛР додають праймери до аналізованого локусу (наприклад, до локусу D1S80). Після електрофорезу в агарозному або поліакриламідному гелі аналізують поліморфізм довжин ампліфікованих фрагментів (ПДАФ). При ампліфікації локусу D1S80 розмір ампліфікованих фрагментів варіює від 375 до 850 п. н.

На рис. 10.14 подано приклад встановлення і виключення батьківства за допомогою методу ПДАФ (за локусом D1S80). У випадку підтвердженого батьківства видно, що у матері наявні алелі 6 і 9 (вони відрізняються за кількістю повторів і довжиною), у батька — алелі 3 і 9. У дитини виявлено ті ж алелі, що й у матері (6 і 9). Оскільки дитина могла успадкувати алелі 6 і 9 від своєї матері, у біологічного батька один з цих алелів має бути відсутнім. У передбачуваного батька алель 6 дійсно відсутній, отже, він може бути батьком дитини. У суміші ДНК дитини і батька видно, що алель 9 у них співпадає.

У випадку непідтвердженого батьківства мати гомозиготна за алелем 11, у дитини знайдено алелі 11 і 3, у передбачуваного батька — алелі 13 і 9. Алель 11 дитина одержала від матері, отже, від біологічного батька вона повинна була одержати алель 3. Але у передбачуваного батька цей алель відсутній, отже, батьківство повинне бути виключене.

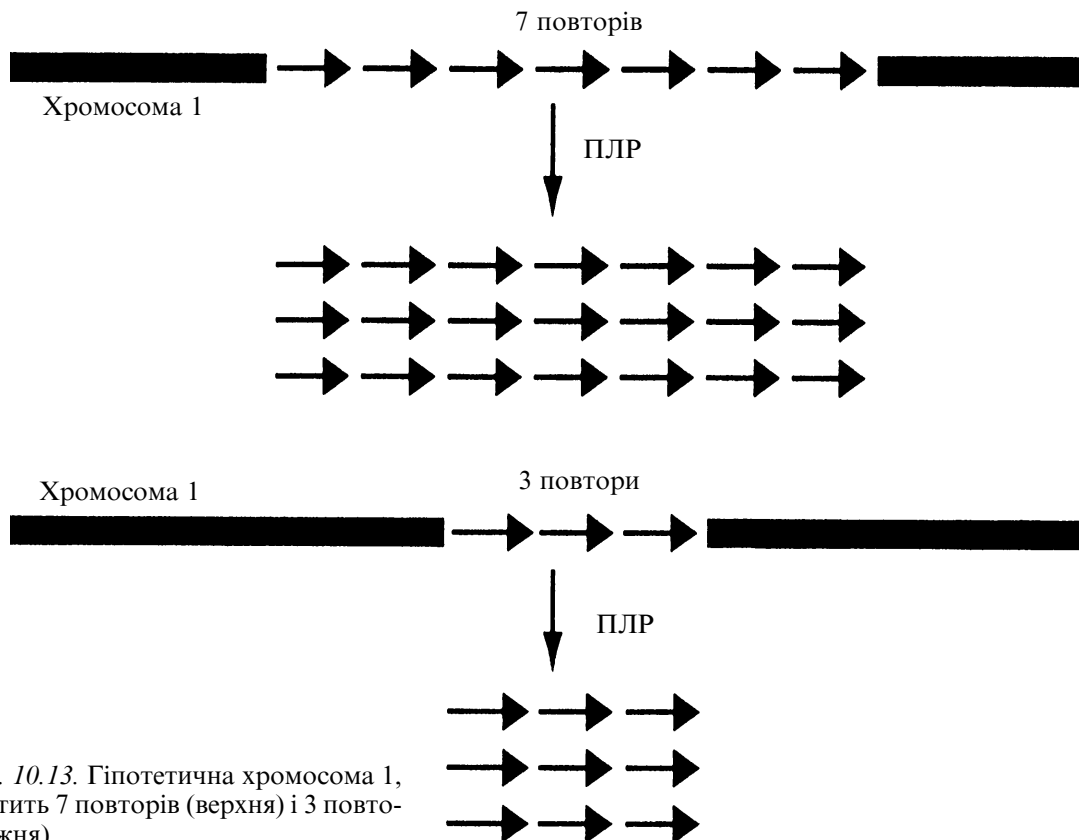


Рис. 10.13. Гіпотетична хромосома 1, що містить 7 повторів (верхня) і 3 повтори (нижня)

У більшості випадків для отримання достовірних результатів при встановленні батьківства з використанням методу ПЛР-ПДАФ аналізують чотири або п'ять незалежно успадкованих локусів.

Нині для ідентифікації осіб і встановлення батьківства частіше використовують мікросателітні ДНК, тобто визначають поліморфізм довжин STR. Аналізується генотип індивідуума одночасно за кількома STR-сайтами, локалізованими в різних хромосомах. З цією метою використовують мультиплексні варіанти ПЛР.

Для ідентифікації особи може бути використана мітохондріальна ДНК. Для неї характерний материнський характер успадкування. Дослідження мітохондріальної ДНК здійснювалося при встановленні належності відомих екатеринбурзьких останків до сім'ї Романових.

З часом буде можливе створення банку даних геномних дактилограм будь-якої людини (на зразок банку відбитків пальців).

Перевагами методу є:

1. Унікальність ДНК — кожна людина генетично індивідуальна (крім однойцевих близнюків, які по суті є клонами).

2. Генетична постійність організму — генетична інформація не змінюється протягом життя і не залежить від типу клітин, з яких була виділена ДНК.

3. Чутливість методу — для сучасних ДНК-методів достатньо ДНК, виділеної з кількох клітин (теоретично — з однієї).

4. Відносна стабільність ДНК — молекулам ДНК притаманна підвищена стійкість до впливів навколишнього середовища. Ця властивість ДНК

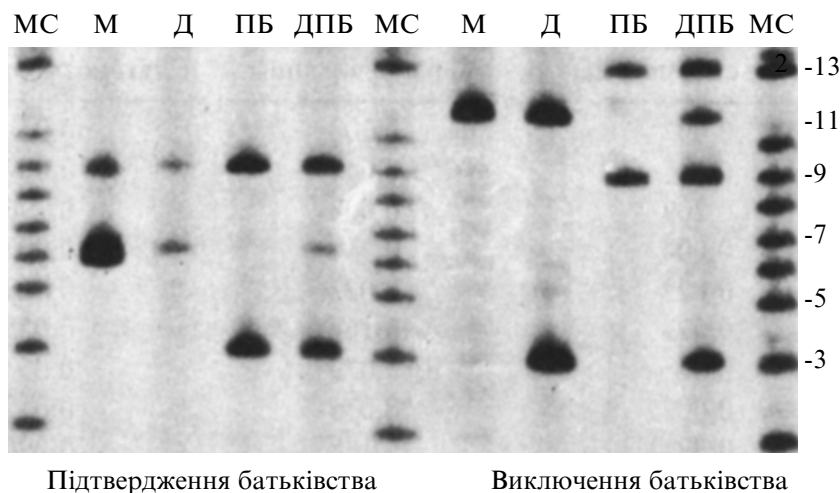


Рис. 10.14. Приклад встановлення і виключення батьківства за допомогою методу ПДАФ за локусом D1S80 (МС — маркер на суміш алелів; М — мати; Д — дитина; ПБ — передбачуваний батько; ДПБ — суміш ДНК дитини і передбачуваного батька)

дозволяє проводити ідентифікацію навіть після дуже великого терміну давності, або ж якщо останки людини не можна розпізнати ніякими іншими методами.

10.5. МЕТОД ДЕРМАТОГЛІФІКИ

Цей метод заснований на вивченні рисунка шкіри на пальцях, долонях і підшвах (від грец. *derma* — шкіра, *glyphe* — малювати). На відміну від інших частин тіла, на пальцях, долонях і підшвах існують виступи епідермісу — гребінці, які утворюють складні узори. Метод було запропоновано Ф. Гальтоном в 1892 р. Вчений установив, що вказані узори для кожної людини є індивідуальними і не змінюються протягом усього життя. На цій підставі він запропонував використовувати метод у криміналістиці.

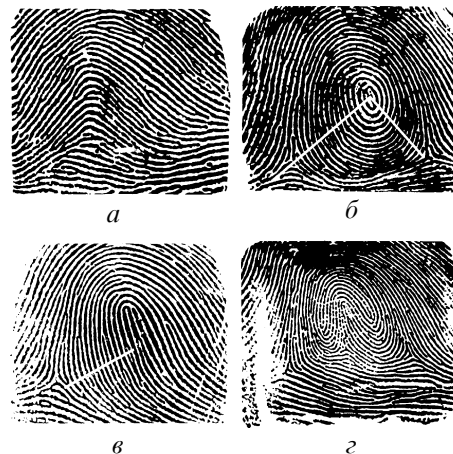
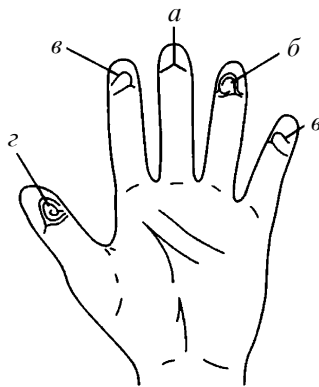
Вивчення узорів на подушечках пальців називається дактилоскопією, на долонях — пальмоскопією, на підшвах — плантоскопією. Огляд згинальних складок проводять неозброєним оком. Папілярні лінії в грудному віці досліджують за допомогою 3- або 5-кратної лупи.

У медичній генетиці метод, в основному, використовується як допоміжний для діагностики хромосомних хвороб. Проте одночасне формування рисунка на шкірі вказаних частин тіла і розвиток головного мозку в ембріональному періоді дозволяють вважати, що цей метод має значно більші потенціальні можливості.

Особливості дерматогліфіки при хромосомних хворобах

1. Чотирипальцева поперечна долонна складка.
2. Дуги на кількох пальцях рук (рис. 10.15).
3. Радіальні петлі на 1, 4 або 5-му пальцях кисті.
4. Дистальний осьовий трирадіус, збільшення кута atd.
5. Аплазія підпальцевих трирадіусів.
6. Поперечна згинальна борозна на підшві.
7. Дуговий узор на полі 1-го пальця підшви.

Рис. 10.15. Папілярні узори на пальцях. Дуги *a* — мікроаномалія розвитку, часто симптом хромосомної патології. У нормі зустрічаються завитки *b* і петлі *в, з*



10.6. БІОХІМІЧНІ МЕТОДИ

Метод використовують для діагностики спадкових хвороб обміну речовин.

Об'єктами біохімічної діагностики можуть бути сеча, піт, плазма і сироватка крові, кров, висушена на хроматографічному або фільтрувальному папері, спинномозкова рідина, амніотична рідина, культура клітин (фібробласти, лімфоцити).

Якщо специфічний дефект ферменту призводить до накопичення метаболітів з низькою молекулярною масою і високою проникністю, вони можуть виходити у міжклітинний простір. Низькомолекулярні метаболіти можуть бути ідентифіковані в плазмі крові або сечі за допомогою різних методів: інгібіція росту бактерій, тонкошарова, газова або рідинна хроматографія, спектрометрія та ін.

Якщо метаболіти мають велику молекулярну масу, вони накопичуються в клітинах, спричинюючи збільшення органолів і появу вакуолей. Захворювання, пов'язані з порушенням катаболізму великих молекул, діагностуються шляхом визначення активності ферментів у тканинах або клітинах.

Принципи біохімічної діагностики ґрунтуються на патогенезі ферментопатій. Вони можуть бути спрямовані на визначення таких показників:

- надмірної кількості речовини, метаболізм якої порушений;
- аномальних метаболітів у крові та сечі;
- дефіциту нормальних метаболітів;
- активності ферменту, що відповідає за метаболічний шлях.

Диференціальна діагностика ферментопатій за клінічною картиною, особливо у новонароджених і дітей раннього віку, утруднена, оскільки схожу клінічну картину можуть мати різні ферментопатії. Це зумовило необхідність створення спеціальних діагностичних тест-програм.

Біохімічну діагностику, як правило, проводять в два етапи: 1) первинна діагностика (скринінг); 2) уточнення діагнозу.

Скринінг може бути селективним або масовим. Селективний біохімічний скринінг проводиться серед груп дітей і дорослих з клінічними ознака-

ми спадкового дефекту обміну речовин для виявлення незвичайних метаболітів або їх надлишкового накопичення та виділення. Основна мета скринінгу полягає у відборі індивідів для подальшого уточнення діагнозу. Іншими словами, йдеться про «просіювання» спеціальних контингентів дітей або дорослих, серед яких можна з високою вірогідністю чекати виявлення хворих із спадковими хворобами обміну.

Показання для селективного скринінгу:

— затримка психомоторного розвитку у дітей раннього віку, розумова відсталість у дітей старшого віку;

— неврологічні порушення (судоми, зниження м'язового тону, спастичні парези);

— диспептичні явища, непереносимість окремих продуктів і ліків, порушення вигодовування;

— порушення фізичного розвитку дітей (затримка збільшення маси тіла та росту, деформація кісток тулуба і кінцівок тощо);

— інші симптоми ферментопатій (катаракта, порушення слуху, зору, специфічний колір і запах сечі, шкірні прояви та ін.).

У селективних програмах можуть використовуватися якісні та напівкількісні методи, як матеріал — сеча або кров.

При підозрі на наявність спадкової патології обміну речовин у першу чергу проводиться сечовий скринінг. Для цього використовують 15–20 простих якісних реакцій, які охоплюють максимально широке коло метаболічних дефектів. Ці реакції спрямовані на виявлення деяких метаболітів, які, як правило, характерні для цілої групи захворювань (табл. 10.3).

При підозрі на порушення певної ланки метаболізму проводиться діагностика за допомогою

тонкошарової хроматографії амінокислот, ліпідів, вуглеводів та олігосахаридів, а також кількісне визначення глікозаміногліканів і сечової кислоти в сечі.

Інколи для скринінгу досліджують кров. Так, методом електрофорезу виявляють дефекти обміну гемоглобіну (гемоглобінопатії); при підозрі на мітохондріальні хвороби визначають вміст пірувату і лактату; тонкошарова хроматографія амінокислот використовується для діагностики аміноацидури.

Кінцевий етап біохімічної діагностики — це точна верифікація захворювання. Для уточнення діагнозу використовують кількісні високотехнологічні методи біохімічної діагностики. Так, для виявлення спадкових порушень обміну органічних кислот, жирних кислот, амінокислот, мітохондріальних хвороб використовують методи газової хроматографії та мас-спектрометрії; для визначення амінокислотного спектра крові та сечі — амінокислотний аміноаналізатор; для діагностики хвороб обміну органічних кислот, амінокислот, мітохондріальних хвороб, порушення циклу сечовини — кількісну рідинну хроматографію; для визначення рівня оротової кислоти в сечі, для діагностики порушення обміну сечової кислоти — колориметричний метод. Для діагностики низки хвороб корисними є хроматографія на іонообмінних смолах, метод газорідинної хроматографії та інші. Активність ферменту може досліджуватися в культурі клітин (лізосомні хвороби, мукополісахаридоз).

Для підтвердження діагнозу можуть використовуватися не тільки біохімічні, але й цитохімічні, молекулярно-генетичні методи, біопсія тканин і органів з подальшим дослідженням гістологічних

Таблиця 10.3. Приклади простих якісних експрес-тестів, використовуваних для сечового скринінгу

Тест	Захворювання	Колір сечі
Проба Фелінга (тест з FeCl ₃)	Фенілкетонурія Алькаптонурия Хвороба кленового сиропу	Темно-зелений Зелений колір, що швидко зникає Колір хакі
Проба Легала на кетонів тіла	Цукровий діабет, глікогеноз I, III, IV типу, хвороба кленового сиропу, мітохондріальні хвороби, порушення обміну органічних кислот	Червоний колір
Тест на кетокислоти з 2,4-динітрофенілгідразином	Фенілкетонурія, хвороба кленового сиропу, гістидинемія, транзиторна тирозинурія	Жовтий колір різної інтенсивності
Проба Бенедикта	Цукровий діабет, цистиноз, вроджена непереносимість лактози та фруктози, галактоземія, ниркова глюкозурия, синдром Фанконі	Колір варіює від зеленого до оранжевого
Ціанід-нітропрусидний тест Бранда	Гомоцистинурия, цистинурия, гіперамоніемія	Зелений колір різної інтенсивності
Тест Міллона (на фільтрувальному папері)	Тирозиноз, галактоземія, цистиноз, хвороба Хартнупа	Червоно-оранжевий колір
Тест Беррі (на фільтрувальному папері)	Деякі типи мукополісахаридозів	Стійке пурпурове кільце на блакитному фоні

препаратів під світловим або електронним мікроскопом тощо.

Масовий скринінг — це масове обстеження всіх новонароджених з метою раннього виявлення на доклінічній стадії захворювання, для якого розроблено методи профілактичного лікування. Раннє лікування запобігає розвитку клінічних ознак хвороби.

Основні вимоги до скринінгових програм для масового неонатального скринінгу:

1. Висока частота захворювання в популяції. Оскільки частота певних спадкових хвороб обміну варіює у різних популяціях, перелік захворювань може відрізнятися у різних країнах та етнічних групах. У більшості випадків скринуються захворювання, що зустрічаються в популяції з частотою 1:10 000 і частіше (іноді — менш розповсюджені захворювання).

2. Захворювання без своєчасного лікування призводить до тяжких порушень здоров'я, ранньої інвалідизації.

3. Повинні існувати способи профілактичного лікування.

4. Методи діагностики мають бути високочутливими (не повинні давати хибнонегативних результатів), специфічними (допускається невеликий відсоток хибнопозитивних результатів), економічними; біологічний матеріал для діагностики має бути доступним. У більшості програм досліджують кров.

5. Тип успадкування хвороби та її патогенез повинні бути чітко з'ясовані, для родини можливе медико-генетичне консультування.

6. Витрати на скринінг-програми не повинні перевищувати витрат на лікування й утримання хворих, які стали інвалідами внаслідок даного захворювання.

Програма обов'язково містить такі етапи: 1) взяття біологічного матеріалу для дослідження у всіх новонароджених і доставка матеріалу в діагностичну лабораторію; 2) лабораторна просівача діагностика; 3) уточнююча діагностика всіх випадків з позитивними результатами при просіюванні; 4) лікування хворих і їхня диспансеризація з контролем за ходом лікування; 5) медико-генетичне консультування сім'ї.

Програми масового скринінгу на спадкові хвороби, що піддаються профілактичному ліванню, можуть запроваджуватися тільки у межах державної або регіональної системи охорони здоров'я.

Першу програму масового скринінгу новонароджених на фенілкетонурію розробив Гатрі (США) в 1961 р. У багатьох країнах сьогодні проводиться скринінг новонароджених на фенілкетонурію і гіпотиреоз (для них характерна висока частота, при ранній діагностиці та лікуванні забезпечується формування нормального фенотипу). В деяких країнах скринують галактоземію (частота 1:50 000, але захворювання добре лікується при своєчасній діагностиці). До захворювань, для яких розроблено програми масового скринінгу, належать також адреногенітальний синдром, муковісцидоз і деякі спадкові хвороби обміну речовин, що рідко зустрічаються (гомоцистинурія, тирозинемія, гістидинемія, «хвороба кленового сиропу» та ін.).

В Україні проводиться масовий скринінг новонароджених на фенілкетонурію. З урахуванням частоти, ефективності профілактичного лікування, економічної значущості патології впроваджується проведення масового неонатального скринінгу вродженого гіпотиреозу.

Скринінг на фенілкетонурію. На 3-тю–5-ту добу у новонароджених беруть кров на спеціальний хроматографічний або фільтрувальний папір (картки Гатрі). Кров висушують, зразок пересилають в лабораторію, що займається скринінговими дослідженнями. Одна і та ж картка з плямами крові може використовуватися для скринінгу багатьох спадкових захворювань.

Для скринінгу можна використовувати 3 методи: 1) мікробіологічний тест Гатрі; 2) тонкошарову хроматографію амінокислот крові; 3) флуориметричний метод.

Тест Гатрі мікробіологічний. У планшети висівають бактерії *Bacillus subtilis* на середовище з антиметаболітом фенілаланіну. На цьому середовищі бактерії не ростуть. З плями висушеної крові вирізують кружальця (диски) діаметром 2 мм. Кружальця розкладають на живильне середовище. У крові є фенілаланін, тому навколо плями крові спостерігається ріст бактерій, інтенсивність якого залежить від кількості фенілаланіну. Метод Гатрі якісно-напівкількісний, дозволяє визначити концентрацію фенілаланіну вище 4 мг/дл.

Метод тонкошарової хроматографії (ТШХ) також якісно-напівкількісний, визначає концентрацію ФА вище 4 мг/дл, технічно відносно простий і дешевий, дозволяє діагностувати не тільки фенілкетонурію, а й інші аміноацидурії.

Флуориметричний метод — папір з кров'ю вміщують у спеціальний розчин і додають барвник нінгідрин, який з фенілаланіном дає бузкове забарвлення. Інтенсивність забарвлення залежить від кількості фенілаланіну і визначається за допомогою спеціального приладу — флюороскана. Цей метод є кількісним, найточнішим, дозволяє визначити концентрацію фенілаланіну, його використовують у більшості лабораторій.

У разі позитивного результату проводиться уточнююча біохімічна діагностика. Деякі форми гіперфенілаланінемії перебігають доброякісно і не потребують лікування.

Скринінг на вроджений гіпотиреоз. Скринінг ґрунтується на визначенні вмісту в крові тироксину (у хворих знижений) або тиреотропного гормону (ТТГ — збільшений) у висушеній плямі крові на фільтрувальному папері. Взяття крові проводиться в ті ж терміни, що і для діагностики фенілкетонурії. Для діагностики можуть використовуватися радіоімунні або імуноферментні (імунофлуоресцентні) методи. Через технічні та економічні причини імуноферментним методам віддається перевага.

Скринінг на адреногенітальний синдром (вроджену гіперплазію надниркових залоз). Найчастішою причиною хвороби є мутація гена, що кодує фермент 21-гідроксилазу. Метод скринінгу ґрунтується на виявленні збільшення вмісту 17- α -оксипрогестерону у висушеній плямі крові на

фільтрувальному папері. Розроблено радіоімунні та імуноферментні (переважаючи) методи.

Для скринінгу галактоземії використовують мікробіологічний або біохімічний тести, які визначають вміст галактози в крові.

Скринінг муковісцидозу ґрунтується на визначенні високого вмісту імунореактивного трипсину в крові. Методів профілактичного лікування муковісцидозу не існує, але рано розпочата терапія істотно збільшує тривалість життя хворого. Тому скринінг доцільно проводити в країнах з високою частотою популяції муковісцидозу (на Півдні України — це одне з найпоширеніших моногенних захворювань, частота 1:1600).

Слід пам'ятати, що процедура скринінгу не забезпечує остаточного діагнозу, оскільки для скринінгу використовуються високочутливі реакції, які інколи можуть давати хибнопозитивні реакції. Як і у разі селективного скринінгу, необхідно провести другий етап — повторне обстеження і підтвердження діагнозу за допомогою високочутливих кількісних методів.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ДО РОЗДІЛУ 10

1. Що таке портретна діагностика? Використання комп'ютерних діагностичних програм і баз даних.

2. Показання до цитогенетичної діагностики. Каріотипування. Методи рутинного і диференціального забарвлення хромосом.

3. Молекулярно-цитогенетичні методи.

4. Визначення статевого хроматину.

5. Показання до ДНК-діагностики. Молекулярно-генетичні методи.

6. Етапи ДНК-діагностики з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Модифікації ПЛР.

7. Використання рестриктаз, визначення поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів, блот-гібридизація за Саузерном, секвенування ДНК.

8. Прямі та непрямі методи ДНК-діагностики.

9. Використання молекулярно-генетичних методів у судовій медицині.

10. Метод дерматогліфіки. Особливості дерматогліфіки при хромосомних хворобах.

11. Біохімічні методи. Показання до біохімічної діагностики.

Контрольно-навчальні питання

Оберіть одну відповідь.

1. Показанням для проведення цитогенетичного аналізу є:

А. Гепатоспленомегалія, катаракта, розумова відсталість

В. Звичне невиношування вагітності і наявність мертворождень в анамнезі

С. Непереносимість деяких харчових продуктів, гемолітичні кризи

Д. Прогредієнтна втрата набутих навичок, судоми, спастичні паралічі

Е. Неврологічні прояви (судоми, зниження або підвищення м'язового тонусу, спастичні парези)

2. Олігофренія у дитини в поєднанні з вадами розвитку і мікроаномаліями розвитку є показанням для:

А. Каріотипування

В. Молекулярно-цитогенетичної діагностики

С. Біохімічної діагностики

Д. Дерматогліфічного дослідження

Е. Молекулярно-генетичного дослідження

3. Для діагностики хромосомних хвороб використовують всі методи, за винятком:

А. Каріотипування

В. Визначення статевого хроматину

С. Біохімічного

Д. Методів ДНК-діагностики

Е. Дерматогліфічного

4. Методом точної діагностики хромосомних хвороб є:

А. Цитогенетичний

В. Дерматогліфічний

С. ДНК-діагностика

Д. Клініко-генеалогічний

Е. Специфічна біохімічна діагностика

5. До медико-генетичної консультації звернулася сім'я з приводу звичного невиношування вагітності. В анамнезі у жінки чотири спонтанні аборти в першому триместрі вагітності. Ця ситуація є показанням для:

А. Клініко-генеалогічного обстеження сім'ї і каріотипування (каріотипують чоловіка і жінку)

В. Клініко-генеалогічного обстеження сім'ї і селективного біохімічного скринінгу

С. Клініко-генеалогічного обстеження сім'ї і молекулярно-цитогенетичної діагностики

Д. Клініко-генеалогічного обстеження сім'ї і проведення молекулярно-генетичного обстеження подружжя

Е. Клініко-генеалогічного обстеження сім'ї і використання методу дерматогліфіки

6. Каріотипування — один із генетичних методів. При виготовленні метафазної пластинки використовують фітогемаглютинін. Яку дію він чинить на лімфоцити?

А. Стимулює клітини до мітозу

В. Руйнує веретено поділу

С. Зупиняє мітоз у метафазі

Д. Зупиняє мітоз в анафазі

Е. Сприяє набухання хромосом і клітин

7. Каріотипування — один із генетичних методів. При виготовленні метафазної пластинки використовують колхцін. Як він діє на лімфоцити?

А. Стимулює клітини до мітозу

В. Сприяє набухання клітини

С. Зупиняє мітоз у метафазі

Д. Зупиняє мітоз в анафазі

Е. Сприяє набухання хромосом

8. FISH-метод є одним із найчутливіших цитогенетичних методів. Проте він дорогий і використовується в тих випадках, коли інші цитогенетичні методи виявляються неефективними. Яка клінічна ситуація може бути показанням до використання цього методу?

А. У новонародженого клінічні симптоми синдрому Дауна

В. У дівчинки 13 років клінічна симптоматика синдрому Шерешевського — Тернера

С. У чоловіка з олігоспермією евнухозна статура, гінекомастія

Д. У 8-місячної дитини відставання в психомоторному розвитку, гіпопигментація, специфічний запах сечі

Е. У шестирічної дівчинки з відставанням у розвитку клінічні симптоми синдрому Ангельмана

9. Виявлення грудок статевого хроматину (тілець Барра) в клітинах епітелію слизової оболонки порожнини рота — це експрес-метод діагностики:

- А. Синдрому Дауна
- В. Синдрому Шерешевського — Тернера
- С. Синдрому Патау
- Д. Полісомії Y
- Е. М'язової дистрофії Дюшенна

10. У хлопчика з синдромом Клайнфельтера каріотип 49,XXXXY. Яку кількість тілець Барра можна знайти в клітинах епітелію зі слизової оболонки щоки?

- А. 0
- В. 1
- С. 2
- Д. 3
- Е. 4

11. У жінки з олігофренією каріотип 48,XXXX. Яку кількість грудок статевого хроматину можна знайти в букальному зскрібку?

- А. 0
- В. 1
- С. 2
- Д. 3
- Е. 4

12. У чоловіка з олігофренією та симптомами гіпогонадізму каріотип 48,XYYY. Яку кількість тілець Барра можна знайти в зскрібку зі слизової оболонки щоки?

- А. 0
- В. 1
- С. 2
- Д. 3
- Е. 4

13. Для діагностики синдрому Клайнфельтера використовуються методи:

А. Каріотипування, ДНК-діагностика, синдромологічний аналіз

В. Синдромологічний аналіз, біохімічні методи, ДНК-діагностика

С. Генеалогічний метод, синдромологічний аналіз

Д. Синдромологічний аналіз, каріотипування, визначення статевого хроматину

Е. Синдромологічний аналіз, біохімічний метод, каріотипування

14. Пробанд — хлопчик 9 міс. Мати скаржиться на відставання в розвитку з 4 міс, млявість, сонливість, тричі були судоми. У хлопчика виражена м'язова гіпотонія, шкіра світла з екзематозними висипаннями, волосся русяве, очі ясно-блакитні, «мишачий» запах поту і сечі. Для подальшого обстеження необхідно в першу чергу провести:

- А. Каріотипування
- В. Клініко-генеалогічне обстеження сім'ї
- С. Селективний біохімічний скринінг
- Д. Визначення статевого хроматину
- Е. Молекулярно-генетичне обстеження

15. Полімеразна ланцюгова реакція використовується в усіх випадках, окрім:

- А. Діагностики моногенних хвороб
- В. Геномної дактилоскопії в судовій медицині
- С. Діагностики вроджених вад розвитку
- Д. Діагностики онкологічних хвороб
- Е. Діагностики інфекційних хвороб

16. Серпоподібно-клітинна анемія є наслідком односторонньої заміни (A → T), внаслідок якої зникає сайт рестрикції для рестриктази Mst II. Ця особливість дозволяє використовувати для діагностики серпоподібно-клітинної анемії метод:

- А. Секвенування
- В. Алей-специфічних нуклеотидів
- С. ПДРФ
- Д. FISH-метод
- Е. Блот-гібридизацію за Саузерном

17. До медико-генетичної консультації звернулася сім'я — здорове молоде подружжя. Від першої вагітності народився хлопчик з муковісцидозом. Молекулярно-генетичне обстеження подружжя показало, що обидва є носіями мутації F508 у гені, який кодує транспортний мембранний білок для хлоридів. При другій вагітності проведено хоріоцентез і отримано тканину хоріона. Для подальшого дослідження хоріона необхідно провести:

- А. Молекулярно-генетичні дослідження
- В. Цитохімічні дослідження
- С. Каріотипування
- Д. Визначення статевого хроматину
- Е. Дослідження за допомогою FISH-методу

11.1. МЕДИЧНІ І СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ СПАДКОВОЇ І ВРОДЖЕНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ПОПУЛЯЦІЯХ ЛЮДИНИ

Спадкова і вроджена патологія мають велике медичне і соціальне значення. Генетичні фактори можуть бути причиною безплідності, спонтанних абортів, мертвонароджень, спричинюють тяжку інвалідизацію хворих (табл. 11.1). Істотним є внесок спадкової патології в структуру захворюваності та смертності дітей і дорослих.

Так, за даними МОЗ України, в 2001 р. частота спадкової та вродженої патології становила 31,44 на 1000 живонароджених. Вроджена і спадкова патологія стабільно посідає друге місце в структурі смертності дітей першого року життя, майже кожна третя мертвонароджена дитина має таку патологію. Серед дітей 0–14 років у структурі захворюваності вроджена і спадкова патологія становить 1,27 %, у структурі інвалідності — 19,7 %, смертності — 20 %. У цілому хворі зі спадковою патологією потребують значно більшого об'єму медичної допомоги, частіше звертаються до лікаря.

Спадкова і вроджена патологія має також велику соціальну значущість. Тільки на терапевтичне лікування в стаціонарах хворих із вродженими

вадами розвитку витрачається кожного року більше 1 млн гривень. Витрати на утримання однієї дитини-інваліда в інтернаті становлять близько 7 тис. гривень на рік, а державна допомога сім'ям на дітей із вродженою і спадковою патологією дорівнює щорічно 24 млн гривень. При цьому складно врахувати витрати сім'ї на ліки, а також на те, що матері хворих дітей, як правило, не працюють, отже, сім'я і держава зазнають додаткових втрат.

Разом із медичною і соціальною значущістю спадкових хвороб не менш важливими є психологічні аспекти в сім'ї, що має хвору дитину. Тяжкість і прогресивний перебіг захворювання створюють, як показують спостереження, атмосферу психологічної напруженості. Постійний догляд за хворою дитиною потребує значних матеріальних, моральних і фізичних зусиль.

Останніми роками у зв'язку з розшифровкою геному людини, вивченням патогенезу спадкових захворювань з'явилася можливість їх патогенетичного й етіотропного (генотерапія) лікування. Проте більшість спадкових захворювань залишаються фатальними, спричинюючи тяжку інвалідизацію та ранню смерть хворих. Тому профілактиці спадкової патології віддається сьогодні перевага як за широтою можливостей, так і з економічних міркувань. Профілактичні заходи виявляються значно дешевшими за лікувальні. Наприклад, за даними ВООЗ, лікування таласемії у дітей до 1 року коштує в 1,4–2,3 разу (залежно від країни), а до 10 років — в 16,3–22,7 разу дорожче, ніж заходи запобігання народженню хворої дитини. Подібні цифри отримано й щодо інших захворювань (синдром Дауна, дефекти нервової трубки, гемофілія, фенілкетонурія, муковісцидоз).

