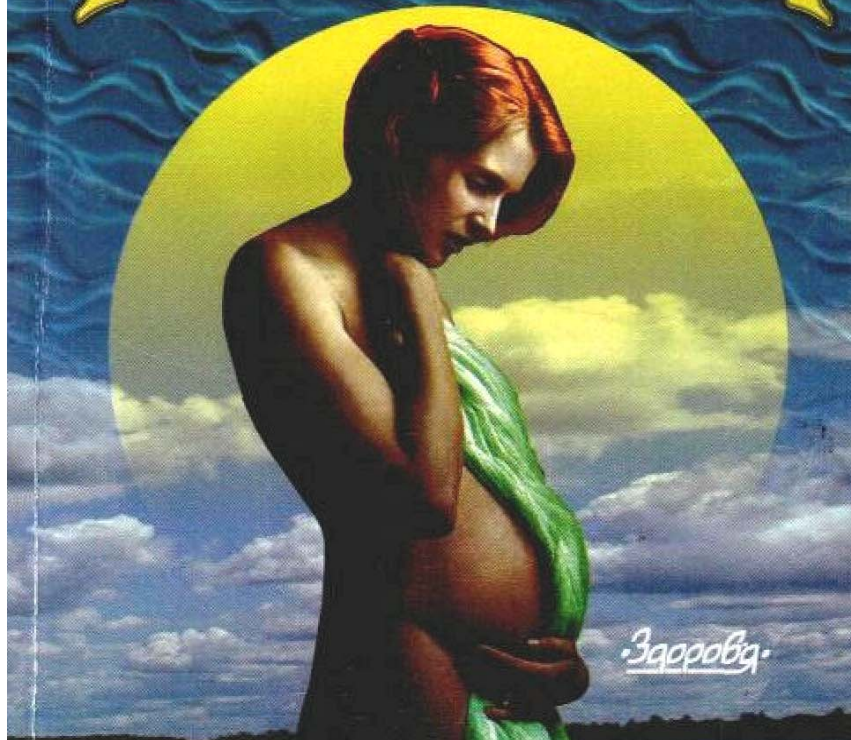


Т. І. БУЖІЄВСЬКА

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Здоров'я

ББК52.5 Б
90

У ДК 575.167

Рецензенти: завідувач кафедри медичної біології
Буковинської державної медичної академії,
проф. *В.П. Пішак*, доц. кафедри *Т.Є. Дьякова'*,
директор УНГЦ МОЗ України, д-р. мед. наук,
проф. *І.Р. Баріляк*; завідувач відділу Інституту
геронтології АМН України, проф. *В.П. Войтенко*

Бужієвська Т.І.
Б 90 Основи медичної генетики. К.: Здоров'я,
2001. - 136 с.
ISBN 5-311-01204-8

Викладені основи медичної генетики, починаючи з визначення понять, законів, історії генетики, молекулярних та хромосомних основ спадковості та закономірностей мінливості організмів. Посібник містить сучасні відомості про методи генетичного обстеження та спадкові хвороби: вади розвитку, захворювання, пов'язані зі спадковими порушеннями різних видів метаболізму, опис фармакогенетичних ензимопатій, деяких первинних імунodefіцитів та онкозахворювань. У ньому наведені сучасні можливості лікування та профілактики спадкової патології, основи медико-генетичного моніторингу, медичні аспекти генної інженерії. Закінчується посібник контрольними питаннями до окремих розділів та задачами з медико-генетичного консультування, наводиться генетичний глосарій основних термінів та симптомів.

Для студентів-вищих медичних закладів освіти всіх рівнів акредитації та лікарів різного профілю.

Б $\frac{410700000}{209-2001}$

ББК 52.5

ISBN 5-311-01204-8

© Т.І. Бужієвська,
2001

Зміст

ВСТУП	5
ЗАГАЛЬНА ГЕНЕТИКА	8
Історія розвитку генетики та медичної генетики як науки	8
Молекулярні основи спадковості	13
Хромосомні основи спадковості	21
Мінливість живих організмів	26
МЕТОДИ ГЕНЕТИЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ	30
Клініко-генеалогічний метод	30
Лабораторні медико-генетичні методи	34
СПАДКОВІ ХВОРОБИ	37
Аномалії та дефекти розвитку	40
Порушення метаболізму	49
Патологія вуглеводного метаболізму	50
Порушення метаболізму амінокислот	51
Порушення ліпідного обміну	53
Порушення обміну металів	57
Порушення інших видів метаболізму	59
Фармакогенетичні ензимопатії	66
Спадкові хвороби крові, кровотворних органів, дефекти білків плазми	72
Спадкові хвороби сечових органів	76
Спадкові дефекти неферментних білків	79
Первинні імунodefіцити	82
Спадковість в онкопатології	86
Мітохондріальні хвороби	89
Хвороби геномного імпринтингу	94

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ І МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ	99
ГЕНЕТИЧНИЙ МОНІТОРИНГ	103
МЕДИЧНІ АСПЕКТИ ГЕННО-ІНЖЕНЕРНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ	107
МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНЕ КОНСУЛЬТУВАННЯ	115
Контрольні питання та задачі	121
Генетичний глосарій	124
Відповіді на питання та задачі	130
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	133

Вступ

Життя на Землі побудовано за єдиним планом, в його основі лежать єдині механізми і закони, які забезпечують кодування програми особистого існування живої Істоти, передачу цього коду нащадкам, реалізацію програми в конкретних умовах (у просторі та часі) та її змінювання, корегування цієї програми, без чого неможлива сама еволюція. Наука, що вивчає спадковість та мінливість організмів, зветься г е н е т и к о ю . Ця базова біологічна наука має власні цілі: 1. Вивчити закономірності спадковості та мінливості. 2. Використати набуті наукові знання у практичній діяльності людини.

Усі, хто обрав для своєї праці галузь медицини, позаяк сумнівом, мають знати *генетику загальну, генетику людини, медичну генетику*, діагностичні можливості клініко-генеалогічного аналізу, методів молекулярної та біохімічної генетики, *цитогенетики*. Лікарі будь-якого профілю повинні опанувати основи таких нових галузей науки, як *популяційна генетика, імуногенетика, фармакогенетика та онкогенетика*, розуміти можливості та принципи медико-генетичного консультування родин. Не володіючи цим матеріалом, лікар не може мислити генетично і тому оцінює норму та патологію, здоров'я та хворобу тільки стосовно впливу шкідливих факторів середовища (інфекційні агенти, порушення у харчуванні, травми, отрути, радіаційне опромінення тощо) на якусь «середньостатистичну» людину. Такий погляд на проблему подібний баченню одним оком плоского зображення замість тривимірної дійсності, пізнання якої можливе тільки за наявності обох очей.

У наш час, наприкінці 20-сторіччя, а тим паче для лікарів наступного віку, обмежене уявлення є не тільки недостатнім, а навіть хибним. «Середньої» людини для медицини взагалі не існує, є конкретна особа певної статі, віку, з індивідуальною, ні на кого не схожою генетичною програмою, що зумовлює саме її норму реакції на чинники існування. Двох однакових людей не існує (за винятком монозиготних близнюків). У людини, як і у кожної живої істоти, вся інформація про фізичні, біологічні ознаки, чутливість до навколишнього середовища, схильність до конкретної розумової чи іншої діяльності, про поведінку, швидкість та силу реакції на зовнішні і внутрішні подразники, несприйнятливості окремих продуктів харчування або лікарських препаратів, надчутливість до інфекцій, радіації, схильність до захворювань різних органів та систем, порушень обміну речовин, нервово-психічної системи та онкопатології записана у генетичному матеріалі кожної клітини людського тіла. Всі ж клітини є потемками однієї зиготи — заплідненої сперматозоїдом яйцеклітини. Тобто організм людини — це клон. У момент запліднення об'єднується генетична інформація від батьків і починає реалізовуватися закодована у просторі та часі програма. До миті запліднення інформація в статевих клітинах законсервована, і в їх спадковому матеріалі були сконцентровані стиснуті простір і час. При статевому розмноженні злиття чоловічої та жіночої статевих клітин є пунктом 0 (сигналом «пуск»), стартом для розгортання програми життя організму, починаючи з ембріонального періоду, через дитинство, пубертат, дитородний вік, старість, хвороби та смерть. *Медична генетика* має особливо важливе значення для акушерів-гінекологів та педіатрів, які першими зустрічаються з наслідками реалізації певної генетичної програми і мають змогу створювати індивідуалізовані умови для цього процесу з урахуванням його особливостей у кожному випадку. Правильне використання

таких можливостей допоможе у подальшому житті організму не тільки зберегти здоров'я, забезпечити дітонародження, виключити інвалідизацію та передчасну смерть, але й закласти засади для повного вияву кожної особистості, подовження повноцінного життя людини. Без знання генетики неможливо лікувати хворого (а не хворобу), неможливо грамотно, тобто ефективно, попереджувати захворювання, створюючи адаптивне середовище існування для кожної людини. Г е н е т и к а — це не тільки основа біології, але й філософія життя взагалі та медицини зокрема.

Загальна генетика

ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ ГЕНЕТИКИ ТА МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ ЯК НАУКИ

Історія розвитку генетики як науки офіційно починається з 1900 р. і поділяється на 6 періодів:

1. Триумфальний хід менделізму.
2. Утвердження хромосомних основ спадковості.
3. Відкриття індукованого мутагенезу.
4. Розвиток біохімічної генетики.
5. Опанування основ молекулярної генетики.
6. Становлення мобільної (сучасної) генетики.

До-70 —80-х рр. ХХ ст. більшість вчених-генетиків вважали, що головні закономірності спадковості та мінливості організмів уже вивчені, тобто генетика як фундаментальна наука досягла своєї першої мети. А тому в майбутньому увага науковців та їх дослідження мають бути скеровані на розвиток генетики різних організмів, у тому числі генетики людини і медичної* генетики та їх прикладних аспектів — біотехнології, розкодування генетичних програм, створення нових гібридних геномів та генотипів, нових живих істот в інтересах «всього людства», окремих популяцій, класів суспільства (навіть груп) або, що рідше, кожної конкретної людини.

В зв'язку з цим проблеми гуманності повністю лягають на плечі лікарів, генетично освічених, які мають стояти на варті здоров'я та життя кожної людини (а не тільки держави або суспільства в цілому), як це ведеться лікарями всіх країн з часів Гіппократа.

Межі історичних періодів розвитку генетики як науки не є остаточно визначеними, вони цілком умовні, бо кожний наступний період зароджувався у надрах

попереднього і мав продовження протягом усіх наступних. Назва ж періодів відображає основний напрямок наукових досліджень саме в цей час.

Головна особливість розвитку генетики полягає в Існуванні величезного доісторичного періоду (протягом усієї історії людства), коли відбувалося накопичення та аналіз факторів спадковості і мінливості ба і атоклітинних організмів, зокрема й людини. Ознайомлення з пам'ятками культури та релігії свідчить про •Іс, що здобуті людством знання на якийсь час губилися, забувалися, а інколи просто нехтувалися; часто наукові дослідження заборонялися через невігластво або політичні мотиви. Опис родоводів, починаючи з Адама та Єви, що включали кровноспоріднені зв'язки, інбридні ні інцестні шлюби з успадкуванням окремих видів патології, наводиться в Біблії. Поширеність у деяких популяціях осіб-носіїв рідкісних генів, або тих, що мали особливі, відмінні від решти ознаки (лівші та правші гоїці), також відображена у стародавніх історичних торах.

Перша медико-генетична консультація, що документально підтверджена, була подана у Талмуді: не дозволялося робити обрізання плоті хлопчикам, старші браги та дядьки по матері яких страждали на кровотечі. Тут ми маємо не тільки ствердження спадковості гемофілії, але й правильно підкреслюється зчеплене зі статтю рецесивне успадкування цієї патології.

Основні класичні закони спадковості були відкриті/ Г.І. Менделем (рис.1) у 1865 р., хоч існували і працюю Ішли вони завжди, з часу появи життя на нашій планеті. Але потім ці закони з різних на те причин надовго «канули в Лету», аж до 1900 р., коли троє вчених різних країн незалежно один від одного відкрили їх наново: де Фриз (Голландія), Чермак (Австрія) та Корене (Німеччина). Проте закони спадковості назавжди зберегли назву законів Менделя, визначивши окремий напрям у біології — *менделізм*. Исто-

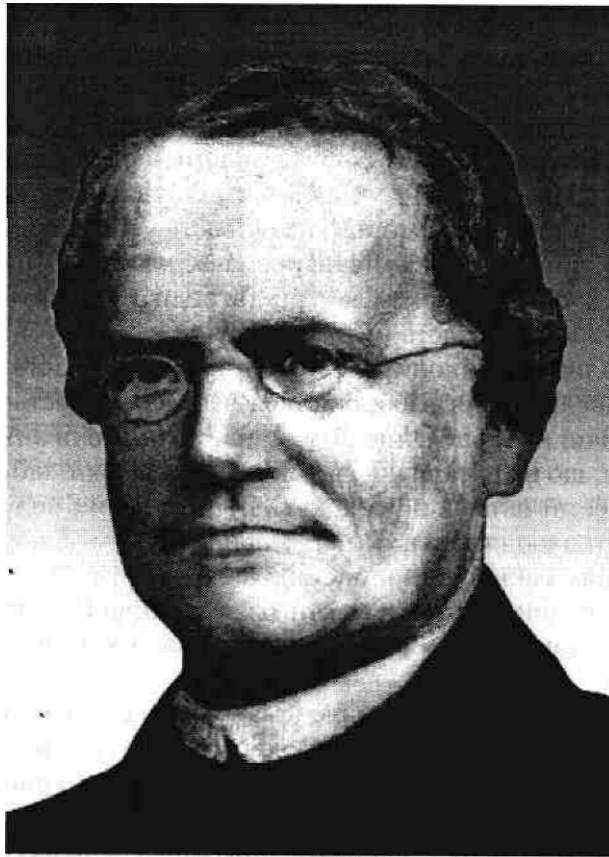


Рис. 1. Грегор Іоган Мендель (1822–1884) — чеський вчений, засновник вчення про спадковість, перший відкрив її закони, які називаються законами Менделя

рія генетики людини фактично вважається наукою, що існує з 1865 р. (а не з 1900 р.), але виходячи не з праці Менделя про закони успадкування *якісних, альтернативних ознак*, а із праць Гальтона, в яких йдеться про успадкування *кількісних ознак*. Саме цей рік вважається початком зародження еугенічних уявлень та досліджень про методи й умови впливу на спадкові якості люди-[^]

її й. Результати проведених досліджень згодом стали :»а основу науки евгеніки, позитивної і негативної, що мгодом переросла у псевдонауку расової гігієни, — расизму та фашизму. Впродовж десятків років людство не мало наукового обґрунтування недоцільності, хибності евгенічних уявлень та намагань.

У наш час не викликає сумніву твердження, що евгеніка не має під собою ані філософських чи моральних підстав, ані біологічного обґрунтування, ані генетичної основи. По-перше, при селекції рослин, комах, тварин людина працює у власних інтересах, незважаючи на Інтереси живих істот, яких вважає нижчими за себе. Хто ж буде вирішувати долю людини? Не можна вирішувати долю системи, якщо входиш до складу тієї ж системи. По-друге, ми не знаємо програми майбутньої сполучії людства, які варіанти генів будуть мати селективну перевагу в зміненому нами ж довкіллі, тому не маємо права знищувати гени, що здаються на сьогодні поганими. По-третє, розумова відсталість у переважаючій більшості є наслідком рецесивної патології, що має клінічний прояв тільки в гомозиготному стані. Такі хворі передадуть не хвороби своїм нащадкам, а тільки один з двох мутантних генів. Нашадки будуть здоровими як їх бабусі та дідусі. Стерилізація хворих не призведе до зменшення кількості ідіотів, психічно хворих або злочинців, як це сталося у 30-ті роки в Каліфорнії, де стерилізували 10 000 розумове відсталіх.

Кількість хворих та носіїв хвороби регулюється самими популяційними законами (біологічними, генетичними). Соціальні ж закони, юридичні та політичні постанови на це не можуть впливати.

Усім відомі 3 закони Менделя:

1. Одноманітність гібридів першого покоління від схрещування організмів, що стійко відрізняються за аль-

тернативними ознаками: в гетерозиготному стані проявляється домінантний ген.

2. Розщеплення гібридів другого покоління (схрещування гетерозиготних організмів за якісною альтернативною ознакою) у співвідношенні 3:1 (три частини нащадків з проявом домінантної ознаки та одна — рецесивної).

3. Незалежність комбінування ознак у нащадків батьків, що розрізняються за двома або більше альтернативними якісними ознаками.

Зумовлене цими законами успадкування називається менделюючим, патологія, що передається нащадкам за законами Менделя, — менделюючою. Таким чином, справедливість наукових обґрунтувань взяла гору. Щиро чи не дуже щиро помиляючись, політичні діячі колишнього СРСР надавали науці, як і моральності, класового змісту, додаючи до так званих буржуазних вчень своє ідеологічне закінчення, тавруючи незрозумілі науки та протиставляючи «менделізм» разом з «вейсманізмом-морганізмом» матеріалізму і марксизму-ленінізму. Саме це стало вагомим підґрунтям для заборони генетичних досліджень у нашій країні, викладання генетики на всіх рівнях освіти, морального та фізичного знищення вчених й спеціалістів у цій царині знання та відповідно — наукової і педагогічної літератури. Організатором і виконавцем антинаукової і антилюдської політики був Т.Д.Лисенко, а її наслідком стало виховання майже трьох поколінь лікарів, які не знають генетики і відрізняються від медичних працівників інших країн відсутністю генетичного мислення, це позначається на їхньому професіоналізмі.

МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ СПАДКОВОСТІ

Молекулярні основи спадковості становлять нуклеїнові кислоти — ДНК (у всіх мікробів, одноклітинних, рослинних організмів, комах, тварин) та РНК (у деяких вірусів, зокрема онкогенних). Саме в цих великих біополімерах за допомогою єдиної мови, алфавіт якої складають 4 літери — нуклеозиди, записана генетична інформація живих істот. У ДНК інформація викладена чергуванням аденіну (А), тиміну (Т), гуаніну (Г) та цитозину (Ц), які утворюють певні послідовності, зв'язуючись залишками дезоксирибози та фосфором в одноланцюгову молекулу. Потім два комплементарні один одному ланцюги утворюють водневі зв'язки: аденін-тимін (АТ) та гуанін-цитозин (ГЦ), які закручуються й утворюють подвійну спіраль, переважно правоюгвинтову, одночасно біологічну та інформаційну (рис. 2, «зміїні сходи»). Молекула РНК має односпіральної структуру. До її складу замість тиміну входить урацил (У), а замість залишку дезоксирибози — рибоза (хімічно дещо інша пентоза).

Молекула нуклеїнової кислоти (НК) має здатність до розмноження, подвоєння або реплікації. Розмножуються, тиражуються не білки, а нуклеїнові кислоти. За наявності необхідних компонентів та відповідних ферментів на матриці кожної нитки двоспіральної ДНК (після їх роз'єднання) синтезується комплементарний ланцюг нової ДНК. Реплікація має напівконсервативний, матричний характер. У кожній двоспіральній молекулі міститься і материнський (старий), і дочірній (новий) ланцюг нуклеотидів.

На рівні одноклітинних організмів немає смерті від старості. Цей механізм забезпечує стабільність генетичної інформації, її збереження при процесі передачі нащадкам.

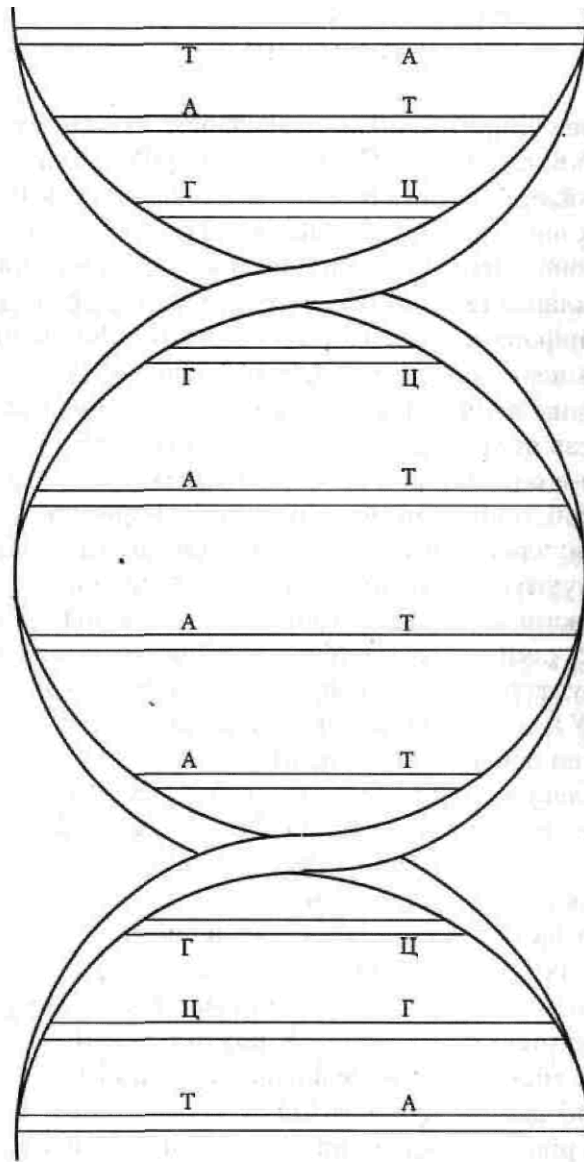


Рис. 2. Двоспіральна молекула ДНК. Спіралі комплементарні та різнонаправлені. Комплементарність за парами А-Т (аденін-тимін), Г-Ц (гуанін-цитозин)

Під час реалізації генетичної інформації відбувається декодування: мова нуклеїнових кислот (чотири літери А, Т, Г, Ц) має бути перекладена на мову білків (20 амінокислот, умовно 20 літер). Це можливо завдяки кодовому принципу: одній амінокислоті відповідає запис з трьох нуклеотидів у нуклеїновій кислоті. Наприклад, послідовність аденін, аденін, аденін (AAA) кодує фенілаланін, а АТГ — лізин. Тому генетичний код — триплетний. Але з 4 літер (А, Т, Г, Ц) можна одержати 64 різні комбінації по 3 літери ($4^3 = 64$), а у природі існує тільки 20 амінокислот. Інші триплети (кодони) — сполучення трьох нуклеотидів — не зайві. Три з них (АТЦ, АЦТ, АТТ) — термінуючі, вони свідчать про кінець синтезу, розділові знаки (як у мові — крапка, кома тощо). Інші забезпечують запас міцності геному, бо кодують ті ж самі амінокислоти, що й основні триплети (рис. 3). Тому генетичний код — вироджений: одна амінокислота може бути закодована в ДНК 2—4 триплетами. В одному гені кодони розташовані один за одним, як слова у реченні, не перекриваються, що спрощує запис та робить його стабільним. Генетичний код не перекривається. У всіх живих організмів на Землі в генетичній програмі ті ж самі триплети кодують ті ж самі амінокислоти. Генетичний код ще й у н і ве реальний. Маємо запам'ятати ознаки генетичного коду/ *триплетний, вироджений, не перекривається, універсальний*. Але у кожному правилі існують винятки. В останні 30 років дослідники вивчали і збирали такі виключення, їх виявилось багато, виникли нові гіпотези та теорії, що і призвело до виникнення сучасної мобільної генетики, яка прийшла на зміну генетиці класичній. Зараз ми знаємо, що: 1) генетична програма не є зовсім стабільною: існують мобільні дисперговані гени, або елементи, що змінюють своє положення, стрибають з місця на місце; 2) усередині гена існують ділянки зі змістом (екзони) та без нього (інтрони); 3) велика кількість

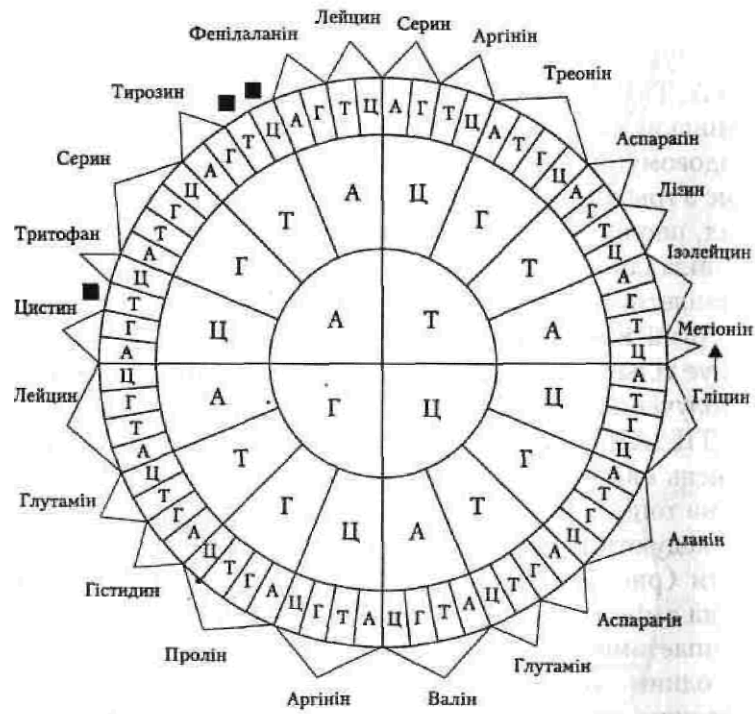


Рис. 3. Принцип кодування генетичної інформації — 3 з 4.
Код — триплетний, уніфікований, вироджений, не перекривається;
■ — термінуючі кодони; ↑ — ініціюючий кодон

інформації має регуляторні функції; 4) ген — подільний; 5) у геномі мають місце не тільки унікальні кодуючі послідовності, але й величезна кількість повторів інформації; 6) запис генетичної інформації уоже відрізнитися від універсального. Інформаційні молекули містяться в клітинах еукаріотів не тільки у ядрі (основна, найбільша програма), але й у деяких органах цитоплазми: мітохондріях, плазмідах, інших ДНК-чи РНК-носіях. Так-дт, в мітохондріях код відрізняється від універсального.

Реалізація"генетичної інформації, а саме синтез білка, здійснюється в цитоплазматичних структурах — ри-

босомах. Для того щоб план будови білка донести від ДНК до рибосом, клітина має спеціальні механізми та рухомі молекули. З того, що знаємо нині, механізм називається транскрипцією, а молекули — це різні види РНК. Транскрипція означає переписування інформації з ДНК на РНК. Головним же в синтезі білка є трансляція — переклад інформації з однієї мови на іншу.

Кодовий запис про структуру білкової молекули переноситься з ДНК на інформаційну (матричну) РНК (вона ж РНК-переносник, лат. «месенджер», синоніми: іРНК, мРНК, т-РНК) шляхом комплементарного, матричного синтезу РНК на ДНК, який можна порівняти з реплікацією (синтез ДНК на ДНК). Молекула РНК копіює весь ген еукаріотів разом з незначущими інтронами. Такі тимчасові молекули називаються пре-іРНК.

Молекули пре-іРНК переміщуються з ядра до цитоплазми, а саме до рибосом, що складаються з рибосомних РНК (рРНК) та білків. По дорозі пре-іРНК модифікуються, з них видаляються незначущі ділянки кода (інтрони). Значення інтронів, мабуть, дуже важливе, але ще повністю не розшифроване.

Третій вид РНК складають відносно маленькі (десятки нуклеотидів) молекули транспортних РНК (тРНК), які приносять до рибосом специфічні активовані амінокислоти (рис.4), ставлять їх на відповідне місце в поліпептидному ланцюгу, визначене кодоном іРНК. Тільки молекула тРНК має в своєму складі антикодон, комплементарний до кодону іРНК.

Ми вже визначили, чим РНК відрізняється від ДНК. Білок синтезується за планом іРНК, тому і триплети, що кодують амінокислоти, найчастіше записуються комплементарною мовою РНК, для фенілаланіну це буде УУУ, термінуючі кодони УАГ, УГА, УАА.

Таким чином процес реалізації спадкової інформації від гена до фену (синтез білка — один з них) має вигляд: ДНК>РНК>білок. Довгий час ця формула

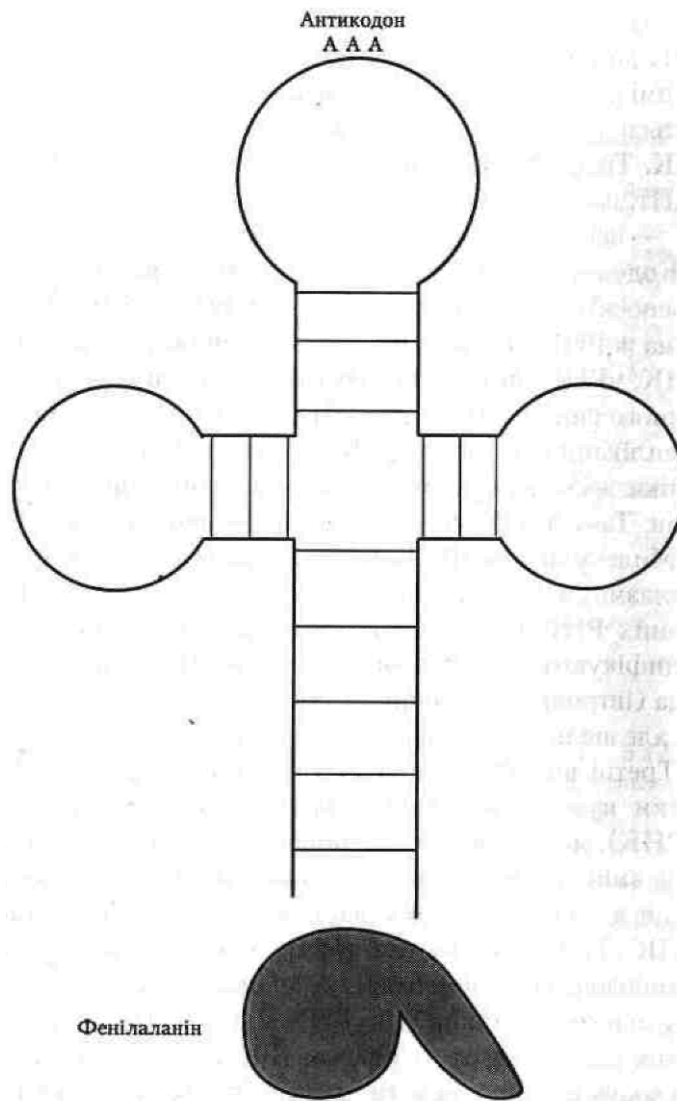


Рис. 4. Схема молекули транспортної РНК, специфічної для фенілаланіну (антикодон ААА)

вважалася центральною догмою генетики., І потоку генетичної інформації

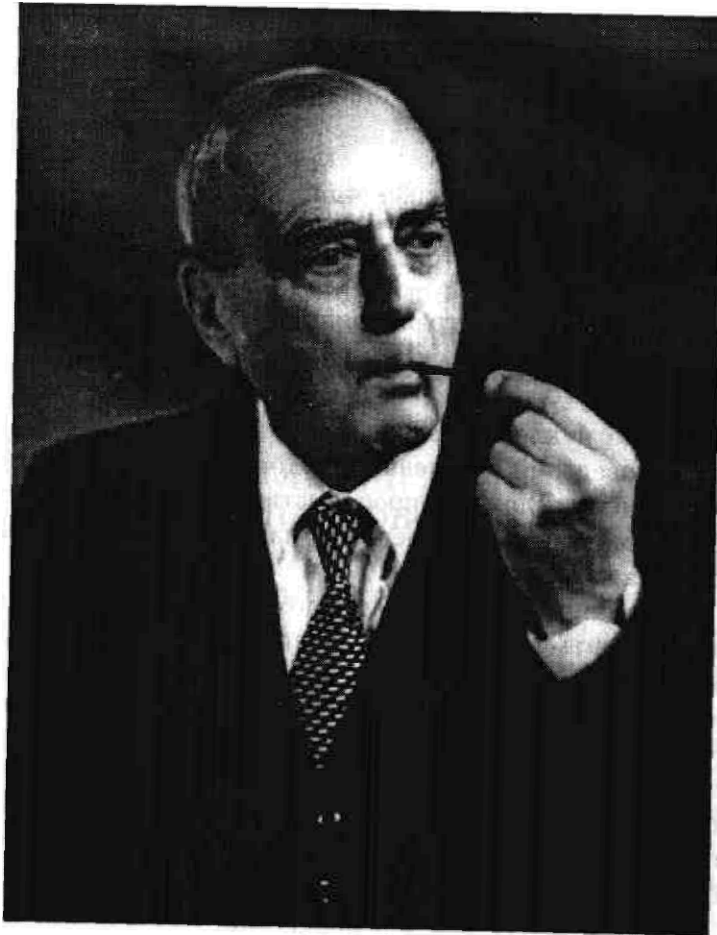
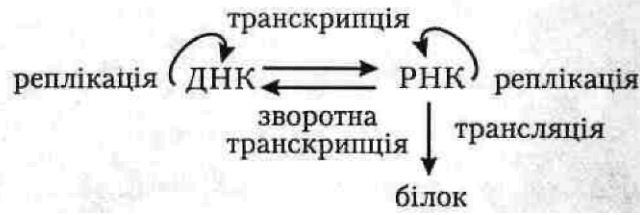


Рис. 5. Сергій Михайлович Гершензон (1906–1998) — український генетик, який відкрив генетичну роль нуклеїнових кислот, мутагенність останніх та вірусів, показав можливість зворотної транскрипції, що стало основою розвитку мобільної генетики

У наш час мобільної генетики встановлено існування процесу перенесення інформації від РНК до ДНК. Зворотна транскрипція була передбачена і відкрита С.М Гершензоном (рис.5) та експериментально остаточно доведена лауреатом Нобелівської премії Г.М.Тью-

мінім. Якщо до цього додати реплікацію ДНК на ДНК та РНК на РНК (можливо, існує у деяких вірусів), то остаточний запис потоку інформації буде мати такий вигляд:



Синтез нуклеїнових кислот на матриці білка поки що не доведений і, напевно, блокований законами термодинаміки. Для його проблематичного існування необхідними мають бути невідомі нам енергопостачальні джерела.

Наприкінці ХХ ст. стало відомо, що в генотипі людини міститься 50—100 тис. різних генів. Вони кодують продукти, необхідні для існування клітини (кухонні гени), організму (гени розкоші), або, на нашу думку, не кодують нічого. Останні зараз зуться егоїстичними генами, надлишковою генетичною інформацією, що може містити або пам'ять про минулу еволюцію, або бути резервом (планом) майбутньої еволюції.

Увесь обсяг генетичної інформації знаходиться під суворим контролем регуляторних механізмів. Усі гени взаємодіють між собою, створюючи єдину систему. Регуляція їх активності відбувається як за відносно простою схемою — продукт гена змінює активність цього чи іншого гена, так і шляхом складного багаторівневого механізму. Він включає процеси регуляції активності генів на етапах транскрипції (до, під час та після неї), трансляції (до, під час та після неї), узгодженої, каскадної групової регуляції праці генів (їх експресія), участі в цьому процесі гормонів (загальні сигнальні

речовини), хімічної модифікації ДНК та інших загальних модифікаторів експресії генів. Експресія окремого гена залежить від того, в якому складі (генотипі) цей ген перебуває. Тому існує різна пенетрантність (проявлення) та експресивність (вираження) генів як нормальних (дикий тип), так і мутантних алелів.