Таблиця 11.1. Питома вага генетичних факторів у розвитку деяких індикаторних станів (Н. П. Бочков, 2001)

Показник	Питома вага, %
Дитяча смертність	20–30
Хвороби дітей, які стали причиною госпіталізації	20–40
Хвороби дітей, які стали причиною інвалідизації	60–80
Хвороби дорослих, які стали причиною госпіталізації	20–50
Спонтанні аборти	40–60

ЗАГАЛЬНОПОПУЛЯЦІЙНИЙ ГЕНЕТИЧНИЙ РИЗИК

Вся спадкова патологія людини в популяції зумовлена тягарем мутацій, які щойно виникли або успадковані від попередніх поколінь. Сукупність щойно виниклих мутацій становить мутаційний тягар, а успадкованих — сегрегаційний. Біологічна суть людини така, що в кожній сім'ї у

здорових батьків існує ризик народження дитини зі спадковим захворюванням або вадою розвитку. Це пояснюється кількома причинами.

1. Кожна людина є носієм рецесивних патологічних генів. Їхня точна кількість невідома. Вся сукупність шкідливих мутацій, присутніх у геномі людини, називається загальним генетичним тягарем. Він виражається в летальних еквівалентах (це така кількість мутацій, яка, будучи розподіленою серед кількох особин, у середньому призводить до одного летального результату з генетичних причин). Наприклад, одному летальному еквіваленту відповідає одна летальна мутація, яка зумовлює загибель особини в усіх випадках, або дві мутації, кожна з яких призводить до загибелі в 50 % випадків. Загальний генетичний тягар людини становить 1,5–2,5 летальних еквіваленти на гамету або 3–5 летальних еквіваленти на зиготу. Іншими словами, при переході в гомозиготний стан ці гени призводять до загибелі до досягнення репродуктивного віку 3–5 осіб. У цьому розрахунку не враховується загибель ембріонів до імплантації, спонтанні аборти і загибель у старшому віці (наприклад, протягом репродуктивного періоду). Отже, така оцінка є заниженою. Фактична кількість патологічних генів у генотипі значно більша.

Якщо врахувати, що загальна кількість різних моногенних захворювань становить близько 4000 нозологічних одиниць, виявляється, що в середньому кожна людина є носієм мутантних алелів приблизно десяти генів (В. Н. Горбунова, В. С. Баранов, 1997). У загальному випадку набір цих генів різний у різних людей, і лише в тих сім'ях, де мати і батько є носіями мутацій одного і того ж гена, з'являється 25%-й ризик народження хворої дитини.

2. У людини часто виникають нові мутації. В цілому вважають, що до 20 % спадкової патології в кожному поколінні зумовлено щойно виниклими мутаціями.

3. Причиною вродженої патології можуть бути тератогенні фактори.

В цілому загальнопопуляційний генетичний ризик для здорових батьків-неродичів у оптимальному дитородному віці оцінюється в 5,5 % (Н. П. Бочков, 2001). Він включає ризик мертворожень, ризик смерті немовлят і дітей, серйозних вроджених вад розвитку (2,5 %), а також розумової відсталості у дитини (3 %). Цей ризик істотно підвищується з віком батьків, при близькосторідних шлюбах, у сім'ї, яка вже має хвору дитину або хворих родичів і т. ін.

11.2. ВИДИ ПРОФІЛАКТИКИ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ

Існує два напрямки профілактики спадкової патології: сімейна профілактика (прогнозування і недопущення нових випадків захворювання в сім'ї) і популяційна профілактика (базується на спеціальних програмах скринінгу тієї чи іншої патології у новонароджених або у період вагітності).

Всі заходи профілактики можуть бути розділені на дві групи: 1) первинна профілактика — захо-

ди, спрямовані на запобігання зачаттю хворої дитини; 2) вторинна профілактика — заходи, спрямовані на запобігання народженню хворої дитини або формуванню патологічного фенотипу. Вторинна профілактика проводиться в період вагітності або в постнатальному періоді (пренатальна діагностика, корекція прояву патологічного генотипу в антенатальному і постнатальному періоді та ін.). Іноді корекцію фенотипу відносять до третинної профілактики.

ОСНОВНІ НАПРЯМИ ПЕРВИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ

1. Охорона навколишнього середовища. Здійснюється шляхом жорсткого контролю вмісту мутагенів і тератогенів у навколишньому середовищі і виключення їх на основі принципів гігієнічного нормування.

2. Впровадження програми генетичного моніторингу популяції. Під генетичним моніторингом розуміють систематичне стеження за динамікою частоти і спектра спадкової патології, за рівнем забрудненості навколишнього середовища мутагенами.

3. Планування дітонародження потребує дотримання низки умов:

— вибір оптимального віку для дітонародження (21–35 років для жінок і 21–40 років для чоловіків). З віком жінок пов'язаний високий ризик хромосомної патології (у дуже молодих матерів і старше 35 років), а з віком батька — ризик нових генних мутацій. При плануванні народження 2–3 дітей цього вікового періоду достатньо для більшості сімей;

— відмова від дітонародження у разі високого ризику спадкової патології (за відсутності надійних методів допологової діагностики, лікування, адаптації та реабілітації хворих);

— відмова від близькосторідних шлюбів. Для батьків-неродичів загальний ризик народження хворої дитини із спадковою і вродженою патологією становить 5,5 %. Якщо батьки — двоюрідні брат і сестра, то генетичний ризик подвоюється. При близькосторідних шлюбах підвищується ризик народження дітей з рецесивними захворюваннями.

4. Медико-генетичне консультування сімей, які мають хвору дитину (ретроспективне) або до дітонародження (проспективне).

5. Преконцепційна профілактика спадкових хвороб — створення оптимальних умов для гаметогенезу, запліднення і перших етапів ембріонального розвитку. Широка пропаганда елементів преконцепційної профілактики для всього населення. Вона включає проведення санітарно-просвітньої роботи з метою формування здорового способу життя і відмови від шкідливих звичок (вживання алкоголю, наркотиків, куріння), а також раціональне харчування сімейної пари впродовж 2–3 міс до планованої вагітності і жінками в перші 3 міс вагітності:

— вживання полівітамінів з мікроелементами (йод, марганець, цинк та ін.);

— вживання фолієвої кислоти щодня по 400 мкг (істотно знижується частота вад нервової трубки);

— в ендемічних районах насичення продуктів харчування йодом з метою профілактики порушення функції щитоподібної залози;

— на територіях, забруднених радіонуклідами, застосовується спеціальна радіозахисна дієта.

6. Впровадження методів діагностики спадкової патології в систему сучасних репродуктивних технологій (генетичне тестування донорів сперми, що використовується для штучної інсемінації, доімплантаційна діагностика спадкової патології при екстракорпоральному заплідненні тощо).

ОСНОВНІ НАПРЯМИ ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ

1. Пренатальна діагностика.

2. Переривання вагітності у випадку, коли у плода діагностовано спадкову патологію, що призводить до тяжкої інвалідизації, ранньої смерті, для якої не існує ефективних методів лікування. Переривання вагітності можливе тільки в установлені терміни і з відома жінки.

3. Лікування деяких спадкових захворювань і вад розвитку у плода в період вагітності.

4. Масовий скринінг новонароджених з метою діагностики в доклінічній стадії спадкових захворювань, для яких розроблено методи профілактичного лікування (фенілкетонурія, гіпотиреоз та ін.). Профілактичне лікування хворих.

5. Виявлення гетерозиготних носіїв рецесивних мутантних генів.

6. Визначення генів спадкових захворювань, що пізно виявляються, генів схильності до мультифакторіальних захворювань і профілактика цієї патології у носіїв генів.

7. У перспективі — створення генетичного паспорта новонароджених.

11.3. ГЕНЕТИЧНИЙ МОНІТОРИНГ ПОПУЛЯЦІЇ

Генетичний моніторинг — це систематичне стеження за темпами мутаційного процесу в популяціях людини. Він включає аналіз рівня забрудненості навколишнього середовища мутагенами, а також систематичне стеження за динамікою частоти і спектра спадкової патології. Створення системи генетичного моніторингу передбачає збір, обробку, аналіз, збереження інформації про патологічні стани, які можуть бути зумовлені дією мутагенних факторів середовища, створення реєстру генетичної патології. У цій роботі беруть участь гігієністи, генетики, акушери-гінекологи, педіатри, онкологи, патологоанатоми та інші фахівці.

Стеження за частотою і спектром спадкової патології може здійснюватися кількома способами.

1. Аналіз частоти так званих «сторожових фенотипів» у новонароджених. Ці ж фенотипи враховують і у мертвонароджених дітей. Як сторожові фенотипи можуть використовуватися:

— автосомно-домінантні або зчеплені з X-хромосомою захворювання, які легко діагностуються у новонароджених з мінімальними помилками, мають 100 % пенетрантність та однорідну експресивність. До таких «сторожових» фенотипів належать ахондроплазія, синдром Апера, аніридія, ектродактилія, нефробластома, ретинобластома та ін. Народження хворої дитини у здорових батьків свідчить про мутацію, яка виникла *de novo*;

— ізольовані мультифакторіальні вроджені вади розвитку (аненцефалія, спинномозкова грижа, щілина губи і/або піднебіння, редуційні вади кінцівок, атрезія стравоходу й ануса), розвиток яких зумовлений генетичними факторами і дією факторів навколишнього середовища;

— множинні вроджені вади розвитку;

— синдром Дауна більше ніж у 90 % випадків є результатом нової мутації, тому він може бути індикатором мутагенного впливу навколишнього середовища. Проводиться аналіз частоти й інших хромосомних синдромів — Патау, Едвардса, «крику кішки» (Лежена).

2. Здійснення масового скринінгу спадкових захворювань — фенілкетонурії, гіпотиреозу та ін.

3. Цитогенетичний скринінг новонароджених в екологічно несприятливих районах — оцінюється частота хромосомної аберації в лімфоцитах периферичної крові.

4. Аналіз карт реєстрації безплідних шлюбів, спонтанних абортів, аналізу фенотипу плода за даними ультразвукового дослідження та інші документи.

Генетичний моніторинг дозволяє контролювати темп мутаційного процесу, визначити генетичний тягар популяції. Він важливий для визначення пріоритетних напрямів для служб охорони здоров'я і соціальної допомоги.

Дані генетичного моніторингу є основою для розробки системи профілактичних заходів.

11.4. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНЕ КОНСУЛЬТУВАННЯ

11.4.1. ПОНЯТТЯ ПРО МЕДИКО- ГЕНЕТИЧНЕ КОНСУЛЬТУВАННЯ

Це один із видів спеціалізованої медичної допомоги населенню, основною метою якого є запобігання народженню дітей із спадковою патологією і вродженими вадами розвитку.

Вперше завдання медико-генетичного консультування чітко сформулював С. М. Давиденков у 20-ті рр. XX ст. Ним було відкрито першу в світі медико-генетичну консультацію в 1929 р. у Москві, а потім у 1932 р. — у Ленінграді. Проте розвиток медико-генетичної служби загальмувався в 30-х рр. у всіх розвинених країнах. Це було пов'язано з тим, що в нацистській Німеччині для обґрунтування геноциду використовували генетичні концепції. У США перші медико-генетичні консультації з'явилися в 40-х рр. Але інтенсивно ця

служба почала розвиватися в усіх країнах в 60–70-ті рр., коли намітився прогрес у вивченні хромосомної патології та моногенних хвороб, з'явилися можливості їхньої діагностики.

Термін «медико-генетична консультація» визначає два поняття:

- структурний підрозділ в якій-небудь ланці охорони здоров'я;
- консультація лікаря-генетика як лікарський висновок.

11.4.2. ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ УКРАЇНИ

Медико-генетична допомога населенню України надається фахівцями міжрайонних медико-генетичних кабінетів/консультацій (ММГК), медико-генетичних консультацій центрів планування сім'ї та репродукції людини, обласних медико-генетичних центрів/консультацій (ОМГК), спеціалізованих медико-генетичних центрів (СМГЦ), Українського наукового центру медичної генетики, Львівського НДІ спадкової патології, а також клінічних НДІ МОЗ України і АН України, вищих медичних навчальних закладів. Керує роботою цієї служби Координаційна рада з медичної генетики при Міністерстві охорони здоров'я України і головний фахівець МОЗ України.

Міжрайонні медико-генетичні кабінети/консультації (ММГК) організуються на території з населенням 300 тис. і більше. Вони розміщуються на базах центральних районних і міських лікарень. У ММГК працює педіатр або акушер-гінеколог, який пройшов спеціальну підготовку з медичної генетики. ММГК здійснюють консультативний прийом сімей і окремих осіб з підозрою на спадкову патологію, встановлюють попередній діагноз, ведуть реєстри сімей із спадковою патологією і вродженими вадами розвитку, здійснюють диспансерне спостереження за сім'ями і хворими із спадковими захворюваннями, контролюють проведення масових скринінгових програм.

Обласні (міські) медико-генетичні кабінети/консультації (ОМГК) організуються на базі обласних (міських) лікарень. До їхнього штату входять лікарі-генетики (педіатри, акушери-гінекологи). Вони мають цитогенетичну і біохімічну лабораторію. Крім медико-генетичного консультування сімей щодо прогнозу потомства, координації роботи міжрайонних МГК, ведення реєстрів, контролю за проведенням масового скринінгу і консультацій активно виявляють хворих із спадковою патологією, проводять ультразвукову пренатальну діагностику, цитогенетичну і біохімічну діагностику спадкових захворювань.

Спеціалізовані медико-генетичні центри надають спеціалізовану допомогу населенню в діагностиці, профілактиці та лікуванні хворих на певну спадкову патологію. Зараз в Україні працюють 8 спеціалізованих медико-генетичних центрів, напрямками діяльності яких є діагностика та лікування різних груп спадкової патології (хромосомних, мультифакторіальних, моногенних хвороб), а

також здійснення всіх видів пренатальної діагностики.

Фахівці всіх структур медико-генетичної служби здійснюють пропаганду медико-генетичних знань населенню.

11.4.3. ЗАВДАННЯ І ЕТАПИ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНОГО КОНСУЛЬТУВАННЯ

Як зазначалося вище, медико-генетичне консультування — один із видів спеціалізованої медичної допомоги населенню, спрямованої головним чином на запобігання появі в сім'ї хворих із спадковою патологією. Медико-генетичне консультування, за визначенням робочого комітету Американського товариства з генетики людини (1974), — це «... комунікативний процес, пов'язаний з розв'язанням проблем, що стосуються появи або ризику появи спадкового захворювання в сім'ї. Цей процес полягає в спробі одного або кількох фахівців: 1) пояснити пацієнту або сім'ї діагноз, тип успадкування, основні прояви, перебіг і доступне лікування спадкового захворювання; 2) допомогти сім'ї ухвалити певне рішення щодо репродуктивної поведінки з урахуванням величини повторного ризику й обрати низку дій відповідно до цього рішення, враховуючи ступінь ризику і сімейні цілі; 3) допомогти тому, хто звернувся, краще адаптуватися до наявності хворого в сім'ї та ризику повторення цієї хвороби».

Особливістю медико-генетичного консультування є те, що об'єктом дослідження є не окрема людина, а сім'я в цілому.

Показання до направлення на медико-генетичне консультування (згідно з наказом МОЗ України від 31.12.2003 № 641/84).

1. Вік вагітної до 18 років, а також 35 років і більше. Вік чоловіка 40 років і більше.
2. Наявність у одного з подружжя хромосомної перебудови або вади розвитку.
3. Наявність в анамнезі дітей з:
 - спадковими хворобами обміну;
 - спадковими хворобами, пов'язаними зі статтю;
 - вродженою гілоплазією кори надниркових залоз;
 - вродженими вадами розвитку — ізольованими або множинними;
 - хромосомними захворюваннями;
 - розумовою відсталістю;
 - мертвонародженням.
4. Наявність вищезазначеної патології серед родичів.
5. Кровнородинний шлюб.
6. Звичне невиношування вагітності невстановленого генезу.
7. Неприятливі впливи у ранні терміни вагітності (захворювання, діагностичні або лікувальні процедури, прийом медикаментів).
8. Ускладнений перебіг вагітності (загроза переривання з раннього терміну, яка не піддається терапії, багатоводдя і маловоддя).
9. Патологія плода, виявлена при ультразвуковому дослідженні.
10. Зміна показників скринінгових факторів:

RAPP-A, альфа-фетопротеїну, хоріонічного гонадотропіну, естріолу.

11. Наявність у подружжя шкідливих факторів, пов'язаних із професією.

12. Первинна аменорея, порушення менструального циклу невстановленого генезу.

13. Сім'я з неплідністю.

Суть генетичного прогнозу полягає в оцінці вірогідності появи спадкової патології у майбутніх або вже народжених дітей. Консультації щодо прогнозу здоров'я потомства можна розділити на дві групи: 1) проспективне консультування — ризик народження хворої дитини визначається до настання вагітності; 2) ретроспективне консультування — це консультування після народження хворої дитини в сім'ї щодо здоров'я майбутніх дітей.

Основні завдання медико-генетичного консультування:

— встановлення точного діагнозу спадкового захворювання;

— визначення типу успадкування захворювання в даній сім'ї;

— розрахунок ризику повторення хвороби в сім'ї;

— визначення найефективнішого способу профілактики;

— пояснення тим, хто звернувся, значення зібраної та проаналізованої інформації, медико-генетичного прогнозу і методів профілактики.

1. Перший етап медико-генетичного консультування — уточнення діагнозу спадкового захворювання за допомогою генетичних методів і визначення типу успадкування захворювання в даній сім'ї. Це необхідна умова будь-якої консультації, оскільки на знанні точного діагнозу базується генетичний прогноз для сім'ї, прогноз для життя і професійної орієнтації хворого. Для уточнення діагнозу використовують синдромологічну діагностику, клініко-генеалогічний, цитогенетичний, спеціальні біохімічні методи і методи ДНК-діагностики.

Іноді точний діагноз можна поставити тільки при ретельному обстеженні всіх членів ураженої сім'ї та виявленні у них симптомів захворювання.

Для встановлення типу успадкування сімейної патології генетик складає родовід сім'ї, в якому повинна міститися інформація не менше ніж про три покоління. Важливо пам'ятати, що спадкове захворювання може бути результатом нової мутації. Детальне складання родоводу дозволяє встановити генотипи деяких родичів.

2. Другий етап — розрахунок генетичного ризику. Генетичний ризик — це вірогідність появи певної спадкової патології у того, хто звернувся за консультацією, у його нащадків або найближчих родичів. Він ґрунтується на точності діагнозу і повноті генеалогічних даних. Вихідним моментом служить родовід обстежуваної сім'ї. Існує два способи визначення генетичного ризику: теоретичні розрахунки, які базуються на генетичних закономірностях, і використання емпіричних даних (одержаних за допомогою популяційно-статистичного, близнюкового, генеалогічного методів). В цілому в практиці медико-генетичного консультування зустрічаються такі ситуації:

а) у сім'ї моногенне захворювання. Генотипи батьків відомі. Генетичний ризик визначається за

менделівськими правилами успадкування залежно від типу успадкування патології, пенетрантності гена. Нині для більшості моногенних захворювань можливе визначення генотипу з використанням молекулярно-генетичних методів дослідження;

б) у сім'ї моногенне захворювання. Генотипи батьків невідомі. Розрахунок ризику будується на байєсівському підході. Цей математичний метод запропонував Т. Байєс в 1763 р. Він заснований на порівнянні двох вірогідностей (одна з них, якщо подія відбудеться, і друга — якщо не відбудеться). Метод базується на аналізі родоводу, можуть використовуватися дані про популяційну частоту гена або захворювання;

в) якщо причиною захворювання є нова мутація, то в оцінці ризику використовують дані про частоту мутацій гена. Слід враховувати можливість гонадного мозаїцизму;

г) при хромосомних хворобах розраховують емпіричний генетичний ризик з урахуванням віку матері і типу хромосомної або геномної мутації;

д) при мультифакторіальних захворюваннях генетичний ризик розраховують за спеціальними таблицями емпіричного генетичного ризику. Для родичів першого ступеня спорідненості (сисби і діти) його можна розрахувати як корінь квадратний із частоти захворювання в популяції, для родичів другого ступеня спорідненості ризик становить $q^{3/4}$, де q — частота захворювання в популяції. Однак ці розрахунки є дуже грубими.

3. Третій етап — оцінка генетичного ризику. В цілому, якщо ризик народження хворої дитини не перевищує 5 %, то його вважають низьким. Низький генетичний ризик не вважається протипоказанням до дітонародження в даній сім'ї. Ризик від 6 до 20 % вважається середнім. У цьому випадку рекомендації щодо планування подальших вагітностей залежать не тільки від величини ризику, а й від тяжкості медичних і соціальних наслідків конкретного спадкового захворювання, а також від можливості пренатальної діагностики. Якщо генетичний ризик перевищує 20 %, то його розцінюють як високий, за відсутності методів пренатальної діагностики відповідної патології подальше дітонародження в даній сім'ї не рекомендується.

4. Четвертий завершальний етап — висновок медико-генетичного консультування і поради батькам. Вони стосуються прогнозу народження здорового потомства і можливості дітонародження. При поясненні ризику лікар повинен не тільки повідомити сім'ї конкретну оцінку, але й пояснити значення різних додаткових факторів (тяжкість, можливість лікування, пренатальна діагностика та ін.). Форма спілкування тих, хто консультується, і лікаря-генетика може бути директивною (порада) або не директивною (інформація про природу захворювання). Але у будь-якому випадку завдання лікаря полягає в наданні допомоги сім'ї при ухваленні правильного рішення щодо репродуктивної поведінки (дітонародження).

Висновки генетика щодо дітонародження мають рекомендаційний характер. Ухвалення рішення про дітонародження залишається за сім'єю. Воно залежить від багатьох обставин — медико-

генетичних відомостей, одержаних від лікаря-генетика, соціально-економічного положення сім'ї, рівня освіти, ступеня релігійності, структури особистості, стосунків між подружжям та ін.

Сьогодні існує реальна можливість пренатальної діагностики більшості найпоширеніших моногенних і хромосомних хвороб і вроджених вад розвитку. Вибір методу пренатальної діагностики визначається діагнозом спадкової патології, типом успадкування. Коли застосовується пренатальна діагностика, то знімається необхідність розв'язання генетичного завдання. У такому разі не прогнозується народження дитини з хворобою, а діагностується захворювання у плода.

При деяких хромосомних абераціях генетичний ризик може становити 100 % (якщо один із батьків є носієм такої аберації), тобто народження здорової дитини неможливе. У цих випадках може бути рекомендовано використання донорських статевих клітин.

При медико-генетичному консультуванні перед лікарем-генетиком постають не тільки суто медичні, але й морально-етичні проблеми. У будь-якій сім'ї народження дитини зі спадковим захворюванням або вродженою вадою розвитку є великою психологічною травмою. У подружжя виникає почуття провини за те, що сталося, комплекс неповноцінності. У деяких випадках постає питання про можливість збереження сім'ї. Вважають, що на медико-генетичну консультацію доцільно направляти подружжя не раніше ніж через 3–6 міс після встановлення діагнозу спадкової хвороби, оскільки в цей період відбувається адаптація до ситуації, що виникла в сім'ї. Бесіда лікаря-генетика з подружжям може допомогти їм адаптуватися до ситуації, зняти почуття провини і тим самим підготувати до подальших дій.

11.5. ПРЕКОНЦЕПЦІЙНА ПРОФІЛАКТИКА СПАДКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ І ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ

Преконцепційна профілактика — важливий напрям первинної профілактики. Використовується в сім'ях, які мають дітей із спадковою патологією. Її елементи можуть бути використані також у випадку проспективного консультування сім'ї (до народження дитини).

Преконцепційна профілактика — це система заходів, спрямованих на створення оптимальних умов для гаметогенезу, запліднення, ембріогенезу і розвитку плода.

Вона складається з 4 етапів:

1. Медико-генетичне консультування, обстеження сім'ї. Для аналізу стану здоров'я майбутніх батьків проводяться консультації терапевта, окуліста, невропатолога, ендокринолога та інших фахівців, клінічний аналіз крові, сечі, аналіз крові на цукор, спермограма, базальна термометрія з метою визначення терміну овуляції, бактеріологічне і вірусологічне обстеження, імунологічне обстеження, дослідження гормонального статусу, ехографія внутрішніх органів, каріотипування, у разі

потреби — молекулярно-генетичні дослідження.

2. Превентивна санація та усунення потенційних мутагенів і тератогенів. При виявленні патології проводиться лікування хронічних захворювань у майбутніх батьків, лікування TORCH-інфекцій. Необхідно усунути за 2–3 міс до планованої вагітності дію потенційних мутагенних і тератогенних факторів на обох батьків (якщо відбувається контакт з такими речовинами) і на жінок — впродовж усієї вагітності. Доцільно відмовитися від шкідливих звичок (вживання алкоголю, наркотиків, куріння). У разі потреби проводиться імунізація проти краснухи.

Необхідна спеціальна підготовка до вагітності жінок із фенілкетонурією і гетерозиготних носіїв цього рецесивного гена.

Обом батькам призначається раціональне харчування. Воно має велике значення для забезпечення нормального овогенезу і сперматогенезу. За 2–3 міс до зачаття призначається дієта, що містить фолієву кислоту, вітаміни С, групи В, РР, Е. У їжу включаються овочі, фрукти, злаки, олія, кисломолочні продукти, курага, родзинки, чорнослив, горіхи, відвар шипшини, цитрусові та ін. Зазначені вітаміни є антимутагенами. Вони зменшують частоту спонтанних та індукованих мутацій. Призначаються спеціальні мультивітамінні комплекси з мікроелементами (йод, марганець, цинк та ін.). Для жінок доза фолієвої кислоти (таблетованих препаратів) повинна становити 400 мкг щодня впродовж 2–3 міс до і 3 міс після настання вагітності. Призначення фолієвої кислоти знижує ризик розвитку вад нервової трубки та інших вад розвитку.

Особам, які мешкають на територіях, забруднених радіонуклідами, рекомендується спеціальна радіозахисна дієта.

3. Синхронізація репродуктивних процесів. Зачаття слід планувати на літньо-осінній період. Час зачаття синхронізується з овуляцією.

4. Ведення вагітних. Дієтотерапію та вітамінотерапію необхідно продовжувати до 12 тиж вагітності (період органогенезу і гістогенезу). В період вагітності проводять пренатальну діагностику спадкових захворювань і вроджених вад розвитку.

Після преконцепційної профілактики зменшується частота інфекційних захворювань впродовж усього періоду вагітності, рідше спостерігається анемія, ранні та пізні токсикози. Вказані заходи знижують частоту спонтанних абортів, мертвонароджень, передчасних пологів, акушерських ускладнень, смертності дітей у ранньому віці. Знижується також ризик народження дітей із спадковими захворюваннями і вродженими вадами розвитку. Благополучні результати вагітності досягаються у 91,8 % сімей, які мають в анамнезі дітей з вродженими вадами розвитку і спадковими захворюваннями (у контрольній групі — 75,7 %). У сім'ях із спонтанними абортами благополучний результат вагітності досягається в 88,8 % (проти 71,5 % у контролі).

Використання преконцепційної профілактики дозволяє підійти до планування сім'ї з генетичної точки зору. Її широке впровадження сприятиме поліпшенню здоров'я як сучасного, так і майбутнього покоління і збереженню генофонду населення України.

11.6. ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА СПАДКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ І ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ

11.6.1. КЛАСИФІКАЦІЯ МЕТОДІВ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Пренатальна діагностика — це діагностика спадкових захворювань і вроджених вад розвитку в період вагітності. Це одна з найбільш ресурсомістких галузей медицини. Але вже підраховано, що вартість лікування, реабілітації та довготривалого утримання хворого з вродженою патологією в 100–1000 разів перевищує витрати на антенатальну діагностику, профілактику і корекцію патології внутрішньоутробного плода.

Методи пренатальної діагностики:

а) неінвазивні — ультразвукове дослідження (УЗД), визначення в сироватці крові вагітної речовин, які дістали назву сироваткових маркерів матері: β -фракції хоріонічного гонадотропіну (β -ХГТ), білка РАРР-А, альфа-фетопротеїну (АФП), загального хоріонічного гонадотропіну (ХГТ), нез'язаного або некон'югованого естріолу (НЕ);

б) інвазивні (біопсія хоріона, амніоцентез, плацентоцентез, кордоцентез).

Методи пренатальної діагностики підрозділяють також на просіваючі, або скринуючі (УЗД, визначення сироваткових маркерів), і діагностичні (УЗД, інвазивні методи).

11.6.2. НЕІНВАЗИВНІ МЕТОДИ

11.6.2.1. Сироваткові маркери матері

В процесі вагітності плацентою, тканинами й органами плода синтезується цілий ряд білків і стероїдів із різними функціями. Ці речовини прони-

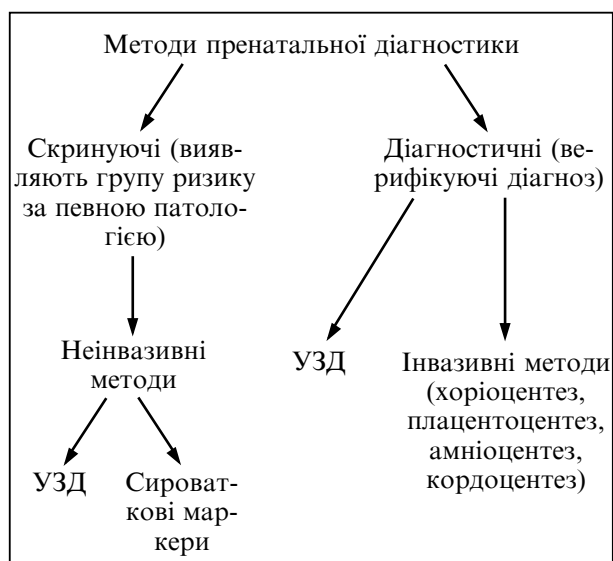


Схема 11.1. Класифікація методів пренатальної діагностики

кають крізь плаценту в кров'яне русло і можуть визначатися в сироватці крові вагітної. Для кожного терміну вагітності характерна їх певна концентрація. При патологічних станах (спадкові захворювання у плода, вади розвитку, порушення функції плаценти та ін.) концентрація змінюється, що дозволяє використовувати ці речовини як маркери для скринінгу спадкової патології та патологічного перебігу вагітності.

Найважливішими сироватковими маркерами є альфа-фетопротеїн, β -фракція хоріонічного гонадотропіну, хоріонічний гонадотропін людини, білок РАРР-А, нез'язаний естріол та ін.

Для діагностики використовуються імуноферментні методи. Абсолютне значення цих сироваткових маркерів неоднакове в різні терміни вагітності і багато в чому залежить від діагностичних тест-систем. Проте для біохімічного скринінгу спадкової патології це не має великого значення, оскільки відхилення рівня білка від норми виражають зазвичай через кратність медіани. Ця одиниця називається МоМ (multiple of medians). Цю величину одержують шляхом ділення кількісного значення будь-якого з показників (ХГТ, АФП, РАРР-А, НЕ), зареєстрованих при дослідженні, на медіану — середню величину нормального рівня білка при даному терміні вагітності. Нормальні показники цих сироваткових маркерів при термінах, інформативних для пренатальної діагностики, знаходяться в межах 0,5–2 МоМ. Емпірично встановлено, що при показниках маркерних сироваткових білків, які виходять за ці межі (у менший або більший бік), вагітних слід зарахувати до групи ризику за певною патологією.

Для оцінки одержаних результатів використовують спеціальні комп'ютерні програми, які враховують одержані результати концентрації сироваткових маркерів у комбінації з усіма іншими факторами (вік, маса тіла матері, термін вагітності, наявність діабету та ін.). З урахуванням усіх факторів для кожної вагітної розраховується індивідуальний ризик патології плода.

Важливо підкреслити, що жоден із перерахованих маркерів не дозволяє однозначно діагностувати спадкову патологію або вроджену вад розвитку. Ці тести не є на 100 % специфічними. Схожі зміни показників можуть спостерігатися при багатьох патологічних станах. Вони дозволяють тільки зарахувати вагітну до групи підвищеного ризику і визначити для неї значення ризику. Для точної діагностики патологічного стану необхідно додатково використовувати інші методи (УЗД, інвазивні методи).

При оцінці результатів біохімічного скринінгу слід мати на увазі, що вони сигналізують не тільки про можливий ризик спадкової патології, але й про стан самої вагітності. Так, одночасне зниження або підвищення рівнів АФП і ХГТ у 70 % випадків свідчить про можливий патологічний перебіг вагітності ще до видимих проявів патології (наявність генітальних інфекцій, загроза переривання, плацентарна недостатність тощо). Тому одночасні зміни сироваткових маркерів за відсутності патологічних ознак у плода при ультразвуковому скануванні потребують виключення патологічного перебігу вагітності.

Альфа-фетопротеїн є глікопротеїдом, складається з олігосахариду й одного поліпептидного ланцюга. Починає синтезуватися на 3–4-й тиждень внутрішньоутробного розвитку в жовтковому мішку. До кінця I триместру вагітності (12–13 тиж) основним місцем синтезу АФП стають гепатоцити печінки плода. Є одним з основних білків плазми крові плода. Транспортує поліненасичені жирні кислоти, має імуносупресорну дію.

Існує два шляхи проникнення АФП із крові плода в кров матері: 1) частина АФП, синтезованого плодом, потрапляє в амніотичну рідину, а звідти через плаценту і трансцелюлярно — в кровотік матері; 2) після завершення формування матково-плацентарного кровотоку АФП у кров матері надходить переважно із крові плода через плаценту. Достовірні зміни АФП у сироватці крові вагітної можна реєструвати з 14–15-го тижня вагітності, тобто з моменту завершення плацентации. У нормі концентрація АФП підвищується з терміном вагітності. Максимальна концентрація спостерігається в терміні 30–35 тиж.

У 1972 р. D. Brock, A. Boltan виявили високий вміст АФП в амніотичній рідині та сироватці крові вагітної за наявності у плода дефекту нервової трубки (аненцефалії, відкритої спинномозкової грижі та ін.). Завдяки цьому з'явилася можливість використовувати АФП як маркер для скринінгу дефектів нервової трубки у плода. Ефективність визначення аненцефалії в терміні до 24 тиж вагітності становить в середньому 85,7 %, при відкритій і закритій *spina bifida* — 62,5 %, при енцефалоцеле (черепно-мозковій грижі) — 100 %.

Вважають, що при відкритих вадах нервової трубки відбувається просочування білка з судинного русла плода в амніотичну рідину через утворені дефекти. Внаслідок цього рівень АФП в амніотичній рідині зростає у кілька разів, а з амніотичної рідини потрапляє у кров вагітної. Проте підвищення АФП спостерігається і при інших патологічних станах (табл. 11.2). Тому тест не є специфічним на 100 %. Він дозволяє зарахувати вагітну до

групи ризику за вадами нервової трубки і потребує проведення додаткових досліджень. Як правило, проводять повторне визначення АФП, ультразвукове дослідження плода, у разі потреби — амніоцентез із визначенням АФП в амніотичній рідині.

Зниження вмісту АФП спостерігається при синдромі Дауна, тому цей тест може використовуватися і для скринінгу синдрому Дауна (одночасно з іншими сироватковими маркерами — ХГТ, НЕ та ін.). Для уточнення діагнозу необхідне проведення інвазивної діагностики і каріотипування клітин плода (або використання молекулярно-цитогенетичних методів).

Для скринінгу вад нервової трубки і синдрому Дауна визначають АФП у сироватці крові вагітної в терміні 15–20 тиж. Проводиться імуноферментний аналіз (ІФА).

У жінок поза вагітністю і у чоловіків рівень АФП у крові істотно підвищується при первинному раку печінки, пухлинах ембріонального походження, у чоловіків також при пухлині яєчка.

Хоріонічний гонадотропін людини (ХГТ, ХГ, hCG) — глікопротеїн, продукований трофобластом плаценти. Складається з двох поліпептидних ланцюгів — альфа(α)- і бета(β)-субодиниць. Альфа-субодиниця однакова для ХГТ і гіпоталамічних гормонів (ЛГ, ФСГ, ТТГ), а бета-субодиниця (β -ХГ) специфічна для кожного з них. З плаценти ХГТ надходить у кров матері, підтримує активність жовтого тіла і є основним гормоном ранньої вагітності, регулює стероїдогенез у надниркових залозах плода, розвиток яєчників і виконує інші функції. При фізіологічному перебігу вагітності концентрація ХГТ підвищується в першому триместрі вагітності і досягає максимуму на 9–12-му тижні, а потім поступово зменшується.

Білок визначається в сироватці крові вагітної з 10–12-го дня вагітності. При нормальному перебігу вагітності ХГТ з'являється в сечі на 5-ту–7-му добу після зачаття. Дослідження рівня ХГТ є точним показником вагітності вже при терміні 2–3 тиж.

Таблиця 11.2. Зміна вмісту АФП у сироватці крові вагітної при різних патологічних станах у плода

Концентрація АФП	Патологічні стани
Вміст АФП підвищений	Вади нервової трубки (аненцефалія, відкрита спинномозкова грижа, черепно-мозкова грижа) Дефекти передньої черевної стінки (гастрошизис, омфалоцеле) Атрезія стравоходу і/або дванадцятипалої кишки Вади нирок (вроджений нефроз фінського типу, полікістоз нирок, агенезія нирок) Крижово-куприкова тератома Широке ураження шкіри (бульозний епідермоліз) Синдром Шерешевського — Тернера Несприятлива акушерська ситуація (загроза переривання вагітності та спонтанного аборт, патологія плаценти, гіпотрофія плода, внутрішньоутробна загибель плода) Багатоплідна вагітність
Вміст АФП знижений	Синдром Дауна Делеція хромосоми 18 Синдром Клайнфельтера

Таблиця 11.3. Зміна вмісту ХГТ у сироватці крові вагітної при різних патологічних станах у плода

Концентрація ХГТ	Патологічні стани
Вміст ХГТ підвищений	Синдром Дауна, поліплоїдія у плода Багатоплідність Резус-конфлікт Міхуровий занос
Вміст ХГТ знижений	Синдром Едвардса Позаматкова вагітність Загроза переривання вагітності Фетоплацентарна недостатність

Для оцінки стану плода вміст цього білка в сироватці крові вагітної досліджують у I триместрі вагітності (у 10–14 тиж визначається бета-фракція хоріонічного гонадотропіну), в II триместрі вагітності визначається загальна фракція ХГТ у терміни 15–20 тиж (паралельно з АФП та іншими маркерами). Підвищення ХГТ характерне для синдрому Дауна у плода, поліплоїдії та для інших патологічних станів (табл. 11.3). При синдромі Едвардса концентрація ХГТ знижується в 2 і більше разів порівняно з нормою.

Як і у разі АФП, зміна концентрації ХГТ дозволяє відібрати групу вагітних для подальшої інвазивної діагностики.

Некон'югований естріол (НЕ, uE3) — основний естроген, продукований плацентою. Попередник стероїду синтезується в надниркових залозах плода, потім перетворюється в печінці та плаценті, в результаті з'являється естріол. При вагітності концентрація гормону прогресивно підвищується в сироватці крові вагітної. Дефіцит синтезу НЕ спричинює загрозу переривання в першій половині вагітності або загрозу передчасних пологів — у другій. Оскільки НЕ синтезується в плаценті, його рівень безпосередньо характеризує функціональний стан плаценти і плода. Підвищення НЕ характерне для багатоплідної вагітності та великого плода. Зниження НЕ характерне для синдрому Дауна, аненцефалії, гіпоплазії надниркових залоз плода, фетоплацентарної недостатності. Визначається в другому триместрі вагітності (15–20 тиж) паралельно з АФП і ХГТ («потрійний тест»), або «біохімічний скринінг на синдром Дауна»).

Білок РАРР-А (протеїн, асоційований з вагітністю — pregnancy-associated plasma protein A). Протеїн синтезується плацентою. Концентрація білка збільшується протягом усієї вагітності, до 10-го тижня вагітності його вміст підвищується в 100 разів. Входить до групи білків імуносупресорів (разом з АФП). Припускають, що ці білки пригнічують імунну реактивність материнського організму до зародка, що розвивається (плода). РАРР-А є надійним маркером вагітності (визначається після екстракорпорального запліднення).

Цей показник використовується для ранньої пренатальної діагностики синдрому Дауна та інших хромосомних синдромів у I триместрі вагіт-



Рис. 11.1. УЗД плода, перший триместр, збільшення товщини комірцевого простору (комірцевий простір у плода відмічено стрілками)

ності (паралельно з визначенням β -фракції хоріонічного гонадотропіну — β -ХГ і УЗД). Дослідження проводяться в терміні 10–14 тиж. Істотне зниження концентрації білка РАРР-А характерне для синдрому Дауна, Едвардса, Патау, трисомії за хромосомою 22. При синдромі Шерешевського — Тернера й інших анеуплоїдях за статевими хромосомами також спостерігається зниження рівня РАРР-А, але менш виражене.

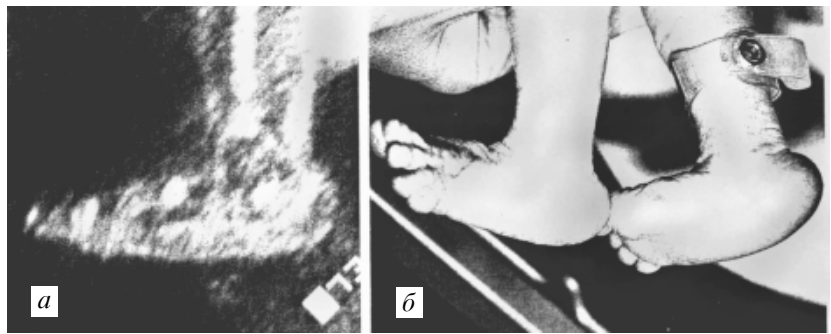
11.6.2.2. Ультразвукове сканування

Це один із головних, ефективних і загальнодоступних методів пренатальної діагностики. До нинішнього часу не одержано даних про шкідливий вплив такого дослідження на розвиток плода. Проте доцільно при проведенні ультразвукових досліджень дотримуватися принципу ALARA (As Low As Reasonably Achievable, що означає «настільки мало, наскільки досяжно в межах розумного»). Іншими словами, фахівець УЗД повинен прагнути до отримання об'єктивної інформації про плід мінімальними засобами. Такий підхід необхідний тому, що, хоча не відмічено тератогенного ефекту ультразвуку з точки зору великих вад розвитку, його дія з погляду «малого тератогенезу» (вплив на функціональний стан нервової та імунної системи) сьогодні недостатньо вивчена.

Метод УЗД дозволяє виявити як вроджені вад розвитку, так і функціональний стан плода та його провізорних органів (плаценти, пуповини, оболонки). Його можна проводити з 6–8 тиж і до кінця вагітності. УЗД може застосовуватися як просівальний і як уточнювальний метод. Для масового скринінгу спадкових захворювань і вад розвитку запропоновано терміни вагітності 10–14, 18–20 і 24–26 тиж. За показаннями дослідження можуть проводитися в інші терміни.

У 10–14 тиж встановлюють точний термін вагітності, кількість плодів. Проводиться також скринінг синдрому Дауна та іншої хромосомної патології. Високоспецифічним УЗД-маркером хромосомної патології в I триместрі є вимірювання ширини комірцевого простору плода (рис. 11.1). Комірцевий простір визначається як анехогенна зона між шкірою і м'якими тканинами, що оточують хребет у ділянці шиї. Збільшення ширини ко-

Рис. 11.2. Стопа-гойдалка:
 а — УЗД стопи плода 18 тиж із трисомією за 18-ю хромосо-
 мою; б — стопа-гойдалка у но-
 вонародженого з трисомією за
 18-ю хромосоною



мірцевого простору плода більше 2,5 мм є сим-
 птомом синдрому Дауна та інших хромосомних
 трисомій, моносомії X і поліплоїдії, служить по-
 казанням до інвазивної діагностики. Воно спосте-
 рігається тільки у 5 % плодів з нормальним каріо-
 типом. Другий УЗД-маркер I триместру — кісточ-
 ка носа у плода, відсутність якої також вказує на

Таблиця 11.4. Приклади симптомів
 хромосомної патології при УЗД

Вади і аномалії розвитку	Хромосомні синдроми
Вади серця (особливо загальний атріовентрикулярний канал)	Трисомія 13, 18, 21
Кістозна гідрома і водянка плода	Трисомія 13, 18, 21, синдром Шерешевського — Тернера
Атрезія дванадцятипалої кишки	Трисомія 21
Пупкова грижа	Трисомія 13, 18
Стопа-гойдалка (див. рис. 11.2)	Трисомія 18

високий ризик хромосомної патології (синдрома Дауна).

Поєднане використання УЗД і сироваткових маркерів, комп'ютерна обробка одержаних резуль-
 татів з урахуванням віку, маси тіла вагітної, тер-
 міну вагітності дозволяють виявити в I триместрі
 вагітності до 87 % плодів з хромосомною патоло-
 гією. У цьому терміні можуть бути діагновані деякі
 грубі вади розвитку (зокрема, аненцефалія).

До 18–20 тиж вагітності вже сформовані всі
 органи і можна виявити багато вад опорно-рухо-
 вого апарату, серця, відсутність передньої черев-
 ної стінки, вади головного мозку, *spina bifida* та ін.
 Описано різноманітні маркери хромосомних син-
 дромів. Так, при синдромі Дауна у плода часто
 виявляються стовщена шийна складка (більше
 5 мм), внутрішньоутробна затримка розвитку пло-
 да, помірний гідронефроз, укорочення стегнової
 кістки, гіперехогенні кишки і вади серця. Інші
 симптоми хромосомної патології — зміни про-
 візорних органів (зокрема, плаценти), кількості
 амніотичної рідини, різні вади розвитку й аномалії
 (рис. 11.2) плода (табл. 11.4). В цілому за допо-
 могою ретельно проведеного УЗД у 20 тиж можна ви-
 явити до 20 % плодів з хромосомною патологією і
 до 40 % плодів з трисомією за хромосоною 21.

У 24–26 тиж діагностуються практично всі вади
 розвитку, особливу увагу звертають на гісто-

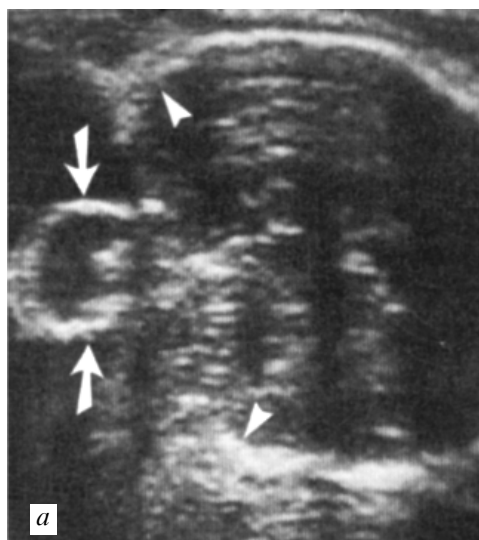


Рис. 11.3. Пренатальна діагностика черепно-мозкової грижі за допомогою УЗД:
 а — УЗД плода 7 міс гестації, черепно-мозкова грижа відмічена стрілками; б — фото-
 графія новонародженого з черепно-мозковою грижею

Таблиця 11.5. Вроджені вади, які діагностуються за допомогою УЗД

Система або орган	Вади
ЦНС	Аненцефалія, голопрозенцефалія, енцефалоцеле (див. рис. 11.3), <i>spina bifida</i> , аномалія Денді — Уокера (агенезія мозочка, кістозне розширення IV шлуночка і збільшення задньої черепної ямки), мікроцефалія, агенезія мозолистого тіла та ін.
Обличчя	Щілина губи і піднебіння
Опорно-рухова система	Редукційні вади кінцівок, ахондроплазія, танатоформна дисплазія, недосконалий остеогенез, клишоногість, агенезія крижів та ін.
Серцево-судинна система	Різноманітні вади серця і судин (гілоплазія лівих відділів серця, атрезія мітрального або тристулкового клапана, дефект міжшлуночкової перегородки, загальний артеріальний стовбур, аномалія Ебштейна, тетрада Фалло, транспозиція великих судин, коарктація і стеноз аорти та ін.)
Шлунково-кишковий тракт	Атрезії різних відділів травного тракту, дефекти передньої черевної стінки, омфалоцеле, діафрагмальна грижа з і без евентрації органів черевної порожнини, меконіальний перитоніт
Легені	Вроджена кістозно-аденоматозна вада легенів
Сечостатева система	Агенезія нирок, полікістоз нирок, подвоєння нирки, виражений гідронефроз, пухлини нирок, пухлини яєчників
Інші	Водянка плода, амніотичні перетяжки

логічні структури і будову головного мозку (рис. 11.3), легенів, нирок. Неповний перелік вроджених вад, які діагностуються за допомогою УЗД, подано в табл. 11.5.

Ультразвукове сканування має бути двоетапним: перший етап — УЗ-скринінг у родопомічних установах, другий — уточнююча діагностика фахівцем ультразвукової діагностики високої кваліфікації в межах медико-генетичного консультування.

Ефективність ультразвукового дослідження залежить від професійного рівня лікаря ультразвукової діагностики і роздільної здатності апаратури. Загалом УЗД дозволяє діагностувати до 80–86 % усіх вад розвитку.

При виявленні патології у плода необхідний зворотний скринінг («плід — батьки»), медико-генетичне консультування сім'ї. У батьків можуть бути знайдені не діагностовані раніше вади розвитку. Особливо це стосується вад сечовидільної системи.

11.6.2.3. Комплексна програма пренатальної діагностики вроджених вад розвитку і хромосомних синдромів. Пренатальний скринінг

Для скринінгу спадкової патології у період вагітності використовують неінвазивні методи. Найефективнішим є поєднання сироваткових маркерів і УЗД.

Сьогодні проводиться масовий пренатальний скринінг:

- синдрому Дауна та іншої хромосомної патології;
- вад нервової трубки;
- інших вроджених вад розвитку.

Для масового скринінгу запропонована така схема обстеження вагітних (С. Б. Арбузова, 2002).

1. Для жінок, які стали на облік у першому триместрі вагітності, проводиться двоетапна пренатальна діагностика.

Перший етап — 10–14 тиж — аналіз маркерів РАРР-А і β-ХГ, УЗД (визначення товщини комірцевого простору і візуалізація кісточок носа). Проводиться з метою скринінгу плодів із синдромом Дауна та іншими хромосомними синдромами. У цьому терміні можна виявити до 87 % плодів із хромосомною патологією.

Для синдрому Дауна та іншої хромосомної патології характерне збільшення товщини комірцевого простору, відсутність кісточки носа, зниження концентрації білка РАРР-А і підвищення β-ХГТ. При синдромі Едвардса спостерігається зниження як РАРР-А, так і β-ХГТ. За допомогою спеціальних комп'ютерних програм для кожної вагітної розраховується індивідуальний генетичний ризик з урахуванням терміну вагітності, віку, маси тіла і ін. Для коректного розрахунку індивідуального генетичного ризику з використанням комп'ютерних програм УЗД і біохімічне обстеження вагітної слід проводити одночасно. Отримання позитивних результатів дозволяє зарахувати вагітну до групи ризику за хромосомною патологією, що потребує уточнення діагнозу (інвазивні методи з подальшим каріотипуванням клітин плода).

Другий етап — 15–20 тиж — аналіз АФП (краще 16-й тиждень), УЗД. Основна мета — діагностика вад нервової трубки та інших вад розвитку. Підвищення концентрації АФП характерне для вад нервової трубки, зниження — для хромосомної патології. При УЗД можуть бути виявлені вроджені вади розвитку і симптоми хромосомної патології. Ефективність діагностики хромосомної

патології істотно нижча, ніж у першому триместрі. Одержані результати також аналізуються за допомогою спеціальних комп'ютерних програм. Для уточнення діагнозу вади нервової трубки проводиться детальне УЗД-дослідження, у разі потреби проводять амніоцентез і визначають концентрацію АФП в амніотичній рідині. Для уточнення діагнозу хромосомної патології необхідна інвазивна діагностика з подальшим каріотипуванням. Для уточнення діагнозу вродженої вади проводиться повторно детальне УЗД-дослідження плода.

2. Для жінок, які стали на облік у другому триместрі, проводиться одноетапна діагностика — аналіз АФП і ХГТ у 15–20 тиж вагітності. У ці терміни проводиться також УЗД. Мета дослідження — діагностика синдрому Дауна та іншої хромосомної патології, вад нервової трубки й інших вад розвитку. Ефективність діагностики хромосомної патології в другому триместрі — 60–70 %.

У деяких країнах у цьому терміні визначаються три сироваткові маркери — АФП, ХГТ, НЕ (так званий «потрійний тест»). Результати потрійного тесту при двох хромосомних синдромах подано в табл. 11.6.

Нещодавно знайдено новий біохімічний маркер інгібін А, концентрація якого в сироватці крові вагітної підвищується при синдромі Дауна. У сукупності з АФП, ХГТ, НЕ він є найбільш інформативним «квадратичним тестом». Його проводять у ті ж терміни, що і потрійний тест. Ефективність виявлення синдрому Дауна підвищується до 75 %.

Специфічним для вад нервової трубки є підвищення АФП. У цьому терміні вади нервової трубки можна діагностувати при УЗД.

11.6.3. ІНВАЗИВНІ МЕТОДИ

Інвазивна діагностика — це отримання клітин і тканин ембріона, плода і провізорних органів у період вагітності для подальшого дослідження за допомогою цитогенетичних, молекулярно-цитогенетичних, біохімічних, цитохімічних й інших методів. Проводиться при високому ризику народження дітей з моногенними і хромосомними хворобами з метою діагностики (уточнення діагнозу) спадкового захворювання у плода.

Показання до інвазивної пренатальної діагностики

1. Вік вагітної — до 18 та після 35 років. У цьому віці високий ризик народження дитини з синдромом Дауна та іншою хромосомною патологією. Проводиться діагностика хромосомної патології

у плода. Однак сьогодні можлива спочатку діагностика хромосомної патології в першому триместрі вагітності за допомогою неінвазивних методів (у 10–14 тиж), а потім при високому індивідуальному ризику у вагітної використовуються інвазивні методи для уточнення діагнозу.

2. Наявність у сім'ї дитини (плода) з хромосомною хворобою або множинними вадами розвитку. У разі, якщо каріотипи батьків нормальні, можлива така ж тактика, як у п. 1.

3. Наявність у батьків хромосомної патології, хромосомної перебудови.

4. Результати біохімічного і УЗД-скринінгу, що припускають хромосомну хворобу у плода.

5. Високий ризик народження дитини з моногенною хворобою за результатами медико-генетичного консультування або просвіаючих програм, виявлення гетерозиготного носійства, якщо ген захворювання картований і можлива молекулярно-генетична діагностика.

6. Уточнення діагнозу вроджених вад розвитку (наприклад, для уточнення діагнозу вади нервової трубки проводиться амніоцентез з подальшим визначенням концентрації АФП в амніотичній рідині).

7. Діагностика інфекції плода, імунологічної несумісності матері та плода.

8. Застосування жінкою або її чоловіком фармакологічних препаратів цитостатичної дії або опромінення одного з подружжя незадовго до настання вагітності. Підвищений ризик хромосомної патології.

Протипоказання: 1) інфекції статевих шляхів; 2) загроза переривання вагітності; 3) гострі інфекційні захворювання; 3) міома матки великого розміру.

Оскільки сама процедура інвазивної пренатальної діагностики небезпечна і при позитивному результаті тестування припускає елімінацію плода, то її необхідно проводити тільки після того, як подружжя інформоване про небезпеку ускладнень, а також згодне на дострокове переривання вагітності.

Основним методом цілеспрямованої інвазивної пренатальної діагностики в першому триместрі вагітності є біопсія ворсин хоріона (хоріоцентез). У другому триместрі вагітності проводиться амніоцентез, плацентоцентез і кордоцентез.

Біопсія хоріона — отримання тканини хоріона. Хоріон — ворсинчаста оболонка, що формується в процесі вагітності з трофобласта, тому клітини хоріона мають такий же генотип, що і клітини ембріона. Рекомендують проводити при терміні вагітності 10–14 тиж. Ця процедура може бути проведена і в більш ранні терміни, але відмічено, що

Таблиця 11.6. Зміна сироваткових маркерів (потрійний тест) при синдромах Дауна і Едвардса у плода

Хромосомні синдроми	Альфа-фетопротеїн (АФП)	Нез'язаний естріол (НЕ)	Хоріонічний гонадотропін (ХГТ)
Синдром Дауна	Знижений	Знижений	Підвищений
Синдром Едвардса	Знижений	Знижений	Знижений

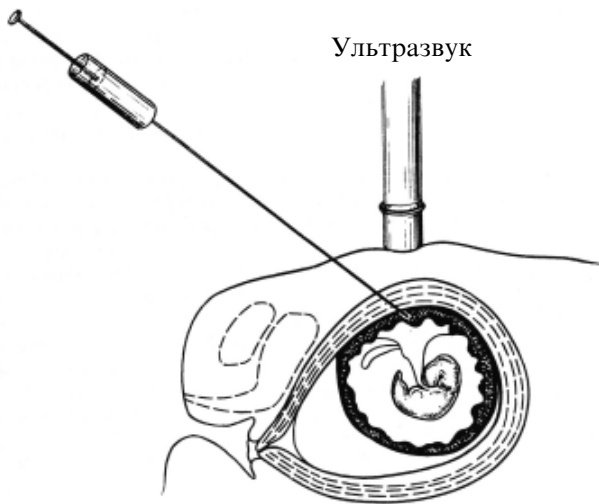


Рис. 11.4. Трансабдоминальна хоріон- або плацентобіопсія

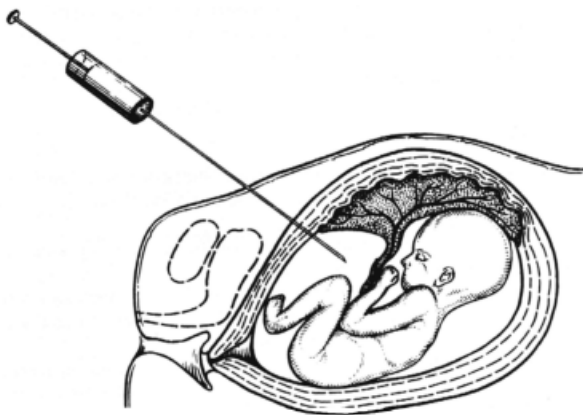


Рис. 11.5. Амніоцентез

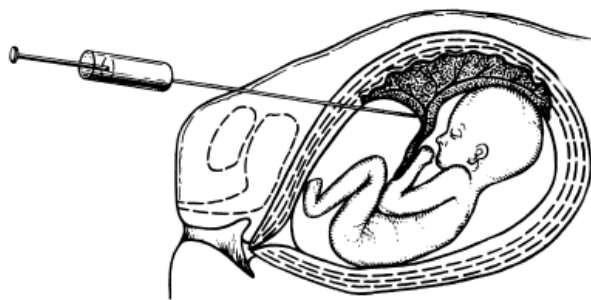


Рис. 11.6. Кордоцентез

при ранній хоріонбіопсії (до 9 тиж) підвищується частота редуційних вад кінцівок. Тканину хоріона одержують через передню черевну стінку (трансабдоминально) або трансцервікально під контролем УЗД (рис. 11.4). При цьому за допомогою спеціальної голки аспірують 15–20 мг матеріалу. Тканину використовують для цитогенетичної діагностики або виділяють ДНК для молекулярно-генетичного дослідження. Ускладнення (ризик переривання вагітності) становить 2,5–3 %.

Плацентоцентез — отримання тканини плаценти, проводиться з 14-го тижня (див. рис. 11.4).

Аспірують 15–20 мг плаценти. Тканина використовується з тією ж метою, що і хоріон.

Амніоцентез — отримання навколоплідної рідини, в якій знаходяться зрушені клітини плода й амніона. Ранній амніоцентез проводиться на 13–14-му тижні, пізній — зазвичай на 16–20-му (краще на 16-му). Під контролем УЗД через передню черевну стінку отримують 10–20 мл амніотичної рідини (рис. 11.5). У рідині можна визначити кількість АФП, а також активність деяких ферментів. Клітини придатні для цитогенетичної або ДНК-діагностики. Ускладнення в 0,5–1 %.

Кордоцентез — взяття крові з пуповини під контролем УЗД через передню черевну стінку (рис. 11.6). Одержують 1–1,5 мл крові. Проводиться з 20-го тижня вагітності. Ускладнення не перевищують 2 %. Кров досліджують за допомогою цитогенетичних, молекулярно-генетичних і біохімічних методів. Кордоцентез використовується для діагностики гематологічних спадкових хвороб (гемоглобінопатії, коагулопатії, тромбоцитопенії), імунодефіцитів, внутрішньоутробних інфекцій, імунологічної несумісності матері та плода, внутрішньоутробної генотерапії.

Фетоскопія — огляд плода за допомогою ендоскопічної техніки. Проводиться на 18–23-му тижні. Ускладнення становлять 7–8 %. Після впровадження УЗД метод практично не використовується, оскільки всі вади, які можна побачити за допомогою ендоскопічної техніки, добре діагностуються при ультразвуковому скануванні.

Біопсія тканин плода — біопсія шкіри плода або м'язів під контролем УЗД. Проводиться в другому триместрі вагітності для діагностики хвороб шкіри (іхтіоз, епідермоліз) і м'язової дистрофії Дюшенна. Одержаний матеріал вивчають за допомогою цитологічних, цитохімічних, імуофлюоресцентних методів.

Проблеми, які виникають при інвазивній пренатальній діагностиці

При інвазивній пренатальній діагностиці можуть виникати проблеми, пов'язані з отриманням культури клітин. У деяких випадках неможливо одержати достатню кількість клітин для подальшого дослідження або культуру цих клітин. Вірогідність таких ускладнень, як правило, не перевищує 1 %.

Можуть виникнути проблеми, пов'язані з інтерпретацією результатів. При хоріоцентезі й плацентоцентезі може бути діагностований мозаїцизм. Це може свідчити про мозаїчну форму хромосомної хвороби у плода, але у деяких випадках мозаїцизм зумовлений іншими причинами. Він може бути наслідком контамінації тканини клітинами матері, мозаїцизмом тільки в плодових оболонках (у зародкових оболонках мозаїцизм виникає частіше, ніж у клітинах ембріона, і може не мати ніяких наслідків для організму, що розвивається). Консультація подружньої пари в цих ситуаціях надзвичайно складна.

У деяких випадках неможливо однозначно оцінити фенотипічні наслідки хромосомних або генетичних мутацій. Це можливо в таких ситуаціях:

1. Якщо у плода анеуплоїдія за статевими хромосомами, то це може не супроводжуватися зниженням інтелекту. При трисоміях X у жінок може бути практично нормальний фенотип (але можуть бути й клінічно виражені форми хвороби).

2. У плода може бути діагностована хромосомна аберація, яка належить до збалансованих (транслокація, інверсія). Якщо така ж мутація є в одного з батьків і він має нормальний фенотип, то можна з великою вірогідністю говорити про нормальний фенотип майбутньої дитини. Якщо ж це мутація *de novo*, то у деяких випадках через «ефект положення» активність генів може бути порушена і у дитини буде хромосомна хвороба. Таким чином, інтерпретація результатів утруднена.

3. Маркерні хромосоми у плода також викликають труднощі з оцінкою можливих наслідків. Маркерна хромосома — це додаткова хромосома (точніше, фрагмент якої-небудь хромосоми з центромерою). Якщо маркерна хромосома містить тільки гетерохроматин, то фенотип не змінюється. Якщо ж вона містить еухроматин (гени, що експресуються), то це пов'язано з розвитком хромосомної хвороби. Якщо маркерну хромосому має один із батьків з нормальним фенотипом, то можна припускати нормальний фенотип у дитини.

11.6.4. ВИКОРИСТАННЯ КЛІТИН ПЛОДА, ЦИРКУЛЮЮЧИХ У КРОВІ МАТЕРІ, ДЛЯ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ СПАДКОВИХ ХВОРОБ

Новий неінвазивний підхід у пренатальній діагностиці спадкових хвороб — виділення й аналіз клітин плода, наявних у крові матері. Під час вагітності відбувається трансплацентарне двостороннє перенесення не тільки розчинених у крові речовин, але й клітин. Перша згадка про виявлення клітин трофобласта в легеневій тканині при патолого-анатомічному дослідженні вагітних жінок, які померли від еклампсії, належить до 1893 р. Вперше клітини з XY-каріотипом у культурі лімфоцитів крові жінок, вагітних плодом чоловічої статі, були знайдені J. Walknovska і співавт. (1969). Процес двостороннього трансплацентарного перенесення плазми і формених елементів крові спостерігається з ранніх термінів нормальної вагітності, що сприяє розвитку толерантності материнського організму по відношенню до плода. Присутність малої кількості клітин плода в крові жінки під час вагітності називається «мікрохимеризмом». Імовірно, лімфоцитарний мікрохимеризм зберігається в організмі жінок, які народжували, впродовж усього життя. Проникнення клітин плода значно збільшується при травмі плаценти або патологічному перебігу вагітності: загрозі її переривання, плодово-материнській геморагії, ектопічній і багатоплідній вагітності. Істотно збільшується концентрація клітин плода у крові жінок, вагітних плодом з трисомією 21 та іншими хромосомними синдромами.

У крові вагітних жінок присутні клітини трофобласта, лімфоцити, гранулоцити, еритроцити

і тромбоцити плода. Всі ядровмісні клітини можуть бути джерелом ДНК плода і потенційними клітинами-кандидатами для пренатального дослідження за допомогою FISH-методу або ПЛР.

Сьогодні найбільші успіхи в пренатальній діагностиці одержано при виділенні еритроцитів плода. Описано успішні випадки пренатальної діагностики статі у плода, трисомій за 21-ю і 18-ю хромосоמוю, β -таласемії та інших спадкових захворювань.

Проте концентрація клітин плода в крові вагітної надзвичайно мала. Наприклад, D. Bianchi та співавт. (1997), використовуючи високочутливий метод кількісної ПЛР, виявили, що кількість ампліфікованих Y-специфічних послідовностей, виділених із 16 мл материнської крові, еквівалентна в середньому 19 клітинам плода (або 1 клітина на 1 мл крові). Навіть використання сучасних методів сортування і концентрації клітин не завжди дозволяє виділити клітини плода в достатній для пренатальної діагностики кількості. Крім того, вони завжди виявляються «забрудненими» клітинами матері. Тому сьогодні метод дослідження клітин плода, виділених з крові вагітної жінки, не дає стабільних надійних результатів. Залишається високим відсоток діагностичних помилок. Метод слід розглядати як перспективний, але такий, що потребує доробки і, можливо, удосконалень з використанням нових технологій.