Ці поняття вперше введені в генетику М.В.Тимофєєвим-Ресовським. Конкретний генотип людини визначає ступінь пенетрантності та експресивності певних хвороб, навіть до відсутності клінічної картини патології за наявності, здавалося б, необхідної кількості мутантних генів.

ХРОМОСОМНІ ОСНОВИ СПАДКОВОСТІ

Хромосомні основи спадковості були закладені дослідженнями Т.Бовері та В.Сеттена у 1902 р. під час першого етапу розвитку науки генетики, значно раніше, ніж були відкриті молекулярні механізми.

Дослідженнями гістологів та цитологів, які працювали на різних експериментальних моделях, було встановлено, що кожному виду живих істот відповідає власна кількість та будова хромосом, що у більшості живих істот — подвійний (диплоїдний, $2n$) комплект хромосом у соматичних клітинах, та що у разі статевого розмноження в істот різної статі склад хромосом однієї пари (статеві хромосоми) різний. Дозрілі статеві клітини мають гаплоїдний (n) набір хромосом внаслідок редукції у мейозі.

Диплоїдність відновлюється під час запліднення, що і призводить до початку нового життя, тобто означає старт, від якого для цієї нової істоти починається відлік часу.

Хромосома — це одна кільцева двоспіральна молекула ДНК, намотана на ланцюжок гістонових бубликів,

внаслідок чого утворюється її 4-рівнева спіралізація. Чим щільніший зв'язок ДНК з гістонами, тим більша спіралізація хромосоми, остання більше інактивована, генетична інформація виключена з процесу. Найвищий ступінь спіралізації хромосом спостерігається під час останніх фаз мітозу (анафаза, телофаза), що зберігає генетичний матеріал від ушкоджень під час його розподілу між дочірніми клітинами. Найменша спіралізація хромосом та порівняно слабкий зв'язок ДНК з гістонами існує у O_0 -фазі клітинного циклу, коли клітина здійснює свою диференційовану функцію. У цей період інтерфази експресується основна кількість дієздатних генів, працюють «кухонні» гени — однакові у всіх клітинах організму, які забезпечують власні потреби клітин в РНК, білках, ліпо- та глікопротеїдах, ферментах, енергії та ін. У цей час здійснюється і спеціалізована функція клітин диференційованих тканин та органів, працюють гени «розкоші», продукти яких необхідні всім клітинам організму та виділяються у міжклітинне середовище у вигляді ферментів, гормонів, нейропептидів тощо. У фазі G_1 , в яку входять клітини при підготовці до ділення, починають функціонувати гени, що забезпечують розмноження, у цитоплазмі накопичуються необхідні білки та енергетичні сполуки. Клітина входить у S-період, тобто період синтезу ДНК. До початку S-періоду так звана інтерфазна хромосома має одну хроматиду і по одному плечу з різних боків центроміри.

Під час напівконсервативного матричного синтезу утворюються нові дочірні нитки ДНК, що комплементарні материнській нитці; хромосоми одержують другу хроматиду, поєднану в ділянці центроміри з існуючою. У цей час припиняється експресія генів, що працювали у попередні періоди, і хромосома починає швидко спіралізуватися. Через період G_2 , в якому з'являються структури мітотичного веретена (також внаслідок функціонування відповідних генів), клітина вхо-

дять в мітоз, послідовно проходячи профазу (розпад мембрани ядра, неоднчасова спіралізація хромосом), метафазу (коли добре сформовані двохроматидні хромосоми розміщуються по екватору клітини, нанизані центромірою на нитки веретена), анафазу (хромосома розділяється вздовж по центромірі на дві поодинокі хроматиди, що розходяться до різних полюсів веретена) та телофазу (однохроматидні хромосоми починають створювати нові ядра і власні клітинні оболонки кожної нової клітини). Замість однієї материнської клітини виникають дві нові — дочірні, замість однієї старої — дві новонароджені. Доки клітини діляться, вони не вмирають, не старіють, а омолоджуються. На рівні одноклітинних організмів час можна повернути назад.

Кількість хромосом, що містять всі гени організму, постійна для кожного виду. Тію та Levan (1948) вперше визначили, що в кожній клітині тіла людини знаходиться 46 хромосом, тобто для людини є властивим набір хромосом $2n=46$, або 23 пари хромосом, з яких одна пара статевих хромосом (XX у жінок і XY у чоловіків) та 22 пари аутосом, однакових у осіб різної статі. Статеві клітини утворюються внаслідок двох послідовних мейотичних поділів клітин гермінативного епітелію, під час яких один із поділів настає без періоду синтезу ДНК (екваційний поділ, або редукція кількості хромосом). Тому кожна дозріла статева клітина має гаплоїдний, половинний (n) набір хромосом. Сукупність генів, що міститься у хромосомах гаплоїдних клітин, зветься геномом. Усі яйцеклітини мають 22+X хромосоми, сперматозоїди мають 22+X хромосоми або 22+Y хромосоми (у співвідношенні 1:1). Стать майбутньої дитини (46, XX або 46, XY) залежить від набору хромосом сперматозоїда, що запліднив яйцеклітину. В той же час яйцеклітина може мати різну вибіркочувливість до тих чи інших сперматозоїдів. Жіночий організм повністю диплоїдний, чоловічий — гемізигот-

ний за X- та Y-хромосомами. Тобто чоловічі клітини мають всі гени, що розташовані в аутосомах, у подвійній кількості (як і у жінок), а гени, розташовані в статевих хромосомах, у чоловіків існують в одному екземплярі. В результаті статевого розмноження дівчинка отримує кожний ген і від матері, і від батька, а хлопчик отримує гени, що розташовані в X-хромосомі тільки від матері, а ті, що містяться в Y-хромосомі — тільки від батька. Цей механізм лежить в основі зчепленого зі статтю успадкування. Розміщення генів у хромосомах та їх зчеплене успадкування зумовлює відхилення від закону Менделя про незалежне розщеплення спадкових ознак у нащадків другого покоління (онуки) у разі полігібридного схрещування. Це розщеплення обмежується групами зчеплення, кількість яких збігається з гаплоїдним комплектом хромосом $(n)+1$. У людини таких груп $24=22+X+Y$. Y-хромосома значно менша за X і містить менше ДНК, генів, інформації. Різниця в кількості генів у генотипах чоловіків та жінок дещо компенсується спіралізацією в інтерфазових клітинах жіночого організму однієї з двох X-хромосом. У соматичній клітині жінки працює в більшості випадків одна X-хромосома, інша ж інактивована, дуже спіралізована і виявляється у вигляді брилки хроматину трикутної, овальної чи округлої форми, що розташована найчастіше біля мембрани ядра. Ця структура має назву хроматин статевий, або тільця Барра (канадський гістолог, який вперше звернув на неї увагу) і використовується для швидкого визначення статі особи, в якій взяли клітини на дослідження, а також для визначення змін кількості X-хромосом.

Інактивації підлягають різні X-хромосоми в різних^ клітинах вибірково. В одних клітинах інактивована X-хромосома материнського походження, в інших — батьківського. Це збільшує мозаїчність жіночого організму, порівняно з чоловічим. Людина — не тільки клон однієї клітини (зиготи), вона — мозаїка у відповід-

ності до роботи різних генів у різних клітинах, що пов'язано з диференційованою функцією поліпотентних клітин багатоклітинного організму. 46 хромосом людини складають її *каріотип*. Найчастіше каріотип вивчається у період метафази лімфоцитів периферійної крові людини після їх підкультивування поза організмом та спеціального приготування фарбування препаратів (рис. 6).

Наявність у клітинах дишюїдних організмів двох екземплярів кожної хромосоми визначає присутність у них двох екземплярів кожного гена, що розташовані в однакових локусах (ізолокусах) гомологічних хромосом і називаються *алелями*. Гени бувають алельними (розташовані в ізолокусах та кодують одну ознаку) та неалельними (різняються за локалізацією, структурою та функцією). Організм, в геномі якого містяться однакові алелі одного гена, зветься *гомозиготним* за цим геном, а той, що має різні алелі, — *гетерозиготним*. Деякі гени налічують велику кількість різних варіантів у популяції (кожен організм має тільки два з них). Вони кодують поліморфні білки, що різняться за структурою та функцією. Наприклад, гени, що відповідають за білки еритроцитів та визначають основні групи крові, існують у вигляді трьох різних варіантів: ген А (J^A) кодує білок А, ген В (J^B) кодує білок В, ген О (J^O) взагалі не кодує.

Наявність у генотипі $J^O J^O$ зумовлює гомозиготність (два однакових алелі) та I (0) групу крові, набір $J^A J^A$ також засвідчує гомозиготність, але вже II (A) групи крові, яка буде тою ж при гетерозиготності — $J^A J^O$. Така ж ситуація можлива у випадку III (B) групи крові: гомозиготний набір $J^B J^B$ або гетерозиготний — $J^B J^O$. IV (AB) група крові — завжди наслідок гетерозиготності $J^A J^B$. Ген, який кодує альфа-1-інгібітор протеаз, налічує більше 60 різних алелів, а ген глюкозо-6-фосфатдегідрогенази — більш як 100 різновидів.

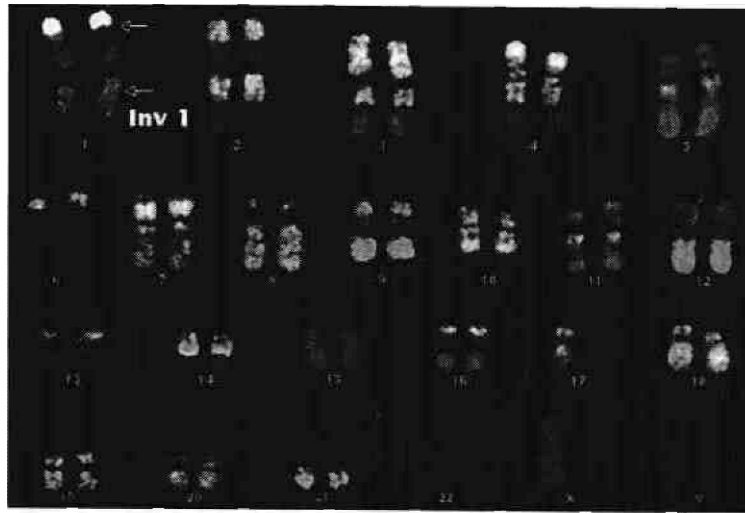


Рис. 6. Каріотип людини. Хромосоми оброблені за методом FISH-гібридизації. Зонди, специфічні для різних хромосом та їх частин, забарвлені різнокольоровими флуорохромами

Що ж таке різні алелі? Звідки вони беруться? Різні варіанти генів спричинюють урізноманітнення живих істот у межах одного виду та є джерелом еволюції, тобто утворюються внаслідок мутаційної мінливості вихідного гена.

МІНЛИВІСТЬ ЖИВИХ ОРГАНІЗМІВ

Мінливість живих організмів може бути спадковою та неспадковою. Неспадкова мінливість за Ч. Дарвіном — «визначена мінливість» або більш розповсюджена назва — *модифікаційна мінливість* або просто — модифікації, тобто це мінливість фенотипу організму (що не змінює генотипу) в межах норми реакції, яка закладена у певному генотипі. Модифікації — це і адаптивні зміни, що виникають у чисельних індивідуумів, і у більшості випадків є зворотними, оскільки зникають

після припинення дії чинника, що викликав ці зміни. Вони — специфічні щодо самого чинника. Головний механізм виникнення модифікацій ґрунтується на змінах в регуляції роботи генів. Найбільш сталі серед модифікацій (подовжені у часі) є так звані *морфози*, які виникають у період ембріогенезу та зберігаються впродовж всього життя організму. Морфози не зникають після видалення чинника, що їх викликав. Вони не мають зворотного розвитку, бо незворотними є стадії онтогенезу та час їх виникнення. До цього виду мінливості належить і тератогенез у людини. Але в деяких випадках онтогенетична мінливість супроводжується модифікацією генетичної програми клітин організму. В наш час починають вводити термін «епігенетична мінливість», яка може бути спадковою.

С.Г. Інґе-Вечтомов (1989) розподіляє мінливість організмів таким чином: спадкова — комбінативна та мутаційна; неспадкова — модифікаційна; онтогенетична (подовжені модифікації, тератогенез, морфози), що має риси спадкової та неспадкової мінливості.

Спадкова мінливість — невизначена («спорти») за Ч. Дарвіном — мутаційна мінливість, що виникає внаслідок утворення нових варіантів генетичного матеріалу. Це — зміни в межах гена (алельні варіанти), хромосоми, геному. В зв'язку з цим розрізняються мутації генні, хромосомні, геномні. Такі зміни можуть виникати у соматичних клітинах, що у разі успадкування призведе до клону мутантних клітин тіла; або у статевих, гермінативних клітинах, що може дати мутантних нащадків. Мутації за їх фенотипічним проявом можуть бути летальними, напівлетальними (знижують плідність та життєздатність організмів) або нейтральними і навіть такими, що надають селективної переваги їх носіям за певних умов існування (зростає плідність, життєздатність).

Мутаційна мінливість виникає, також, як і модифікаційна, під впливом факторів довкілля, але тих чинників, що ушкоджують генетичну програму безпосередньо, або опосередковано через ендогенні стресорні механізми. Мутації залежно від причин, Що до них призвели, розподіляються на спонтанні (причина невідома, але обов'язково має бути) та індуковані фізичними, хімічними чи біологічними чинниками. Особливе місце серед біологічних мутагенів займають віруси, живі вірусні вакцини, рекомбінантні ДНК, що використовуються в царині біотехнології, генної інженерії, генної терапії. Такі складники (інформаційні молекули) здатні викликати специфічні (вибіркові) мутації, котрі пов'язані з характером та ступенем комплементарності цих молекул до генетичної програми реципієнта. Такі ДНК- або РНК-носії можуть викликати подовжений мутагенез, епігенетичну спадкову мінливість, діяти як мобільні генетичні елементи, що вибірково інтегруються в геном, або елімінуються, змінюють свою локалізацію тощо.

Фізичні мутагени (УФ-опромінення, радіація) та хімічні мутагени (більш сильні, небезпечні; деякі з них одержали назву супермутагенів) діють неспецифічно, ушкоджуючи мутабельні ділянки геному.

Мутаційна мінливість є основою іншого виду спадкової мінливості — комбінативної, яка забезпечує різноманітність організмів у межах виду та разом з мутаційною створює умови для еволюції. Одним з механізмів комбінативної мінливості є статеве розмноження, за якого виникає перекомбінування генів і хромосом, що містять різні алелі, та відбувається виправлення помилок у програмі під час мейозу (С.М. Гершензон, 1996).

Саме в цей період проходять і модифікаційні зміни генетичного матеріалу статевих клітин (епігенетичні), що зветься імпринтингом. Значення та механізми цього процесу ще недостатньо пізнані.

Мінливість організмів необхідна для розвитку життя так само, як спадковість для його збереження.

Знання положень загальної генетики необхідні для розуміння суті медичної генетики, вивчення основних закономірностей виникнення та успадкування патології у людини, створення нових методів діагностики, лікування та профілактики захворювань, виходячи з їх біологічної суті, етіології та глибокого знання патогенетичних механізмів.

Медична генетика — це наука про спадкові хвороби, яка враховує і спадкову схильність. Оскільки генетичні особливості організму існують від моменту запліднення, знання медичної генетики має особливо велике значення для акушерів-гінекологів, неонатологів та педіатрів, які стоять у витоків нового життя. Патологія генетичного матеріалу зумовлює не менше як 50% викиднів, 25% — природжених вад розвитку, 15% — перинатальної смертності, а 10% живонароджених дітей мають спадкові дефекти. Частка спадкових патологій серед усіх хвороб людства постійно збільшується, з одного боку — завдяки успіхам у боротьбі з інфекціями, токсичними пошкодженнями та травматизмом, а з іншого — через поглиблення наших знань у сфері генетики. У наш час можна впевнено сказати, що немає патології, у розвитку якої не брала б участь спадковість, доречі, як і немає такої норми чи такого здоров'я.

Методи генетичного обстеження

КЛІНІКО-ГЕНЕАЛОГІЧНИЙ МЕТОД

Клініко-генеалогічний метод є головним важелем у медичній генетиці. Більшість діагнозів спадкової патології можна встановити саме за допомогою цього методу аналізу. Він вимагає повного та уважного обстеження хворого, цілеспрямованого збирання анамнезу (про репродукційну функцію та наявність аналогічних уражень серед членів ядерної родини та ряду поколінь за материнською й батьківською лініями), а також клінічного обстеження та інтерв'ювання усіх можливих для цього родичів пробанда (рис.7).

Родовід має бути вивченим за вертикаллю (від покоління до покоління) та за горизонталлю (в межах окремих поколінь).