11.7. МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ В СИСТЕМІ СУЧАСНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

11.7.1. ДОІМПЛАНТАЦІЙНА (ПРЕІМПЛАНТАЦІЙНА) ДІАГНОСТИКА

Сьогодні у зв'язку з розвитком методів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) широкого розповсюдження набуває доїмплантаційна діагностика спадкових захворювань, мета якої — не допустити перенесення та імплантації ембріонів з серйозними генетичними захворюваннями. Така діагностика пропонується подружнім парам, які мають високий ризик народження дітей із хромосомними хворобами (пов'язаний з віком матері, носійством збалансованих хромосомних мутацій) або з моногенними хворобами.

Ідея доїмплантаційної діагностики виникла давно. Ще в 1967 р. R. Edwards і R. Gardner успішно визначили статі у ембріонів кролика, що знаходилися на стадії бластоцисти, а потім перенесли їх у порожнину матки. Однак у людини методику успішно використовують з початку 90-х рр., коли стало можливим за допомогою ПЛР, а потім FISH-методу визначати мутації в одиничних клітинах.

Суть методу полягає в такому. Після стимуляції ХГТ гіперовуляції у жінок одержують кілька овоцитів, проводять запліднення *in vitro* (екстракорпоральне запліднення). На 3-й день у ембріонів на стадії 5–8 клітин за допомогою мікроманіпулятора відділяють бластомер і досліджують його за допомогою FISH-методу або ПЛР. У подальшому імплантуються генетично повноцінні ембріони.

Відомо, що більшість випадків анеуплоїдії є наслідком нерозбіжності хромосом під час мейозу при овогенезі. Тому для дослідження може бути отримане полярне тільце (перше і друге). Така преімплантаційна діагностика особливо рекомендована жінкам старше 35 років, третина овоцитів яких може мати хромосомний дисбаланс.

Для діагностики хромосомних синдромів найнадійнішим для дослідження бластомерів або полярних тілець є FISH-метод, в якому використовуються ДНК-зонди для одночасного визначення хромосом 13, 18, 21, X, Y. За допомогою спеціальних зондів може бути проведена діагностика хромосомних аберацій (якщо один із батьків є носієм збалансованої хромосомної аберації). Аналіз каріотипу одного бластомера (або полярного тільця) не виключає, проте, можливість мозаїчної форми хромосомної хвороби.

Якщо батьки мають ризик народження дитини з моногенним захворюванням, то бластомер досліджують за допомогою ПЛР. Нині проводиться доімплантаційна діагностика муковісцидозу, хвороби Тея — Сакса, гемофілії А і В, серпоподібно-клітинної анемії, таласемії, м'язової дистрофії Дюшенна, синдрому ламкої X-хромосоми, синдрому Марфана, хорей Гентінгтона та інших захворювань.

Поки проводиться аналіз клітини, зародок продовжує розвиватися в штучних умовах (він може бути заморожений у рідкому азоті). Статеві клітини людини і ранні ембріони після розморожування добре зберігають життєздатність. Підсадка після заморожування може бути зроблена під час будь-якого іншого оваріального циклу, не обов'язково в той місяць, коли взята яйцеклітина. Імплантуються тільки генетично повноцінні ембріони.

11.7.2. ГЕНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ДОНОРІВ СПЕРМИ, ЯКА ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ ДЛЯ ШТУЧНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ

Сьогодні вважають за доцільне проведення тестування донорів сперми на гетерозиготне носійство генів найпоширеніших моногенних захворювань. До таких захворювань належать муковісцидоз, фенілкетонурія, спінальна аміотрофія (хвороба Вердніга — Гофмана), адреногенітальний синдром. Доцільне також виявлення мутації в гені *GJB2* (13q11–q12), що кодує білок коннексин Cx26 і є причиною більше половини випадків спадкової несиндромальної глухоти.

11.8. ЕЛІМІНАЦІЯ ЕМБРІОНІВ І ПЛОДІВ ІЗ СПАДКОВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ Й ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ

Якщо в ембріона або плода діагностовано ваду або спадкову патологію, яка призводить до тяжкої інвалідизації або є летальною, і для якої не існує методів профілактичного лікування або корекції, то це є показанням для переривання вагітності. Вагітність може бути перервана в установлені терміни. Рішення про переривання вагітності ухвалює жінка. Зазвичай ці питання обговорюються до проведення інвазивної пренатальної діагностики. Якщо з яких-небудь причин переривання вагітності неможливе (частіше з релігійних міркувань), то інвазивну діагностику проводити недоцільно.

У людини в процесі еволюції виробився захисний механізм — якщо у плода спадкова патологія, то вагітність часто переривається спонтанним абортотом або передчасними пологома. Цей механізм сприяє підтримці постійної частоти генів і генотипів у популяції. Таким чином, медико-генетичний підхід до профілактики шляхом елімінації ембріонів і плодів із спадковою патологією ніби замінює природний процес переривання вагітності.

11.9. ПРЕНАТАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ ДЕЯКИХ СПАДКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ І ВАД РОЗВИТКУ

Нині розроблено методи внутрішньоутробного лікування деяких спадкових захворювань і вад розвитку у плода.

Так, при діафрагмальній грижі, деяких вадах сечовидільної системи, тератомах, кістах легенів описано випадки успішного хірургічного лікування плодів (операція на відкритій або, якщо це можливо, на закритій матці — аспірація голкою).

Проводиться пренатальне лікування вірильної форми адреногенітального синдрому. Вагітним, у яких існує високий генетичний ризик народження дитини з цією патологією, з 4–5 міс ембріонального розвитку призначають невеликі дози дексаметазону. Він пригнічує секрецію андрогенів ембріональними наднирковими залозами і запобігає гіперплазії надниркових залоз. Водночас необхідно провести пренатальну діагностику захворювання (хоріоцентез або інший інвазивний метод з подальшим молекулярно-генетичним дослідженням матеріалу). Якщо плід чоловічої статі або плід здорової, то лікування продовжують до кінця вагітності. При цьому запобігають розвитку вірилізації. Після народження проводиться довічна замісна терапія глюкокортикоїдами.

При алоїмунній тромбоцитопенії та інших формах хвороби крові описано випадки переливання тромбоцитарної маси або обмінного переливання крові плоду. При аритмії у плода призначають кардіологічні препарати, при метилмалоновій ацидурії успішним є призначення вітаміну B12, при множинній недостатності карбоксилази — призначення біотину.

Сьогодні формується нова клінічна дисципліна — фетологія (лат. *fetus* — плід), яка займається вивченням плода як пацієнта. Завданням цієї галузі медицини, що передусе неонатології, повинне стати вивчення людини протягом усього її внутрішньоутробного періоду життя, дослідження етіології та патогенезу різних патологічних станів, їх діагностика і лікування.

У перспективі, коли методи генної терапії стануть безпечнішими й ефективнішими, мабуть, основний акцент на генотерапію спадкових захворювань буде зроблено в антенатальному періоді. Перспективність такого підходу пояснюється тим, що у плода існує імунологічна толерантність. Якщо в тканини плода вводять чужорідні клітини, то він сприймає їх як свої. Крім того, рання генотерапія може запобігти розвитку симптомів спадкової патології.

У перспективі можливе також широке використання стовбурових клітин для лікування спадкової та вродженої патології в антенатальному періоді.

11.10. МАСОВИЙ СКРИНІНГ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Масовий скринінг новонароджених (неонатальний скринінг) — це масове обстеження всіх новонароджених з метою раннього виявлення на доклінічній стадії захворювання, для якого розроблені методи профілактичного лікування. Раннє лікування запобігає розвитку клінічних ознак хвороби.

Основні вимоги до скринінгових програм і практики захворювань, що скринуються, викладено в п. 10.6.

11.11. ВИЯВЛЕННЯ ГЕТЕРОЗИГОТНИХ НОСІЇВ РЕЦЕСИВНИХ МУТАНТНИХ ГЕНІВ ЯК МЕТОД ПЕРВИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ

Виявлення гетерозиготних носіїв мутантних генів може проводитися: 1) у популяціях, в яких з високою частотою зустрічається певне спадкове захворювання; 2) у сім'ях з високим ризиком розвитку деяких тяжких спадкових захворювань; 3) у подружжях при близькосторідних шлюбах.

1. Вперше популяційний скринінг гетерозиготних носіїв було розпочато в деяких популяціях євреїв-ашкеназі, в яких з високою частотою зустрічається хвороба Тея — Сакса, або GM2-гангліо-

зидоз (частота 1:3600 новонароджених). Скринінг на гетерозиготне носійство серпоподібно-клітинної анемії (HbS) проводять в афро-американських популяціях у США і на Кубі (частота 1:600 новонароджених). У багатьох країнах Середземномор'я і на Кубі проводиться скринінг гетерозигот за β -таласемією (частота 1:3600 новонароджених в Італії, Греції та на Кіпрі). Сьогодні для скринінгу гетерозиготних носіїв використовують методи ДНК-діагностики.

Виявлення гетерозигот проводять у школярів. Всі виявлені носії входять до диспансерної групи регіональної медико-генетичної консультації. При укладанні шлюбу між гетерозиготними носіями сім'я може здійснити пренатальну діагностику при кожній вагітності. Скринінг гетерозиготного носійства дозволив знизити частоту β -таласемії на Кіпрі та на Кубі більше ніж на 90%.

Нині в Англії розпочався скринінг на виявлення гетерозиготних носіїв мутації $\Delta F508$ у гені муковісцидозу. Ця мутація зустрічається не менше ніж у 80% випадків муковісцидозу в цій країні при частоті самого захворювання, близькій до 1 на 2500 новонароджених.

На Україні скринінг популяції гетерозиготного носійства поки не проводиться. Мабуть, доцільним було б проведення скринінгу гетерозиготного носійства мутацій у гені муковісцидозу, оскільки частота цього захворювання в деяких областях дорівнює 1 на 1600 новонароджених. Частота гетерозиготних носіїв може сягати 1:20.

2. Широко практикується генетичний аналіз для виявлення гетерозиготного носійства в сім'ях з високим ризиком розвитку деяких тяжких спадкових захворювань (муковісцидоз, мідистрофія Дюшенна, фенілкетонурія, гемофілія та багато інших). Відбір людей, яким необхідно провести таке дослідження, відбувається за допомогою генеалогічного методу. Особливе значення має виявлення жінок — гетерозиготних носійок рецесивних зчеплених з X-хромосомою генів.

3. Для подружніх пар, які звернулися в медико-генетичну консультацію за прогнозом потомства у разі кровноспорідненого шлюбу, доцільно проводити тестування гетерозиготного носійства частих мутацій у генах, що спричинюють найпоширеніші моногенні захворювання (муковісцидоз, фенілкетонурію, спінальну аміотрофію, адренегенітальний синдром та ін.).

11.12. ВИЗНАЧЕННЯ ГЕНІВ СПАДКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЩО ПІЗНО ВИЯВЛЯЮТЬСЯ, ГЕНІВ СХИЛЬНОСТІ ДО МУЛЬТИФАКТОРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ І ПРОФІЛАКТИКА ЦІЄ ПАТОЛОГІЇ У НОСІЇВ ГЕНІВ

Перспективним напрямом профілактичної роботи є виявлення генів моногенних спадкових хво-

роб з пізньою маніфестацією. До таких захворювань належать: 1) нейродегенеративні хвороби, зумовлені особливим типом так званих динамічних мутацій (хорея Гентінгтона, спіноцеребелярна атаксія, хвороба Мачада — Жозефа, хвороба Кеннеді, міотонічна дистрофія); їх патологічні ефекти виявляються тільки у дорослих; 2) хвороба Альцгеймера; 3) рак молочної залози і сімейний аденоматозно-поліпозний рак товстої кишки.

Досимптоматична діагностика таких захворювань має велике значення, оскільки профілактичне лікування дозволяє відстрочити термін маніфестації, своєчасно провести хірургічне лікування при пухлинах. Діагностика базується на виявленні мутацій у генах, відповідальних за захворювання. Вона реальна в сім'ях, обтяжених певною спадковою патологією.

Сьогодні виявлено гени схильності до багатьох мультифакторіальних захворювань (див. табл. 7.9).

Наприклад, поліморфізм в екзоні гена рецептора вітаміну D3 (*VDR3*), деякі алелі колагенових генів *COL1A1* і *COL2A1*, генів рецепторів до кальцитоніну тощо свідчать про схильність до остеопорозу. При цьому захворюванні спостерігається зниження вмісту мінеральних речовин у кістках, що веде до різкого збільшення вірогідності переломів. Хвороба часто зустрічається в жінок у менопаузальному і постменопаузальному періоді.

Мутації в гені рецепторів ліпопротеїнів низької густини (*LDLR*) ведуть до раннього атеросклерозу і сприяють ішемічній хворобі та інфаркту міокарда. Схильність до інфаркту міокарда пов'язана також із поліморфізмом у гені ангіотензинконвертуючого ферменту (поліморфізм пов'язаний з делецією *Alu* послідовності в інтроні 16, зустрічається у 30 % населення).

До генів схильності належить ген ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (*MTHFR*), точкова мутація якого в положенні 677 С-Т зустрічається в гомозиготному стані приблизно у 5 % населення. Внаслідок цього поліморфізму виникає гіпергомоцистемія, яка, в свою чергу, має позитивну кореляцію з ішемічною хворобою серця, атеросклерозом, виникненням вроджених вад нервової трубки (аненцефалія, спинномозкова і черепно-мозкова грижі). Призначення фолієвої кислоти у носіїв мутантних генів запобігає розвитку патологічних ознак.

Ідентифіковано мутації гена *CC16*, які корелюють у гомозиготному стані (10 % населення) з астмою. Мутації в гені фактора V згортання крові різко збільшують вірогідність тромбозів. Алельні поліморфізми гена *TGF2* корелюють із заячою губою і вовчою пашею.

Тестування генів схильності дозволяє виявляти людей з підвищеним ризиком розвитку тієї чи іншої патології. Сама по собі наявність несприятливих алелів ще не означає невідворотність розвитку захворювання. При мультифакторіальних захворюваннях велике значення в етіології відіграють фактори навколишнього середовища. За допомогою профілактичних заходів можна істотно знизити ризик розвитку патології.

11.13. ГЕНЕТИЧНИЙ ПАСПОРТ

Нині існує реальна можливість отримання генетичного паспорта кожної людини (додаток 3). Генетичний паспорт може включати такі дані:

- вивчення каріотипу;
- тестування геному людини на мутантні алелі генів, відповідальні за розвиток пухлин;
- скринінг генів схильності до мультифакторіальних захворювань;
- досимптоматична діагностика генних хвороб із пізньою маніфестацією;
- скринінг гетерозиготного носійства генів найпоширеніших рецесивних захворювань;
- геномна дактилоскопія (має значення не тільки в судовій медицині для ідентифікації особи, визначення батьківства, встановлення кровної спорідненості, але і допомагає розв'язати проблему генетичної сумісності органів і тканин при їх трансплантації).

Звичайно, отримання такого паспорта сьогодні пов'язане із значними матеріальними витратами. Однак автоматизована техніка детекції мутацій і ДНК-поліморфізмів за допомогою ДНК-мікročіпів, яка швидко удосконалюється, дозволяє сподіватися на значне здешевлення методу вже в найближчому майбутньому.

Наявність такого генетичного паспорта при кваліфікованому медико-генетичному консультуванні може відігравати важливу позитивну роль на всіх етапах життя людини. Своєчасна корекція харчування, правильна профорієнтація, цілеспрямована пренатальна діагностика сприяли б профілактиці багатьох захворювань, запобіганню народження дітей із спадковою патологією, дозволили б уникнути багатьох медичних і особистих катастроф.

Однак наявність генетичного паспорта не тільки відкриває нові горизонти перед охороною здоров'я, але й породжує велику кількість серйозних соціальних і етичних проблем.

Які інститути охорони здоров'я і яким чином зможуть забезпечити ефективне використання генетичного паспорта? Хто реально матиме доступ до індивідуальної бази даних? Як буде забезпечена її строга конфіденційність? Чи не можуть результати тестування використовуватися для дискримінації носіїв патологічних генів (при прийомі на роботу, страхуванні життя, здоров'я та в інших ситуаціях)?

Коли потрібно проводити тестування? Багато людей не хочуть знати про наявність у них генів тяжких невиліковних захворювань з пізньою маніфестацією (хорея Гентінгтона, хвороба Альцгеймера). Експерти ВООЗ рекомендують утримуватися від будь-якого тестування дітей до їх повноліття, тобто до того часу, поки вони самі не зможуть ухвалити свідомого рішення щодо такої процедури. Пресимптоматичне тестування можна проводити тільки за бажанням пацієнта, тільки у випадку можливої реальної користі для нього або його родичів, за умови максимального об'єктивного інформування пацієнта про результати тестування.

Якою мірою результати тестування можуть братися до уваги при укладанні шлюбу? Чи повинен носій несприятливих алелів повідомляти про них членам своєї сім'ї, своєму сімейному лікарю? Ці та багато інших питань, пов'язаних із генетичним паспортом і з генетичним тестуванням взагалі, все частіше стають предметом широкої дискусії.

Проте, враховуючи, що наші знання про геном людини безперервно поглиблюються і поступово впроваджуються в усі сфери життя, перш за все в медицину, є всі підстави вважати, що ці питання з часом будуть неодмінно вирішені. Підготовка висококваліфікованих фахівців з медичної генетики, які вільно орієнтуються в геномі людини, зростання генетичної обізнаності населення, розробка добре обміркованих юридичних правил і норм генетичного тестування — неодмінні умови для досягнення такої мети.

11.14. ЕТИЧНІ, МОРАЛЬНІ І ПРАВОВІ ПРОБЛЕМИ В МЕДИЧНІЙ ГЕНЕТИЦІ

Медична генетика, як жодна інша медична наука, виявляється пов'язаною з етичними проблемами. Перш за все, це пояснюється тим, що об'єктом дослідження генетика є не тільки пробанд (конкретна людина — хвора або яка консультується), але і її сім'я, а при скринінгових дослідженнях — популяція в цілому. Результати генетичних досліджень або втручань можуть мати значення не тільки для обстежуваного, але і для його нащадків у кількох поколіннях. Вони можуть впливати на генетичну структуру популяції в цілому.

У будь-якому генетичному дослідженні або медико-генетичній програмі бере участь багато сторін: дослідник, лікар, донор, реципієнт, пацієнт, члени сім'ї. Крім того, у результатах роботи генетиків можуть бути зацікавлені багато соціальних служб, які вирішують питання працевлаштування, страхування життя, здоров'я, майна.

Люди можуть по-різному працювати із зразками біоматеріалу: брати їх, вивчати, технологічно трансформувати, передавати іншим особам (дослідникам, лікарям або ще комусь), вводити в організм реципієнта зразки, що містять генетичну інформацію. Отриману інформацію можна використовувати по-різному: зберігати, передавати, поширювати, знищувати. І все це — інформація генетична, до якої причетні й ті люди, які є досліджуваними, пацієнтами, членами їх сімей і т. ін. При цьому етика генетики має одну відмінність від багатьох інших розділів біомедичної етики — це те, що не тільки сам досліджуваний, але і його прямі нащадки в кількох поколіннях можуть виявитися об'єктами дії зміненої генетичної інформації.

Основні етичні принципи медичної генетики сформульовано в документі ВООЗ «Рекомендоване міжнародне керівництво з етичних проблем у медичній генетиці та медико-генетичній службі», який було прийнято на нараді ВООЗ «Етичні дослідження в медичній генетиці» (15–16 грудня 1997 р.,

Женева). У цьому документі викладено як загальні етичні принципи діяльності генетичної служби, так і принципи щодо окремих напрямів медичної генетики: генетичного консультування, генетичного скринінгу, пресимптоматичного тестування і тестування на схильність до захворювань, пренатальної діагностики, роботи банків ДНК та ін.

До медичної генетики можна застосувати загальні етичні принципи медицини:

1. Визнання автономії особи (*personal autonomy*), тобто право людини самій вирішувати за себе всі питання, які стосуються її соми, психіки, емоційного статусу.

2. Справедливість (*justice*), яка означає однаковий доступ усіх людей до необхідних суспільних благ. Це стосується і медицини, і охорони здоров'я, і технологій, якщо це робиться на колективні кошти суспільства, тобто справедливість — це право платника податків на однакову або зрівняну частку необхідних для нормального життя коштів із суспільних фондів.

3. Гіппократівське «не зашкодь», яке означає, що етично застосовувати до якої-небудь особи тільки ті дії, які не заподіють їй шкоди.

4. У сучасній біоетиці гіппократівське «не зашкодь» розширюється до: «не тільки не зашкодь, але і створи благо». Перше позначається як *non-maleficence* (непричинення шкоди), друге — *beneficence* (благодіяння).

Ці чотири принципи є центральними на всіх рівнях біоетики, у всіх її розділах і аспектах.

Зупинимося на деяких найважливіших проблемах, які можуть виникати при різних видах діяльності лікаря-генетика.

У медичній генетиці елементом є медико-генетичне консультування. До моральних і етичних проблем, які виникають при медико-генетичному консультуванні, належить втручання в таємницю сім'ї. При зборі генеалогічного анамнезу з'ясовуються багато питань, які є сімейною таємницею (наявність у членів сім'ї спадкових захворювань, розумової відсталості, вад розвитку, кількість і результати вагітностей, близькоспоріднені шлюби і т. ін.). Обговорення таких проблем вимагає такту і конфіденційності. Поважання хворих і сімей, що звернулися за консультацією, їхньої думки — важливі принципи медико-генетичного консультування. Необхідне надання повної і точної медико-генетичної інформації тим, хто консультується, в простій і зрозумілій формі. Але інформацію сім'ї та окремим її членам слід давати в обов'язку, який їх цікавить. Якщо сім'я про щось не питає, то така інформація буде для неї зайвою і може призвести до небажаних ускладнень. До таких складних питань належать: «Чи є хвороба летальною?», «Хто винний?», «Хто є носієм мутації?». Лікар-генетик повинен знати відповіді на всі питання, але не слід давати хворому тієї інформації, яку він не хоче знати. Необхідний захист медичної таємниці, що стосується хворих і їх сімей, від посягань на неї з боку роботодавців, страховиків або школи. У документі ВООЗ пропонується використовувати при консультуванні недирективний підхід, за винятком тих випадків, коли можливе лікування захворювання.

Тим, хто консультиється, може бути запропоноване генетичне тестування. Під тестуванням розуміють вивчення певних генетичних особливостей людини. Зазвичай йдеться про тестування індивіда, а не популяції. Коли ж обстежуються популяції або якісь контингенти людей на наявність у них і частоту розповсюдження якихось генетичних особливостей, то це частіше позначається як скринінг — просіювання популяції на певні ознаки. Всі такі процедури пов'язані з взаємодією людей, отже, потребують етичної регламентації. Про це особливо гостро йдеться в країнах, де добре налагоджено організаційні та юридичні системи.

Генетичний скринінг або тестування повинні бути абсолютно добровільними, крім безкоштовного скринінгу новонароджених на деякі спадкові хвороби обміну речовин, коли рання діагностика і лікування дозволяють запобігти розвитку захворювання.

Всі види процедур повинні здійснюватися з інформованої згоди людини. Під інформованою згодою розуміють, що особа вступає в контакт з генетиком, лікарем або іншим дослідником добровільно, при цьому професіонал зобов'язаний забезпечити її в доступній формі адекватною інформацією. Ця інформація повинна бути достатньою, щоб допомогти людині ухвалити самостійне рішення — на що вона згодна піти (на які процедури), а на що — ні.

Конфіденційність інформації — одне з найважливіших правил будь-якого генетичного дослідження. Це правило проходить через всі документи з біоетичної регламентації медичної діяльності. Згідно з цим правилом, інформація про генетичний статус людини може бути повідомлена тільки їй, її опікунам або іншим легальним представникам і лікарям, які її лікують. Недопустима передача професіоналом якої-небудь інформації без санкції тестованого або його законних опікунів третій стороні (органам освіти, працевлаштування, страхування, соціальним службам тощо), оскільки це може спричинити дискримінацію такої особи на підставі відомостей про її генетичний статус.

Інформаційна згода і конфіденційність є особливо важливими при пресимптоматичному тестуванні, тобто виявленні здорових людей, які успадкували ген захворювання з пізньою маніфестацією (хорея Гентінгтона та ін.), а також тестуванні на схильність до мультифакторіальних захворювань (виявлення генів схильності не означає, що люди на обов'язково хворіє).

Важливі етичні та моральні питання виникають при пренатальній діагностиці, яка повинна бути доступна всім, хто її потребує. Якщо вона рекомендована за медичними показаннями, то її слід проводити незалежно від того, як сім'я ставиться до абортів. Така пренатальна діагностика може підготувати деякі сім'ї до народження хворої дитини. Пренатальній діагностиці повинне передувати медико-генетичне консультування. Лікар повинен роз'яснити сім'ї всі результати пренатальної діагностики. Як поводитися у разі виявлення тяжкої спадкової патології у плода, повинна вирішувати сім'я, а не лікар. Важливе питання, що виникає при пренатальній діагностиці, — переривання вагітності. Значні відмінності в думках медиків, пацієнтів, суспільства в різних культурах спостерігаються в питанні про переривання вагітності, зокрема вагітності невиліковно хворим плодом.

Представники однієї крайньої точки зору вважають, що штучне переривання вагітності навіть на підставі безнадійного прогнозу для плода неприпустимо. Представники іншої крайньої точки зору вважають, що в безнадійній ситуації не слід покладати на жінку, її сім'ю, суспільство моральний і матеріальний тягар з утримання до природної кінчини невиліковно ураженого індивіда.

Етичні проблеми потребують зваженого підходу і при етіологічному лікуванні спадкових і вроджених хвороб за допомогою генотерапії, тобто шляхом штучного генно-інженерного заміщення пошкоджених генетичних структур нормальними донорськими або синтезованими в лабораторії *in vitro*. Незважаючи на те, що всі процедури генотерапії суворо підпорядковуються загальноприйнятним правилам безпеки при проведенні генно-інженерних робіт, введення генних конструкцій в організм людини пред'являє до питань генетичної безпеки підвищені вимоги. Особливе значення має тип клітин, які служать об'єктом генотерапії. Будь-яке введення в клітини людини генетичного матеріалу може мати негативні наслідки, пов'язані з неконтрольованим вбудовуванням їх в ті чи інші ділянки геному, що може призвести до порушення функцій генів. Проте негативні наслідки генотерапії соматичних і статевих клітин непорівнянні за своїм масштабом. У першому випадку йдеться про долю одного тяжкохворого індивіда, і ризик, спричинений лікувальними процедурами, зазвичай нижче, ніж ризик смерті від первинного захворювання. Крім того, ступінь генетичного ризику при генотерапії соматичних клітин знижується при використанні генетичних конструкцій, нездатних до вбудовування в геном клітини-реципієнта. Водночас при внесенні генетичних конструкцій у статеві клітини виникає можливість внесення небажаних змін у геном майбутніх поколінь. У міжнародних документах Всесвітньої організації охорони здоров'я, ЮНЕСКО, Ради Європи визнається етично допустимою тільки генотерапія соматичних клітин.

Останніми роками серйозні етичні проблеми обговорювалися в зв'язку із здійсненням програми «Геном людини», а також із розробкою нових генетичних технологій — таких як клонування, робота із стовбуровими клітинами тощо.

Основоположним документом у сфері захисту прав і свобод громадян у зв'язку з новими досягненнями генетики і біотехнології є «Загальна декларація про геном людини і про права людини», прийнята на 29-й сесії Генеральної конференції ЮНЕСКО 11 листопада 1997 р. Вона стала першим загальним правовим актом у сфері біології, що гарантує дотримання прав і основних свобод і враховує необхідність забезпечення свободи досліджень. Свобода проведення наукових досліджень є складовою частиною свободи думки. Мета прикладних досліджень геному людини — зменшення страждань людей і поліпшення стану здоров'я кожної людини й усього людства. Цими проблемами займається і Рада Європи, яка прийняла 4 квітня 1997 р. «Конвенцію про захист прав і гідності людини у зв'язку із застосуваннями досягнень біології і медицини» або її коротка назва — «Конвенція про права людини і біомедицину».

У документах підкреслюється, що геном людини є біологічною основою спільноти людей на

Землі. Наукові дослідження геному людини повинні проводитися після ретельної попередньої оцінки пов'язаних з ними потенційних небезпек і переваг. Основою оцінки будь-якого дослідження або біотехнологічного методу має стати превалювання інтересів і благополуччя окремої людини над інтересами суспільства і науки.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ДО РОЗДІЛУ 11

1. Медичні та соціальні аспекти спадкової і вродженої патології.
2. Загальнопопуляційний генетичний ризик.
3. Основні напрями первинної профілактики спадкової патології.
4. Мета і засоби генетичного моніторингу популяції.
5. Організація медико-генетичної служби в Україні.
6. Медико-генетичне консультування: мета, завдання, види, етапи. Показання до медико-генетичного консультування.
7. Преконцепційна профілактика спадкових захворювань і ВВР.
8. Вторинна профілактика. Класифікація методів пренатальної діагностики.
9. Неінвазивні методи: сироваткові маркери, УЗД. Пренатальний скринінг. Можливості використання клітин плода, циркулюючих у крові матері.
10. Інвазивні методи.
11. Діагностика спадкових захворювань у системі сучасних репродуктивних технологій.
12. Що таке фетологія? Можливості пренатального лікування спадкових захворювань і вад розвитку.
13. Що таке масовий скринінг новонароджених?
14. Діагностика гетерозиготного носійства рецесивних генів моногенних спадкових захворювань. Визначення генетичної схильності до мультифакторіальних захворювань.
15. Проблеми отримання генетичного паспорта людини.
16. Етичні, моральні та правові проблеми в медичній генетиці.

Контрольно-навчальні питання

Завдання 1

Оберіть одну відповідь.

1. Один із методів преконцепційної профілактики — призначення вагітним фолієвої кислоти за 2–3 міс до планованої вагітності і 3 міс після настання вагітності. Призначення вітаміну знижує ризик:
 - А. Вад серця
 - В. Вад нервової трубки
 - С. Фенілкетонурії
 - Д. Вродженого гіпотиреозу
 - Е. Синдрому Дауна
2. У кожній сім'ї існує ризик мертвородження, народження дитини із спадковими захворюваннями і вродженими вадами розвитку (загальнопопуляційний генетичний ризик). Для здорових батьків в оптимальному дитородному віці він оцінюється в:

- А. 1–2 %
- В. 2,5 %
- С. 3 %
- Д. 5,5 %
- Е. До 20 %

3. Пренатально за допомогою методів УЗД можна діагностувати все, крім:

- А. Аненцефалії
- В. Дефектів передньої черевної стінки
- С. Полікістозу нирок
- Д. Ахондроплазії
- Е. Галактоземії

4. Назвіть найефективніші методи пренатального скринінгу дефектів нервової трубки:

- А. Хоріоцентез з подальшим каріотипуванням
- В. Плацентоцентез з подальшою ДНК-діагностикою
- С. Визначення АФП у сироватці крові вагітної та ультразвукова діагностика
- Д. Амніоцентез з подальшим визначенням АФП
- Е. УЗД

5. Пренатально за допомогою молекулярно-генетичних методів доцільно діагностувати всі захворювання, за винятком:

- А. Муковісцидозу
- В. Фенілкетонурії
- С. Ахондроплазії
- Д. Гемофілії
- Е. М'язової дистрофії Дюшенна

6. Хоріоцентез з подальшою ДНК-діагностикою — це основний метод пренатальної діагностики в першому триместрі вагітності:

- А. Синдрому Дауна
- В. Синдрому Шерешевського — Тернера
- С. Дефектів закриття нервової трубки
- Д. Ахондроплазії
- Е. Муковісцидозу

7. Вагітна жінка 40 років має в анамнезі 3 здорових дітей. Термін вагітності 7 тиж. Яка тактика лікаря відносно вибору методу пренатальної діагностики?

- А. Хоріоцентез (біопсія хоріона) з подальшим каріотипуванням
- В. Амніоцентез з подальшим каріотипуванням
- С. Проведення ультразвукового обстеження
- Д. Визначення альфа-фетопротеїну в сироватці крові
- Е. Проведення ультразвукового обстеження та визначення альфа-фетопротеїну

8. Найефективнішим методом пренатальної діагностики вроджених вад опорно-рухової системи є:

- А. Ультразвукове дослідження
- В. Визначення АФП у сироватці крові вагітної
- С. Ультразвукове дослідження і визначення АФП
- Д. Амніоцентез
- Е. Хоріоцентез

9. Який сироватковий маркер використовується для пренатальної діагностики в першому триместрі вагітності?

- А. РАРР-А

- V. АФП
- C. ХГТ
- D. HE
- E. Інгібін А

10. Вагітна — жінка 22 років. Перша вагітність в терміні 12 тиж. При УЗД виявлено збільшення товщини комірцевого простору. У сироватці крові вагітної знижена концентрація РАРР-А і підвищена концентрація β -ХГТ. Це симптоми:

- A. Вад нервової трубки у плода
- B. Синдрому Дауна у плода
- C. Редукційної вади кінцівки у плода
- D. Ахондроплазії у плода
- E. Ферментопатії у плода

11. Вагітна — жінка 22 років. Перша вагітність в терміні 12 тиж. При УЗД виявлено збільшення товщини комірцевого простору. У сироватці крові вагітної знижена концентрація РАРР-А і підвищена концентрація β -ХГТ. Яка тактика лікаря щодо вибору методів пренатальної діагностики?

- A. Детальне УЗД плода
- B. УЗД, визначення АФП і ХГТ у крові матері в терміні 15–30 тиж
- C. Інвазивні з подальшим каріотипуванням
- D. Інвазивні методи з подальшою ДНК-діагностикою
- E. Амніоцентез і визначення концентрації АФП в амніотичній рідині

12. Масовий біохімічний скринінг передбачає:
A. Обстеження дітей з установ для тих, хто погано бачить

B. Дослідження крові або сечі новонароджених на вміст глікозаміногліканів (мукополісахаридів)

C. Обстеження новонароджених з метою виявлення певних форм спадкової патології в доклінічній стадії.

D. Обстеження дітей із судомним синдромом, відставанням у психомоторному розвитку, паралегією

E. Обстеження дітей з відставанням у психомоторному розвитку, гепатоспленомегалією, непереносимістю харчових продуктів

13. Масовий біохімічний скринінг доцільно проводити при всіх захворюваннях, за винятком:

- A. Фенілкетонурії
- B. Галактоземії
- C. Вродженого гіпотиреозу
- D. Мукополісахаридозу
- E. Адреногенітального синдрому

14. Коли проводиться взяття крові у новонародженого для просвіаючої діагностики фенілкетонурії?

- A. В процесі пологів (пуповинна кров)
- B. 3-тя–5-та доба життя
- C. 15–20-та доба життя
- D. 1 міс
- E. 2–3 міс

Завдання 2

Для наведених у таблиці клінічних ситуацій виберіть оптимальну тактику пренатальної діагностики

Клінічні ситуації	Методи пренатальної діагностики
1. На прийомі у лікаря-генетика вагітна жінка 28 років. Вагітність друга в терміні 6 тиж. Від першої вагітності народилася дочка з транслокаційною формою синдрому Дауна. У чоловіка жінки збалансована робертсонівська транслокація 21-ї хромосоми на 13. Тактика лікаря	A. Пренатальний скринінг у терміні 10–14 і 15–20 тиж B. Пренатальний скринінг у терміні 10–14 тиж (визначення товщини комірцевого простору, візуалізація кісточки носа, визначення концентрації РАРР-А і β -ХГТ), розрахунок індивідуального генетичного ризику, при необхідності — рішення питання про інвазивну пренатальну діагностику
2. Вагітна 22 років. Термін вагітності 12 тиж. У родоводі випадки народження дітей з вадами нервової трубки у родичів першого ступеня спорідненості	C. Біопсія ворсин хоріона з подальшим цитогенетичним дослідженням D. Детальне УЗД плода
3. 26-річна жінка, в анамнезі в якій народження дитини з множинними вродженими вадами розвитку і нормальним каріотипом	E. У терміні 15–20 тиж визначення АФП у сироватці крові вагітної і УЗД плода
4. Вагітна — жінка 29 років. Вагітність третя в терміні 8 тиж. Від першої вагітності народився син з синдромом фрагільної X-хромосоми, друга закінчилася медичним аборт. У рідної сестри двоє синів із синдромом фрагільної X-хромосоми	F. Інвазивна діагностика (біопсія ворсин хоріона, або амніоцентез, або плацентоцентез, або кордоцентез) із подальшим молекулярно-генетичним дослідженням
5. Вагітна — жінка 28 років. Вагітність друга в терміні 8 тиж. Від першої вагітності народився син з фенілкетонурією. Чоловіку жінки 28 років. Подружжя здорове і є гетерозиготами за мутацією R408W	G. Інвазивна діагностика (амніоцентез, плацентоцентез, кордоцентез) із подальшим цитогенетичним дослідженням
6. Вагітна — жінка 23 років. Вагітність перша в терміні 6 тиж. Чоловік жінки здоровий, 25 років. Родовід не обтяжений спадковою патологією.	
7. 39-річна жінка на 15-му тижні вагітності	
8. 39-річна жінка на 8-му тижні вагітності	

Завдання 3

Для кожної з наведених в таблиці генетичних ситуацій
оберіть можливі клінічні наслідки

Генетичні ситуації	Клінічні наслідки
1. Вік матері 39 років 2. Вік батька 45 років 3. У одного з батьків збалансована транс-локація 4. Кровноспоріднений шлюб 5. Пробанд — хворий хлопчик. Схожа клінічна картина відмічається у дядька пробанда за материнською лінією	А. Підвищений ризик народження дитини з автосомно-рецесивним захворюванням В. Підвищений ризик народження дитини з автосомно-домінантним захворюванням унаслідок нової мутації С. Повторні викидні на ранніх термінах вагітності D. Захворювання рецесивне, зчеплене з X-хромосомою Е. Високий ризик народження дитини з синдромом Дауна

ВІДПОВІДІ НА КОНТРОЛЬНО-НАВЧАЛЬНІ ПИТАННЯ

Розділ 1

1. А; 2. В; 3. Е; 4. D; 5. С; 6. С; 7. D; 8. D; 9. В;
10. D; 11. В

Розділ 2

Завдання 1

1. Е; 2. А; 3. С; 4. В; 5. В; 6. С; 7. D; 8. D; 9. D;
10. Е; 11. D; 12. D; 13. D; 14. D; 15. D; 16. В; 17. D;
18. С; 19. D; 20. А; 21. В

Завдання 2

А — 3, 5, 6;
В — 1, 4;
С — 7

Розділ 3

Завдання 1

1. С; 2. С; 3. Е; 4. А; 5. Е; 6. D; 7. А; 8. С; 9. D;
10. Е; 11. D; 12. А; 13. В; 14. А; 15. D; 16. С;
17. В; 18. D; 19. D; 20. А; 21. D

Завдання 2

1 — Е; 2 — К; 3 — Г; 4 — Д; 5 — Б; 6 — З; 7 — Ж; 8 —
А; 9 — В

Завдання 3

В, С, D

Розділ 4

1. С; 2. В; 3. А; 4. В; 5. С; 6. D; 7. В; 8. А; 9. Е;
10. С

Розділ 5

Завдання 1

1. А; 2. Е; 3. D; 4. Е; 5. D; 6. D; 7. D; 8. С; 9. Е;
10. Е; 11. В; 12. С; 13. D; 14. Е; 15. С; 16. А; 17. D;
18. D; 19. С; 20. С; 21. А; 22. В

Завдання 2

1. Синдром «котячого крику»; каріотипування
2. Синдром Дауна; каріотипування
3. Синдром Клайнфельтера; каріотипування,
визначення статевого хроматину

4. Каріотипування. Транслокаційна форма син-
дрому Дауна. Консультування сибсів пробанда

Розділ 6

Завдання 1

1. D; 2. В; 3. А; 4. D; 5. В; 6. С; 7. D; 8. А; 9. Е;
10. D; 11. С; 12. В; 13. А; 14. В; 15. В; 16. В; 17. D;
18. С; 19. D; 20. Е; 21. Е; 22. D; 23. А; 24. D; 25. В;
26. В

Завдання 2

1 — С; 2 — А; 3 — D; 4 — В; 5 — Е

Розділ 7

1. А; 2. Е; 3. D; 4. С; 5. С; 6. Е; 7. С; 8. С; 9. D;
10. А; 11. А; 12. Е; 13. С; 14. А; 15. С; 16. С; 17. А;
18. А; 19. В; 20. А

Розділ 8

1. А; 2. В; 3. В; 4. А; 5. D; 6. D; 7. С; 8. Е; 9. С;
10. С

Розділ 9

1. В; 2. В; 3. А; 4. D; 5. С; 6. D; 7. D; 8. D; 9. С;
10. С

Розділ 10

1. В; 2. А; 3. С; 4. А; 5. А; 6. А; 7. С; 8. Е; 9. В;
10. D; 11. D; 12. А; 13. D; 14. С; 15. С; 16. С; 17. А

Розділ 11

Завдання 1

1. В; 2. D; 3. Е; 4. С; 5. С; 6. Е; 7. А; 8. А; 9. А;
10. В; 11. С; 12. С; 13. D; 14. В

Завдання 2

1 — С; 2 — Е; 3 — D; 4 — F; 5 — F; 6 — А; 7 —
G; 8 — В або С

Завдання 3

1 — Е; 2 — В; 3 — С; 4 — А; 5 — D

ІСТОРИЯ РОЗВИТКУ ГЕНЕТИКИ

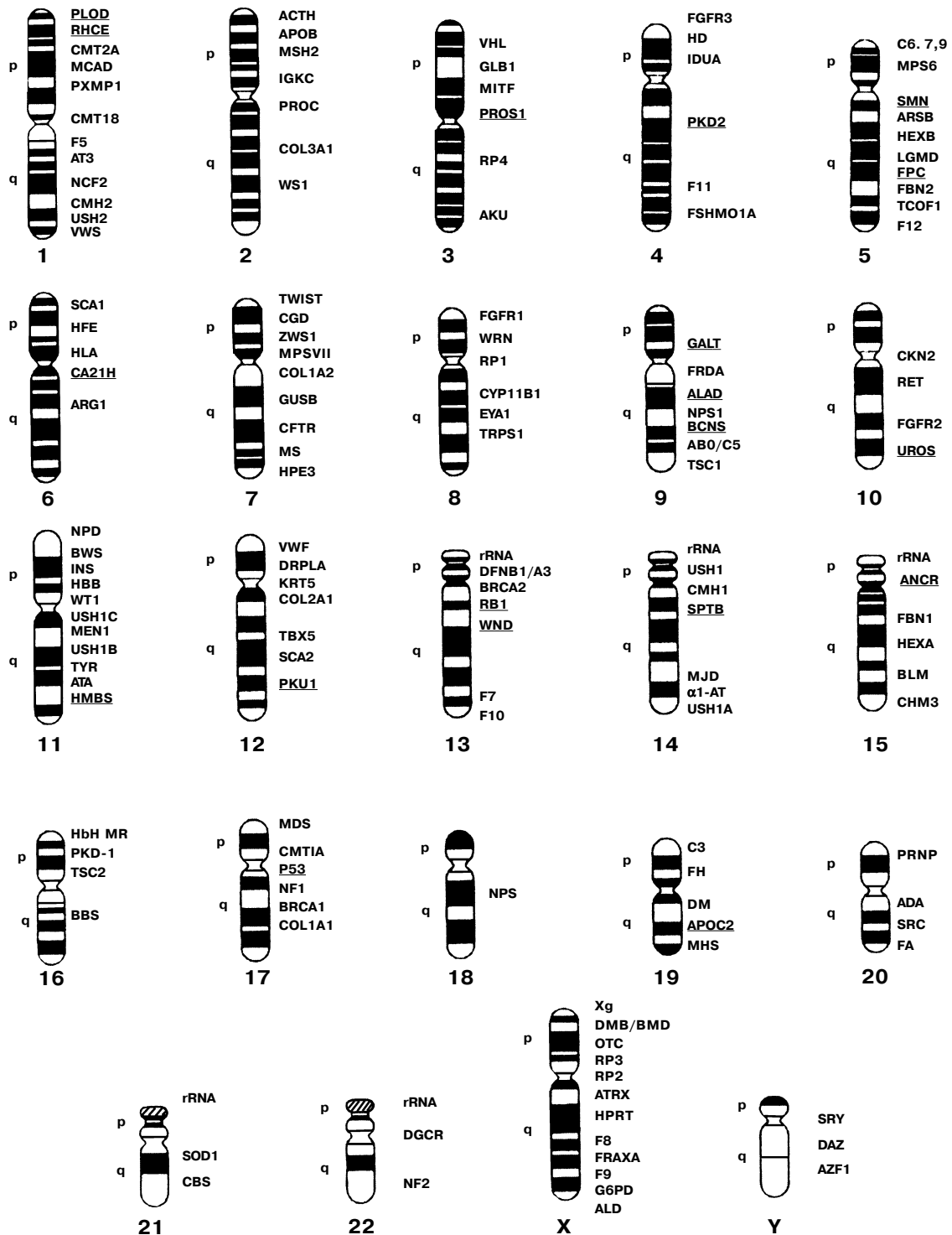
- 1865 Англійський учений Френсіс Гальтон опублікував роботу «Успадкування таланту і характеру». Ним було запропоновано основи генеалогічного, близнюкового і дерматогліфічного методів вивчення спадковості. Ф. Гальтон став основоположником генетики людини, євгеніки
- 1865 Грегор Мендель експериментально обґрунтував і сформулював закони спадковості, розробив чіткі принципи аналізу потомства гібридів і запровадив загальновідому тепер символіку для їхнього опису. Його робота «Досліди над рослинними гібридами» була опублікована в 1866 р.
- 1869 Швейцарський учений Фрідріх Мішер виділив ДНК із ядра лейкоцитів
- 1870 Е. Страсбургер описав мітоз у рослин
- 1879–1882 В. Флеммінг описав мітоз у тварин
- 1883 В. Вальдейер запропонував термін «хромосоми»
- 1885 К. Рабль визначив постійність хромосомних наборів
- 1887 В. Флеммінг і Е. ван Бенеден описали редукційний поділ — мейоз
- 1889 Німецький дослідник Т. Бовері в експериментах по заплідненню морського їжака довів роль ядра у зберіганні спадкової інформації
- 1900 Перевідкриття законів Менделя. Гуго Де Фріз (Голландія), Карл Корренс (Німеччина) і Еріх Чермак (Австрія) незалежно один від одного в досліді з рослинами заново відкрили закони Менделя. Цей рік вважається офіційним роком народження генетики
- 1900 Австрійський імунолог Карл Ландштейнер відкрив групи крові АВ0
- 1901 Гуго де Фріз відкрив мутації, сформулював мутаційну теорію
- 1902 Англійський лікар Арчибальд Геррод установив, що алькаптонурія успадковується за законами Менделя як рецесивна ознака (ген алькаптонурії був ідентифікований у 1996 р.). У 1908 р. Геррод об'єднав 4 спадкові захворювання (алькаптонурію, альбінізм, цистинурію, пентозурію) під загальною назвою «вроджені порушення метаболізму»
- 1902 Уолтер Саттон, вивчаючи мейоз, припустив, що гени знаходяться в хромосомах і поводження хромосом при мейозі пояснює закони спадковості Менделя. Дослідження Саттона багато в чому повторили роботи німецького вченого Теодора Бовері, проведені на початку 90-х рр. XIX ст. Стаття У. Саттона «Хромосоми в спадковості» стала початком цитогенетики
- 1905 Вільям Бетсон використав термін «генетика» для позначення вчення про спадковість і спадкову мінливість
- 1908 Англійський математик Харді та німецький лікар Вайнберг опублікували закон, який став основою популяційної генетики
- 1909 Датський ботанік Іогансен запропонував термін «ген» і похідне від нього — «генотип»
- 1911 Американський генетик Томас Хант Морган (Нобелівська премія 1933 р.), використовуючи муху дрозофілу як модельний організм, сформулював хромосомну теорію спадковості
- 20–30-ті рр. XX ст. Відкриття і вивчення індукованого фізичного і хімічного мутагенезу (Г. А. Надсон, Г. С. Філіппов — радіаційний мутагенез, Г. Меллер — рентгенівські промені, В. В. Сахаров, М. Е. Лобашев, І. А. Рапопорт, Ш. Ауербах — хімічний мутагенез)
- 1925 Ф. Бернштейн установив, що групи крові АВ0 кодуються трьома алельними генами
- 20-ті–40-ві рр. XX ст. Розвиток популяційної генетики (С. С. Четвериков, С. Райт, Р. Фішер, М. П. Дубінін, М. В. Тимофєєв-Ресовський)

- 1940 Карл Ландштейнер і Олександр Вінер відкрили еритроцитарну антигенну систему резус-фактор. Незабаром було доведено роль генетичної системи резус-фактора у розвитку гемолітичної жовтяниці новонароджених
- 1941 Джордж Бідл і Едвард Татум (Нобелівська премія 1958 р.), вивчаючи синтез ферментів у цвілевих грибів після індукованих мутацій, висловили гіпотезу «один ген — один фермент»
- 1941 Відкрито генетичну несумісність матері та плода за резус-фактором
- 1944 Американські генетики Освальд Евері, Колін Мак Леод і Маклін МакКарті в дослідках на пневмококах виявили, що спадковість пов'язана з ДНК
- 1944 Барбара МакКлінток виявила, що гени можуть змінювати своє положення в хромосомах, і, отже, геном є більш динамічним, ніж вважалося раніше (Нобелівська премія 1983 р.). Транспозони, або мобільні елементи геному, були згодом знайдені у всіх живих організмів, включаючи людину
- 1953 Американський генетик Френсіс Крік і англійський учений Джеймс Уотсон (Нобелівська премія 1962 р.) визначили будову ДНК
- 1953 Перша спроба лікування фенілкетонурії (Г. Біккель)
- 50–60-ті рр. XX ст. Відкриття основних етапів синтезу білка, редуплікації ДНК, оперонної регуляції активності генів
- 1955 Артур Коренберг із колегами виділив фермент ДНК-полімерази (Нобелівська премія 1959 р. разом із Северо Очоа, який відкрив РНК-полімерази)
- 1956 Шведські генетики Дж. Тіо і А. Леван установили, що у людини 46 хромосом
- 1956 Вемон Інграм встановив, що серпоподібно-клітинна анемія зумовлена заміною глютамінової кислоти на валін у шостому положенні ланцюга β-глобіну
- 1958 Метью Мезельсон і Франклін Стал відкрили механізм реплікації ДНК
- 1959 Французький вчений Джером Лежен установив, що синдром Дауна зумовлений трисомією за хромосомою 21
- 1959–1963 Описано каріотиби при основних хромосомних синдромах. Форд, Джекобс, Стренг (1959) визначили каріотип XXУ при синдромі Клайнфельтера і каріотип Х0 при синдромі Шерешевського — Тернера; Патау описав трисомію 13, Едвардс — трисомію 18 (1960); Ноуелл і Хінгерфорд описали «філадельфійську хромосому» при хронічному мієлолейкозі (1960), Лежен — синдром «котячого крику» (1963)
- 1961 Запропоновано перший скринінг метаболічних порушень у немовлят. Роберт Гатрі розробив бактеріологічний тест для визначення фенілкетонурії, який через кілька років став рутинним масовим дослідженням
- 1966 Маршал Ніренберг, Гобін Хар Корана, Роберт Холлі та Северо Очоа розшифрували генетичний код (Нобелівська премія 1968 р.)
- 1970 Вернер Арбер, Гамільтон Сміт і Даніель Натан відкрили ферменти рестриктази, що розрізають молекулу ДНК у специфічних ділянках (Нобелівська премія 1978 р.)
- 1970 Говард Темін і Давид Балтімор відкрили зворотну транскриптазу, вивчаючи взаємодію між онкогенними вірусами і ядерною ДНК (Нобелівська премія 1975 р.)
- 1972 Стенлі Коен і Герберт Бойер одержали першу рекомбінантну ДНК
- 1976 Під керівництвом Герберта Бойера і Роберта Свенсона створена перша компанія Genentech, що займається генною інженерією
- 1975 Сангер із колегами розробили методику секвенування ДНК
- 1977 Річард Робертс і Філ Шарп при вивченні геному аденовірусів виявили екзонно-інтронну організацію генів (Нобелівська премія 1993 р.)
- 1977 Саузерн розробив метод гібридизації ДНК
- 1977 Під керівництвом Уолтера Гілберта отримано людський інсулін та інтерферон, синтезований кишковою паличкою
- 1981–1982 Отримані трансгенна миша і муха дрозофіла
- 1982 Створено загальнодоступну базу даних GenBank, що містить інформацію про послідовність ДНК різних організмів
- 1983 Американський генетик Кері Мюлліс запропонував методику полімеразної ланцюгової реакції (Нобелівська премія по хімії 1993 р.)

1983	Було картовано перший ген хвороби — ген хореї Гентінгтона (4p16.3 — коротке плече четвертої хромосоми). Ген було ідентифіковано у 1993 р.
1989	Відкрито мікросателітні високоваріабельні ділянки ДНК, які використовують для ідентифікації особи
1990	Початок ери генної терапії (Френк Андерсон та ін.). В м. Бетезді (США) було проведено успішне лікування спадкового тяжкого комбінованого імунодефіциту
1990	Офіційний початок програми «Геном людини». Проект був розрахований на 15 років. Цілями проекту стали: визначення нуклеотидної послідовності і картування геному людини; секвенування і картування геному інших організмів, які мають значення для біології; розвиток технологій дослідження ДНК; вивчення етичних, соціальних і юридичних аспектів дослідження геному
1992	Початок роботи міжнародної програми з вивчення генетичного поліморфізму людини (дочірня програма проекту «Геном людини»), в ході якої було визначено багато генів схильності до мультифакторіальних хвороб
1995	Довершено фізичну карту геному людини, картовано більшість генів хвороб людини (усього близько 6 тис. генів)
1996–1998	Секвеновано геноми кишкової палички, дріжджів, мікобактерії туберкульозу, круглого черв'яка <i>C. elegans</i>
1997	Вілмут (Шотландія) клонував вівцю Доллі шляхом перенесення ядра соматичної клітини в яйцеклітину
2000	Секвеновано геном мухи дрозофіли, холерного вібриона
2001	У лютому опубліковано попередню версію геному людини
2002	Повідомлення про клонування людини, однак молекулярно-генетичних доказів представлено не було
2002	Розшифровано геном миші
2003	У квітні цілком закінчено розшифровку геному людини
2004	Роботи з вивчення протеому (білків) людини та інших організмів, розшифрування генних мереж, терапевтичного клонування та ін.

ГЕНЕТИЧНА КАРТА ХРОМОСОМ ЛЮДИНИ

ПРИКЛАДИ ГЕНІВ, ЩО КОДУЮТЬ ДЕЯКІ ОЗНАКИ ТА НАЙРОЗПОВСЮДЖЕНІШІ ХВОРОБИ ЛЮДИНИ (ЗА ОМІМ MORBID MAP)



α 1-AT (AAT) — 14q32.1	— недостатність α 1-антитрипсину
AB0 — 9q34	— групи крові AB0
ACTH — 2p23.3	— недостатність адренокортикотропного гормону
ADA — 20q 13.11	— тяжкий комбінований імунodefіцит (SCID), дефіцит аденозидезамінази (ADA)
ALAD — 9q34	— гостра печінкова порфірія
HMBS — 11q 23.3	— гостра переміжна порфірія
AKU — 3q21-q23	— алькаптонурія
ALD — Xq28	— адренолейкодистрофія
PKD1 — 16p13.3-p13.12	— полікістоз нирок, дорослий тип 1
PKD2 — 4q21-q23	— полікістоз нирок, дорослий тип 2
APOB — 2p24	— абеталіпопротеїнемія
APOC2 — 19q 13.2	— гіперліпопротеїнемія, тип Ib
ARG1 — 6q23	— аргінінемія
ARSB — 5q11-13	— мукополісахаридоз, тип VI, синдром Марото — Ламі
ANCR — 15q11-q13	— синдром Ангельмана
ATA — 11q22.3	— атаксія-телеангіектазія
AT3 — 1q23-q25	— дефіцит антитромбіну III
ATRX — Xq13	— α -таласемія/ розумова відсталість
AZF1 — Yq11	— фактор азооспермії, азооспермія (синдром «тільки клітини Сертолі»)
BBS2 — 16q21	— синдром Барде — Бідля 2
BLM — 15q26.1	— синдром Блума
BRCA1 — 17q21	— сімейний рак молочної залози/яєчників-1
BRCA2 — 13q12.3	— сімейний рак молочної залози/яєчників-2
BWS — 11p15.5	— синдром Беквіта — Відеманна
C3 — 19p13.2-13.3	— дефіцит фактора 3 системи комплементу
C5 — 9q34.1	— дефіцит фактора 5 системи комплементу
C6 — 5p13	— дефіцит фактора 6 системи комплементу
C7 — 5p13	— дефіцит фактора 7 системи комплементу
C9 — 5p13	— дефіцит фактора 9 системи комплементу
CA21H — 6p21.3	— вроджена гіперплазія кори надниркових залоз внаслідок дефіциту 21-гідроксилази
CBS — 21q22.3	— гомоцистинурія
UROS — 10q25.2-q26.3	— вроджена еритропоетична порфірія
CFTR — 7q31.2	— муковісцидоз
CKN2 — 10q11	— синдром Коккейна 2 з пізнім початком
CMH1 — 14q12	— гіпертрофічна сімейна кардіоміопатія, тип 1
CMH2 — 1q32	— гіпертрофічна сімейна кардіоміопатія, тип 2
CMH3 — 15q22.1	— гіпертрофічна сімейна кардіоміопатія, тип 3
CMT1A — 17p11.2	— хвороба Шарко — Марі — Тута, тип 1A
CMT1B — 1q22	— хвороба Шарко — Марі — Тута, тип 1B
CMT2A — 1p36.2	— хвороба Шарко — Марі — Тута, типи 2A1 і 2A2
COL1A1 — 17q21.31-q22	— колаген, тип I, α ₁ -ланцюг, недосконалий остеогенез
COL1A2 — 7q22.1	— колаген, тип I, α ₂ -ланцюг, недосконалий остеогенез
COL2A1 — 12q13.11-q13.2	— колаген, тип II, синдром Стіклера
COL3A1 — 2q31	— колаген, тип III, α ₁ -ланцюг, синдром Елерса — Данло III і IV типу
CYP11B1 — 8q21	— вроджена гіперплазія надниркових залоз внаслідок дефіциту 11- β -гідроксилази
DAZ — Yq11	— делетований при азооспермії (синдром «тільки клітини Сертолі»)
DFNB1/A3 — 13q11-q12	— несиндромальна нейросенсорна глухота, автосомно-домінантна
DM — 19q13.2-q13.3	— міотонічна дистрофія
DMD/BMD — Xp21.2	— дистрофін, м'язова дистрофія Дюшенна і Беккера
DRPLA — 12p13.3	— дентаторубро-палідолюїсова атрофія
PLOD — 1p36.3-p36.2	— синдром Елерса — Данло, тип VI

EYA1 — 8q13.3	— синдром зябра — вухо — нирки
F5 — 1q23	— фактор згортання крові V, геморагічний діатез
F7 — 13q34	— фактор згортання крові VII, дефіцит VII фактора
F8 — Xq28	— фактор згортання крові VIII, гемофілія A
F9 — Xq27.1–q27.2	— фактор згортання крові IX, хвороба Крістмаса, гемофілія B
F10 — 13q34	— фактор згортання крові X, дефіцит X фактора
F11 — 4q3.5	— фактор згортання крові XI, дефіцит XI фактора
F12 — 5q33–qter	— фактор згортання крові XII, дефіцит XII фактора
FPC — 5q21–q22	— сімейний аденоматозний поліпоз товстої кишки, синдром Гарднера
FBN1 — 15q21.1	— фібрилін-1, синдром Марфана
FBN2 — 5q23–q31	— фібрилін-2, вроджена контрактурна арахнодактилія
FGFR1 — 8p11.2–p11.1	— рецептор фактора росту фібробластів 1, синдром Пфейффера
FGFR2 — 10q26	— рецептор фактора росту фібробластів 2, синдром Крузона, Пфейффера, Апера
FGFR3 — 4p16.3	— рецептор фактора росту фібробластів 3, ахондроплазія, танатофорна дисплазія, гіпохондроплазія
FH — 19p13.2	— сімейна гіперхолестеринемія
FRAXA (FRM1) — Xq27.3	— синдром «ламкої» X-хромосоми
FRDA — 9q13	— атаксія Фрідрейха
FSHMD1A — 4q35	— плечо-лопатково-лицьова м'язова дистрофія
GALT — 9p13	— галактоземія
BCNS — 9q31	— синдром базальноклітинних невусів, синдром Горліна
GLB1 — 3p21.33	— GM ₁ -гангліозидоз
G6PD — Xq28	— глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, дефіцит глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази
GUSB — 7q21.11	— мукополісахаридоз, тип VII, синдром Слая
HBB — 11p15.5	— ген β-глобіну, бета-еритремія
HD — 4p16.3	— хорея Гентінгтона
HEXA — 15q23–q24	— гексозамінідаза A, GM ₂ -гангліозидоз (хвороба Тея — Сакса)
HEXB — 5q13	— гексозамінідаза B, хвороба Сандхофа
HFE — 6p21.3	— гемохроматоз
HPRT — Xq26–q27.2	— гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансфераза, хвороба Леша — Ніхана
HLA — 6p21.3	— головний комплекс гістосумісності
HPE3 — 7q36	— голопрозенцефалія-3
IDUA — 4p16.3	— мукополісахаридоз тип I, синдром Гурлера
IGKC — 2p12	— імуноглобулін, легкий капа-ланцюг, дефіцит легких капа-ланцюгів
DGCR — 22q11.2	— синдром Ді Джорджі
INS — 11p15.5	— інсулінзалежний цукровий діабет, рідкісна форма
KRT5 — 12q13	— простий бульозний епідермоліз, тип Кебнера
LGMD7 — 5q31	— кінцівково-поясна м'язова дистрофія
MCAD — 1p3	— ацетил-СоА-дегідрогеназа, середня ланка, дефіцит ацетил-СоА-дегідрогенази
MDS — 17p13.3	— лісенцефалія Міллера — Дікера
MEN1 — 11q13	— синдром множинної ендокринної неоплазії, тип 1
MHS — 19q13.1	— злаякісна гіпертермія 1
MITF — 3p14.1–p12.3	— синдром Вааденбурга, тип 2A
MJD — 14q24.3–q31	— хвороба Мачадо — Джозефа, спіноцеребелярна атаксія, тип 3
MPS6 — 5q11–q13	— синдром Марота — Ламі, кілька форм
MSH2 — 2p22–p21	— спадковий неполіпозний колоректальний рак, тип 1
NCF2 — 1q25	— хронічний гранулематоз внаслідок недостатності NCF2
NF1 — 17q11.2	— нейрофіброматоз, тип I, хвороба Реклінгаузена
NF2 — 22q12.2	— нейрофіброматоз, тип II, двостороння невринома слухового нерва
NPD — 11p15.4–p15.1	— хвороба Німана — Піка, типи A і B
NPC — 18q11–q12	— хвороба Німана — Піка, типи C і D

NPS1 — 9q34.1	— синдром нігтів і надколінка
OTC — Xp21.1	— орнітинтранскарбамілаза, дефіцит орнітинтранскарбамілази
P53 — 17p13.1	— білок p53, синдром Лі — Фраумені
PKU1 — 12q24.1	— фенілкетонурія
PROC — 2q13-q14	— протеїн С, тромбофілія внаслідок дефіциту протеїну С
PROS1 — 3p11.1-q11.2	— протеїн S, коагулопатія
PRNP — 20p12-pter	— пріонний білок, хвороба Крейтцфельдта — Якоба
PWS — 15q11	— синдром Прадера — Віллі
PXMP1 — 1p22-p21	— синдром Цельвегера, тип 2
RB1 — 13q14.1-q14.2	— ретинобластома
RET — 10q11.2	— медулярна карцинома щитоподібної залози, множинна ендокринна неоплазія ІА і ІВ, сімейна хвороба Гіршпрунга
RHCE — 1p36.2-p34	— резус-фактор, Rh-null синдром (аморфного типу)
RP1 — 8q11-q13	— пігментний ретиніт-1
RP2 — Xp11.3	— пігментний ретиніт-2
RP3 — Xp21.1	— пігментний ретиніт-3
rRNA	— рибосомальна РНК
SCA1 — 6p23	— спіноцеребелярна атаксія-1
SCA2 — 12q24	— спіноцеребелярна атаксія-2
SPTB — 14q22-q23.2	— сфероцитоз, тип 1
SMN — 5q12.2-q13.3	— спінальна м'язова атрофія, типи 1-4
SOD1 — 21q22.1	— бічний аміотрофічний склероз внаслідок дефіциту супероксиддисмутази, сімейна форма
SRY — Yp11.3	— фактор, що детермінує яєчка, гонадний дисгенез, тип XY
TBX5 — 12q24.1	— синдром Холт — Орама
TCOF1 — 5q32-q33.1	— синдром Трічера — Коллінза (синдром Франческетті)
TRPS1 — 8q24.12	— трихо-рино-фалангеальний синдром, типи І і ІІІ
TSC1 — 9q34	— туберозний склероз-1
TSC2 — 16p13.3	— туберозний склероз-2
TYR — 11q14-q21	— очно-шкірний альбінізм, типи 1А і 1В
USH1A — 14q32	— синдром Ушера, тип 1А
USH1B — 11q13.5	— синдром Ушера, тип 1В
USH1C — 11p15.1	— синдром Ушера, тип 1С
USH2 — 1q41	— синдром Ушера, тип 2А
VWS — 1q32-q41	— синдром ван дер Вуда
VHL — 3p26-p25	— синдром Хіппеля — Ліндау
VWF — 12p13.3	— хвороба Віллебранда
WND — 13q14.3-q21.1	— хвороба Вільсона — Коновалова
WRN — 8p12-p11.2	— синдром Вернера
WS1 — 2q35	— синдром Вааденбурга, тип 1
WT1 — 11p13	— пухлина Вільмса, тип 1
ZWS1 — 7q21-q22	— синдром Цельвегера, тип 1

ГЕНЕТИЧНА КАРТА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я (В. С. Баранов, 2004)

Рік народження: Національність:		<p>(5) Тестування спадкової «схильності»: <i>Нерозходження хромосом у мейозі: Bub-1, MTHFR, MTTR</i></p> <p><i>Звичне невиношування: CSTM; CSTT1; CSTPi</i></p> <p><i>Гестози: ACI, eNOS; GP-IIIa; CSTM1; CSTPi; MTHFR; PAII; PONI</i></p> <p><i>Варикозна хвороба: GP-IIIa; FV; MTHFR; APC</i></p> <p><i>Прогноз фетоплацентарної недостатності: MTHFR; MTTR</i></p> <p><i>Дефекти нервової трубки: MTHFR; MTTR</i></p> <p><i>Діабет 1: HLA DR i DQ (DR3 i DR4); Mic — A; VDR-3</i></p> <p><i>Чутливість до цитомегаловірусної інфекції: Cmv1</i></p> <p><i>Стійкість до ВІЛ-інфекції: 32delCCR51+</i></p>
Каріотип (2)	Медико-генетичне консультування подружньої пари (1)	
Діагностика гетерозиготного носійства: (3) — муковісцидоз — м'язова дистрофія Дюшенна — гемофілія А — фенілкетонурія — адреногенітальний синдром — спінальна м'язова атрофія	Відомості про чоловіка: (4) 1. Каріотип (2) 2. Тести на гетерозиготне носійство мутацій найбільш розповсюджених моногенних хвороб (3)	
Консультація генетика й акушера; Інформація для лікаря і вагітної; Вироблення тактики ведення вагітності, практичні рекомендації		

Додаток 3 — варіант генетичного паспорта, що пропонується молодим подружжям, жінкам, які планують сім'ю, жінкам на ранніх термінах вагітності. Така карта повинна допомогти уникнути серйозних ускладнень вагітності й істотно підвищити імовірність народження здорової дитини.