На основі медичного висновку вимальовується фенотип пробанда за особливою схемою, що відрізняється від записів в історії хвороби, зроблених лікарями не генетиками. Опис фенотипу починається з оцінки поведінки, фізичного розвитку (зріст, маса тіла), контактності хворого, його психічного стану та розумового розвитку залежно від віку. Далі лікар має звернути увагу та відмітити особливості зовнішності пробанда: форма черепа, ріст волосся, його структура і розміщення; форма та розташування вушних раковин (насічки на мочці вуха), брів, очних щілин та відстань між ними. Треба описати форму лоба, носа, ротової щілини, губів, язика, нижньої та верхньої щелеп; наявність, кількість, особливості форми і росту зубів; тверде піднебіння, щілини губи та (чи) піднебіння; форму та розміри

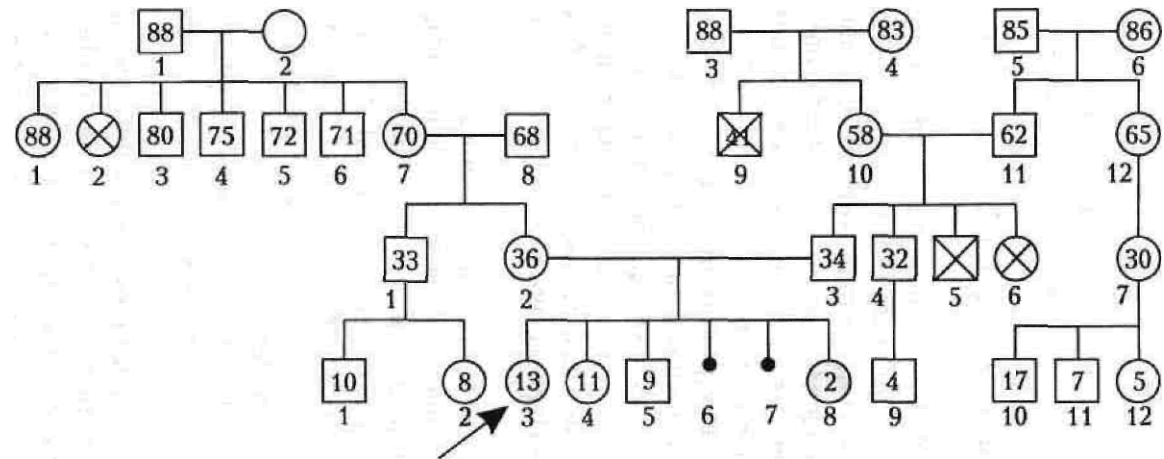


Рис. 7. Родовід пробандів Д. Диагноз: недостатність гормону росту (абсолютна гіпофізарна карликовість). АР-тип успадкування.

□ – чоловіки, ○ – жінки (цифри в середині – вік в роках); ✕ – пробанд;
 ☒ – померлі з невідомої причини родичі; • – викидні. 1,2,3 і так далі – номер особи в поколінні. 0 – покоління пробанда. I, II, III – номер попередніх поколінь

шиї, грудної клітки, хребта. Необхідно також детально обстежити верхні та нижні кінцівки, описати їх форму, кількість пальців, дерматогліфічні особливості (рисунки) долоней та підощв, позиції долоней, підощв.

Потому увага лікаря приділяється стану шкіри: відмічається її еластичність (чи навпаки), ріст волосся, вологість, пігментація, наявність атипових складок, висипання.

Усі відмічені симптоми відповідно записуються спеціальними термінами, що наведені у розділі «Генетичний глосарій». Можливість встановити точний діагноз великою мірою залежить від того, наскільки повно виявлені мікроаномалії розвитку, на які лікарі зазвичай не звертають належної уваги.

Дослідження стану внутрішніх органів традиційними методами пальпації, перкусії та аускультатії завершують клінічне обстеження пробанда. З анамнезу принципного значення набувають відомості про перебіг вагітності, строк пологів, маса та зріст дитини при народженні, акушерсько-гінекологічний анамнез матері та родини.

Опитування і клінічне обстеження якомога більшої кількості родичів пробанда має на меті виявлення носіїв патологічних генів як рецесивних, так і домінантних, втім і зчеплених зі статтю. Рецесивні алелі клінічно проявляються тільки в гомозиготному стані (має значення спорідненість батьків), домінантні — як в гомозиготному, так і в гетерозиготному наборі.

Разом з тим наявність та ступінь виразності клінічної симптоматики залежить від пенетрантності та експресивності певного гена.

Пенетрантність — частота або ймовірність прояву будь-якого домінантного гена, вона позначається процентним відношенням кількості осіб, у яких ген проявляється у фенотипі, до всіх носіїв цього гена. *Експресивність* — ступінь фенотипового прояву гена, міра сили гена, що визначається ступенем розвитку ознаки.

У медичній генетиці термін «експресивність» використовується стосовно повноти виявлення синдрому, а не тільки певного симптому, бо саме синдром, а не симптом є наслідком однієї мутації (при менделюючих хворобах). Часто експресивність моногенного синдрому залежить від статі пробанда. Результатом клініко-генеалогічного обстеження родини є запис фенотипу, родовід, визначення типу успадкування патології та попередній діагноз. Під час складання родоводу використовуються графічні символи. У родоводі (генеалогічному дереві) покоління позначаються римськими цифрами, починаючи з покоління пробанда (0), а кожна людина в одному поколінні — арабськими цифрами. Особа (пробанд), що звернулася до лікаря, відмічається стрілкою. Таким чином, кожна особа з обстеженої родини має свій номер, що відбиває його місце у родоводі (див. рис. 7).

Після встановлення на I етапі попереднього діагнозу (на основі клініко-генеалогічного аналізу) необхідно провести диференційовану діагностику з подібними за клінікою синдромами, генокопіями та фенкопіями цієї патології, з метою верифікації діагнозу. При цьому широко застосовуються консультації відповідних спеціалістів: офтальмолога, невропатолога, психіатра, кардіолога, ортопеда та інших, склад яких визначається в кожному окремому випадку. Такому пробанду та членам родини призначаються лабораторні та апаратурні дослідження: рентгенографія черепа, кінцівок, хребта (встановлення кісткового віку, виявлення аномалій), ультразвукове дослідження, загальні аналізи крові і сечі, функціональне та лабораторне обстеження серцево-судинної, травної, дихальної, імунної, ендокринної, сечо-статевої та центрально-нервової систем. І знову ж обсяг та комплекс цих обстежень у кожному випадку ґрунтується на конкретних гіпотезах щодо діагнозу, наявності — відсутності змін, що характерні для підозрюваної патології. Ці дії складуть II

етап медико-генетичного обстеження. У деяких випадках вирішальним може бути результат аналізу ендокринного статусу хворого, в інших — імунного статусу чи гістологічного дослідження біопсійного матеріалу. Встановити діагноз в родинах, що раніше мали випадки дитячої смертності істотно допоможуть протоколи розтину.

Більшість спадкових синдромів зустрічається в популяції дуже рідко ($IxIO^3$ — $IxIO^6$), тому для верифікації діагнозу слід порівнювати конкретний випадок, з описаними в літературі (атласи, монографії, каталоги, комп'ютерні діагностичні програми, наприклад, «Possum»). У разі спадкової патології точність діагнозу визначає не тільки тактику лікування хворого, прогноз його життя та перебігу хвороби, але й успішність медико-генетичного консультування як хворого (формування адаптивного середовища, вибір професії, подружньої пари, прогноз дітонародження), так і членів його родини — вчасне виявлення уражених індивідумів, пренатальна діагностика, профілактичне лікування, прекоцепційна профілактика, ступінь ризику народження хворих дітей.

Вищевикладене дозволяє зробити висновок: діагностика спадкової патології, успішність її лікування та попередження залежить передусім від компетентності, освіченості лікаря, володіння генетичним мисленням більшою мірою, ніж від наявності дорогої апаратури, реактивів, спеціалізованих установ тощо.

ЛАБОРАТОРНІ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНІ МЕТОДИ

Лабораторні медико-генетичні методи обстеження мають високу чутливість, що дозволяє однозначно визначити діагноз, характер та локалізацію спадкового дефекту на рівні продукту гена, мутації в гені, хромосомі, геномі.

Ці методи незамінні при масових скринінгах патології, пренатальній інвазивній діагностиці, виявленні носія патологічного алеля, встановленні батьківства, доклінічній діагностиці патології.

У даному посібнику ми обмежимося тільки тим, що коротко перерахуємо ці методи, тому що детальне їх викладення — тема спеціальних монографій та підручників, якими користуються лікарі лаборанти-генетики.

Цитогенетичний метод використовується для дослідження кількості та якості структури хромосом, виявлення хромосомної патології, мозаїцизма, встановлення носіїв збалансованої хромосомної аномалії. До різновидів цього методу відносять різні способи диференційованого фарбування хромосом, з використанням люмінісцентних та радіоактивних маркерів, молекулярно-цитогенетичні методи (гібридизація *in situ*, FISH-метод тощо).

Завдяки застосуванню цього методу **все** більше патологій розвитку людини переміщується з категорії незнаних, спорадичних хвороб до групи хромосомних та успадкованих.

Спеціальні біохімічні методи скеровані на виявлення специфічних продуктів порушеної роботи генів — вільних амінокислот, ліпідів, глікопротеїдів, вуглеводів, ферментів та їх інгібіторів, хибних метаболітів в крові, сечі, тканинах та клітинах організму, амніотичній рідині, хоріоні тощо, а також мінерального дисбалансу.

Дерматогліфічний метод полягає у вивченні малюнків з гребінців, ліній та складок шкіри на долонях та підшвах, а також на долоневих поверхнях пальців. Цим методом досконало володіють деякі ясновидці, віщуни, цигани, але поки що він мало відомий лікарям. Разом з тим одночасне формування рисунків на шкірі вказаних частин тіла та розвиток мозку в ембріональному періоді дає підстави вважати, що дерматогліфіч-

ний метод має значні потенційні можливості, які ще чекають на широке застосування в медичній практиці.

Мікробіологічні методи застосовуються для виявлення продуктів метаболізму в матеріалі від хворих шляхом реєстрації здатності до розмноження в їх присутності залежних мікроорганізмів (ауксотрофів), як у випадку фенілкетонурії.

Молекулярно-генетичні методи дозволяють поставити діагноз носійства певного алелю (в тому числі мутантного) на рівні кодового домену в ДНК, навіть за відсутності продукту експресії гена, визначити гомозиготний чи гетерозиготний стан останнього. Суттю цих методів є використання специфічності роботи ферментів, що розрізають нуклеїнові кислоти, принципу комплементарності нуклеотидних послідовностей та вибіркового розмноження (реплікація, ампліфікація) дволанцюгових ділянок ДНК, здатності забудувати відсутні ділянки цих структур в умовах пробірки, а не клітини чи організму. Саме на вказану групу покладаються сподівання щодо вирішення проблем пренатальної, доімплантаційної і навіть прекоцепційної діагностики, встановлення батьківства або особи злочинця тощо. Ці специфічні, універсальні методи можуть використовуватися в практиці охорони здоров'я, за умови достатнього фінансування. Єдиним недоліком молекулярно-генетичних методів є те, що вони дуже дорого коштують.

У царинах генетики людини та медичної генетики використовуються також популяційні, варіаційно-статистичні методи, метод досліджень на близнюках, які дають можливість вивчати роль спадковості та середовища у розвитку хвороби, розповсюдженні спадкової патології та носійства патологічних алелів в конкретній популяції, встановлювати значення сегрегаційного вантажу і мутаційного тиску.

Спадкові хвороби

Спадкові хвороби — ураження, пов'язані з ушкодженням генетичних структур. При цьому захворювання може успадковуватися від батьків (пробанд-сегрегант) або вперше виникнути у даного індивідуума внаслідок мутації (пробанд-мутант). І ті й інші здатні успадковуватись у поколіннях (успадковувані хвороби) або не успадковуються у зв'язку з безплідністю ураженої особи.

Спадкові хвороби за характером і широтою ушкодження генетичних структур можуть бути: 1) геномними, тобто пов'язаними з порушенням кількості хромосом у всіх клітинах або в певній частині клітин і тканин (мозаїцизм); 2) хромосомними, при яких спостерігається незбалансоване пошкодження структури хромосом типу делеції (втрата ділянки хромосоми), дуплікації (подвоєння ділянки хромосоми), транслокації (перенесення ділянки хромосоми різної величини на невідповідне місце або в невідповідну хромосому) та інші ушкодження хромосом, котрі спричинюють зміну локалізації та дози генів; 3) моногенними, такими що виникають унаслідок мутації в одному гені, що кодує конкретну ознаку. Серед моногенних хвороб за типом успадкування розрізняють аутосомні й зчеплені із статтю, при яких пошкоджені гени розташовуються відповідно в аутосомах або статевих хромосомах.

Моногенні спадкові хвороби поділяють також на домінантно та рецесивне успадковані. У разі домінантного синдрому мутантний ген проявляється не лише в гомозиготному, але й гетерозиготному стані. При цьому часто аутосомно-домінантні (АД) синдроми летальні в гомозиготі (якщо обидва алелі домінантні та пошкод-

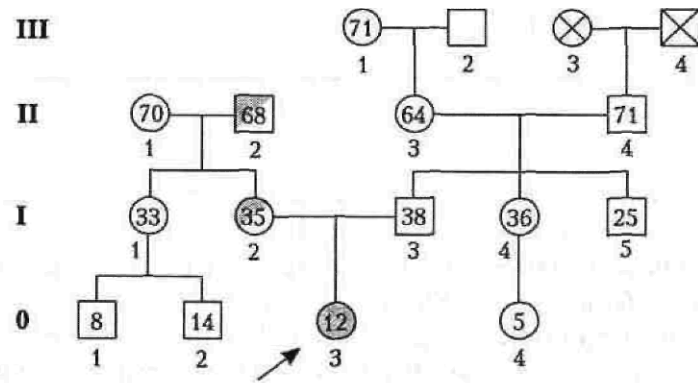


Рис. 8. Родовід пробанда К. Діагноз: синдром Рубінштейна—Тейбі. АД-тип успадкування; \blacksquare , \bullet — неповна експресивність синдрому

жені). Патологія успадковується дітьми від уражених батьків (вертикальне успадкування в родоводі), а ступінь її тяжкості залежить від пенетрантності та експресивності ушкодженого гена (рис.8).

X-зчеплена домінантна (ХД) патологія проявляється як у жінок, так і в чоловіків; в останніх ці синдроми перебігають важче, оскільки чоловіки гемізиготні.

Автосомно-рецесивно (АР) успадковувані хвороби уражують дітей, що народилися від здорових батьків — гетерозиготних носіїв мутантного гена — внаслідок комбінативної мінливості. 25% дітей, батьки яких — гетерозиготи, можуть виявитися (згідно законам Менделя) гомозиготами за цим мутантним рецесивним алелем і бути хворими. Патологія успадковується в родоводі по горизонталі. Усі діти хворих, котрі перебувають не в спорідненому шлюбі, будуть носіями цього гена, але при цьому практично здоровими (див. рис. 7).

X-зчеплені рецесивні (ХР) хвороби уражують гемізиготних чоловіків, успадковуючись від діда через матір (носія мутантного алелю) до онука.

Дівчатка хворіють рідко, якщо від матері й від батька отримують по X-хромосомі, котра несе рецесивний



Рис. 9. Результати взаємодії генотипу та навколишнього середовища. Набуті та спадкові хвороби людини

мутантний ген. Це трайфшрюя при кровноспорідненому шлюбі.

Y-зчеплена патологія передається від батька тільки синові. Вона дуже рідкісна.

АД-патологія здебільшого летальна в гомозиготному стані, може бути наслідком нових мутацій та виявляти мутаційний тиск.

АР- та ХР-хвороби переважно визначають сегрегаційний вантаж і є результатом комбінативної мінливості.

Мультифакторіальна патологія — це наслідок комбінативної мінливості, за якої Діти від обох батьків отри-

мують комплекс мутантних генів, достатній для розвитку патології. Окрім багатьох генів, що спричинюють хвороби, в її етіології й патогенезі велику роль відіграють чинники навколишнього середовища.

Є також хвороби, обмежені статтю, котрі слід відрізняти від зчеплених зі статтю. У цьому випадку мутантні алелі розташовуються в аутосомі (а не в статевій хромосомі), але уражуються тільки особи однієї статі. Наприклад, гіпоспадія розвивається тільки у хлопчиків, а знижена лактація — у жінок.

У даному розділі автор прагне підкреслити роль спадковості в розвитку всіх хвороб людини, а не відокремити лише спадкові, а відтак, дуже рідкісні патології. У зв'язку з цим хромосомні і моногенні синдроми не відмежовано від іншої патології дитячого віку. На відміну від традиційного викладення матеріал подано так, щоб продемонструвати існування спадкової патології зі специфічною етіопатогенетичною природою серед захворювань усіх органів і систем (рис.9). У кожній групі захворювань наводяться лише приклади такої патології, бо тільки моногенних синдромів існує близько 4000, які описані в різних монографіях, атласах, довідниках тощо.

АНОМАЛІ ТА ДЕФЕКТИ РОЗВИТКУ

Значні генетичні дефекти геномної природи надзвичайно сильно порушують процес ембріонального розвитку і найчастіше виявляються летальними. Збільшення кількості хромосом, кратне гаплоїдному набору (різні види поліплоїдії), знаходять здебільшого в матеріалі спонтанних абортів. У науковій літературі описані поодинокі випадки народження мертвих або ранньої постнатальної смерті дітей з триплоїдією, тобто коли кількість хромосом — 69 замість 46. На ранніх стадіях

ембріонального розвитку летальні також аномалії кількості окремих хромосом — моносомія та трисомія.

Завершити ембріональний розвиток і народитися живими (у разі геномного рівня ушкодження) можуть діти зі зміненою кількістю статевих хромосом — синдром Шерешевського—Тернера (45, XO); полісемія X (47,XXX; 48,ДXXX і подібні), синдром Клайнфельтера (47, XXY; 48, XXYY; 48, XXXY тощо), трисомний варіант хвороби Дауна (47, XX (XY) + 21).

Синдром Шерешевського—Тернера і хвороба Дауна проявляються вже у ранньому дитинстві характерним набором численних вад розвитку. Синдром Клайнфельтера найчастіше діагностують у пубертатний період, а полісемію X виявляють здебільшого випадково, і на фенотипі жінок вона позначається далеко не завжди. Зміну кількості хромосом довго вважали новим процесом — наслідком випадкового порушення мейозу в одного з батьків. Такі випадки використовували для моніторингу за темпом мутаційного процесу. Проте є дані, що підтверджують успадкованість факторів, котрі зумовлюють нерозходження хромосом у мейозі. Можлива роль транспозонів (у тому числі інтегрованих у генотип клітин людини вірусних ДНК) як таких, що спричинюють негомологічну кон'югацію, яка призводить до анеуптоїдії (порушення кількості хромосом, некротної гаплоїдному набору) у плода. Серед регулярних трисомій, котрі проявляються від народження, слід зазначити синдром Едвардса (47,XX (XY) +18), синдром Патау (47,XX (XY)+13), трисомію за хромосомою 8 (47,XX (XY) +8).

До хромосомних хвороб, зумовлених порушенням структури хромосом, належать численні природжені вади розвитку, оскільки ця патологія також пов'язана з великими дефектами генетичного апарату, його перебудовами. Перевести деякі вади до цієї групи хвороб з групи синдромів із нез'ясованою етіологією дало

змогу вдосконалити методи цитогенетичного обстеження. На цей час описані синдроми цілковитої трисомії за групами G, E, D, часткової трисомії та часткової моносомії за всіма хромосомами людини. Для них характерні аномалії розвитку черепа, кінцівок, дефекти розвитку очей, вух, твердого і м'якого піднебень, часто — заяча губа, відставання в розумовому й фізичному розвитку, недоношеність і гіпотрофія при народженні. Поєднання названих аномалій характерні для різних синдромів. Зазначена патологія, що наявна в дитини від перших хвилин життя, а за допомогою пренатальної діагностики реєструється навіть у плода, є показанням до цитогенетичного обстеження. Серед хромосомних аберацій найвідоміші такі: синдром крику кицьки (46, 5p-) та синдром Вольфа —Хіршхорна (46, 4p-). Синдроми котяче око (46, +22q або 47,+ der 22) та Прадера —Віллі (46, 15q-) також, за останніми даними, є хромосомною патологією, в етіології якої має значення геномний імпринтинг (розділ «Хвороби геномного імпринтингу»).

Патологія розвитку дитини може мати моно- та полігенну природу. Множинні вади розвитку, успадковані за АД-типом, наводимо нижче.

Ахондроплазія — карликовість (у зв'язку з укороченням кінцівок) з великим черепом і характерними рентгенологічними ознаками у вигляді вкорочення основи черепа, зменшення потиличного отвору, укорочення та потовщення трубчастих кісток.

Синдром Трічера —Коллінза —Франческетті (мандибулофаціальний дизостоз) характеризується антимонголоїдним розрізом очей, колобомою, гіпоплазією верхньої та нижньої щелеп, частковою відсутністю вій на нижній повіці, диспластичними вухами, іноді відсутністю зовнішніх слухових ходів, глухотою, щільною верхнього піднебіння. Тип успадкування — аутосомно-домінантний з варіювальною експресивністю.

Синдром Фрімана —Шелдона (обличчя людини, яка свистить) також у більшості випадків успадковується за аутосомно-домінантним типом і відзначається блефарофімозом, косоокістю, довгим фільтром (збільшенням відстані між носом і верхньою губою), маленьким ротом з підібраними губами, камптодактилією, клишоногістю.

За аутосомно-домінантним типом успадковується і синдром Крузона, що проявляється гіпертелоризмом, екзофтальмом, розхідною косоокістю, формою носа «дзьоб папуги», короткою верхньою губою, гіпоплазією верхньої щелепи й прогнатизмом нижньої. Іноді відзначається синдактилія, катаракта, застійний сосок зорового нерва, атрофія зорових нервів. Гострота зору звичайно знижується в перші роки життя, потім стабілізується. Нерідко трапляються щілина піднебіння, вади серця.

Синдром Рубінштейна — Тейбі (синдром широких перших пальців) проявляється симптомокомплексом: затримка росту, розумова відсталість, розширені кінцеві фаланги перших пальців рук та ступнів, черепно-лицьові дизморфії, гримаса, що нагадує усмішку, крипторхізм, вади розвитку мозку та внутрішніх органів.

Можливим є різний тип успадкування як АР, так і АД з неповною пенетрантністю і експресивністю (рис. 8, 10).

Синдром Опітца (типи I та II) характеризується гіпертелоризмом, щілинами обличчя, вадами розвитку вух, серця; у чоловіків — гіпоспадією, крипторхізмом, паховими грижами.

Синдром Поланда — однобічний дефект великого грудного м'яза з відсутністю соска і дефектами ребер на тому самому боці, а також синдактилія.

Полікістоз нирок (дорослий тип) частіше проявляється після 30 років. Відзначаються біль у животі, двобічне збільшення нирок, протеїнурія, гематурія. У 50 — 60% хворих спостерігаються артеріальна гіпертен-

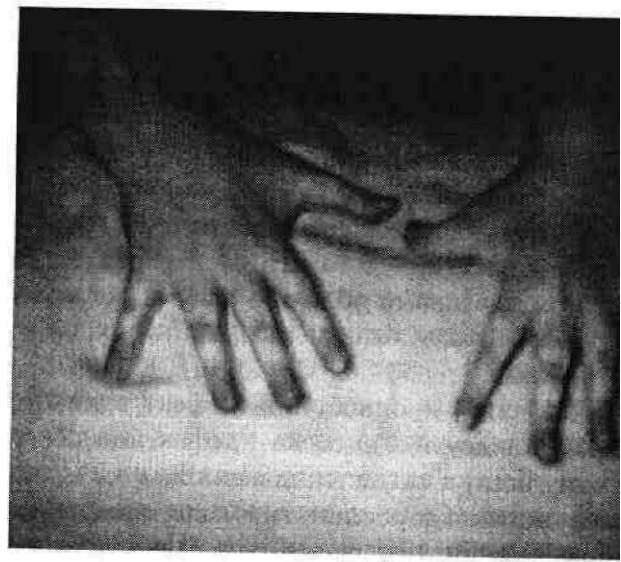




Рис. 10. Синдром Рубінштейна — Тейбі (пробанд 0.2 у родоводі, що на рис. 8). Дівчинка К., 12 років:
a — антимонолоїдний розріз очей, гіпоплазія крил носа, загнутий донизу кінчик носа, гримаса, що нагадує посмішку;
б — широкі кінцеві фаланги пальців рук; . *в* — широкі кінцеві фаланги першого пальця ніг

зія, прогресуюча ниркова недостатність. Інколи це захворювання виявляють у дітей віком до 10 років.

Синдром Ван дер Вуда окреслений такими ознаками, як щілина губи або піднебіння, ямки на слизовій оболонці нижньої губи.

Синдром Аарського в осіб чоловічої статі проявляється коротким тулубом, круглим обличчям, гіпертелоризмом, брахідактилією, шалеподібною калиткою. Вторинні статеві ознаки розвиваються нормально. У жінок відзначаються стерті риси захворювання, у зв'язку з чим нині припускають ХД-тип успадкування цієї патології (жінки-гетерозиготи).

ХД-тип успадкування характерний для синдрому Айкарді, якому властиві одностороння мікроцефалія, асиметричне обличчя, низько розташовані вуха, судоми, специфічна хоріоретинопатія. Шляхом патоморфо-логічного дослідження виявляють агенезію мозолястого тіла.

Серед синдромів чисельних вад розвитку, успадкованих, за припущенням, аутосомно-рецесивно, необхідно згадати такі.

Синдром Боуена — характеризується черепно-лицьовими й скелетними аномаліями, вродженою глаукомою, вадами серця, відсутністю утворення жиру, агенезією мозолястого тіла, смертю в ранньому віці.

Синдром Сміта —Лемлі —Опітца проявляється гіпотрофією при народженні, мікроцефалією, птозом, епікантом, косоокістю, вивернутими назовні ніздрями, мікрогнатією, синдактилією, полідактилією, вадами серця, аномаліями нирок і легенів, пілоростенозом, розумовою відсталістю. Нині причиною цього синдрому вважається мутація в одному з генів, порушення функції якого- пов'язане з обміном холестеролу (метаболічна хвороба).

Синдром Гольденгара, якому властива окуло-аурикуло-вертебральна дисплазія, що проявляється від моменту народження однобічною гіпоплазією обличчя, ліпідермоїдами очей, колобомою верхніх повік, аномаліями вушних раковин і хребта.

Синдром Жена характеризується асфіксичною дистрофією грудної клітки, зміненою кількістю ребер, відставанням у рості, укороченням кінцівок, нирковою недостатністю, природженою вадою серця.

Мозково-очне-лицево-скелетний синдром проявляється різкою пренатальною гіпоплазією, мікроцефалією, мікрофтальмією, кіфосколіозом, флексорними контрактурами суглобів.

ХР-тип успадкування властивий стенозу сільвієвого водопроводу, що супроводжується гідроцефалією та

відповідними клінічними симптомами. До синдромів множинних вад розвитку такого типу зарахований і синдром Ленца, що проявляється мікрофтальмією, аномалією пальців, мікроцефалією, деформацією вушних раковин, астеничною ті лобу добою. Успадкування синдрому — Х-зчеплене рецесивне; гетерозиготні жінки мають мінімальні ознаки патології у вигляді вузького обличчя, дефектів зубів і рудиментарної полісиндактилії.

Спорадичні випадки множинних вад розвитку належать до патології, пов'язаної з новими мутаціями, оскільки їх успадкування простежити не вдається у зв'язку із значною летальністю. До таких вроджених вад зараховують комплекси амніотичних деформацій (Адам-комплекс, або вроджені ампутації), асоціацію вад VATER: V (vertebrae) — дефекти хребта, A (anal atresia) — неперфорований анус, TE (tracheoesophageal) — трахеостравоходові фістули, R (radial and renal) — дисплазії променевої кістки й вади нирок. Спорадично трапляється також синдром Корнелії де Ланге (мікроцефалія, гіпертрихоз, довгі загнуті вії, брови, що зрослися, довгий фільтр, вивернуті назовні ніздрі, відставання в розумовому і фізичному розвитку, вади внутрішніх органів). У деяких випадках при цьому синдромі описана структурна перебудова хромосоми 3. Можливо, синдром Корнелії де Ланге теж буде включений у групу хромосомних аномалій.

Як спорадичні явища спостерігаються деякі АД-синдроми (нові мутації), наприклад, ахондроплазія (80% — поодинокі випадки у родині). Ймовірно, що цей відсоток зменшиться, якщо в кожному випадку буде визначатися біологічний батько хворої дитини.

Полігенне мультифакторне успадкування описане для синдрому Поланда (разом з АД-успадкуванням у деяких родинях); при аненцефалії, що супроводжується

гіпоплазією наднирникових залоз і нейрогіпофіза; при атрезії піхви у жінок з нормальним каріотипом (46,XX).

Множинні природжені вади розвитку слід відрізняти від аномаладів — комплексів вад, котрі виникають у зв'язку із вторинним проявом головного ураження — первинного дефекту певної тканини або органу, що у процесі ембріонального розвитку спричинює формування решти вад.

У міжнародній програмі моніторингу за вродженими вадами розвитку в теперішній час відсутній показник множинних вад розвитку, бо сучасні, методи дослідження дають можливість ставити діагноз певного синдрому з визначенням хромосомного чи генного дефектів та типу успадкування у кожному розглянутому випадку.

Спадкові вади розвитку мутаційної природи необхідно розрізняти з наслідками тератогенезу, подовженими модифікаціями, що не успадковуються і не передаються наступним поколінням.

Природжені вади розвитку окремих органів і систем належать до складу синдромів або успадковуються самостійно за одним із зазначених типів: АД, ХД, АР, ХР і полігенно. Причиною генетично зумовлених численних природжених вад розвитку і природжених вад окремих органів і систем вважається система Номеових генів, що їх мутації ведуть до певного порушення ембріогенезу. У наш час ця система всебічно вивчається з метою розробки ефективних методів діагностики даної патології.

Лікування аномалій та дефектів розвитку — хірургічне. Воно дуже ефективне. Деякі дефекти (наприклад, діафрагмальна грижа) можна усунути ще в пренатальний період. Частота виявлення і реєстрації вад розвитку значною мірою залежить від кваліфікації медичних працівників, використовуваних форм статистичне-

го обліку і звітності. Саме повнота реєстрації природжених вад розвитку, а не генетичні ефекти забруднення навколишнього середовища, пояснює різницю їх частоти в різних країнах. Так, частота такої патології на 1000 новонароджених становить: в Угорщині близько 60, у США — 90, а в Україні, за нашими даними, цей показник впродовж 20 років був наближений до 50 із незначними коливаннями по роках.

ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ

Уся патологія обміну речовин, за винятком травматичного або інфекційного ушкодження відповідних органів, має генетичну природу і певний тип успадкування. Залежно від виду гена, функціональних особливостей мутантних алелів і умов існування індивідуума захворювання здатне проявитись у різні періоди життя людини. У разі створення необхідного адаптивного середовища воно може взагалі клінічно не виявитись.

Розрізняють патологію вуглеводного, амінокислотного, жирового і мінерального обмінів. Відповідно до функції ушкодженого гена виділяють ензимопатії, дефекти рецепторних білків, білків-переносників необхідних речовин, дефекти системи виділення продуктів метаболізму тощо. Усі процеси перебувають під жорстким контролем генотипу організму.

Разом з ушкодженням структурних генів, що мають інформацію про будову білка, можливі мутації регуляторних генів (супресори, репресори, модифікатори) або їх регуляторних ділянок (промотори, оператори, активатори, енхансери та ін.).

ПАТОЛОГІЯ ВУГЛЕВОДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ

АД-тип успадкування цих захворювань майже не трапляється. Основна маса синдромів успадковується за типом АР (глікогенози, галактоземії, гіпербілірубінемії тощо). До генетичне неоднорідної групи порушень вуглеводного обміну зараховують цукровий діабет.

Аглікогеноз (гіперглікемічні судоми) супроводжується різкою гіпоглікемією, судомами вранці, відсутністю глікогену в печінці. Первинний біохімічний дефект — ушкодження ферментів, відповідальних за синтез глікогену: глікогенсинтетази й уридиндифосфат-глюкозо-глікоген-трансферази. Судомних станів уникають шляхом частих годувань, у тому числі вночі. Аглікогеноз успадковується за АР-типом.

Галактоземія проявляється блюванням, жовтяницею, гепатомегалією, асцитом невдовзі після народження дитини. У подальшому розвивається катаракта, спостерігається затримка росту і розвитку.

За допомогою біохімічного дослідження виявляють галактоземію, зниження активності галактозо-І-фосфатуридинтрансферази в еритроцитах і тканинах. Галактоземія успадковується також за АР-типом. Діти — гомозиготи за цією мутацією — не можуть вживати молока, а немовлята відмовляються від грудей. Лікування полягає в призначенні дієти (суміші, що не містять молока).

Недостатність галактокінази теж проявляється непереносимістю галактози. Клінічні симптоми галактоземії та галактозурії такі самі, що й при попередній ензимопатії. Успадковується за АР-типом. Лікування передбачає виключення з раціону молока.

Синдрому Беквіта — Відемана властивий гігантизм плода і гіпоглікемія. Патогенез його незрозумілий. Можливо, він пов'язаний з ензимопатією в межах метаболізму глікогену. Описані всі можливі типи успадкування (переважно АД). Обговорюється роль імпринтингу

в походженні цього синдрому. Проявляється синдром від народження макросомією, макрогловією, пупковою грижею, борозенками на мочках вушних раковин. Спостерігаються гіпоглікемія, гіперліпідемія, гіперхолестеринемія, гіпокальціємія. Розвивається помірна розумова відсталість. Лікування включає призначення дієти і хірургічну корекцію вад.

Гіпоглікемія новонароджених відзначається їх гіпертрофією. Такі діти нагадують своїм виглядом тих, хто народився від матерів з цукровим діабетом. Клінічні прояви включають судоми, гіпоглікемію, м'язову гіпотонію. Успадковується це порушення за АР-типом, патогенез його невідомий. Гіпоглікемія ідіопатична, сімейна, проявляється до дворічного віку, причому частіше у хлопчиків. Спостерігаються слабкість, упривання, підвищений апетит, тремор, судоми, можлива кома. Провокує гіпоглікемію лейцин. Припускають дефекти інсулінази, що сповільнює розпад інсуліну.

Цукровий діабет — генетичне гетерогенна патологія, може бути наслідком аутоімунних процесів, зумовлених порушенням генів з системи HLA, мутаціями в структурній та регуляторній ділянках гена інсуліну, дефектами рецепторів клітинних мембран, наявністю інгібіторів інсуліну в крові, посиленням руйнування інсуліну, іншими генетичними дефектами та різноманітними їх поєднаннями.

У лікуванні даного захворювання великі надії покладені на використання методів біотехнології (генно-інженерний інсулін, пряма корекція гена).

ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ АМІНОКИСЛОТ

У переважній більшості випадків це — аутосомно-рецесивна патологія.

Алкаптонурія — перша з ензимопатій, описаних у людини. Проявляється темною сечею відразу після народження дитини. У подальшому внаслідок накопичен-

ня в тканинах гомогентизинової кислоти темнішають склери й слизові оболонки. У віці 10 — 12 років розвиваються охронозний артрит і захворювання серцево-судинної системи. Внаслідок генетичного дефекту гомогентизинаоксидази порушується метаболізм фенілаланіну і тирозину. Успадковується алкаптонурия за АР-типом. Лікування її включає обмеження вмісту фенілаланіну і тирозину в їжі, застосування великих доз аскорбінової кислоти для поліпшення окислювальних процесів.