FISH-метод (fluorescent in situ hybridization) — див. Гібридизація флуоресцентна *in situ*

Автосоми — нестатеві хромосоми; у хромосомному наборі людини 44 автосоми, або 22 пари.

Алелі множинні — кілька алельних станів гена (від 3 і більше), які виникли шляхом мутації в одному локусі хромосоми і відрізняються своїм фенотипічним проявом. У кожного організму може бути не більше 2 алелів. Серію множинних алелів можна спостерігати при вивченні популяції.

Алелі, алеломорфи, алельні гени — різні варіанти станів одного генного локусу, знаходяться в однакових ділянках (локусах) гомологічних хромосом і зумовлюють формування альтернативних проявів ознаки. Один ген із пари успадковується від матері, другий — від батька.

Алель нормальний, алель дикого типу — алель, який забезпечує нормальну життєдіяльність особин.

Алельні серії — моногенні спадкові захворювання, що спричинені різними мутаціями в одному і тому ж гені, але належать до різних нозологічних груп за своїми клінічними проявами.

Альтернативні прояви ознаки — ознаки, які визначаються алельними генами.

Аміноацидемія — підвищений вміст у сироватці крові однієї або кількох амінокислот.

Аміноацидурія — підвищене виведення з сечею однієї або кількох амінокислот.

Амніотичні перетяжки — захворювання, які проявляються кільцевими перетяжками на кінцівках, інколи виникають ампутація пальців, кінцівок або черепно-лицьові та інші дизморфії.

Амніоцентез — метод пренатальної діагностики; процедура, яка пов'язана з вилученням із амніона невеликої кількості амніотичної рідини, що містить клітини ембріона.

Амніоцити — клітини плода, що знаходяться в амніотичній рідині.

Ампліфікатор ДНК (термоциклер) — прилад для проведення полімеразної ланцюгової реакції.

Ампліфікація генів — процес утворення множинних копій окремих частин геному (окремих генів).

Аналоги основ — пурини і піримідини, які відрізняються від звичайних азотистих основ нуклеїнових кислот (наприклад, 5-бромурацил, 2-амінопурин); можуть включатись у нуклеїнові кисло-

ти при реплікації та призводити до індукції мутацій через помилку включення або помилку реплікації.

Анафазне розходження — роз'єднання в анафазі мітозу і мейозу хроматид або хромосом.

Анеуплоїдія (гетероплоїдія) — вид мутації; зменшення або збільшення кількості хромосом, некрратне диплоїдному набору $2n$ (наприклад, $2n+1$, $2n-1$ тощо).

Аномалія — відхилення від норми, властивої даному біологічному виду.

Антигени — речовини, які при введенні в організм викликають розвиток специфічних імунологічних реакцій (синтез антитіл або диференціацію клону сенсibilізованих лімфоцитів).

Антимутагени — фактори, які можуть знижувати частоту спонтанних та індуктованих мутацій.

Антитіла (імунні тіла, імуноглобуліни) — глобуліни, які утворюються плазматичними клітинами лімфоїдної тканини після введення в організм антигенів. Антитіла є специфічними, тобто вступають у реакцію тільки з антигеном, який спричинив їх синтез.

Антиципація — посилення проявів хвороби в кожному з наступних поколінь (більш ранній початок захворювання, тяжчий перебіг). Часто спостерігається при захворюваннях, пов'язаних із динамічними мутаціями (експансією тринуклеотидних повторів).

Апоптоз — програмована загибель клітин.

Асортативні шлюби — шлюби, при яких чоловік і жінка відбирають один одного за східними фенотипічними ознаками (зріст, колір шкіри, інтелект тощо), а також шлюби, коли в якості дружини або чоловіка перевага віддається родичам; асортативні шлюби підвищують гомозиготність у популяції за різними генами.

Асоціація генетична — дві або більше ознаки (мінімально одна з них успадковується) зустрічаються разом частіше, ніж це можна пояснити випадковістю.

Бактеріофаги — група вірусів, здатних розмножуватись тільки в бактеріальних клітинах; використовуються в генетичній інженерії як вектори.

Білки адаптерні — сигнальні білки цитоплазми — протеїнкінази (синоніми: адаптерні білки, або фактори трансдукції), що передають сигнал

про поділ клітини від рецепторів мембрани до ядра.

Біопсія тканин плода — метод пренатальної діагностики; біопсія шкіри плода або м'язів під контролем УЗД.

Близнюковий метод — метод генетики людини і медичної генетики; один із способів з'ясування співвідносної ролі спадковості та середовища в мінливості ознак за допомогою порівняльного аналізу конкордантності і дискордантності за цими ознаками або хворобами моно- і дизиготних близнюків.

Близькоспоріднений шлюб — шлюб між індивідуумами, що є близькими родичами (між двоюрідними сибсами, між дядьком і племінницею тощо).

Блот-гібридизація (блотинг) — метод ідентифікації макромолекул, розділених гель-електрофорезом і фіксованих на твердому матриці (нітроцелюлозних або нейлонових фільтрах), шляхом гібридизації вмісту зразків із міченими комплементарними зондами.

Блот-гібридизація за Нозерном (Нозерн-блотинг) — метод ідентифікації ділянок РНК серед електрофоретично розділених молекул мРНК шляхом гібридизації з міченим комплементарним ДНК-зондом.

Блот-гібридизація за Саузерном (Саузерн-блотинг) — метод ідентифікації ділянок ДНК серед електрофоретично розділених рестрикційних фрагментів ДНК, які зафіксовані на твердому матриці (нітроцелюлозних або нейлонових фільтрах), шляхом гібридизації з міченим комплементарним ДНК-зондом.

Вектор — засіб для перенесення, вставки чужорідної ДНК у генетичній інженерії (плазміда, бактеріофаг або інша форма ДНК).

Вставка (інсерція) — мутація, при якій відбувається включення додаткової послідовності ДНК у геном.

Гамета — зріла статеві клітина з гаплоїдним набором хромосом.

Гаплоїд — організм (клітина) з одинарним (гаплоїдним — n) набором хромосом.

Гаплотип — комбінація конкретних алелів зчеплених генів (локусів) на одній хромосомі.

Гемізиготність — стан генотипу, при якому один ген з пари алельних генів відсутній, спостерігається у чоловіків відносно генів, локалізованих в Х-хромосомі. Явище характерне також для деяких мутацій (делецій, моносомій тощо).

Ген — структурно-функціональна одиниця спадкової інформації; ділянка молекули ДНК (у деяких вірусів — РНК), послідовність нуклеотидів, яка кодує первинну структуру поліпептиду, тРНК та рРНК або необхідна для забезпечення транскрипції іншого гена.

Ген домінантний — ген, який гальмує дію іншого алельного гена (рецесивного). Позначається великою літерою латинського алфавіту (А). Визначає домінантну ознаку, проявляється в гомо- та гетерозиготному стані.

Ген летальний — ген, який знижує життєздатність нащадків, аж до їх загибелі.

Ген-модифікатор — ген, який посилює або послаблює прояв структурного гена; власного фенотипічного прояву не має.

Ген рецесивний — ген, який пригнічується домінантним алельним генотипом. Позначається маленькою літерою латинського алфавіту (а). Визначає рецесивну ознаку, проявляється тільки у гомозиготному стані.

Генетика — наука про основні закономірності спадковості й мінливості.

Генетика клінічна — розділ медичної генетики, що стосується діагностики, лікування і профілактики спадкової патології.

Генетика медична — розділ генетики людини, що вивчає роль спадковості в патології людини, закономірності успадкування, етіологію, патогенез спадкових хвороб; розробляє методи діагностики, лікування і профілактики спадкової патології, включаючи хвороби зі спадковою схильністю.

Генетична гетерогенність — зумовленість певних ознак різними мутаціями одного і того ж гена (алельна гетерогенність) або мутаціями різних генів (локусна гетерогенність).

Генетична карта (хромосомна) — див. Карта генетична.

Генетичний код — певна послідовність нуклеотидів нуклеїнової кислоти, в якій закодована послідовність амінокислот у відповідних поліпептидних ланцюгах.

Генетичний моніторинг — стеження за темпом і спектром мутацій.

Генетичний ризик — імовірність появи певного спадкового захворювання в особі, яка консультиється, або в її нащадків

Генетичний ризик повторний — імовірність народження хворої дитини в родині, яка вже має хворих дітей.

Генетичний скринінг — тестування певної популяції для виявлення спадкового захворювання або гена спадкового захворювання.

Гени «домашнього господарства» — гени, продукти яких необхідні для забезпечення життєдіяльності усіх типів клітин організму, вони транскрипційно активні в усіх клітинах.

Гени-енхансери — див. Енхансери.

Гени-мутатори — гени, порушення функцій яких збільшує темп виникнення мутацій, при цьому значно підвищується вірогідність різних онкогенних мутацій.

Гени полімерні — неалельні гени, які виявляють ідентичну кумулятивну (адитивну) дію.

Гени-пухлинні супресори (антионкогени) — див. Пухлинні супресори.

Гени регуляторні — послідовності нуклеотидів ДНК (функціональні ділянки), які регулюють зчитування спадкової інформації із структурних генів (тобто регулюють експресію структурних генів).

Гени-сайленсери — див. Сайленсери.

Гени схильності — мутантні алелі, які сумісні з народженням і життям у постнатальному періоді, але за певних несприятливих умов можуть сприяти розвитку того чи іншого мультифакторіального захворювання.

Гени термінального диференціювання (гени «розкоші») — гени, які функціонують тільки в певних типах клітин або на певному етапі онтогенезу

Генна діагностика (генодіагностика) — див. ДНК-діагностика.

Генна інженерія — сукупність методів і технологій (у тому числі технологій одержання рекомбінантних молекул ДНК і РНК) з виділення генів з організму, здійснення маніпуляцій з генами і введення їх в інші організми.

Генна терапія (генотерапія) — метод етіотропного лікування спадкових хвороб шляхом введення в геном нормального гена або шляхом зміни гена генно-інженерними методами.

Генна терапія клітин зародкової лінії — генотерапія, що змінює геном клітин зародкової лінії, передбачає успадкування зміненого геному.

Генна терапія соматичних клітин — генотерапія, що спрямована на внесення змін тільки в генетичний апарат соматичних клітин людини і допускає терапевтичний ефект тільки у даного індивідуума.

Генокопія — клінічний синдром, що маніфестується під маскою відомого спадкового захворювання з певним генетичним дефектом, але зумовлений мутацією іншого гена.

Геном — 1) гаплоїдний набір хромосом із локалізованими в ньому генами; 2) в широкому розумінні — сукупність усієї ДНК (ядерної та мітохондріальної) організму або клітини. Містить як гени, так і міжгенні ділянки.

Геномний імпринтинг — процес, що забезпечує диференціальну активність генів залежно від того, отриманий ген від матері або батька.

Генотип — 1) у вузькому розумінні — алельна конституція індивіда за певним геном; 2) у широкому розумінні — сукупність усіх генів соматичної клітини організму.

Генофонд — сукупність генів однієї популяції, в межах якої вони характеризуються певною частотою.

Гетерогаметна стать — стать, що характеризується наявністю двох різних статевих хромосом (у людини це чоловіча стать — хромосоми ХУ).

Гетерогенність генетична — див. Генетична гетерогенність.

Гетерозигота — особина, гомологічні хромосоми якої несуть різні алелі одного і того ж гена (Аа), тобто один алель домінуючий, другий — рецесивний.

Гетероплазмія — наявність у клітинах і тканинах організму нормальних і мутантних молекул мітохондріальної ДНК — див. гомоплазмія.

Гетерохроматин — ділянки хроматину, які знаходяться в конденсованому стані, інтенсивно забарвлюються барвниками, реплікуються пізніше еухроматинових ділянок і не транскрибуються.

Гібрид — нащадок від схрещування двох генетично різних організмів.

Гібридизація *in situ* — реакція гібридизації міченого ДНК- або РНК-зондів із денатурованою ДНК клітин на препаратах хромосом, підготовлених спеціально для подальшого спостереження під мікроскопом; за допомогою методу можна визначити місце розташування ділянок, комплементарних зонду.

Гібридизація нуклеїнових кислот — взаємодія комплементарних ланцюгів (сегментів) ДНК (або ДНК і РНК), виділених із різних джерел, що спричинює утворення дволанцюгової молекули.

Гібридизація флуоресцентна *in situ* (FISH-метод) — молекулярно-цитогенетичний метод, що базується на ідентифікації певних ділянок хромосом за допомогою мічених флуорохромами ДНК-зондів (модифікація гібридизації *in situ*).

Гіпотеза двохударного механізму гомозиготизації Кнудсена — гіпотеза, згідно з якою обидва алелі гена-супресора мають бути ушкодженими для запуску механізму канцерогенезу (при спадкових формах пухлин).

Гістони — структурні білки хромосом; мають лужні властивості й утворюють так звані нуклеосоми, на яких спіралізується молекула ДНК.

Голандричні ознаки — ознаки, які успадковуються за чоловічою лінією внаслідок локалізації контролюючих їх генів у Y-хромосомі.

Гомогаметна стать — стать, що характеризується наявністю однакових статевих хромосом (у людини це жіноча стать — хромосоми ХХ).

Гомозигота — особина, гомологічні хромосоми якої несуть однакові алелі одного і того ж гена (АА чи аа), тобто обидва домінуючі або рецесивні.

Гомологи — гомологічні хромосоми.

Гомоплазмія — наявність у клітинах і тканинах мітохондріальної ДНК (див. гетероплазмія) одного типу (нормальної або мутантної).

Група ризику — члени родини, що консультується, які можуть бути носіями мутантного гена і мають високий ризик захворіти або передати мутантний ген нащадкам.

Делеція — втрата ділянки хромосоми або гена.

Денатурація (плавлення) — розділення дволанцюгової ДНК на два ланцюги при нагріванні або зміні хімічного складу середовища.

Дигетерозигота — клітина або організм, гетерозиготні за двома парами генів (АаВв).

Диплоїд — організм із двома гомологічними наборами хромосом (диплоїдним набором — 2n) у соматичних клітинах.

Дискордантність — ситуація, коли у родичів (зазвичай у сибсів або близнюків) спостерігаються різні варіанти ознаки (наприклад, один хворий, а другий — здоровий). Поняття дискордантність протилежне поняттю конкордантність. У близнюкових дослідженнях дискордантність — відсоток незбігу ознак у близнюків.

ДНК-діагностика — сукупність молекулярних методів виявлення змін у геномі.

ДНК-зонд — див. Зонд.

ДНК повторювана — послідовності нуклеотидів ДНК, які виявляються в геномі у вигляді великої кількості копій. Копії можуть бути розсіяні по геному або зібрані у вигляді тандемних повторів.

ДНК-полімераза — фермент, за допомогою якого відбувається синтез (реплікація) молекули ДНК.

ДНК рекомбінантна — химерна молекула ДНК, сконструйована з фрагментів різного походження.

Дрейф генів — зміна частоти генів у популяції під дією випадкових факторів.

Дуплікація — подвоєння якої-небудь ділянки хромосоми або гена.

Екзони — кодуєчі ділянки гена (ДНК) еукаріотів, що несуть інформацію про послідовність амінокислот і повністю представлені в молекулі іРНК.

Екзонуклеаза — фермент, який гідролізує фосфодієфірні зв'язки на 3'- або 5'-кінці полінуклеотиду, відщеплюючи нуклеотиди з відповідного кінця.

Експансія тринуклеотидних повторів — див. Мутація динамічна.

Експресивність — ступінь фенотипічного прояву ознаки, яка контролюється даним геном.

Експресія гена — реалізація генетичної інформації, закодованої в ДНК, шляхом її транскрипції (на іРНК) і трансляції.

Ендонуклеаза — фермент, який гідролізує внутрішні фосфодієфірні зв'язки полінуклеотиду, розщеплюючи ланцюг усередині.

Енхансери — регуляторні послідовності нуклеотидів ДНК, що взаємодіють зі специфічними факторами транскрипції, посилюючи транскрипцію певного гена.

Епістаз — пригнічення експресії одного гена другим неалельним геном (геном-супресором).

Еукаріоти — організми, клітини яких мають оформлені ядра; до еукаріотів належать всі тварини, рослини і гриби.

Еухроматин — ділянки хромосом, які максимально деспіралізовані (неконденсовані) в інтерфазі, слабо забарвлюються барвниками і містять основну кількість генів, що активно транскрибуються.

Ефект засновника — генетичний дрейф, зумовлений тим, що початкова популяція складається з дуже невеликої кількості особин; у ній відбувається поширення рідкісного гена.

Ефект положення гена — явище зміни дії гена залежно від його положення в хромосомі; проявляється при різних хромосомних перебудовах.

Євгеніка — вчення про успадковане здоров'я людини і його поліпшення шляхом переважного відтворення людей, що мають бажані якості (позитивна євгеніка) і запобігання відтворенню хворих (негативна євгеніка).

Зворотна транскрипція — див. Транскрипція зворотна.

Зонд — невеликий фрагмент одониткової ДНК (або РНК), що мітиться радіоізотопами або флюорохромами (люмінесцентними барвниками). Використовується для пошуку комплементарних послідовностей серед різноманітних молекул ДНК або РНК при молекулярних або молекулярно-цитогенетичних дослідженнях.

Зчеплення група — сукупність усіх генів, локалізованих в одній хромосомі, внаслідок чого вони успадковуються разом (зчеплено).

Зчеплення зі статтю — успадкування ознак, які визначаються генами, локалізованими в статевих хромосомах.

Ідіограма — схематичне узагальнення каріотипу з графічним зображенням окремих хромосом набору з усіма їх структурними характеристиками (розміщення центромери, абсолютна довжина плечей).

Ізохромосоми — хромосоми з двома генетично

ідентичними плечами (обидва короткі або обидва довгі), які з'являються внаслідок неправильного поділу центромери; один із видів хромосомних аберацій.

Імпринтинг — див. Геномний імпринтинг.

Інбридинг — схрещування між спорідненими особами.

Інверсія — один із способів хромосомних структурних перебудов, який супроводжується поворотом хромосомного або хроматидного сегментів на 180°.

Інверсія парацентрична — інверсія ділянки хромосоми, що не включає центромеру.

Інверсія перичентрична — інверсія ділянки хромосоми, що включає центромеру.

Інсерція — див. Вставка.

Інтрони — некодуєчі ділянки гена (ДНК) еукаріотів, що вирізуються у процесі формування зрілої іРНК.

Інцестний шлюб — заборонений шлюб між родичами першого рівня спорідненості (брат-сестра, батько-донька, мати-син).

Канцерогенез — процес розвитку злоякісної пухлини.

Канцерогенні фактори — фактори навколишнього середовища (фізичні, хімічні, біологічні), які спричиняють утворення пухлин; більшість канцерогенів є мутагенами і викликають мутації генів, відповідальних за канцерогенез.

Каріотип — диплоїдний набір хромосом організму, що характеризується сукупністю ознак хромосом (кількість, розміри, форма, особливості будови).

Карта генетична (хромосом) — графічне зображення послідовного розташування генів у хромосомі в лінійному порядку із зазначенням відстані між ними. Відстань між генами визначають за частотою кросинговеру між ними. Одиниця відстані — сантиморганіда, яка відповідає одному відсотку кросинговеру.

Картування — визначення локалізації генетичних елементів на хромосомі.

Кілобаза (кб) — одиниця довжини ДНК, що дорівнює тисячі пар основ.

Клініко-генеалогічний аналіз — аналіз типу успадкування захворювання за допомогою родоводу.

Клітинний цикл — життя клітини від одного поділу до наступного поділу або смерті; в клітинах, які безперервно розмножуються, клітинний цикл збігається з мітотичним циклом.

Клон — сукупність генетично однорідних клітин, яка утворилася в результаті послідовного мітотичного поділу однієї родоначальної клітини.

Кодомінантність — прояв обох алелів гена при одночасній наявності їх у гетерозиготи.

Кодон — три розташованих поряд у певній послідовності нуклеотидів ДНК або іРНК, що кодує одну амінокислоту чи є сигналом закінчення трансляції.

Кодон термінуючий (стоп-кодон, нонсенс-кодон) — кодон, який не кодує амінокислот, а є сигналом припинення синтезу поліпептидного ланцюга при трансляції.

Колхіцин — алкалоїд деяких рослин родини

лілійних (наприклад, пізньоцвіту осіннього — *Colchicum autumnale*); мітогична отрута, яка руйнує нитки веретена поділу, в результаті чого сестринські хроматиди не можуть розійтись до полюсів, поділ припиняється на стадії метафази; використовують для каріотипування.

Компаунд-гетерозигота — гетерозигота, що має на гомологічних хромосомах різні мутантні алелі одного й того ж гена. Як правило, компаунд-гетерозиготи за геном автосомно-рецесивного захворювання є хворими.

Кон'югація — попарне тимчасове зближення гомологічних хромосом при мейозі.

Кордоцентез — метод пренатальної діагностики; процедура, яка пов'язана із взяттям крові з пуповини плода під контролем УЗД через передню черевну стінку.

Кросингвер — взаємний обмін рівними гомологічними ділянками між кон'югуючими у профазі першого поділу мейозу гомологічними хромосомами.

Кросингвер нерівний — кросингвер між неправильно спарованими кон'югуючими хромосомами; призводить до дуплікації й делеції.

Лайон гіпотеза — підтверджена гіпотеза про те, що в соматичних клітинах нормального ембріона жіночої статі відбувається випадкова інактивація однієї Х-хромосоми (лайонізація).

Лідерна послідовність — нетрансльована ділянка на 5'-кінці іРНК, що передує кодону ініціації трансляції.

Ліпосоми — ліпідні пухирці, що можуть використовуватися як вектори у генотерапії соматичних клітин.

Локус — місце локалізації певного гена (його алеля) на генетичній або цитологічній карті хромосом.

Маркери генетичні — різні типи поліморфізмів білків і ДНК, які використовують у популяційних дослідженнях, дослідженнях асоціацій, при картуванні генів.

Материнське успадкування — успадкування ознак, що кодуються генами мітохондрій (ознака успадковується від матері всіма дітьми). Слід відрізнити від успадкування за материнською лінією при Х-зчеплених захворюваннях.

Медико-генетичне консультування — одна з форм спеціалізованої медичної допомоги, яка полягає в проведенні консультування родин (або окремих осіб) з метою виявлення генетично зумовлених захворювань, визначення прогнозу для майбутніх нащадків, проведення профілактичних і лікувальних заходів. На основі цієї інформації родина повинна прийняти рішення про репродуктивну поведінку.

Менделюючі ознаки — ознаки, що успадковуються за законами Менделя.

Метилування — приєднання метильної групи. У молекулярній генетиці, як правило, метильна група приєднується до цитозину, що веде до утворення метилцитозину. Метилування спричинює зменшення транскрипційної активності гена.

Мікроделеція — делеція хромосомного матеріалу, не помітна під мікроскопом; зазвичай вияв-

ляється за допомогою молекулярно-цитогенетичних методів.

Мікросателітна ДНК — тип сателітної ДНК, яка представлена послідовностями завдовжки до кількох сотень нуклеотидів, розмір повторюваної послідовності становить 1–13 п. н. (частіше 2–4 п. н.). Кількість повторів у мікросателітах має високу індивідуальність, що дозволяє використовувати їх аналіз у судово-медичній практиці для ідентифікації особи й експертизи батьківства.

Мінісателітна ДНК — тип сателітної ДНК, яка утворює блоки завдовжки від 100 до 20 000 п. н. Розмір повторюваної послідовності дорівнює від 14 до 500 п. н. Кількість повторів у мінісателітах відрізняється високою індивідуальністю, що дозволяє використовувати їх аналіз у судово-медичній практиці для ідентифікації особи й експертизи батьківства.

Мінливість — явище, властиве усім живим організмам, протилежне спадковості, що полягає у зміні спадкових задатків, а також у варіабельності їх проявів у процесі розвитку організмів при взаємодії із зовнішнім середовищем.

Міссенс-мутація — тип генної мутації, що спричинює заміну однієї амінокислоти в поліпептиді.

Мітотичний цикл — сукупність процесів у клітині від поділу до наступного поділу; включає період інтерфази і мітоз.

Мітохондріальні хвороби — в широкому розумінні, це хвороби, зумовлені спадковими порушеннями метаболізму в мітохондріях, у вузькому — хвороби, зумовлені мутаціями генів у мітохондріях.

Мобільні елементи геному — послідовності ДНК, здатні переміщатися по геному.

Мозаїцизм — наявність у клітинах організму двох або більше клонів клітин із різним генотипом, які розвинулися з однієї зиготи (тобто мають однакове генетичне походження); наслідок соматичної мутації.

Мозаїцизм гонадний — наявність у індивіда двох генетично різних клонів статевих клітин (нормальної і мутантної), що зумовлено виникненням мутації при закладенні гонад.

Моногенні ознаки — див. Ознаки моногенні.

Моносомик — клітина або особина, в диплоїдному наборі якої відсутня одна хромосома.

Моносомія — різновид геномної мутації (анеуплоїдії); відсутність однієї з гомологічних хромосом у диплоїдному наборі (2n-1).

Мультифакторіальне успадкування — тип успадкування, при якому ознаки чи захворювання зумовлюються взаємодією кількох незалежних генетичних факторів і факторів зовнішнього середовища.

Мультифакторіальні хвороби — див. Хвороби мультифакторіальні.

Мутабільність — здатність гена мутувати спонтанно або під впливом ендегенних або екзогенних мутагенних факторів.

Мутагенез — процес виникнення мутацій.

Мутагени — загальна назва хімічних, фізичних і біологічних факторів, здатних спричинити мутацію.

Мутант — організм, у якого внаслідок мутації (генної, хромосомної чи геномної) виникла зміна будь-якої ознаки чи властивості.

Мутації — стрибкоподібні, раптові зміни генетичного матеріалу, які призводять до зміни тих чи інших ознак організму.

Мутації генеративні — мутації, що виникли в статевих клітинах або в клітинах, з яких утворюються статеві клітини.

Мутації генні — мутації, при яких змінюється будова гена.

Мутації геномні — мутації зі зміною кількості хромосом у особини.

Мутації індуковані — мутації, спричинені дією мутагена.

Мутації соматичні — мутації, які виникли у соматичних клітинах.

Мутації хромосомні (хромосомні аберації) — мутації, пов'язані зі зміною структури хромосом.

Мутації цитоплазматичні — мутації, що відбуваються в органнодах цитоплазми, які містять ДНК (у людини — в мітохондріях); успадковуються тільки за материнською лінією.

Мутація динамічна (експансія тринуклеотидних повторів) — збільшення кількості тринуклеотидних повторів, локалізованих у кодуючих або регуляторних ділянках гена, що призводить до порушення його функції.

Мутація зсуву рамки читування — тип генної мутації; вставки або делеції нуклеотидів, які призводять до зміни всіх триплетів.

Мутація мажорна — мутація, яка зустрічається з високою частотою в певній популяції.

Мутація нейтральна — мутація, що не має фенотипічного прояву.

Мутація регуляторна — мутація в 5'- або 3'-нетрасльованих частинах гена, яка порушує регуляцію його експресії.

Мутація сплайсингова — тип генної мутації; мутація, що торкається сайтів сплайсингу або призводить до утворення нових сайтів сплайсингу в інтронах гена; порушує сплайсинг.

Мутація спонтанна — мутація, виникнення якої не пов'язане з дією екзогенних факторів.

Мутація точкова — мутація, що торкається одного або кількох нуклеотидів.

Нерозходження хромосом — порушення розходження хромосом у мітозі або мейозі, що призводить до геномної мутації.

Нонсенс-кодон — див. Кодон термінуючий.

Нонсенс-мутація — тип генної мутації, що призводить до утворення стоп-кодону всередині гена і передчасної зупинки трансляції.

Носій — індивід, який несе одну копію мутантного гена, що не супроводжується розвитком захворювання. Термін зазвичай використовують для позначення гетерозигот по генах рецесивних захворювань або жінок-гетерозигот по генах Х-зчеплених рецесивних захворювань.

Нуклеази — клас ферментів, які розщеплюють міжнуклеотидні зв'язки в ДНК або РНК.

Нулісомія — різновид геномної мутації (анеуплоїдії), при якій в диплоїдному наборі відсутня одна пара гомологічних хромосом (2n-2).

Однонуклеотидний поліморфізм — поліморфізм, зумовлений мінливістю за одним нуклеотидом у певній ділянці ДНК.

Ознака — морфологічна або фізіологічна властивість, розвиток якої залежить від певного гена і впливу зовнішнього середовища.

Ознаки моногенні — ознаки, що кодуються в організмі парою алельних генів.

Ознаки, обмежені статтю — генетично зумовлені ознаки, що фенотипічно проявляються в особин однієї статі.

Ознаки полігенні — ознаки, що кодуються в організмі (клітині) багатьма генами, кожний з яких окремо незначно впливає на ступінь прояву ознаки.

Олігонуклеотид — коротка одониткова молекула ДНК або РНК.

Онкогени — клітинні або вірусні (що вносяться вірусом у клітину) гени, які зумовлюють перетворення нормальних клітин еукаріотів на злоякісні.

Паліндром — послідовність ДНК, яка однаково читається з 5'-, а також з 3'-кінців.

Панміксія — вільне схрещування різностатевих особин із різними генотипами в межах популяції.

Пенетрантність — частота фенотипічного прояву алеля певного гена в популяції особин, які є його носіями. Виражається відсотком особин, у яких дана ознака виявляється до всіх носіїв гена, що детермінує ознаку.

Первинний транскрипт — молекула іРНК після завершення транскрипції та до початку дозрівання (процесингу).

Перехрестя хромосом — див. Кросинговер.

Плазміди — дуже короткі додаткові кільцеві молекули ДНК бактерій, які містять один або кілька генів і знаходяться поза хромосомами. Вони автономно реплікуються незалежно від решти генетичного матеріалу і часто переходять з однієї клітини в іншу.

Плацентоцентез — метод пренатальної діагностики; процедура, пов'язана з отриманням тканини плаценти.

Плейотропія — вплив одного гена на кілька ознак.

Покоління, генерація — група особин у популяції, однаково віддалених у родинному відношенні від спільних предків.

Полігенне успадкування — успадкування ознак, що кодуються великою кількістю генів з адитивним ефектом.

Полігенні ознаки — див. Ознаки полігенні.

Полімеразна ланцюгова реакція — метод циклічного синтезу *in vitro* великої кількості копій певної ділянки ДНК загальною довжиною від десятків до кількох тисяч пар основ; використовують у ДНК-діагностиці.

Поліморфізм — наявність у популяції двох і більше алелів одного гена (або генетичних маркерів) із частотою рідкісного алеля 1 % і більше.

Поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів ДНК — мінливість нуклеотидної послідовності ДНК, яка виявляється за допомогою ферментів рестриктаз.

Поліплоїдія — геномна мутація, яка проявляється в кратному до гаплоїдного набору збільшенні кількості хромосом (3n — триплоїдія, 4n — тетраплоїдія).

Праймери (затравки) — невеликі одониткові молекули ДНК, які комплементарні до 3'-кінця змислової і антизмислової ниток фрагментів ДНК. Використовують у полімеразній ланцюговій реакції для ампліфікації певного фрагмента ДНК.

Пробанд — хворий або носій патологічної ознаки; в генеалогічному дослідженні — людина, яка звернулася по допомогу до лікаря-генетика і з якої починають складати родовід.

Промотор — послідовність нуклеотидів ДНК на 5'-кінці гена, з якою зв'язується фермент РНК-полімераза для початку транскрипції структурного гена.

Протеїнкінази — ферменти, які фосфорилують певні білки, змінюючи їх функції.

Протоонкогени — немутантні форми онкогена; нормальні гени клітини, які у нормі активують мітоз клітини; мутації, що посилюють їх функції, перетворюють протоонкогени на онкогени.

Процесинг (РНК) — дозрівання іРНК в еукаріотів; сукупність реакцій, у процесі яких первинний РНК-транскрипт зазнає низки модифікацій (сплайсинг, кепування, поліаденілування) і перетворюється на молекулу зрілої іРНК.