Фенілкетонурия — порушення метаболізму фенілаланіну на більш ранніх його стадіях. Проявляється в перші місяці життя (найчастіше у віці 6 — 9 міс) затримкою розвитку. У дитини світлі волосся і очі (внаслідок порушення синтезу пігментів), пігментації шкіри немає. Спостерігаються олігофренія, судомний синдром, характерний мишачий запах. Нерідко спостерігаються екзема, дерматит, підвищена чутливість до світла, пастозність, косоокість, ністагм. Захворювання зумовлене відсутністю або зниженням активності ферменту фенілаланін-4-гідроксилази. За допомогою патоморфологічного дослідження виявляється гліозне переродження головного мозку. Успадковується фенілкетонурия за АР-типом. З метою доклінічного виявлення патології вдаються до масового скринінгу новонароджених. За умов раннього призначення дієти, що обмежує споживання фенілаланіну (дієтичні продукти «Берлафен», «Цимогран», «Мінафен», «Апонті»), і суворого лікарського контролю фізичний та психічний розвиток дитини не порушується. Без проведення дієтотерапії в 100% випадків розвивається важка розумова відсталість, ідіотія. Більш як відсоток осіб слов'янського походження є носіями мутантного гена.

Аргінінемія проявляється судомними, блювотними епізодами після народження дитини. Згодом додаються гепатоспленомегалія, мікроцефалія, парепарез, відставання в розумовому і фізичному розвитку. У крові й лікворі підвищується концентрація аргініну. Носійство вірусу

папіломи Шоупа, що синтезує аргіназу, призводить до зниження вмісту аргініну в крові. Успадковується аргінінемія за АР-типом.

Альбінізм — група захворювань, зумовлених дефектом метаболізму меланіну, котрий утворюється з тирозину. Розрізняють тирозиназопозитивний та тирозиназонегативний альбінізм (з геморагічним діатезом). Є форми захворювання з глухотою та неушкодженим слухом. Успадковується за АД-, АР-, ХР-типом.

Окрім зазначених порушень амінокислотного обміну, бувають аміноацидемії, пов'язані з дефектами транспортних систем організму, зокрема — з генетичними дефектами сечових органів.

Целіакія — спадкова патологія, що спостерігається досить часто (1:3000). Вона пов'язана з дефіцитом ферментів, які розщеплюють гліудин — частину білка глютену, котрий входить до складу пшениці, жита, ячменю, вівса, тобто всіх зернових культур. Патологія проявляється після введення прикорму у вигляді каш, хліба, причому здебільшого наприкінці першого року життя. Внаслідок токсичної дії глютамінпептиду у хворих гине війчастий епітелій кишок. Порушується всмоктування всіх поживних речовин. Спостерігаються ентеропатія, дегідратація, часті випорожнення рідкої консистенції, гіпотрофія. Целіакія успадковується за АР-типом. Лікування полягає у виключенні з харчового раціону каш (манної, вівсяної, перлової), хліба.

У наш час є агліудинові зернові, виведені шляхом селекції сортів, мутантних за відповідним геном. Продукти з таких круп і борошна можна давати дітям, які страждають на целіакію.

ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ

У цій групі спадкової патології розрізняють хвороби накопичення (внутрішньоклітинне накопичення продуктів метаболізму — сфінголіпідози) та ліпоїдо*

зи, що супроводжуються збільшенням концентрації ліпідів у сироватці крові.

Хворобу Тея —Сакса зараховують до групи гангліозидозів (GM2, I тип). Це одна з форм амавротичної ідіотії (рання, дитяча). Характеризується клінічне прогресуючим зниженням гостроти зору, деградацією інтелекту, іншими неврологічними симптомами. У віці 4 — 6 міс до того активна дитина втрачає рухливість, цікавість до навколишньої дійсності, не впізнає батьків, припиняє гратися, сміятися, не фіксує погляду, сліпне. Відзначається гіперреакція на звук (аж до тонічних судом). Дитина помирає через 1,5 — 2 роки від початку захворювання. На очному дні визначається симптом вишневої кісточки. Первинний біохімічний дефект — зниження активності фруктозо-1-фосфатали долази гексозамідази А (можлива пренатальна діагностика явища). Успадковується хвороба Тея —Сакса за АР-типом. Здебільшого хворі й гетерозиготні носії трапляються серед євреїв-ашкеназі. Припускають, що гетерозиготи більш стійкі до туберкульозу. Ефективної терапії захворювання досі немає. Призначають симптоматичне лікування.

OM2-гангліозидоз II типу (амавротична ідіопатія Сандхоффа) відрізняється більш злоякісним перебігом, ніж хвороба Тея —Сакса, хоча клінічна картина схожа. Первинний біохімічний дефект — дефіцит гексозамідази А і В. Лікування симптоматичне.

OM3-гангліозидоз II типу (амавротична ідіопатія Нормана —Вуда, природжена форма) розвивається в перші дні життя дитини. Проявляється прогресуючою гідроцефалією або мікроцефалією, судомами, паралічем, сліпотою, затримкою розвитку. Успадковується дане порушення за АР-типом. Ефективної терапії немає, лікування симптоматичне.

Пізня форма амавротичної ідіопатії Куфса (цереїдліпофусциноз дорослих) проявляється у віці 15 — 20 років. Спостерігається повільне прогресування органіч-

ної деменції. Зміни з боку органа зору не властиві, проте в окремих випадках виявляють пігментний ретиніт. У термінальній стадії захворювання характерні епілептичні напади, паралічі, нерухомість. До цієї групи захворювань зараховують також GM1-гангліози-доз — тип I. Хвороба Нормана — Ландінга, сімейний нейровісцеральний ліпідоз, характеризується розвитком гепатоспленомегалії після 6-місячного віку, кіфосколіо-зом, брахідактилією, численними згинальними контрактурами суглобів. Звертають на себе увагу такі зовнішні ознаки, як гіпертелоризм, плоске перенісся, низько розташовані вуха, гіпертрофовані ясна. У половини хворих на очному дні відзначається симптом вишневої кісточки. Смерть настає у 2 —3-річному віці. Первинний біохімічний дефект в умовах даної патології — дефіцит бета-галактозидази. Успадковується захворювання за АР-типом, лікування симптоматичне.

Хвороба Дері (ювенільний системний ліпідоз, GM1-гангліозидоз, II тип) характеризується відставанням психомоторного розвитку; спастичним тетрапарезом, судомами, атаксією, м'язовою гіпотонією, що змінюється ригідністю, деменцією. Тривалість життя за такої патології становить 3 — 10 років. Первинний біохімічний дефект — недостатність бета-галактозидази в клітинах, лімфоцитах, сечі. Успадковується за АР-типом. Лікування симптоматичне.

Серед ліпоїдозів, що супроводжуються накопиченням ліпідів у плазмі, слід виділити різні форми гетерогенних патологій типу гіперліпопротеїнемій, гіперліпідемій, гіперхолестеринемій, тригліцеридемій.

Ліпоїдоз плазматичний I типу (гіперліпідемія жириноіндукована, ксантоматоз гіперхолестеринемічний, хвороба Бюргера—Грютца) проявляється ксантомами, гепатоспленомегалією, іноді панкреатитом у віці до 10 років. У крові підвищується рівень холестеролу, тригліцеридів, натщесерце в ній з'являються хіломікрони. В основі патогенезу лежить дефіцит ліпопротеїліпази.

Успадковується за АР-типом. Лікування полягає в призначенні безжирової дієти.

Ліпоїдоз плазматичний II типу (сімейна гіперхолестеролемія, гіпербеталіпопротеїнемія) проявляється з дитячого віку сухожилковим і туберозним ксантоматозом, атероматозними змінами у вінцевих судинах серця. Ксантоми розташовуються періорбітально, на сідницях, сухожилках. У крові значно підвищується рівень холестерину і дещо зростає показник тригліцеридів. Успадковується дана патологія за АД-типом із неповною пенетрантністю. Лікування полягає в призначенні дієти з обмеженням вмісту холестеролу. Щоб знизити його рівень в організмі, застосовують лінетол, деліпін, нікотинову кислоту, холестирамін.

Ліпоїдоз плазматичний III типу у дорослих проявляється бугристими ксантомами, спостерігається також ранній атероматоз. Ксантоми з'являються на стопах. На долонях помітні жовто-оранжеві смуги. У крові виявляють бета-ліпопротеїди дуже низької густини, холестеролемію, гіперурикемію. Успадковується за АР-типом. Лікування таке саме, як при ліпоїдозі II типу.

Ліпоїдоз плазматичний IV типу (гіперліпідемія ендогенна, тригліцеридемія, індукована вуглеводами) розвивається як у дітей, так і у дорослих. Уражуються вінцеві судини серця. У хворих нормальна переносимість жирів, проте знижена толерантність до вуглеводів. У крові значно підвищується рівень тригліцеридів, дещо зростає рівень холестеролу. Успадковується це порушення за АД-типом.

Лікування полягає в обмеженні споживання вуглеводів; рекомендовано вживання олії. Добрий ефект дає призначення лінетолу, деліпіну, нікотинової кислоти, ловастатину, ліпостабілу, есенціале та інших гіполіпідемічних препаратів.

Ліпоїдоз плазматичний V типу проявляється у віці 20 — 40 років. З'являються біль у животі, панкреатит,

ксантоми, гепатоспленомегалія, гіперурикемія. Значно збільшується рівень тригліцеридів у крові. Описане АД-успадкування з різною експресивністю, проте здебільшого ця патологія поєднується з нефрозом, мікседемою, алкоголізмом тощо. Лікування передбачає призначення дієти, бідної на вуглеводи й жири, а також препаратів, що використовуються при лікуванні інших форм ліпоїдозів.

Останніми роками встановлено зв'язок плазматичних ліпоїдозів з мутаціями генів Apo-A, Apo-B, Apo-C, Apo-E. На цій основі пропонується ДНК-д і агностика членів сім'ї хворого для доклінічного виявлення носійства певної мутації та профілактичного лікування.

Сьогодні особлива увага приділяється генетичним порушенням холестеролового обміну, які супроводжуються зниженням холестеролу в організмі, що може призвести до народження дитини з синдромом Сміта — Лемлі — Опітца (дефект 7-дегідрохолестеролредуктази), до порушень стероїдного обміну, мієлінізації нервової системи, до розумової відсталості та ін. При зниженні синтезу холестеролу пропонують включати в дієту 2 — 3 курячих жовтка в день. Але ці висновки ще не є остаточними. Дослідження тривають.

ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ МЕТАЛІВ

Найбільш відома патологія цієї групи — гепатолентикулярна дегенерація (хвороба Вільсона — Коновалова). Це захворювання починається у віці 12 — 20 років. У хворого спостерігається слабкість, біль у животі, жовтяниця, тремор, м'язова ригідність, гіперкінези, дисфагія, дизартрія, псевдобульбарні симптоми. По зовнішньому краю рогівки з'являється кільце зелено-бурого кольору (кільце Кайзера — Флейшера). Розрізняють абдомінальну, ранню ригідно-аритмо-гіперкінетичну, тремтячо-ригідну та екстрапірамідно-коркову форми

захворювання. Абдомінальну форму часто сприймають за вірусний гепатит, що завершується цирозом печінки. Гепатолентикулярна дегенерація супроводжується деменцією, успадковується за АР-типом. Вона пов'язана з мутацією в гені, розташованому на хромосомі 13, котрий бере участь в обміні міді в організмі. Цей дефект призводить до накопичення міді в крові та відкладання цього металу в клітинах печінки, головного мозку, нирок, селезінки, райдужної оболонки, рогівки, в кришталіку ока.

Білку церулоплазміну (ген на хромосомі 6), дефект якого вважався раніше головним в патогенезі хвороби Вільсона—Коновалова, зараз приділяється основна увага в порушенні обміну заліза ($Fe_2 \rightarrow Fe_3$) та розвитку анемії і гемосидерозу. Лікування включає призначення дезінтоксикаційної терапії (унітіол, гемодез), пеніциламіну, купрбнілу або інших хелатів, оксид цинку, тетраборату натрію. Необхідно виключити з раціону мідьвмісні продукти (мозок, печінка, горіхи, сухофрукти тощо); не можна готувати страву в мідному посуді. Протипоказані вітаміни групи В, жовчогінні, мідьвмісні препарати. За умови правильного і тривалого лікування значно поліпшується клінічна картина.

Генетичний дефект обміну міді зумовлює ще одне важке захворювання — синдром Менкеса, що проявляється судомами, котрі важко припинити, порушенням терморегуляції, жовтяницею, відмовою від їжі, летаргією в період новонародженості. Швидко знижується гострота зору. Волосся дуже кучеряве, ламке, гіпопигментоване, виявляються симптоми недосконалого остеогенезу. В основі захворювання лежить дефект всмоктування і транспорту міді з кишок, що залежить від мідьвмісного ферменту — цитохромоксидази. У печінці знижується вміст міді, а в сироватці крові — рівень церулоплазміну. Успадковується синдром Менкеса за ХР-типом. Лікування передбачає парентеральне введення солей міді, мідьвмісного гістидину — бажано в анте-

нагальний період, щоб уникнути необоротних змін у головному мозку й кістках. У постнатальний період внутрішньовенно вводять солі міді під постійним контролем її вмісту в сироватці крові.

ПОРУШЕННЯ ІНШИХ ВИДІВ МЕТАБОЛІЗМУ

Спадкова патологія метаболізму мукополісахаридів має назву *мукополісахаридоз*, що трапляється у вигляді щонайменше 8 самостійних форм. Ця група спадкових захворювань сполучної тканини характеризується ураженням опорно-рухового апарату, внутрішніх органів, очей, нервової системи. Вже через кілька місяців після народження у дитини відзначаються такі зміни: гіпертелоризм, екзофтальм, збільшення черепа, навислий лоб, запале перенісся, широкий ніс, товсті губи (гаргоїлізм). Розвиваються пахові й пупкові грижі. Звертають на себе увагу короткі шия, кінцівки; деформація хребта і грудної клітки, контрактури суглобів. Виявляють також гепатоспленомегалію, вади серця. Різні форми мукополісахаридозів зумовлені порушенням метаболізму глікозаміногліканів на рівні різних ферментів.

Лабораторне дослідження виявляє в сечі підвищену екскрецію глікозаміногліканів (дерматансульфату, кератансульфату, гепарансульфату). При гістохімічному дослідженні відмічається метахромазія фібробластів і лімфоцитів.

Синдром Гурлера (I тип) проявляється карликовістю, люмбальним горбом, характерною глибокою деменцією, вадами серця. Дитина помирає до 10-річного віку. Основний біохімічний дефект — дефіцит L-ідуронідази. Успадковується патологія за АР-типом.

Синдром Гантера (II тип) характеризується доброякісним перебігом. Інтелект збережений. Тривалість життя досить значна (до 60 років). В основі розвитку

синдрому — біохімічний дефект ідуронатсульфатази. Успадковується за ХР-типом.

Синдром Санфіліппо (ІІІ тип) перебіг має відносно легкий. Розвиваються клінічні симптоми мукополісахаридозу, розумова відсталість. Змінюється поведінка хворого: дитина стає збудженою, агресивною, нездатною зосередитися, порушується сон, погіршується слух. Характерна гетерогенність (типи А,В,С,Д) за біохімічними дефектами — ушкоджені різні ферменти. Хворі живуть до 20 — 30 років. Успадкування синдрому Санфіліппо відбувається за АР-типом.

Синдром Маркіо —Брайлсфорда (ІV тип) відзначається численними деформаціями скелета, зниженням слуху. У хворого дуже коротка шия, низький зріст. Спостерігають помутніння рогівки, остеопороз, серцева і неврологічна патологія. Тривалість життя — до 20 років. Основний біохімічний дефект — дефіцит галактозамін-6-сульфат-сульфатази, або бета-Д-галактозидази. Успадковується дане порушення за АР-типом.

Синдром Шейє (V тип) проявляється грижею та помутнінням рогівки від моменту народження. Інші, помірно виражені, характерні для мукополісахаридозу симптоми розвиваються в шкільному віці. До них відносять тугорухомість кисті, що набуває вигляду кігтистої лапи, ураження аортальних клапанів, погіршення слуху і зору. Біохімічний дефект — дефіцит альфа-L-ідуронідази (можливо, алельна форма синдрому Гурлера). Успадковується синдром Шейє за АР-типом.

Синдром Марото—Ламі (VI тип) проявляється в 2-3-річному віці. Спостерігається відставання у рості, наростають усі симптоми, властиві мукополісахаридозу. Викривляються гомілки. Хворий помирає у віці до 20 років. Біохімічний дефект — дефіцит арилсульфатази В. Успадковується за АР-типом.

Хвороба Слая (VII тип) характеризується такими самими клінічними симптомами, що й синдром Маро-

то — Ламі. Є форми захворювання без гепатоспленомегалії. Біохімічний дефект — дефіцит бета-Д-глюкуронідази. Успадковується також за АР-типом.

Синдром Вінчестера (мукополісахаридоз псевдоревматичний) проявляється карликовістю, контрактурами, помутнінням рогівки, остео порозом, ревматоїдно подібною деструкцією суглобів. Успадковується за АР-типом.

Лікування всіх мукополісахаридозів симптоматичне: гормональні препарати, великі дози ретинолу, дієта з малим вмістом аскорбінової кислоти. Розробляються методи замісної терапії.

Спадкові порушення пуринового і піримідинового обміну залежно від рівня ушкодження метаболічного ланцюга можуть перебігати або дуже важко з народження — знижується життєздатність, інтелект, з'являються значні неврологічні ураження (синдром Леша — Найгана) або нагадувати хвороби людей похилого віку (подагра).

Синдром Леша — Найгана — природжена патологія, що проявляється спастичним церебральним паралічем, затримкою фізичного і розумового розвитку, аутоагресією, а також змінами, характерними для подагри: підвищенням рівня сечової кислоти в крові, гематурією, урикурією, нефропатією, гострим артритом. Первинний біохімічний дефект — дефіцит гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансферази. Порушується синтез ДНК. Успадковується синдром Леша — Найгана за ХР-типом. Патогенетичного лікування поки що немає. Нині розробляється пряма генна терапія цієї патології.

Ксантинурія проявляється нирковокам'яною хворобою, у деяких дітей спостерігають нічне нетримання сечі, ускладнення у вигляді пієлонефриту. Знижується рівень сечової кислоти в сироватці крові та екскреція кислоти із сечею. Основний біохімічний дефект — зниження активності ксантиноксидази. Успадковується за АР-типом. Хворим рекомендується більше пити і обмежувати споживання м'ясних страв.

Подагра позначається болем у суглобах, обмеженням їх рухомості та зміною форми. Запальних змін у суглобах немає. Подагра супроводжується нирковокам'яною хворобою, анкілозами. Відзначають порушення обміну сечової кислоти, зниження активності гіпоксантин-гуанін-фосфорибозинтрансферази. Гетерогенність генетичної природи захворювання зумовлює форми з АД- і ХР-успадкуванням (алельні синдрому Леша — Найгана), а також із полігенною схильністю.

Адреногенітальний синдром (АГС) — група гетерогенних захворювань, зумовлених генетичними дефектами метаболізму андрогенних гормонів, що належить до спадкових дефектів обміну стероїдів. Описані 5 форм цієї патології залежно від рівня ушкодження біохімічного ланцюга: дефіцит 21-альфа-гідроксилази або 11-бета-гідроксилази, або 17-альфа-гідроксилази, або 20, 22-десмолази, або 3-бета-ол-стероїд-дегідрогенази. Отже, ця ендокринна патологія, як і низка інших спадково зумовлених ендокринопатій, є ензимопатією. Перші два дефекти зустрічаються найчастіше. Захворювання починається в період внутрішньоутробного розвитку.

Адреногенітальний синдром може бути з втратою солі або без неї. У новонароджених дівчаток спостерігається маскулінізація, гіперпігментація, зниження рівня статевого хроматину при каріотипі 46,XX. Без специфічного гормонального лікування вторинний статевий розвиток не настає. У хлопчиків першим клінічним симптомом є передчасний статевий розвиток, низький зріст. При частковому дефіциті 21-альфа-гідроксилази електrolітний баланс не порушується, не змінюється рівень кортизолу і альдостерону. Абсолютний блок ферменту (відсутність 21-альфа-гідроксилази) призводить до розвитку адреногенітального синдрому з втратою солі. Він проявляється блюванням, дегідратацією, тахікардією, гіпонатріемією, гіперкаліемією. У сечі підвищується рівень 17-кетостероїдів і прегнантріолу.

Адреногенітальний синдром з артеріальною гіпертензією. У дівчаток, як і в разі описаної вище форми синд-

рому, спостерігається маскулінізація зовнішніх статевих органів, а у хлопчиків — пігментація калитки. У дитячому віці розвивається артеріальна гіпертензія. Внутрішні статеві органи формуються правильно. Первинним біохімічним дефектом є дефіцит 11-бета-гідроксилази: у сечі підвищується рівень 17-оксикортикостероїдів і 17-гідроксикортикостероїдів, у крові знижується рівень кортизолу і альдостерону.

АР-тип успадкування властивий обом описаним формам. Призначають відповідну до дефекту замісну гормональну терапію. Хворий повинен постійно перебувати під контролем ендокринолога. Більш повно всі 5 типів АГС та їх різні клінічні форми описані О.А.Беніковою, Т.І.Бужієвською, О.М.Сильванською (1993).

Гіпофізарна карликовість (пангіпопітуїтарна карликовість) пов'язана з недостатністю всіх тропних гормонів гіпофіза і проявляється пропорційною затримкою росту, зниженням тиреотропної та адренкортикотропної функцій. Можлива повна затримка росту, відсутність статевого дозрівання, прояви різних ступеней олігофренії. Описані спорадичні АР-, ХР- форми успадкування. Застосована терапія — комплексна, гормонально-замісна — може бути достатньо успішною (рис. 7, 11).

Із спадкових дефектів обміну типу ензимопатій широко відомі порфірії — група захворювань, що спричиняються порушенням синтезу порфіринів і гема. Внаслідок цього в тканинах організму накопичуються різні порфірини, котрі частково виводяться із сечею та калом. Розрізняють еритропоетичну (порушується синтез порфіринів в еритроблестах кісткового мозку) і печінкову (порушення синтезу в печінці) порфірію.

Еритропоетичні порфірії (хвороба Гюнтера) поділяють на дві форми — еритропоетичну природжену та еритропоетичну протопорфірію. Захворювання від моменту народження і до 5 років проявляється виразним фото дерматозом (міхурці, пухирі від денного світла і



a

Рис. 11. *a* – Гіпофізарна карликовість (пробанд 0.3 у родоводі, що на рис.7). Дівчинка у віці 11 років не ходить, не розмовляє, психофізичний розвиток відповідає параметрам 11-місячної дитини;
б – Пробанд 0.3 (13 років) та 0.8 (2 роки) з родоводу, що наведений на рис.7, після відповідного лікування протягом двох років



6

бактерицидних ламп), кератитом, кон'юнктивітом, гіпертрихозом, зміною пігментації шкіри, появою в крові нормобластів кісткового мозку, збільшенням вмісту уропорфірину в сечі. Зуби мають червоно-коричневе або фіолетове забарвлення. Відзначається дефіцит уропорфіриноген-III-косинтетази. Характерний AP-тип ус-

падкування. Лікування симптоматичне, у випадку значного гемолізу показана спленектомія.

При еритропоетичній протопорфірії основним симптомом є фотодерматоз, успадковуваний за АД-типом. Лікування полягає в захисті шкіри від сонячного опромінення.

Печінкові порфірії проявляються різними клінічними формами, які зумовлені ушкодженням відповідних ферментів. Описана порфірія гостра переміжна (шведська спадкова), проявляється з дитинства впродовж цілого життя або може бути латентною, або схожою на напад апендициту, але з виразними симптомами ураження ЦНС аж до коматозного стану. Напад гемолізу провокують: прийом лікарських препаратів (барбітурати, сульфаніламід, дифеніл, гризеофульвін тощо), дія пестицидів, голодування, інфекції, естрогени (за 2 — 3 дні перед менструацією), прогестерон, пероральні контрацептиви. Характерне АД-успадкування.

Лікування включає призначення дієти багатой на вуглеводи й білки, відміну препаратів, які провокують напад.

Порфірії пістрявій (південноафриканській) властиві фотосенсибілізація (міхурці, пухирі, рубці, пігментація шкіри, гіпертрихоз, ознаки склеродермії) та неврологічні симптоми. Відзначається збільшенням вмісту сігма-амінолевулінової кислоти в сечі. Характерним є АД-тип успадкування. Лікування таке ж, як і при переміжній порфірії.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ ЕНЗИМОПАТІЇ

Фармакогенетика — наука, яка досліджує генетичну зумовленість реакції на ліки. Якщо лікарський засіб незалежно від дози спричиняє побічні явища типу ферментативних ідіосинкразій, то це є наслідком латентної фармакогенетичної ензимопатії. Ферменти, що метаболізують ліки, в організмі проходять дві стадії — прена-

тального розвитку та постнатального визрівання. У зв'язку з незрілістю білоксинтезуючого апарату гепатоцитів у перші місяці після народження кожну генетично здорову дитину слід розглядати як організм, котрий страждає на тимчасову фармакогенетичну ензимопатію. Це необхідно враховувати, призначаючи лікарську терапію дітям у віці до 3—6 міс, особливо в період новонародженості, тим паче недоношеним малюкам.

Фармакогенетична ензимопатія може проявлятися незвичайними побічними ефектами, симптомами отруєння, стійкістю різного ступеня до ліків. Подібні явища є результатом мутації гена, що кодує ферменти чи модифікує його дію, або інших порушень в регуляторних ділянках геному. Є рецепторзалежні форми зміненої генетично зумовленої реакції на лікарські засоби. Цю патологію, звичайно, виявляють випадково, в разі призначення певної лікарської терапії. Після визначення у пробанда схильності до побічних, незалежно від дози, реакцій на певний препарат слід цілеспрямовано обстежити всіх його родичів для встановлення прихованої фармакогенетичної ензимопатії.

Серед фармакогенетичних ензимопатій доцільно виділити такі.

Брак N-ацетилтрансферази, що здійснює ацетилювання лікарських засобів. Це зумовлює гіперчутливість до гідразиду ізонікотинової кислоти (ГІНК), його повільну інактивацію. Ензимопатія ГІНК призводить до поліневритів, епілептичних нападів. Апрусин в умовах цієї патології здатний спричинити важкий стан, що нагадує червоний вовчак. Донор N-ацетилтрансферази — пантотенова кислота, на котру бідна страва новонароджених.

Саме ця обставина і незрілість ферменту зумовлює тимчасову (до 5 міс) фармакогенетичну недостатність у дитини за цим ферментом. Нині роль дефіциту N-ацетилтрансферази в патогенезі цукрового діабету, ви-

разкової хвороби шлунка носить серед науковців дискусійний характер АР-тип успадкування.

Акаталазія — перша описана в літературі фармакогенетична ензимопатія, що характеризується надчутливістю до етанолу і стійкістю до метанолу. Якщо бракує каталази, не відбувається гідроліз перекисів, не функціонує механізм запобігання утворенню метгемоглобіну, під дією окислювачів відбувається гемоліз; підвищується чутливість щодо гамма-променів. В японських і корейських сім'ях з акаталазією пов'язана хвороба Такахара, котра проявляється гангреною тканин порожнини рота, сепсисом. У Німеччині описаний випадок парадонтозу у 4-річної дитини, зумовленого акаталазією. Як замісну терапію за такої патології використовують капсули з каталазою рослинного походження. АР-тип успадкування.

Брак глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) проявляється гемолітичними кризами у відповідь на введення в організм примахіну, стрептоциду, фенацетину, фенілгідазину тощо. На цю патологію в світі страждають близько 200 млн осіб, здебільшого чоловіки. Ген рецесивний і розташовується в Х-хромосомі, тому патологія успадковується за ХР-типом. Проте продукт гена входить до складу мембрани еритроцитів, що мають клональне походження (з однієї клітини). У жінок відбувається випадкова гіперспіралізація однієї з Х-хромосом, і це призводить до гемізіготності за одним з алелів Г-6-ФДГ в різних клітинах гетерозиготних жінок. Якщо більшість еритроцитів походить із стовбурової клітини з активною Х-хромосою, котра несе мутантний алель гена Г-6-ФДГ, то жінка є чутливою до зазначених вище ліків. У неї спостерігається гемоліз, головний біль, жовтяничність шкіри. Після припинення прийому препаратів пацієнтка одужує.

Особи з браком Г-6-ФДГ чутливі щодо деяких продуктів і нелікарських речовин: конячих бобів (фавізм), червоної смородини, агрусу, нафталіну. Неонатальна

гіпербілірубінемія певною мірою зумовлена тимчасовим браком зазначеного ферменту.

Брак редуктази глутатіону проявляється при отруєнні грибами й після видалення жовчного міхура. Цей фермент входить до складу мембрани еритроцитів, бере участь у метаболізмі деяких важких металів, талію. Таке порушення може спричинити гіперчутливість щодо талію (назофарингіт, ураження нервової системи, галюцинації, алопеція). Характерний АД-тип успадкування. Ефективність ферменту підвищується при подагрі, цукровому діабеті та у новонароджених.

Брак редуктази метгемоглобіну супроводжується ціанозом, персистенцією HbF, гіперчутливістю до нітратів і нітритів. Тимчасова латентна ензимопатія такого типу найчастіше проявляється у дітей віком до 3 місяців.

За наявності мутантних алелів гена холінестерази люди (переважно ескімоси) чутливі до міорелаксанта дитиліну, введення якого призводить до зупинки дихання і смерті. Стійкість до цього препарату спостерігається при шизофренії.

Виведення деяких ліків з організму пов'язане з обов'язковим їх перетворенням на водорозчинну форму моно- і диглюкуронідів. Це здійснюється за допомогою уридиндифосфатглюкуройової трансферази, що синтезується в печінці, а «працює» в печінці, нирках, головному мозку й слизовій оболонці кишок. За такою схемою з організму виводяться антибіотики (новобіоцин, біоміцин, левоміцетин), сульфаніламід, барбітурати, опіати, фенацетин, пірамідон, ментол, камфора, фенолфталеїн, білірубін, вітаміни (нікотинова кислота), гормони (естрогени, андрогени, кортикостероїди, трийодтиронін, адреналін), серотонін, холестерол і деякі амінокислоти. Інгібітор ферменту — прегнандіол обтяжує тимчасову ензимопатію новонароджених за уридиндифосфатглюкуроновою трансферазою. У зв'язку з цим левоміцетин у новонароджених спричиняє синдром Грея: важке отруєння на 3-тю — 9-ту добу після зас-

тасування антибіотика, що супроводжується блюванням, напруженням живота, проносом, ціанозом, задишкою, зниженням артеріального тиску. У деяких випадках настає смерть. Відтак призначати левоміцетин новонародженим можна тільки за життєвими показниками у добовій дозі не більше ніж 25 мг на 1 кг маси тіла. Стимуляторами глжуронового сполучення є вітамін В₁₂, кордіамін, фенобарбітал. АР-тип успадкування.

Непереносимість лікарських засобів може бути також пов'язана з генетичним дефектом білків плазми крові (переважно альбуміну), що транспортують ліки в органи у зв'язаному стані. Терапевтичну дію справляють тільки вільні лікарські засоби. Зв'язок з альбуміном є формою накопичення, у цьому процесі ліки (сульфаніламід, саліцилова кислота, синтетичний вітамін К) конкурують з білірубіном. Здатність білків плазми зв'язувати лікарські засоби залежить від віку, на котрий слід зважати в перинатальний період і при лікуванні хворих похилого віку.

Генетичне зумовлена стійкість до лікарських засобів може бути ферментативною (про що йшлося вище) і рецепторною. Остання є результатом мутацій в генах, що кодують специфічні клітинні рецептори або регулюють експресію цих генів (у разі резистентності до атропіну, морфіну, кумаринових протизсідальних препаратів, кальциферолу). Спадкову схильність слід відрізнити від звикання, за якого відбувається індукція ферментів, які метаболізують ліки.

У зв'язку з тимчасовою фармакогенетичною ензимопатією новонародженого, а також відповідно до частоти й важкості патологічних реакцій у відповідь на лікарську терапію всі лікарські засоби поділені на 3 групи: 1) такі, що показані для застосування в неонатальний період (бензилпеніцилін, метициліну натрієва сіль, оксациліну натрієва сіль, ампіцилін, еритроміцин,

олеандоміцину фосфат, цефалоридин, цефалексин, клафоран, ністатин, кофеїн, церукал, фенобарбітал, вікасол, седуксен, натрію оксибутират, пірацетам); 2) такі, що вимагають обережності при застосуванні (атропіну сульфат, аміназин, анальгін, дигоксин, строфантин, Д-пеніциламін, теофілін, еуфелін, гентаміцин, амікацин, лінкоміцину гідрохлорид); 3) засоби, протипоказані в неонатальний період (борна кислота, левоміцетин, тетрацикліни, канаміцин, мономіцин, налідиксова кислота, сульфаніламід, наркотичні анальгетики — група морфіну).

Наука фармакогенетика виникла в 60-ті роки нашого століття після того, як у частини (близько 20%) вагітних в Європі, яка вживала препарат талідомід (інша назва — софтенон), народжувалися діти з природженими вадами кінцівок (фокомелією). Це спостереження дало науці два уроки: наслідки можна усвідомити тільки через кілька років після введення в масову медичну практику нового препарату; тестування фармакологічних засобів в модельних системах (навіть на ссавцях) не завжди може бути адекватним, бо люди відрізняються за генотипом від твариц. Талідомід в досліджах на тваринах не викликав тератогенезу.

В умовах перенасичення ринку новими лікарськими препаратами треба стежити за їх можливим негативним фармакогенетичним впливом, який може бути різним за частотою від популяції до популяції в зв'язку з неоднаковим генофондом останніх. Особливо уважними треба бути у разі застосування комплексів нових препаратів під час терапії новонароджених та людей похилого віку.

У наш час одними з основних проблем фармакогенетики є визначення ролі фармакогенетичних факторів у виникненні індукованого амідопірином агранулоцитозу, з'ясування зв'язку фармакогенетичних дефектів і алергій, дослідження впливу генотипу на розвиток алкоголізму, нікотинізму й наркоманії.

СПАДКОВІ ХВОРОБИ КРОВІ, КРОВОТВОРНИХ ОРГАНІВ, ДЕФЕКТИ БІЛКІВ ПЛАЗМИ

Із цієї групи спадкової патології найвідоміші гемоглобінопатії (значно поширені в небезпечних щодо малярії регіонах) та гемофілії. До гемоглобінопатій зараховують такі генетичні дефекти.

Анемія гемолітична, що зумовлена порушенням структури або швидкості синтезу гемоглобіну внаслідок мутацій в генах, що кодують альфа-, бета-, гама- або сігма-ланцюги молекули глобіну, -або в регуляторних ділянках цих генів. Нині відомі понад 200 варіантів таких точкових мутацій. За ступенем важкості клінічних проявів гемоглобінопатії об'єднують у 3 групи: важкі — з вираженим гемолізом; легкі — зі зтертими клінічними симптомами захворювання; проміжні форми. Найпоширеніші аномальні гемоглобіни HbS, HbC, HbE, HbD.