Пухлинні супресори (антионкогени) — гени, які пригнічують проліферацію клітин. Інактивація цих генів збільшує вірогідність виникнення новоутворення, а відновлення функції, навпаки, пригнічує поділ пухлинної клітини.

Рамка читування — послідовність нуклеотидів, що являє собою ряд послідовно розташованих триплетів, які кодуєть, починаючи зі стартового кодону і закінчуючи стоп-кодоном.

Редукція — зменшення удвічі кількості хромосом під час мейозу.

Рекомбінація — перерозподіл генетичної інформації у нащадків внаслідок утворення нових комбінацій генів при мейозі та заплідненні.

Ренатурація — процес, під час якого з'єднуються ланцюги ДНК за принципом комплементарності, відновлюється дволанцюгова структура ДНК (при молекулярно-генетичній діагностиці).

Репарація ДНК — відновлення пошкоджень, які утворюються в структурі ДНК внаслідок дії мутагенних факторів, порушення процесу реплікації тощо.

Реплікація (редуплікація) — синтез дочірніх ланцюгів ДНК на вихідній матричній молекулі ДНК (самоподвоєння ДНК).

Рестриктази (рестрикційні ендонуклеази) — ферменти бактерій, які розщеплюють дволанцюгову ДНК за певними послідовностями нуклеотидів (сайтами рестрикції); використовуються в генній інженерії.

Рестрикційний аналіз ДНК — метод аналізу ДНК за допомогою рестрикційних ендонуклеаз.

Рестрикція — розщеплення ДНК рестрикційною ендонуклеазою.

Ретровірус — РНК-вмісний вірус, який проходить протягом життєвого циклу через стадію утворення дволанцюгової ДНК, що інтегрується в геном інфікованої клітини. Використовують як вектор у генотерапії.

РНК-полімераза — фермент ДНК-залежна РНК-полімераза, здійснює синтез РНК на ДНК-матриці.

Рухомі елементи геному — див. Мобільні елементи геному.

Сайленсери — регуляторні послідовності нуклеотидів ДНК, які взаємодіють зі специфічними факторами транскрипції для репресії або зменшення активності певного гена.

Сайленс-мутація — тип генної мутації, що не призводить до зміни амінокислот внаслідок надлишку генетичного коду.

Сайт — певне місце (позиція) в молекулі ДНК.

Сайт рестрикції — специфічна послідовність із 4–12 нуклеотидів, що розпізнається і розрізається рестриктазою; місце взаємодії рестриктази з ДНК.

Сайт сплайсингу — специфічна послідовність нуклеотидів на межі між екзоном та інтроном, що виконує важливу сигнальну функцію для правильного сплайсингу.

Сантиморганіда (сМ) — одиниця виміру генетичної відстані між локусами (генами) на одній хромосомі; 1 сМ відповідає частоті рекомбінації між локусами (генами) в 1 %.

Сателітна ДНК — тип ДНК, що повторюється в геномі; прості повтори послідовностей ДНК, які розташовані один за одним; вони утворюють блоки завдовжки кілька мільйонів пар нуклеотидів або більше. Знаходиться переважно у центромерних ділянках хромосом.

Саузерн-блотинг — див. Блот-гібридизація за Саузерном.

Сегмент хромосоми — світлі або темні смуги на хромосомі, що розрізняються при певних типах забарвлення.

Сегрегація — розходження серед нащадків батьківських хромосом, певних хромосомних сегментів або алелів конкретних генів (маркерів), а також розходження у нащадків тих чи інших фенотипічних ознак.

Секвенування — визначення послідовності нуклеотидів у молекулі ДНК.

Сибси — нащадки однієї пари батьків, рідні брати та сестри.

Сиквенс ДНК — послідовність нуклеотидів ДНК уздовж хромосоми.

Синдром — комплекс характерних патологічних ознак, які причинно пов'язані; в медичній генетиці часто використовують як синонім слова «хвороба».

Синдромологічний аналіз — виділення з усієї сукупності патологічних ознак такого клінічного симптомокомплексу, який дозволив би діагностувати певний генетичний синдром; часто використовують у діагностиці спадкових синдромів множинних вроджених вад розвитку.

Синдром хромосомної нестабільності — захворювання, які характеризуються наявністю великої кількості хромосомних розривів або обмінів ділянками хромосом чи хроматид.

Соматичні клітини — всі клітини організму, за винятком клітин зародкової лінії. Соматичні клітини людини диплоїдні.

Спадкова інформація — це інформація про структуру всіх білків і РНК організму, порядок реалізації цієї інформації в онтогенезі.

Спадковість — властивість організмів забезпечувати матеріальну і функціональну єдність між

поколіннями; властивість батьків передавати свої ознаки й особливості розвитку нащадкам; здатність живих організмів до відтворення подібних ознак і властивостей у ряду послідовних поколінь.

Сплайсинг — процес вирізування інтронів із подальшим зшиванням фрагментів молекули РНК (екзонів) за схемою «кінець у кінець».

Сплайсинг альтернативний — утворення на базі первинного іРНК-транскрипту кількох зрілих іРНК на основі використання різних екзонів (інколи — й інтронів); у результаті під контролем одного гена утворюються кілька білків.

Спорадичний випадок — одиничний випадок спадкового захворювання в родині, що обстежується.

Стоп-кодон — див. Кодон термінуючий.

Супресори (інгібітори) — гени, які в гомо- або гетерозиготному стані пригнічують дію неалельних до них генів.

Супутник — хромосомний сегмент, розташований дистально від вторинної перетяжки.

Тандемні повтори — послідовності ДНК у вигляді великої кількості копій однакових ділянок, розташованих послідовно одна за одною.

Теломера — кінцеві ділянки хромосоми зі специфічною структурою ДНК та функціями.

Теломераза — фермент, який забезпечує синтез ДНК теломерної ділянки хромосоми.

Тератогенні фактори — будь-які фактори, вплив яких на зародок індукує вроджені вади розвитку.

Тератологія — наука, яка вивчає аномалії розвитку тварини і людини.

Термінатор — ділянка закінчення транскрипції.

Тетраплоїд — організм, який має в клітинах чотири гаплоїдні набори хромосом — $4n$.

Тільця Барра (грудка статевого хроматину) — інактивована спіралізована Х-хромосома, яка помітна в ядрах соматичних клітин у вигляді темної, добре забарвленої грудки; в нормі у жінок одне тільце Барра, у чоловіків вони відсутні.

Трансгенні організми (моделі) — експериментальні організми, геноми яких включають чужорідний генетичний матеріал, штучно введений за допомогою методів генної інженерії.

Транскрипційні фактори — див. Фактори транскрипції.

Транскрипція — синтез РНК на матриці ДНК.

Транскрипція зворотна — синтез ДНК на матриці РНК за допомогою особливого ферменту РНК-залежної ДНК-полімерази (зворотна транскриптаза, ревертаза).

Транслокація робертсонівська (або центричне злиття) — спостерігається між будь-якими двома акроцентричними хромосомами з групи D (13, 14 і 15-та пари) і G (21-ша і 22-га пари); при центричному злитті дві гомологічні або негомологічні хромосоми втрачають короткі плечі й одну центромеру, довгі плечі з'єднуються. Замість двох хромосом утворюється одна, що містить генетичний матеріал довгих плечей двох хромосом.

Транслокація — перенесення ділянки хромосоми на негомологічну хромосому, в іншу групу зчеплення.

Транслокація нерцепрокна — переміщення ділянки хромосоми або всередині тієї ж хромосоми, або в іншу хромосому без взаємного обміну.

Транслокація реципрокна — взаємний обмін ділянками між двома негомологічними хромосомами.

Транспозиція — переміщення невеликих фрагментів ДНК з одного місця хромосоми в інше.

Транспозони — мігруючі генетичні елементи; сегменти ДНК, здатні до внутрішньо- і міжхромосомних переміщень за механізмом вирізання і вставки.

Триплет — див. Кодон.

Триплоїд — організм, який має в клітинах три гаплоїдні набори хромосом — $3n$.

Трисомик — особина, в диплоїдному наборі якої є одна зайва хромосома будь-якої пари ($2n+1$).

Трисомія — різновид геномної мутації (анеуплоїдії), при якій у диплоїдному наборі хромосом є одна зайва хромосома будь-якої пари ($2n+1$).

Уніпарентна диплоїдія — успадкування диплоїдного набору хромосом від одного з батьків.

Уніпарентна дисомія — успадкування двох гомологічних хромосом від одного з батьків.

Уніпарентна ізодисомія — успадкування двох хроматид однієї хромосоми від одного з батьків.

Успадкування — передача батьківських ознак нащадкам.

Фактори росту — білки, що секретуються одними клітинами і впливають на інші клітини (стимулюючи або пригнічуючи їх поділ).

Фактори транскрипції — білки, які полегшують приєднання РНК-полімерази до промотору.

Фармакогенетика — розділ генетики, що вивчає генетичну зумовленість відповіді організму на лікарські препарати (включаючи патологічні реакції).

Фенокопія — клінічний синдром, що маніфестується під маскою спадкового захворювання, але зумовлений негенетичними факторами.

Фенотип — сукупність усіх зовнішніх і внутрішніх ознак організму, детермінованих генотипом індивіда, реалізований за відповідних умов зовнішнього середовища.

Фертильний — організм, здатний утворювати нащадків.

Фетоскопія — метод пренатальної діагностики; огляд плода за допомогою ендоскопічної техніки.

Хвороби мультифакторіальні — група захворювань, зумовлених взаємодією великої кількості генетичних факторів і факторів зовнішнього середовища з адитивним ефектом.

Хвороби спадкові — хвороби, пов'язані зі змінами спадкового матеріалу — мутаціями (генні, хромосомні, геномні).

Х-зчеплені гени — гени, локалізовані в Х-хромосомі.

Химеризм — наявність в організмі двох або більше клонів клітин із різним генотипом, які утворюються з різних зигот, тобто мають різне генетичне походження.

Хроматин — матеріал, із якого побудована хромосома, є складною комбінацією білків (гістонів і негістонових білків) і ДНК.

Хромосома кільцева — замкнута у вигляді кільця хромосома. Виникає при втраті двох теломерних фрагментів, «липкі» кінці хромосоми з'єднуються, утворюючи кільце.

Хромосома маркерна — додаткова хромосома (вірніше фрагмент якої-небудь хромосоми або з'єднаних фрагментів кількох хромосом із центромерою), яка виникає внаслідок хромосомної аберації; зазвичай має вигляд дуже короткої акроцентричної хромосоми, рідше іншої форми — метацентричної, кільцеподібної тощо.

Хромосоми акроцентричні — хромосоми, центромери яких локалізовані дуже близько до одного з кінців.

Хромосоми дицентричні — хромосоми, які містять дві центромери; виникають після структурних перебудов.

Хромосоми із супутником або сателітом (SAT-хромосоми) — хромосоми з вторинною перетяжкою, що відокремлює від основної хромосоми невелике кулясте потовщення (супутник або сателіт); вторинні перетяжки пов'язані з утворенням ядерця і містять ядерцевий організатор.

Хромосоми метацентричні — хромосоми з ло-

калізованою приблизно посередині центромерою.

Хромосоми субметацентричні — хромосоми з плечима неоднакової довжини.

Хромосоми телоцентричні — паличкоподібні хромосоми з центромерою, розташованою на одному кінці; в нормі у каріотипі людини не зустрічаються.

Хромосомна карта — див. Карта генетична.

Центричне злиття — див. Транслокація Робертсонівська.

Центричне розділення — явище, зворотне центричному злиттю; одна хромосома ділиться на дві. При цьому повинна утворитися нова центромера.

Центромера — ділянка хромосоми еукаріотів, до якої приєднуються нитки веретена поділу.

Циклінозалежні кінази (Cdk) — ферменти, які утворюють комплекс з циклінами на певних стадіях клітинного циклу; комплекси циклін-Cdk регулюють мітотичний цикл.

Цикліни — специфічні білки, які беруть участь у регуляції клітинного циклу.

Цитогенетика — розділ генетики, що вивчає структури клітини — носії спадкової інформації (перш за все хромосоми).

ОСНОВНА ЛІТЕРАТУРА

1. *Бочков Н. И.* Клиническая генетика. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 448 с.
2. *Бужієвська Т. І.* Основи медичної генетики. — К.: Здоров'я, 2001. — 136 с.
3. *Гинтер Е. К.* Медицинская генетика: Учебник. — М.: Медицина, 2003. — 448 с.
4. *Клиническая генетика: Учебное пособие к практическим занятиям / Ю. И. Бажора, А. В. Шевеленкова, З. Н. Живац и др.* — Одесса: Одес. гос. мед. ун-т, 2001. — 146 с.
5. *Резник Б. Я., Запорожан В. Н., Минков И. П.* Врожденные пороки развития у детей. — Одесса: АО БАХВА, 1994. — 448 с.
6. *Спадкові захворювання і природжені вади розвитку в перинатологічній практиці: Навч. посібник / В. М. Запорожан, А. М. Сердюк, Ю. І. Бажора та ін.* — К.: Здоров'я, 1997. — 360 с.
8. *Бочков Н. П., Чеботарёв А. Н.* Наследственность человека и мутагены внешней среды. — М.: Медицина, 1989. — 272 с.
9. *Вахарловский В. Г., Баранов В. С.* Наследственные болезни и дородовая диагностика. — СПб.: Знание, ИВЕСЕП, 2003. — 48 с.
10. *Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б., Чернышов В. Н.* Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура. — Ростов-на-Дону: Изд-во РГМУ, 1999. — 192 с.
11. *Генетика в акушерстве и гинекологии / Дж. Л. Симсон, М. С. Голбус, Э. О. Мартин, Г. Е. Сарто: Пер. с англ.* — М.: Медицина, 1985. — 352 с.
12. *Генетические последствия загрязнения внешней среды / И. Р. Барияк, Т. И. Бужиевская, А. И. Быкорез и др.* Отв. ред. Т. И. Бужиевская. — К.: Наук. думка, 1989. — 229 с.
13. *Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину) / В. С. Баранов, Е. В. Баранова, Т. Э. Иващенко, М. В. Асеев.* — СПб.: Интермедика, 2000. — 272 с.
14. *Генофонд і здоров'я населення: методологія оцінки ризику від мутагенів довкілля, напрямки профілактики генетично обумовленої патології / А. М. Сердюк, О. І. Тимченко, Н. Г. Гойда та ін.* — К.: ІГМЕ АМН України, 2003. — 190 с.

ДОДАТКОВА ЛІТЕРАТУРА

1. *Айала Ф., Кайгер Дж.* Современная генетика: В 3-х томах: Пер. с англ. — М.: Мир, 1987–1988.
2. *Анализ генома: Методы / Г. Бантинг, Ч. Кантор, Ф. Коллинс и др. / Под ред. К. Девиса: Пер. с англ.* — М.: Мир, 1990. — 247 с.
3. *Бажора Ю. И.* Введение в иммуногенетику: Лекции. — Одесса: ОГМУ, 2000. — 72 с.
4. *Бажора Ю. И.* Фармакогенетика: достижения и перспективы. — Одесса: Друк, 2003. — 140 с.
5. *Барашичев Ю. И., Бахарев В. А., Новиков П. В.* Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей: Путеводитель по клинической генетике. — М.: Триада, 2004. — 560 с.
6. *Барияк И. Р., Ковальчук Л. С., Скибан Г. В.* Медико-генетичний тлумачний словник. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. — 376 с.
7. *Беникова Е. А., Бужиевская Т. И., Сильванская Е. М.* Генетика эндокринных заболеваний. — К.: Наук. думка, 1993. — 400 с.
15. *Гершензон С. М.* Многообразное значение мейоза для проблем общей биологии. — К.: Наук. думка, 1996. — 137 с.
16. *Гершензон С. М.* Мутации. — К.: Наук. думка, 1991. — 112 с.
17. *Горбунова В. Н., Баранов В. С.* Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. — СПб.: Спец. литература, 1997. — 287 с.
18. *Гречанина О. Я., Гречанина Ю. Б.* Геномный импринтинг та хвороби імпринтингу: Метод. рекомендації. — Харків, 1998. — 15 с.
19. *Жегунов Г. Ф., Боянович Ю. В., Жегунова Г. П.* Цитогенетические основы жизнедеятельности. — Харьков, 2002. — 406 с.
20. *Запорожан В. Н., Аряев Н. Л., Старец Е. А.* Муковисцидоз. — К.: Здоров'я, 2001. — 176 с.
21. *Запорожан В. Н., Бажора Ю. И.* Стволовые клетки. — Одесса: Одес. держ. мед. ун-т, 2004. — 228 с.

22. Зерова-Любимова Т. Е., Горovenko Н. Г. Стандарты анализа препаратов хромосом людини: Метод. рекомендації. — К., 2003. — 52 с.
23. Зерова-Любимова Т. Е., Горovenko Н. Г. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини: Метод. рекомендації. — К., 2003. — 23 с.
24. Иллариошкин С. Н., Иванова-Смоленская И. А., Маркова Е. Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. — М.: Мед. информ. агентство, 2002. — 591 с.
25. Кадурин Т. И. Наследственные коллагенопатии. — СПб.: Невский диалект, 2000. — 271 с.
26. Кон Р. М., Рот К. С. Ранняя диагностика болезней обмена веществ. — М.: Медицина, 1986. — 637 с.
27. Копин Б. П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключи к пониманию механизмов канцерогенеза // Биохимия. — 2000. — № 65. — С. 5-33.
28. Лазюк Г. И., Лурье И. В., Черствой Е. Д. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. — М.: Медицина, 1983. — 204 с.
29. Лильин Е. Т., Богомазов Е. А., Гофман-Кадонишников П. Б. Генетика для врачей. — М.: Медицина, 1990. — 256 с.
30. Методичні розробки для організації самостійної роботи студентів з клінічної генетики / В. Т. Германов, О. М. Андрущенко, І. В. Руденко. — Луганськ: Луганський державний медичний ун-т, 2003. — 88 с.
31. Мислицький В. Ф., Пішак В. П., Проняев В. І. Спадкові синдроми: Епонімічний словник-довідник. — Чернівці: Прут, 1998. — 312 с.
32. Молекулярная клиническая диагностика. Методы: Пер. с англ. / Под ред. С. Херрингтона, Дж. Макги. — М.: Мир, 1999. — 558 с.
33. Мутовин Г. Р. Основы клинической генетики. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Высш. шк., 2001. — 234 с.
34. Мушкамбаров Н. Н., Кузнецов С. Л. Молекулярная биология: Учеб. пособие для студентов мед. вузов. — М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2003. — 544 с.
35. Наказ МОЗ України «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні» № 641/84 від 31.12.2003. — К., 2003. — 104 с.
36. Наследственная патология человека: В 2 т. / Под ред. Ю. Е. Вельтищева, Н. П. Бочкова. — М.: Медицина, 1992. — Т. 1. — 276 с.; Т. 2. — 245 с.
37. Наследственные болезни обмена веществ у детей: диагностика, лечение, профилактика / Ю. И. Барашнев, Ю. Е. Вельтищев, В. П. Ветров и др. // Медицина и здравоохранение. Серия: медицинская генетика и иммунология. — ВНИИМИ. — М., 1984. — 66 с.
38. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С. И. Козлова, Н. С. Демикова, Е. Семанова, О. Е. Блиникова. — М.: Медицина, 1996. — 416 с.
39. Наследственные системные заболевания скелета / М. В. Волков, Е. М. Меерсон, О. Л. Нечволодова и др. — М.: Медицина, 1982. — 320 с.
40. Описание фенотипа / Л. В. Молодан, Е. Бугаева, О. О. Демина, И. В. Волчик. — Харьков, 1998. — 49 с.
41. Пузырев В. П., Степанов В. А. Патологическая анатомия генома человека. — Новосибирск: Наука, 1997. — 224 с.
42. Сингер М., Берг П. Гены и геномы. — М.: Мир, 1998. — Т. 1. — 373 с.
43. Тератология человека: Руководство для врачей / Под ред. Г. И. Лазюка. — М.: Медицина, 1991. — 480 с.
44. Тимченко О. І., Сердюк А. М., Омельченко Е. М. Генофонд і здоров'я населення: значення шлюбних міграцій. — К., 2002. — 79 с.
45. Тоцький В. М. Генетика. — Одеса: Астропринт, 2002.
46. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: В 3-х томах: Пер. с англ. — М.: Мир, 1989–1990.
47. Харпер П. С. Практическое медико-генетическое консультирование: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1989. — 304 с.
48. Хромосомы человека: Атлас / А. Ф. Захаров, В. А. Бенюш, Н. П. Кулешов, Л. И. Барановская. — М.: Медицина, 1982. — 264 с.
49. Щипков В. П., Кривошеин Г. Н. Общая и медицинская генетика. — М.: Академия, 2003. — 256 с.
50. Emery's Elements of medical genetics / Robert F. Muller, Jan Young. — London, 2001. — 349 p.
51. Human molecular genetics / Tom Strachan, Andrew P. Read. — Bios Scientific Publisher, 1998. — 680 p.
52. Jones K. L. Smith's recognizable patterns of human malformation: 5th ed. — Philadelphia: WB Saunders, 1997.
53. Jorde Carey, Bamshad White Medical genetics: 3rd ed. — Elsevier (USA), 2003.
54. McKusick V. A. Mendelian inheritance in man. — 12-th ed. — Vol. 1–3. — Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998.

FISH-метод 184

TORCH-інфекції 177

VATER-асоціація 167

Автосомно-домінантне успадкування — див. тип успадкування автосомно-домінантний

Автосомно-домінантні хвороби — див. хвороби моногенні автосомно-домінантні

Автосомно-рецесивне успадкування — див. тип успадкування автосомно-рецесивний

Автосомно-рецесивні хвороби — див. хвороби моногенні автосомно-рецесивні

Агенезія 54

Адонтія 56

Адреногенітальний синдром 109, 119

Азотисті основи 12

Акроцефалія 56, 103

Акроцефалосиндактилії 102, 103

Алельна гетерогенність — див. хвороби моногенні, алельна гетерогенність

Алельні серії — див. хвороби моногенні, алельні серії

Алопеція 58, 108

Альбінізм 58

Алькаптонурия 107, 108

Альфа-фетопротеїн 211

Амелія 58, 172, 173

Амелогенез 56

Амніотичні перетяжки 172

Амніоцентез 216

Ампліфікація гена 17, 190

Анамнез акушерський 53

Анамнез сімейний 53

Ангідроз 58

Ангідротична ектодермальна дисплазія — див. синдром ангідротичної ектодермальної дисплазії

Аненцефалія 136, 165

Анеуплоїдія — див. гетероплоїдія

Аніридія 56

Аномалад 165

Аномалад П'єра Робена 166, 167

Аноніхія 58

Анофтальм 56

Антимутагени 42

Антионкогени — див. супресори пухлинного росту

Антиципація 30, 48, 123

Аплазія 54

Апоптоз 153, 155, 156

Арахнодактилія 58, 104

Асоціація 137, 167

Ателія 57

Атрезія 54

Атрофія зорових нервів типу Лебера — див. Зорових нервів атрофія типу Лебера

Афакія 56

Ахондроплазія 101, 102

Багатоводдя 207

Білок РАРР-А 212

Білок адаптерний 153

Білок сигнальний 152

Білок циклін 152

Біопсія хоріона 215

Біотрансформації фази — див. фази біотрансформації

Біотрансформація лікарських препаратів 145

Біохімічні методи 127, 199

Бластопатії 167

Блефарофімоз 56

Блот-гібридизація за Саузерном 194

Брахідактилія 58

Брахімелія 58

Брахіцефалія 56

Бронхіальна астма 141

Брушфілда плями — див. плями Брушфілда

Буфтальм 56

Вада розвитку — див. вроджені вади розвитку

Виразкова хвороба шлунка 136, 138

ВІЛ-інфекція, генетично обумовлена стійкість 142

Вільмс пухлина — див. пухлина Вільмса

Вітамін-D-резистентний рахіт — див. гіпофосфатемія

Внутрішньоклітинні ліпідози — див. ліпідози внутрішньоклітинні

- Вроджена вада розвитку — див. вроджені вади розвитку
- Вроджена гіперплазія надниркових залоз — див. адреногенітальний синдром
- Вроджені вади розвитку 54, 162
- — —, бластопатії — див. бластопатії
 - — — вторинні 163
 - — — генетична гетерогенність 163
 - — — ізольовані 165
 - — — множинні 165
 - — — моногенні 164
 - — — мультифакторіальні 136, 163, 165
 - — — невстановленої етіології 163
 - — — первинні 163
 - — —, медико-генетичне консультування 179
 - — —, пренатальна діагностика 178
 - — — серця 165
 - — — системні 165
 - — — спадкові 163
 - — — тератогенні 163, 170
 - — —, гаметопатії — див. гаметопатії
 - — —, ембріопатії — див. ембріопатії
 - — —, класифікація 163
 - — —, фетопатії — див. фетопатії
 - — —, частота 162
 - — —, частота і вік батька 163
 - — —, частота і вік матері 162
 - — —, частота і сезонні зміни 163
- Галактоземія** 108, 113
- Гаметопатії 167
- Гель агарозний 193
- Гель поліакриламідний 193
- Геміфаціальна гіпертрофія 55
- Гемофілія А 121
- Гемохроматоз первинний 109
- Ген 14
- домінантний 65, 96, 100
 - експресія 16
 - енхансер 14, 15
 - еукаріотів 14
 - метилування 17
 - мутатор 154, 158
 - онкоген 153
 - протоонкоген 153, 154
 - р53 156
 - регуляторний 14
 - рецесивний 66, 96, 106
 - сайленсер 14
 - структурний 14
 - супресор пухлинного росту 44, 153, 154, 156
 - термінатор 14, 15
- Генеалогічний метод — див. клініко-генеалогічний метод
- Генеалогія 63
- Генетика 9
- Генетика медична 9
- Генетична гетерогенність — див. хвороби моногенні, генетична гетерогенність
- карта хромосом 24
 - несумісність матері і плода — див. хвороби генетичної несумісності
- Генетичний код 15
- моніторинг
 - паспорт
 - ризик високий
 - ризик емпіричний
 - ризик загальнопопуляційний
- Генетичний ризик низький
- — середній
- Гени «стрибаючі» — див. транспозони
- SOX 169
 - T-BOX 169
 - алельні (алелі) 235
 - гомеобоксні 168
 - сегментації 168
 - спарені 169
 - схильності 135
 - цинкових пальців 169
- мутатори — див. ген мутатор
- Генна терапія 129
- Генних мутацій частота — див. мутацій генних частота
- Генні мережі 143
- мутації — див. мутації генні
- Геном 18, 237
- Геномний імпринтинг 38, 43
- Геномні мутації — див. мутації геномні
- Геномного імпринтингу хвороби — див. хвороби геномного імпринтингу
- Генотип 237
- Гепатолентикулярна дегенерація — див. хвороба Вільсона — Коновалова
- Гетерозигота 237
- Гетерозиготне носійство 129
- —, діагностика 129, 189, 219
- Гетероплоїдія 37, 38
- Гетеротопія 54
- Гетерохроматин 21
- Гетерохромія 56
- Гігантизм 54
- Гідроцефалія 55
- Гінекомастія 57
- Гіпергідроз 58
- Гіперкератоз 58
- Гіперплазія 54
- Гіпертелоризм 56
- Гіпертермія злоякісна 147
- Гіпертонічна хвороба 139
- Гіпертрихоз 58
- Гіпертрихоз вušних раковин 125
- Гіпертрофія 54
- геміфаціальна 55
- Гіперхолестеринемія сімейна 108, 116
- Гіпогідроз 58
- Гіполактазія — див. лактази дефіцит
- Гіпоплазія 54
- Гіпоспадія 58, 65
- Гіпотеза двохударного механізму гомозиготизації — див. гіпотеза Кнудсена
- Гіпотеза Кнудсена 158
- Гіпотелоризм 56
- Гіпотиреоз вроджений 109, 119
- Гіпотрихоз 58, 123

Гіпотрофія вроджена 54
 Гіпофосфатемія 121, 125
 Гіпохондроплазія 103
 Гірсутизм 58
 Глаукома 56
 Глікогенози 108, 113
 Глікозаміноглікани 117
 Голопрозенцефалія сімейна алобарна 106, 169
 Гомозигота 237
 Груди «курячі» 57
 Груди шевця 57

Дактилоскопія 199
 Дальтонізм 121
 Двійникові вади 54, 164
 Денатурація ДНК — див. ДНК денатурація
 Дерматогліфіка 199
 Дерматогліфіки метод 199
 Дефіцит метиленгідрофолатредуктази 139, 143
 Деформація 166
 Дизрупція 166
 Диплоїдія уніпарентна – див. уніпарентна диплоїдія
 Дисомія уніпарентна – див. уніпарентна дисомія
 Дисплазія 166
 Дистихіаз 56
 Дистрофія м'язова Дюшенна — Беккера 121
 Дисхронія 54
 Дитилін, підвищена чутливість 147
 Діабетична ембріофетопатія — див. ембріофетопатія діабетична
 Діагноз синдромологічний 52, 181
 — портретний 52
 Діагностика пренатальна — див. пренатальна діагностика
 Діастема 56
 Діафрагмальна грижа 165, 179
 ДНК 12
 ДНК гібридизація 187
 — денатурація 12
 — мікросателітна 19, 196
 — мінісателітна 19, 196
 — мітохондріальна 17, 48
 — редуплікація 12
 — ренатурація 12
 — репарація 12, 42
 — — темнова 42
 — — ексцизійна — див. ДНК репарація темнова
 — — постреплікативна 42
 — — світлова 42
 ДНК сателітна 19
 — секвенування
 — унікальна 19
 —, що повторюється 19
 —діагностика — див. молекулярно-генетичні методи
 —чіпи 196
 Доліхостеномелія 104, 105
 Доліхоцефалія 56
 Домінантний ген — див. ген доміантний
 Дуплікація 29, 32

Екзони 15
 Екзофтальм 56
 Екогенетика 42, 143
 Екогенетичні патологічні реакції — див. хвороби екогенетичні
 Експансії тринуклеотидних повторів — див. мутації генні, експансії тринуклеотидних повторів
 Експресивність 66, 101
 Експресія гена — див. гена експресія
 Ектопія 54
 Ектродактилія 58, 105
 Електрофорез 193
 Ембріопатія 167
 Ембріофетопатія діабетична 171
 Ембріофетопатія радіаційна 172
 Ембріофетопатія фенілаланінова 171
 Ензимопатії — див. спадкові хвороби обміну речовин
 Енофтальм 56
 Енхансер — див. ген енхансер
 Енцефаломіопатія Лея 126
 Енцефалоцеле — див. черепно-мозкова грижа
 Епігенетичні явища 17, 43, 158
 Епікант 56
 Епілепсія 142
 Епіспадія 58
 Еухроматин 21
 Ефект положення 29, 217

Євгеніка 9
 — негативна 10
 — позитивна 10

Зорових нервів атрофія типу Лебера 18, 126
 Зонд 187, 194

Ізодактилія 58
 Ізодисомія уніпарентна — див. уніпарентна ізодисомія
 Ізохромосома 32
 Імпринтинг геномний — див. геномний імпринтинг
 Інвазивні методи — див. пренатальна діагностика інвазивна
 Інверсія — див. мутації хромосомні, інверсія
 Інверсія органа 54
 Інсерція — див. мутації генні, вставки
 Інтегрини 153
 Інтрони 15, 29
 Інфекційні хвороби, генетична схильність — див. хвороби інфекційні
 Інформаційна РНК — див. РНК інформаційна
 Іхтіоз 58
 Ішемічна хвороба серця 139

Кадгерини 153
 Камптодактилія 58
 Канцерогени — див. канцерогенні фактори
 Канцерогенні фактори 151, 158
 — — біологічні 42, 158
 — — фізичні 158
 — — хімічні 158

— —, поліморфізм генів 144
 Каріотип 23
 —, запис 40
 Каріотипування 183
 —, диференціальне забарвлення 183
 —, метод метафазних пластинок — див. метафазна пластинка
 —, метод прометафазних пластинок — див. прометафазна пластинка
 —, рутинне забарвлення 183
 Карти хромосом 24
 Каталог ОМІМ — див. каталог Мак-К'юсіка
 — генів і генних хвороб — див. каталог Мак-К'юсіка
 Каталог Мак-К'юсіка 24, 99
 Катаракта 56
 Кільцева хромосома — див. хромосома кільцева
 Кістозний фіброз — див. муковісцидоз
 Кіфоз 57
 Кіфосколиоз 57
 Класифікація моногенних хвороб — див. хвороби моногенні, класифікація
 Клинодактилія 58
 Клишоногість — див. стопа варусна
 Клініко-генеалогічний метод 63
 Клінічний поліморфізм — див. хвороби моногенні, клінічний поліморфізм
 Колобома райдужки 56
 — повіки 56
 Комп'ютерні бази даних 182
 — діагностичні програми 182
 Краніосиностоз 56
 Крейтцфельдта — Якоба хвороба — див. хвороба Крейтцфельдта — Якоба
 Кривошия 57
 Крипторхізм 58
 Криптофтальм 56
 Критичні періоди ембріонального розвитку 167

Лактази дефіцит 145
 Лейкодерми 58
 Лейкома рогівки 56
 Ліпідози внутрішньоклітинні 118
 — плазматичні 116
 Локус 239
 Локусна гетерогенність — див. хвороби моногенні, локусна гетерогенність
 Лордоз 57

М'язова дистрофія Дюшенна — Беккера — див. дистрофія м'язова Дюшенна — Беккера
 Макрогловія 57
 Макродонтія 56
 Макрокор 56
 Макросомія 54, 55
 Макростомія 56
 Макротія 57
 Макрофалос 58
 Макроцефалія 55
 Малі ядерні РНК — див. РНК малі ядерні
 Малі ядерцеві РНК — див. РНК малі ядерцеві
 Маловоддя 166

Мальформація 166
 Медико-генетичне консультування 206
 — —, етапи 208
 — —, завдання 208
 Меланома сімейна 157
 Менінгомієлоцеле — див. спинномозкова грижа
 Метафазна пластинка 183
 Метилювання ДНК 17, 43, 151, 239
 Метод дерматогліфіки — див. дерматогліфіки метод
 — каріотипування — див. каріотипування
 — цитогенетичний — див. цитогенетичний метод
 Методи біохімічні 199
 Мікроаномалії розвитку 54, 162
 Мікроблефарон 56
 Мікрогенія 56
 Мікрогловія 57
 Мікрогнатія 56
 Мікродонтія 56
 Мікрокор 56
 Мікротія 57
 МікроРНК — див. РНК мікроРНК
 Мікросателітна ДНК — див. ДНК мікросателітна
 Мікростомія 56
 Мікрофалос 58
 Мікрофтальм 56
 Мікроцефалія 55
 Мікроцитогенетичний синдром — див. синдром мікроцитогенетичний
 Міксоплодія 31, 39
 Мінісателітна ДНК — див. ДНК мінісателітна
 Мінливість 239
 Міоклонус-епілепсія з рваними червоними волокнами 126
 Міотонічна дистрофія 102
 Мітогенний сигнал 152
 — —, передача 152
 Мітотичний цикл 152
 — —, «звіряльні точки» 153
 — —, контрольно-пропускні пункти 153
 — —, регуляція 152, 153
 Мітохондріальна ДНК — див. ДНК мітохондріальна
 Мітохондріальне успадкування — див. успадкування мітохондріальне
 Міхуровий занос 38, 167
 Множинна ендокринна неоплазія I тип 30, 157
 — — — II тип 30, 157
 Множинні алелі 235
 Мозаїцизм 39
 — гонадний 28, 40, 48
 Молекулярно-генетичні методи 189
 — — в судовій медицині 190, 197
 — — непрямі 195
 — — прями 196
 — —, показання 189
 Молекулярно-цитогенетичні методи 184
 — —, флюоресцентна гібридизація *in situ* — див. FISH-метод
 Моногенна хвороба — див. хвороби моногенні
 Моносомія 38
 Муковісцидоз 47, 109, 114

- Мукополісахариди — див. глікозаміноглікани
Мукополісахаридози 108, 117
Мультигенні родини і суперродини 18
Мультифакторіальні хвороби — див. хвороби мультифакторіальні
Мутагени — див. мутагенні фактори
Мутагенні фактори 40
— — біологічні 42
— — фізичні 40
— — хімічні 41
Мутації 27
— генеративні 27, 28
— генні 28
— —, вставки 28
— —, делеції 28
— — динамічні 28, 29
— —, дуплікації 28, 29
— —, експансія тринуклеотидних повторів 29, 47
— —, заміни нуклеотидів 28
— —, зі зсувом рамки зчитування 28
— —, інверсії 29
— —, «міссенс-мутації» 28
— —, «нонсенс-мутації» 28
— —, «сайленс-мутації» 28
— —, сплайсингові мутації 29
— —, стабільні 28
— —, частота 31
— —, фенотипичний ефект 30
Мутації геномні 37
— —, анеуплоїдія — див. мутації геномні, гетероплоїдія
— —, гетероплоїдія 38
— —, міксоплоїдія 31, 39
— —, моносомія 38
— —, нулісомія 38
— —, поліплоїдія 37
— —, тетраплоїдія 37, 38
— —, трисомія 37
— індуковані 27
— корисні 27
— летальні 27, 30
— напівлетальні 27
— нейтральні 27
— соматичні 27, 28
— спонтанні 27
— хромосомні 27, 31
— — збалансовані 31
— — незбалансовані 31
— —, брак 32
— —, делеція 32
— —, дицентрична хромосома 36
— —, дуплікація 32
— —, ізохромосома 32
— —, інверсія 32
— —, кільцева хромосома 32, 33
— —, маркерна хромосома 36
— —, транслокація 32
— —, транслокація нерцепрокна 33
— —, транслокація реципрокна 32
— —, транслокація Робертсонівська 33
— —, центричне злиття хромосом 33
— —, центричне розділення хромосом 33
— —, значення в онтогенезі 27, 28
Мутаційний тягар 31
- Невуси** 58
Недосконалий остеогенез 148, 164
Недостатність α -антитрипсину 141
Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази 146
Неінвазивні методи — див. пренатальна діагностика, неінвазивні методи
Нейрофіброматоз I типу 102, 157
— II типу 157
Некон'югований естріол 212
Нуклеотиди 12
Нулісомія 38
- Обличчя** грубе 56, 116
— «лялькове» 56, 114
— «пташине» 56, 104
— Рубенса 114
— трикутне 56
Оксицефалія — див. акроцефалія
Оліго- 54
Олігогірія 54
Олігодактилія 54, 58
Олігодонтія 56
Омфалоцеле 57
Онкогенетика 152
Онкогенетичні синдроми 152
Онкогени 44, 154
— вірусні 154
— клітинні 154
Остеогенез недосконалий — див. недосконалий остеогенез
- Паги** 54
Палатосхіз 56
Пальмоскопія 199
Панкреатит хронічний 141
Параоксаназа 144
Параоксанази поліморфізм — див. поліморфізм параоксанази
Пахі- 54
Пенетрантність 66
Пентасомія 38
Перезрівання статевих клітин 171
Пероксисомні хвороби — див. хвороби моногенні пероксисомні
Персистування 54
Пігментна ксеродерма 158
Піднебіння «готичне» 56
Пілоростеноз 136
Плазматичні ліпідози — див. ліпідози плазматичні
Плантоскопія 199
Плацентоцентез 216
Плейотропія 52, 98, 101
ПЛР — див. полімеразна ланцюгова реакція
Плями Брушфілда 118
Полі- 54
Полідактилія 54, 58
Полікістоз нирок 102, 164
Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) 190
— — —, модифікації 192

- Поліморфізм N-ацетилтрансфераз 145
 — довжин рестрикційних фрагментів (ПДРФ) 193
 — параоксанази 144
 — цитохромів P450
 Поліплоїдія 37, 76, 77
 Політелія 57
 Портретна діагностика — див. діагностика синдрологічна
 Преконцепційна профілактика — див. профілактика преконцепційна
 Пренатальна діагностика 219
 — — інвазивна 215
 — — інвазивна, амніоцентез — див. амніоцентез
 — — —, використання клітин плода 217
 — — —, кордоцентез — див. кордоцентез
 — — —, плацентоцентез — див. плацентоцентез
 — —, сироваткові маркери матері 210
 Пренатальна діагностика інвазивна, фетоскопія — див. фетоскопія
 — — —, хоріоцентез — див. хоріоцентез
 — — неінвазивна 210
 — —, діагностичні методи 210
 Пренатальна діагностика, морально-етичні проблеми 218
 — —, сироваткові маркери матері, білок PAP-A 212
 — —, сироваткові маркери матері, некон'югований естріол 212
 — —, сироваткові маркери матері, хоріонічний гонадотропін 211
 — —, сироваткові маркери, альфа-фетопротеїн 211
 — —, скринуючі методи 219
 — —, УЗД 212
 Пренатальний скринінг — див. скринінг пренатальний
 Проба Бенедикта 200
 — Легалія 200
 — Фелінга 113, 200
 Пробанд 52, 63
 Прогенія 56
 Прогерія 22
 Прогнатія 56
 Прогредієнтність клінічної картини — див. хвороби моногенні, прогредієнтність
 Прометафазна пластинка 184
 Промотор 14, 15
 Протеїн, асоційований з вагітністю — див. білок PAP-A
 Протеїнкази 152
 Протоонкогени 153, 154
 —, активація 155
 Профілактика вторинна 205
 — первинна 205
 — преконцепційна 209
 Псевдогени 19
 Птеригіум 57, 85
 Птоз 56
 Пухлина Вільямса 88, 157, 170

Редуплікація — див. ДНК редуплікація
 Ренатурація ДНК — див. ДНК ренатурація
 Репарація ДНК — див. ДНК репарація

 Рестриктази 192
 Рестрикційні ендонуклеази — див. рестриктази
 Ретинобластома 88, 157, 158
 Ретротранспозони 19
 Рецесивний ген — див. ген рецесивний
 РНК 13
 — інформаційна 13, 16
 — малі ядерні 13, 14
 — малі ядерцеві 13, 14
 — матрична — див. РНК інформаційна
 — мікроцитоплазматична 13, 14
 — транспортна 13, 14
 Робертсонівська транслокація — див. мутації хромосомні, транслокація Робертсонівська
 Родовід — див. генеалогія
 Розріз очей антимоноголоїдний 56
 — — монголоїдний 56

Сайленсер 14
 Сайт рестрикції 192
 Сандалеподібна щілина 58
 Сателітна ДНК — див. ДНК сателітна
 Сегрегаційний тягар 31
 Секвенс (послідовність) 167
 Секвенування ДНК 195
 Сибси 163
 Сигнальні шляхи 152, 153
 — — від інтегринів 153
 — — від кадгеринів 153
 — — від факторів росту 152
 Симфалангія 58
 Син- 54
 Синдактилія 54, 58, 102
 Синдром 51, 52, 167
 — амніотичних перетяжок 172, 173
 — Ангельмана 44, 88
 — ангідротичної ектодермальної дисплазії 121, 123
 — Апера 102, 103
 — Беквіта — Відеманна 47, 55, 88
 — Вердніга — Гофмана 106
 — Горліна 157
 — Грейга 169
 — Дауна 78
 — Ді Джорджі 88
 — Едвардса 81
 — Елерса — Данло 102, 105
 — Клайнфельтера 86
 — «крику кішки» 83
 — Кріста — Сімменса — Турена — див. синдром ангідротичної ектодермальної дисплазії
 — Лежена — див. синдром «крику кішки»
 — Ленца 164
 — Леша — Ніхана 109
 — Лі — Фраумені 156, 157
 — Лінча 157, 158, 159
 — Мартін — Белла — див. синдром розумової відсталості з ламкою X-хромосою
 — Марфана 102, 103
 — Меккеля 164
 — мікроцитогенетичний 88
 — Патау 82
 — Пірсона 126

- полісомії Y 87
- — X 85
- Прадера — Віллі 44, 47, 55, 88
- Рассела — Сільвера 47, 55, 57
- розумової відсталості з ламкою X-хромосоною 121, 123
- Сміта — Лемлі — Опітца 164
- «супержінки» — див. синдром полісомії X
- «суперчоловіка» — див. синдром полісомії Y
- фрагільної X-хромосоми — див. синдром розумової відсталості з ламкою X-хромосоною
- Хатчінсона — Гілфорда 22
- Хіппеля — Ліндау 157
- Цельвегера 109, 118
- Шерешевського — Тернера 83
- «щасливої ляльки» — див. синдром Ангельмана
- Синдромологічний діагноз — див. діагноз синдромологічний
- Синофриз 56
- Синус сакральний 57
- Сиреномелія 167
- Сироваткові маркери матері — див. пренатальна діагностика, сироваткові маркери матері
- Сіамські близнюки — див. двійникові вади
- Скафоцефалія 56
- Сколіоз 57
- Скринінг неонатальний масовий 201
- пренатальний 214
- селективний 199
- Спадкова інформація 13, 241
- Спадковий неполіпозний рак товстої кишки 157
- поліпоз товстої кишки — див. синдром Лінча
- рак молочної залози 157, 159
- Спадкові хвороби обміну речовин — див. хвороби моногенні обміну речовин
- Спадковість 241
- Спейсери 19
- Спинномозкова грижа 136, 165
- Спінальна м'язова атрофія 106
- Сплайсинг 16
- альтернативний 17
- Статевий хроматин 47, 189
- —, Y-статевий хроматин 184
- —, Y-статевий хроматин, визначення 189
- —, X-статевий хроматин 47, 189
- —, X-статевий хроматин, визначення 189
- Стеноз 54
- Стигми дизембріогенезу — див. мікроаномалії розвитку
- Стопа варусна 58
- порожниста 58
- гойдалка 58
- Страбізм 56
- Супресор пухлинного росту — див. ген-супресор пухлинного росту
- Сфінголіпідози 118
- Танатофорна** карликовість 103
- Тандемні повтори 19
- Теломераза 22, 152
- Теломери 22, 29, 152
- Тератогенез 178
- «великий» 178
- «малий» («системний») 178
- Тератогенні фактори 170
- — біологічні (TORCH-інфекції) 177
- — екзогенні 171
- — ендогенні 171
- — класифікація 171
- —, лікарські препарати 173, 175
- — фізичні 172
- — хімічні 172
- Тератологія 162
- Термінатор — див. ген-термінатор
- Термінаційний тератогенний період 167
- Тест із FeCl₃ — див. проба Фелінга
- Тетрада Фалло 165
- Тетраплоїдія 37, 38
- Тетрасомія 38
- Тип успадкування автосомно-домінантний 65
- — автосомно-рецесивний 66
- —, зчеплений зі статтю — див. успадкування, зчеплене зі статтю
- — мітохондріальний 70
- Тільця Барра — див. X-статевий хроматин
- Трансгенації — див. генні мутації
- Транскрипції фактори 14, 17
- Транскрипція 16
- Транслокація 32
- реципрокна 33
- реципрокна 32
- Робертсонівська 33
- Трансляція 16
- Транспозони 19
- Транспортна РНК — див. РНК транспортна
- Тригоноцефалія 56
- Триплоїдія 37
- Трисомія 38
- Тристихіаз 56
- Тромбофілія 140
- Туберкульоз, генетична схильність 142
- Уніпарентна** диплоїдія 46
- Уніпарентна дисомія 46
- ізодисомія 47
- Успадкування за вертикаллю 65
- за горизонталлю 66
- , зчеплене зі статтю 68
- , — —, зчеплене з Y-хромосоною 69
- , — —, зчеплене з X-хромосоною 68
- мітохондріальне 70
- псевдодомінантне 67
- Фази** біотрансформації 145
- Фактори канцерогенні — див. канцерогенні фактори
- мутагенні — див. мутагенні фактори
- росту 152, 153, 170
- тератогенні — див. тератогенні фактори
- трансдукції 153
- транскрипції 168
- Фармакогенетика 145

- Фармакогенетичні патологічні реакції 145
 Фелінга проба — див. проба Фелінга
 Фенілаланінова ембріофетопатія — див. ембріофетопатія фенілаланінова
 Фенілкетонурія 108, 111
 Фенотип 242
 Ферментопатії 106
 Фетопатії 167
 Фібрилін 103
 Фільтр 56
 Фістули преаурикулярні 57
 Фітогемоглютинін 183
 Флюоресцентна гібридизація *in situ* (FISH-метод) 184
 — — — —, модифікації 188
 Фокомелія 58, 173
 Фосфат-діабет — див. гіпофосфатемія
- Хатчінсона** — Гілфорда синдром — див. синдром Хатчінсона — Гілфорда
 Хвороба Андерсона — див. глікогенози
 — Вердніга — Гофмана 106
 — Вільсона — Коновалова 109
 — вроджена 51, 98
 — Гірке — див. глікогенози
 — Гоше 118
 — зі спадковою схильністю — див. хвороби мультифакторіальні
 — Кору — див. глікогенози
 — Крейтцфельда — Якоба 30
 — Мак Ардле — див. глікогенози
 — Марфана — див. синдром Марфана
 — моногенна — див. хвороби моногенні
 — мультифакторіальна — див. хвороби мультифакторіальні
 — Німанна — Піка 118
 — Помпе — див. глікогенози
 — Реклінгаузена — див. нейрофіброматоз I типу
 — Тея — Сакса 108, 118
 — хромосомна — див. хвороби хромосомні
 — Цельвегера — див. синдром Цельвегера
 Хвороби вроджені 51
 — сімейні 51
 — геномного імпринтингу 44, 47
 — генетичної несумісності матері і плода 51
 — експансії тринуклеотидних повторів 30, 47
 — інфекційні, генетична схильність 142
 — мітохондріальні 17, 126
 — моногенні автосомно-домінантні 100
 — — автосомно-рецесивні 106
 — — домінантні, зчеплені з X-хромосою 125
 — — рецесивні, зчеплені з X-хромосою 120
 Хвороби моногенні, алельна гетерогенність 97
 — —, алельні серії 30, 97
 — —, варіюючий вік початку 98
 — —, генетична гетерогенність 97
 — —, генетичний поліморфізм 30
 — —, діагностика 127
 — —, зчеплені з Y-хромосою 125
 — —, зчеплені з X-хромосою 120
 — —, класифікація 99
 — —, клінічний поліморфізм 30, 99
 — —, лікування 129
 — —, локусна гетерогенність 97
 — —, медико-генетичне консультування 128
 — —, національність батьків 53
 — —, пероксисомні 118
 — —, пренатальна діагностика 128
 — —, прогресивність клінічної картини 98
 — —, різноманіття проявів 98
 — —, розрахунок генетичного ризику 128
 — —, спадкові хвороби обміну речовин 106
 — —, — — — —, загальні симптоми 110
 — —, — — — —, патогенез 107
 — —, частота в популяції 100
 — мультифакторіальні 135
 — —, асоціація з HLA-антигенами 137
 — —, — з групами крові AB0 137
 — —, генетична схильність 135, 142
 — —, розрахунок генетичного ризику 137
 — накопичення 116
 — сімейні 51
 — соматичних клітин 51
 — спадкові 51
 — —, класифікація 51
 — хромосомні 73
 — — спорадичні 74, 75
 — — успадковані 74, 75
 — —, діагностика 90
 — —, загальні симптоми 75
 — —, залежність частоти від віку матері 53, 81
 — —, медико-генетичне консультування 91
 — —, мозаїчні форми 74
 — —, патогенез 75
 — —, повні форми 74
 — —, пренатальна діагностика 90
 — —, розрахунок генетичного ризику 91
 Хейлосхіз 56, 57
 X-зчеплене успадкування — див. успадкування, зчеплене зі статтю
 Химеризм 40
 Хорея Гентінгтона 29
 Хоріокарцинома 38
 Хоріонічний гонадотропін 211
 Хоріоцентез — див. біопсія хоріона
 Хроматин 20
 Хромосома 20
 — Y 24
 — акроцентрична 21
 — ацентрична 33
 —, вторинна перетяжка 21
 —, первинна перетяжка — див. центромера
 — дицентрична 36
 — інтерфазна, будова 20
 — кільцева 32, 33
 — маркерна 36
 — метафазна, будова 20
 — метацентрична 21
 — субметацентрична 21
 — телоцентрична 21
 — X 24
 —, супутник 20, 21
 Хромосоми статеві — див. хромосома X, хромосома Y

— X інактивація — див. X-статевий хроматин
—, відставання при мейозі 39
—, міжнародна класифікація 23
—, нерозходження 38
—, нормальний поліморфізм 23
—, цитогенетична карта 21, 22
—, цитогенетична номенклатура 23
Хромосомні аберації — див. мутації хромосомні
— мутації — див. мутації хромосомні
— хвороби — див. хвороби хромосомні
X-статевий хроматин, визначення — див. статевий хроматин, визначення

Центричне злиття хромосом — див. транслокація робертсонівська
Центричний поділ хромосом — див. мутації хромосомні, центричні злиття хромосом
Центромера 20

Циклін-Cdk 152
Циклінзалежні кінази 152
Цикліни 142
Циклопія 167, 171
Цитогенетика 73
Цитогенетичний метод 182
— —, показання 182
Цитохром P450 145
Цукровий діабет 145, 171

Черепномозкова грижа 136, 165
Чіпи — див. ДНК-чіпи

Шизофренія 142

Щілина губи і/або піднебіння 56, 136

Ядерця 20
Ядро 20

Передмова	7	2.2.3. Динамічні мутації (експансії тринуклеотидних повторів)	29
Розділ 1. ВСТУП ДО МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ	9	2.2.4. Фенотипічний ефект генних мутацій. Генетичний і клінічний поліморфізм моногенних захворювань	30
1.1. Предмет і завдання медичної генетики. Історія медичної генетики	9	2.2.5. Частота генних мутацій	31
1.1.1. Предмет і завдання медичної генетики	9	2.3. Типи мутацій, обумовлених зміною кількості й структури хромосом	31
1.1.2. Основні етапи історії медичної генетики	9	2.3.1. Хромосомні аберації	31
1.2. Молекулярні основи спадковості	12	2.3.2. Геномні мутації	37
1.2.1. Будова і функції ДНК	12	2.3.2.1. Поліплоїдія	37
1.2.2. Будова і функції РНК	13	2.3.2.2. Гетероплоїдія (анеуплоїдія) ..	38
1.2.3. Ген	14	2.3.3. Мозаїцизм і химеризм (міксоплоїдизм)	39
1.2.4. Будова гена еукаріотів	14	2.3.4. Запис нормального і зміненого каріотипу людини	40
1.2.5. Генетичний код і його властивості	15	2.4. Мутагенні фактори	40
1.2.6. Експресія гена	16	2.4.1. Фізичні мутагени	40
1.2.7. Регуляція експресії генів	17	2.4.2. Хімічні мутагени	41
1.2.8. Мітохондріальна ДНК	17	2.4.3. Біологічні мутагени	42
1.2.9. Геном людини	18	2.5. Захисні механізми, що знижують частоту мутацій у людини	42
1.3. Цитологічні основи спадковості	20	2.6. Неменделівське успадкування в людини	43
1.3.1. Структури клітини — носії генетичної інформації	20	2.6.1. Геномний імпринтинг	43
1.3.2. Будова і функції ядра і хромосом	20	2.6.2. Статевий хроматин (тільца Барра)	45
1.3.2.1. Будова ядра	20	2.6.3. Уніпарентна диплоїдія, уніпарентна дисомія та ізодисомія	46
1.3.2.2. Функції ядра	20	2.6.4. Експансії тринуклеотидних повторів	47
1.3.2.3. Хімічний склад хромосом	20	2.6.5. Гонадний мозаїцизм	48
1.3.2.4. Будова хромосом	20	2.6.6. Мітохондріальне успадкування	48
1.3.2.5. Теломери і теломераза	22		
1.3.3. Каріотип людини	23		
1.3.4. Генетичні карти хромосом людини	24		
Розділ 2. ЕТІОЛОГІЯ СПАДКОВИХ ХВОРОБ	27	Розділ 3. КЛАСИФІКАЦІЯ, ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА І СИМПТОМАТИКА СПАДКОВИХ ХВОРОБ. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ КЛІНІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ	51
2.1. Класифікація мутацій	27	3.1. Класифікація і загальна характеристика спадкових хвороб	51
2.1.1. Спонтанні та індуковані мутації	27	3.2. Синдромологічний діагноз у клінічній генетиці	52
2.1.2. Соматичні й генеративні мутації	28		
2.2. Генні мутації	28		
2.2.1. Класифікація генних мутацій	28		
2.2.2. Види стабільних мутацій	28		

3.3. Загальні принципи клінічної діагностики спадкових хвороб	52	6.6. Частота моногенних захворювань у популяції	100
3.3.1. Особливості збору анамнезу	53	6.7. Клініка і генетика деяких моногенних хвороб	100
3.3.2. Вроджені вади розвитку і мікроаномалії розвитку як ознаки дизморфогенезу	53	6.7.1. Автосомно-домінантні захворювання	100
3.3.3. Опис фенотипу хворого зі спадковою патологією. Основні мікроаномалії і вади розвитку	55	6.7.2. Автосомно-рецесивні захворювання	106
3.4. Симптоми спадкової і вродженої патології в різні вікові періоди	59	6.7.3. Зчеплене зі статтю успадкування	120
Розділ 4. КЛІНІКО-ГЕНЕАЛОГІЧНИЙ МЕТОД	63	6.7.3.1. Рецесивні зчеплені з X-хромосою захворювання	120
4.1. Значення методу. Принципи побудови родоводу	63	6.7.3.2. Домінантні зчеплені з X-хромосою захворювання	125
4.1.1 Збір генеалогічного анамнезу	63	6.7.3.3. Успадкування, зчеплене з Y-хромосою	125
4.1.2. Правила побудови родоводу	63	6.7.4. Мітохондріальні хвороби	126
4.1.3. Генеалогічний аналіз і розрахунок генетичного ризику	64	6.8. Діагностика моногенних хвороб	127
4.2. Характеристика родоводів із різними типами успадкування	65	6.9. Пренатальна діагностика моногенних хвороб	128
4.2.1. Автосомно-домінантний тип успадкування	65	6.10. Медико-генетичне консультування	128
4.2.2. Автосомно-рецесивний тип успадкування	66	6.11. Принципи лікування моногенних захворювань	129
4.2.3. Успадкування, зчеплене зі статтю	68	Розділ 7. МУЛЬТИФАКТОРІАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ	135
4.2.4. Родоводи при мітохондріальному успадкуванні	70	7.1. Загальна характеристика і класифікація	135
Розділ 5. ХРОМОСОМНІ ХВОРОБИ	73	7.2. Визначення генетичного ризику	137
5.1. Історія цитогенетики людини	73	7.3. Генетика деяких поширених мультифакторіальних захворювань	139
5.2. Значення хромосомних і геномних мутацій в онтогенезі	73	7.3.1. Ішемічна хвороба серця	139
5.3. Класифікація хромосомних хвороб	74	7.3.2. Гіпертонічна хвороба	139
5.4. Патогенез хромосомних хвороб	75	7.3.3. Тромбофілія	140
5.5. Загальні симптоми хромосомних хвороб	75	7.3.4. Цукровий діабет	140
5.6. Клініко-цитогенетична характеристика найпоширеніших хромосомних хвороб і синдромів	76	7.3.5. Хронічний панкреатит	141
5.7. Поняття про мікроцитогенетичні синдроми	88	7.3.6. Бронхіальна астма	141
5.8. Діагностика хромосомних хвороб	90	7.3.7. Епілепсія	142
5.9. Пренатальна діагностика хромосомних хвороб	90	7.3.8. Шизофренія	142
5.10. Принципи медико-генетичного консультування	91	7.4. Схильність до інфекційних захворювань	142
Розділ 6. МОНОГЕННІ ХВОРОБИ	96	7.5. Визначення генетичної схильності	142
6.1. Етіологія моногенних хвороб	96	7.6. Екогенетика	143
6.2. Генетична гетерогенність моногенних захворювань	97	7.6.1. Предмет екогенетики	143
6.3. Особливості клінічної картини моногенних хвороб	98	7.6.2. Приклади екогенетичних патологічних реакцій	144
6.4. Класифікація моногенних хвороб	99	7.6.2.1. Недостатність α 1-антитрипсину	144
6.5. Каталог генів і генних хвороб В. Мак-К'юсіка	99	7.6.2.2. Поліморфізм ферменту параоксанази	144
		7.6.2.3. Екогенетичні патологічні реакції у носіїв генів цистинозу і анемії Фанконі	144
		7.6.2.4. Поліморфізм генів метаболізму канцерогенів	144
		7.6.2.5. Екогенетичні реакції на продукти харчування	145

7.7. Фармакогенетика	145	10.3.2. Метод каріотипування	183
7.7.1. Що таке фармакогенетика? Фази біотрансформації	145	10.3.3. Молекулярно-цитогенетичні методи	184
7.7.2. Приклади фармакогенетичних реакцій	146	10.3.4. Ефективність цитогенетичних методів	188
7.7.2.1. Гемоліз еритроцитів, пов'язаний з недостатністю ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ, G6PD) в еритроцитах	146	10.3.5. Визначення статевого хроматину	189
7.7.2.2. Підвищена чутливість до дитиліну	147	10.4. Молекулярно-генетичні методи (методи ДНК-діагностики)	189
7.7.2.3. Злоякісна гіпертермія	147	10.4.1. Показання до ДНК-діагностики	189
7.7.3. Зміна реакцій на лікарські препарати у хворих із спадковими захворюваннями	148	10.4.2. Вихідний матеріал для проведення ДНК-діагностики	190
Розділ 8. ОСНОВИ ОНКОГЕНЕТИКИ	151	10.4.3. Етапи ДНК-діагностики з використанням полімеразної ланцюгової реакції	190
8.1. Генетика і онкологічні захворювання	151	10.4.4. Модифікації ПЛР	192
8.2. Регуляція мітотичного циклу	152	10.4.5. Інші методи ДНК-діагностики ...	192
8.3. Загальна характеристика генів, відповідальних за розвиток пухлини	154	10.4.5.1. Використання рестрикційних ендонуклеаз	192
8.4. Мішені дії генів, які беруть участь у канцерогенезі	154	10.4.5.2. Електрофорез фрагментів ДНК	193
8.4.1. Вірусні онкогени	154	10.4.5.3. Блот-гібридизація за Саузерном	194
8.4.2. Протоонкогени	154	10.4.5.4. Секвенування ДНК	195
8.4.3. Супресори пухлинного росту	156	10.4.6. Прямі і непрямі методи ДНК-діагностики	195
8.4.4. Гени-мутатори	158	10.4.7. ДНК-чипи	196
8.5. Канцерогенні фактори	158	10.4.8. Використання молекулярно- генетичних методів у судовій медицині для ідентифікації особи і встановлення споріднення	197
8.6. Можливість молекулярно-генетичної діагностики пухлин	159	10.5. Метод дерматогліфіки	199
Розділ 9. ВРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ	162	10.6. Біохімічні методи	199
9.1. Вроджені вади розвитку: загальні поняття, популяційна частота і питома вага в структурі захворюваності і смертності	162	Розділ 11. ПРОФІЛАКТИКА СПАДКОВИХ ХВОРОБ	204
9.2. Класифікація вроджених вад розвитку	163	11.1. Медичні і соціальні аспекти спадкової і вродженої патології в популяціях людини	204
9.3. Сімейства генів, відповідальних за спадкові вади розвитку. Генетика розвитку	167	11.2. Види профілактики спадкової патології	205
9.4. Вади розвитку, пов'язані з дією тератогенних факторів	170	11.3. Генетичний моніторинг популяції	206
9.5. Поняття про «великий» і «малий» (системний) тератогенез	178	11.4. Медико-генетичне консультування	206
9.6. Принципи пренатальної діагностики вроджених вад розвитку	178	11.4.1. Поняття про медико-генетичне консультування	206
9.7. Медико-генетичне консультування при вадах розвитку	179	11.4.2. Організація медико-генетичної допомоги населенню України	207
Розділ 10. МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ СПАДКОВИХ ХВОРОБ	181	11.4.3. Завдання і етапи медико- генетичного консультування	207
10.1. Синдромологічний аналіз	181	11.5. Преконцепційна профілактика спадкових захворювань і вроджених вад розвитку	209
10.2. Використання комп'ютерних діагностичних програм і баз даних	182	11.6. Пренатальна діагностика спадкових захворювань і вроджених вад розвитку	210
10.3. Цитогенетичні методи	182	11.6.1. Класифікація методів пренатальної діагностики	210
10.3.1. Показання до цитогенетичної діагностики	182		

11.6.2. Неінвазивні методи	210	11.10. Масовий скринінг новонароджених	219
11.6.2.1. Сироваткові маркери матері	210	11.11. Виявлення гетерозиготних носіїв рецесивних мутантних генів як метод первинної профілактики	219
11.6.2.2. Ультразвукове сканування	212	11.12. Визначення генів спадкових захворювань, що пізно виявляються, генів схильності до мультифакторіальних захворювань і профілактика цієї патології у носіїв генів	219
11.6.2.3. Комплексна програма пренатальної діагностики вроджених вад розвитку і хромосомних синдромів. Пренатальний скринінг	214	11.13. Генетичний паспорт	220
11.6.3. Інвазивні методи	215	11.14. Етичні, моральні і правові проблеми в медичній генетиці	221
11.6.4. Використання клітин плода, циркулюючих у крові матері, для пренатальної діагностики спадкових хвороб	217	Відповіді на контрольні-навчальні питання	226
11.7. Методи діагностики спадкової патології в системі сучасних репродуктивних технологій	217	Додаток 1	227
11.7.1. Доімплантаційна (преімплантаційна) діагностика	217	Додаток 2	230
11.7.2. Генетичні дослідження донорів сперми, яка використовується для штучного запліднення	218	Додаток 3	234
11.8. Елімінація ембріонів і плодів із спадковою патологією й вродженими вадами розвитку	218	Словник генетичних термінів	235
11.9. Пренатальне лікування деяких спадкових захворювань і вад розвитку	218	Список літератури	244
		Алфавітний покажчик	246

Бібліотека студента-медика

Провідний редактор серії
В. М. Попов

Художнє оформлення серії
О. А. Шамшуріна

Навчальне видання

**В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора,
А. В. Шевеленкова, М. М. Чеснокова**

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

Підручник

Провідний редактор *В. М. Попов*
Редактор *Т. М. Апаньєва*
Художній редактор *О. А. Шамшуріна*
Технічний редактор *С. С. Ракул*
Коректор *О. М. Фащевська*
Поліграфічні роботи *І. К. Каневський*

Підп. до друку 30.08.2005. Формат 60x84/8.
Папір офсетний. Друк різнографічний. Ум. друк. арк. 36,05.
Обл.-вид. арк. 51. Тираж 1000. Зам. 670.

Видано і надруковано Одеським державним медичним університетом,
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001