Анемія гемолітична серпоподібноклітинна зумовлена заміною в поліпептиді шостої амінокислоти глутаміну на валін (HbS: альфа-2, бета-2, 6 ГЛҮ—>ВАЛ) внаслідок мононуклеотидної мутації в ДНК. Клінічний перебіг характеризується гемолітичним кризом, жовтячністю, гепатомегалією, пальці набувають вигляду барабанних палиць, еритроцити — форми серпа. Розвиваються компенсаторна кардіомегалія, гіперплазія кісткового мозку. Успадковується патологія за АР-типом. Під час гемолітичного кризу проводять гемотрансфузії, після його закінчення призначають повноцінну дієту, аспірин, фолієву кислоту.

Анемія гемолітична (HbC: альфа-2, бета-2, 6 ГЛҮ—>ЛІЗ) — форма, алейна серпоподібноклітинній анемії. Спостерігаються напади гемолізу, біль у животі, геморагічний синдром. Визначаються мішенеподібні еритроцити. Спленектомію проводять рідко, необхідності в гемот-

рансфузіях звичайно немає. Захворювання успадковується за АР-типом.

Анемія гемолітична (НБЕ) — помірна анемія. Вирізняються мікроцитоз і мішенеподібні еритроцити. Характерний АР-тип успадкування. Лікування симптоматичне.

Анемія гемолітична (HbD: альфа-2, бета-2, 121 ГЛЮ—> ГЛПА У цьому випадку точкова мутація в гені глобіну призводить до заміни глутаміну в 121 положенні на гліцин. Можливі гемолітичні кризи. Успадкування здійснюється за АР-типом. Лікування симптоматичне.

Зазначені захворювання проявляються клінічне не лише в гомозиготному стані, але й у вигляді компундів, коли в організмі є 2 різних мутантних алелі одного гена.

Відомі 3 форми гемолітичної анемії, зумовлені ферментальним гемоглобіном (HbF). Найпоширеніша анемія [— вроджена гіпопластична (синдром Даймонда — Блекфана). Це гетерогенне захворювання, що може успадковуватись або за АД-, або за АР-типом. У 3-місячному віці з'являються блідість, потім тахікардія, серцева недостатність. Збільшуються печінка і селезінка. У зв'язку з частими трансфузіями крові можливий розвиток гемосидерозу.

Окрім гемоглобінопатій, відомі анемії, спричинені мутантними формами білків, котрі входять до складу мембран еритроцитів, у тому числі ферментів. Деякі з цих захворювань описані в розділі фармакогенетичних ензимопатій.

Гемофілія — це результат генетичних вад білків, причетних до каскадного процесу коагуляції. На даний час визначені 10 спадкових дефектів, котрі призводять до порушення зсідання крові. Найчастіше трапляються гемофілія А (дефектний фактор VIII) і В (дефектний фактор IX). Обидва гени розташовуються на Х-хромосомі, відтак успадковується дана патологія за ХР-

типом. Гемофілія передається від діда матір'ю до онука; це було відомо ще до нашої ери й знайшло відображення в записах Талмуду, де йшлося про небезпеку обрізання у хлопчиків, чиї старші брати й дядьки по матері страждали на кровоточивість. Мутація, що відповідає за гемофілію А, трапляється з частотою 1:10 000, гемофілію В — 1:100 000 (у 10 разів рідше). Водночас гемофілія В у популяції спостерігається лише в 5 разів рідше у зв'язку з ранньою смертністю дітей з гемофілією А. У 28% випадків — це прояви нових мутацій.

Гемофілія А, або класична гемофілія, характеризується кровотечами, гемартрозами і здебільшого розпізнається на 2—3-му році життя, коли дитина починає активно самостійно пересуватися. У важких випадках у хлопчиків одразу після народження виявляють кефалогематоми, кровотечу з пупкового канатика. Типові Крововиливи в колінні, ліктьові, гомілкові суглоби, що призводять до їх тугоухомості й деформації. Відзначається зниження прокоагулянтної активності VIII фактора зсідання крові. Популяційна частота становить 1:2500 живонароджених хлопчиків.

Клінічна картина гемофілії В, або хвороби Крістмаса, схожа на описану вище. У крові знижена активність IX фактора, подовжений час зсідання крові.

Розвиток 5% гемофілій пов'язаний не з цими мутаціями, а з появою в організмі аутоантитіл до VIII і IX білкових факторів. Можливе зчеплення з HLA генами. При лікуванні таких хворих необхідно використовувати амінокапронову кислоту. У решті випадків проводять замісну терапію відповідними білковими факторами під контролем їх співвідношення в крові хворого.

Хвороба Віллебрандта (псевдогемофілія судинна, капілярнопатія) характеризується дуже тривалими кровотечами при ін'єкціях, порізах, мікротравмах, а також носовими кровотечами, гіперменореєю у жінок.

Можливі й шлунково-кишкові кровотечі. Остеоартроз звичайно не розвивається. Шляхом лабораторного дослідження визначають подовження часу зсідання крові, зниження прокоагулянтної та антигенної активності фактора VIII, агрегації тромбоцитів у присутності ристоцетину. Успадковується патологія за АД-типом. Лікування включає призначення кровоспинних засобів, переливання свіжої плазми, крові. Застосовують також криопротейни. Тимчасове поліпшення настає при використанні кортикостероїдних гормонів, серотоніну, адреносину та ін. З віком стан здоров'я хворих поліпшується.

До аномалій білків плазми крові зараховані такі патологічні стани.

Анальбумінемія — може проходити безсимптомно, проте іноді супроводжується набряками (альбумін переносить різні речовини й підтримує онкотичний тиск).

Абеталіпопротеїнемія — супроводжується зміною форми еритроцитів, на поверхні яких з'являються остисті виступи, а також стеатореєю в раціонному віці. У більш старших дітей спостерігається атактична нейропатія, у дорослих — пігментний ретиніт. У плазмі крові різко знижується рівень холестерину, фосфоліпідів і тригліцеридів. Успадкування відбувається за АР-типом.

Анальфаліпопротеїнемія (хвороба Танжье) — характеризується збільшенням мигдаликів, що набувають оранжевого кольору, печінки, селезінки й лімфатичних вузлів. У крові знижується рівень холестерину і ліпопротеїдів високої густини. Даній патології властивий АР-тип успадкування.

Відсутність трансферину веде до гемосидерозу і цирозу печінки.

Брак церулоплазміну спричиняє розвиток гемосидерозу та спостерігається при хворобі Вільсона—Коновалова.

СПАДКОВІ ХВОРОБИ СЕЧОВИХ ОРГАНІВ

Окрім вад розвитку сечових органів, котрі належать до синдромів хромосомних хвороб або можуть бути одиничними вродженими вадами розвитку генетичного або тератогенного походження, а також полікістозу нирок та нефрологічної симптоматики, що супроводжує майже всі синдроми патології обміну речовин, необхідно виділити спадкові тубулопатії.

Ці порушення бувають у дітей різного віку значно частіше, ніж вважають. Вони залишаються недиагностованими і призводять до інвалідизації та ранньої смерті.

Первинна тубулопатія характеризується важкою остеопатією, нефрокальцінозом, нефролітіазом. Головними симптомами цієї патології виступають поліурія, полідипсія, гіпоізостенурія, лужна реакція сечі, різко виражений метаболічний ацидоз, значний дефіцит гідрокарбонатів у крові, зміна іонограми крові (гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія тощо). Такі діти відстають у фізичному розвитку. В основі патогенезу спадкової тубулопатії лежить генетичне зумовлена неспроможність нирок знижувати рН сечі.

Розрізняють 2 типи ураження каналців: 1) проксимальний, що визначає дефект реабсорбції гідрокарбонатів; 2) дистальний, за якого обмежений транспорт H^+ іонів через клітинні мембрани дистальних каналців.

Вторинна гіперфункція прищитовидних залоз зумовлює підвищення рівня фосфатів. Виділяють такі, найбільш часті, форми патології.

Нирковокам'яна хвороба — генетичне зумовлена патологія обміну кальцію. Солі кальцію виводяться із сечею. Розвиваються гіпокальціємія, остеомаліяція, уповільнюється окостеніння хрящів, спостерігається їх по-

"товщення. Найсерйознішим симптомом є прихований та явний ацидоз, котрий вимагає корекції. При нирковокам'яній хворобі необхідне введення великої кількості рідини, солей магнію та фосфатів, які поліпшують розчинність солей кальцію. Якщо є набряки, замість NaCl слід застосовувати солі калію. У випадку значної остеомалаяції вводять кальцій та кальциферол (до 50 000 ОД на день).

Ацидоз нирковий каналцевий дорослих (синдром Батлера—Олбрайта) — починається викривленням ніг, болем у кінцівках. Розвиваються нефрокальциноз, піело-нефрит, тубулопатія дистального типу. Відзначається відставання у фізичному розвитку. Успадковується дане порушення за АД- або АР-типом (різні форми).

Ацидоз нирковий каналцевий інфантильний (синдром Лайтвуда) — уперше відзначається у віці 1 — 18 міс, часто у зв'язку з початком прикорму (сир, коров'яче молоко). Симптоми хвороби — апатія, спрага, слабкість, блювання, ексикоз, поліурія, втрата маси тіла, нерідко судоми, гіпокаліємія. Тип успадкування — ХР або частково обмежений статтю (70% хворих — хлопчики). Прогноз сприятливий.

Синдром де Тоні — Дебре — Фанконі (рахіт нирковий, каналцевий) — проявляється в будь-якому віці, частіше на 2-му році життя. Дитина стає млявою, з'являються субфебрилітет, спрага, поліурія, гіпотонія м'язів. Спостерігаються остеопороз, викривлення трубчастих кісток, спонтанні переломи, а також глюкозурія, аміноацидурія, фосфатурія. Характерний АД-тип успадкування з різною експресивністю. Зараз цей синдром також розглядають у групі мітохондріальних хвороб.

Синдром Альпорта (нефрит гематуричний, хронічний, спадковий) — починається в дитячому віці, проявляється слабкістю, частими гострими респіраторними інфекціями, що ускладнюються гематурією. Перебіг торпідний, пізні й рідкі симптоми — артеріальна гіпертензія, набряки. Синдром характеризується природже-

ними катарактами^ ністагмом, міопією, а головне — глухотою, сферофакією, переднім лентиконусом, тапеторетинальною дегенерацією. Виявляють такі біохімічні зміни, як гіпераміноацидурія та гіпераміноацидемія, або тільки гіпераміноацидурію, або збіднення спектру амінокислот крові й сечі. Розрізняють 6 типів синдрому, що успадковуються за АД-, АР-, ХР-типом. Відкриті мутації в генах колагену. Тубулопатія при цьому синдромі є вторинною.

Глюкозурія ниркова — проявляється виділенням глюкози із сечею (до 50 — 60 г за добу). Концентрація глюкози в крові не змінена, навантажувальні криві нормальні. Розрізняють глюкозурію типу А, за умов якої знижені межа фільтрації глюкози та її реабсорбція, і типу Б, яка супроводжується зниженням межі фільтрації глюкози за нормальної реабсорбції. Описані АД- і АР-типи успадкування.

Нирковий нецукровий діабет — проявляється на 3 — 6 міс життя значним діурезом, схильністю до закріпів, блюванням, підвищенням температури тіла. Відчуття спраги у маленьких дітей може не бути, проте поліурія різко виражена: діурез у грудної дитини часом досягає 2 л за добу. Розвиваються сольова гарячка, судоми, гіпотрофія. Відзначається відставання у фізичному розвитку. Ниркові каналці не реагують на антидіуретичний гормон нейрогіпофіза. Дане порушення успадковується за ХР-типом. Лікування симптоматичне. Вдаються до дієтотерапії (обмеження кількості солі й білка в страві, збагачення її жирами та вуглеводами). Необхідно зменшити дегідратацію. Діурез знижують за допомогою гіпотіазиду.

Фосфат-діабет (вітамін-О-резистентний рахіт, синдром Олбрайта —Баттлера —Блюмберга) — проявляється, коли діти починають ходити, наприкінці першого року життя. У дитини викривлюються ноги, з'являється качина хода. У важких випадках малюки не в

зможі ходити. Розвивається гіпофосфатемія, різко підвищується активність лужної фосфатази. Діти відрізняються низьким зростом, у них часті переломи кісток. Захворювання зумовлено зменшенням реабсорбції фосфатів у ниркових каналцях. Аміноацидурії та глюкозурії немає. Характерний ХД-тип успадкування із 100% пенетрантністю.

Лікування полягає в тривалому застосуванні великих доз кальциферолу, при цьому слід контролювати співвідношення кальцію та фосфатів в крові. Добрий ефект дають 1,25-дигідроксикальциферол і тахістерол, що поліпшують всмоктування кальцію в кишках, а також пиття мінеральної води, котра містить неорганічні фосфати. При багатьох спадкових хворобах обміну речовин розвиваються вторинні тубуло"патії.

СПАДКОВІ ДЕФЕКТИ НЕФЕРМЕНТНИХ БІЛКІВ

До цієї групи перш за все треба віднести спадкові нервово-м'язові хвороби, надзвичайно гетерогенні за своєю природою; це міопатії та міодистрофії, що розвиваються внаслідок ушкодження м'язових структур або нервових елементів. Серед прогресуючих м'язових дистрофій найбільш вивчені Х-зчеплені хвороби, зумовлені різними мутаціями в гені білка дистрофіку.

Міопатія Дюшенна — характерна раннім проявом клінічних симптомів: дитина стає малорухливою, не бере участі в забавах; у віці 3 — 5 років важко піднімається сходами, протягом наступних 5 — 10 років повністю втрачає здатність рухатися. Розвивається псевдогіпертрофія м'язів гомілок внаслідок заміщення м'язових структур сполучною тканиною, страждають серцеві м'язи. У сироватці крові вже на початку клінічних проявів хвороби зростає рівень активності креатинкінази та креатинфосфокінази. Але це — вторинна біохімічна ознака, яка свідчить про порушення мембран м'язових клітин.

Посилення клінічних проявів міодистрофії, погіршення стану хворого супроводжується зниженням рівня активності креатинкінази в крові. Тип успадкування — ХР. Можлива ДНК-діагностика цієї патології і на її основі пренатальна діагностика (в тканинах плоду).

Міопатія Беккера — відрізняється від попередньої форми клінічним проявом у віці 20-30 років, подовженим доброякісним (без втрати рухомості та ураження серцевих м'язів) перебігом, псевдодистрофія менш виражена, ніж при міопатії Дюшенна, слабкішими є її біохімічні порушення. В основі цієї спадкової хвороби лежить мутація того ж гена дистрофіку, яка розташована в іншій його частині і коротша. Тобто міопатії Дюшенна і Беккера — це різні алельні форми генетичної патології. Тип успадкування — ХР. Можлива ДНК-діагностика та пренатальне встановлення діагнозу.

Лікування міопатій поки що має симптоматичний характер, скеровується на покращання трофіки м'язів (комплекси амінокислот, АТФ, вітамінів групи В та Е, антихолінестеразні препарати, гемотрансфузії, місцева стимулююча терапія).

Муковісцидоз або фіброз кістозний (підшлункової залози) — спадкова хвороба, що зумовлена мутацією в гені трансмембранного регуляторного білка, який відповідає за транспорт натрію, хлору та води крізь мембрани клітин. Вперше в історії за допомогою методів молекулярної біології (зворотна генетика) був відкритий та локалізований ген на хромосомі 7q 31.1, визначені та розшифровані численні мутації в цьому гені, які у гомозиготному стані або у вигляді компаундів (2 різних мутантних алелів) викликають захворювання. У той же час залишався невідомим первинний біохімічний дефект, тобто продукт експресії цього гена. Хвороба розповсюджена з частотою 1: 2000 — 2500 новонароджених. Клінічний перебіг захворювання може починатися з періоду новонародженості, мати дуже тяжкий симптомокомплекс так званого меконіального ілеуса,

коли густа та в'язка пробка з меконію викликає кишкову непрохідність і всі наслідки цього процесу. В подальшому в перші 6 міс життя дитини розвивається клінічна картина муковісцидоза, в якій можуть мати перевагу спонтанні ураження легенів (легенева форма), кишкового тракту (кишкова форма) або змішана симптоматика. При всіх формах хвороби порушені секреторні процеси у відповідних клітинах всіх ендокринних залоз. Хворі важко дихають, у них спостерігаються коклюшеподібний спазматичний кашель, хронічні бронхолегеневі запалення, емфізема, ателектаз легенів. Після введення прикорму з'являються часті дефекації з великою кількістю світлих калових мас, маслянистих з неприємним запахом, збільшується печінка, розвиваються цироз печінки, гіпотрофія, кахексія. Якщо неправильно лікувати хворих, вони вмирають у віці до 10—12 років. Хворі на муковісцидоз діти добре інтелектуально розвинуті. За умов постійного відповідного лікування хворі живуть навіть до 40 років. Специфічне діагностичне значення серед лабораторних показників має підвищення концентрації натрію та хлору у поті, нігтях та волоссі («солоні дитина», «гіркі сльози»). У 3—6-річних дітей у вмісті дванадцятипалої кишки виявляється зниження активності ліпази, діастази, трипсину. Можлива ДНК-діагностика, пренатальна діагностика. АР-тип успадкування. Лікування: дієтотерапія (калорійна, білкова, солоні їжа, бідна на жири); ферментотерапія (креон, вобензим, панкреатин та подібні), інгаляції з муколітиками, вібраційний масаж для полегшення виділення слизу, анаболічні гормони. Під час інфекційних ускладнень як міра їх профілактики — антибіотикотерапія. Для хворих на муковісцидоз особливо небезпечна внутрішньогоспітальна інфекція, тому для них необхідні ізольовані приміщення (бокси) й деяку перевагу має амбулаторне лікування та кваліфіковане обслуговування в домашніх умовах, якщо вони відповідають усім вимогам, що встановлені лікарем.

ПЕРВИННІ ІМУНОДЕФЦИТИ

Клінічні прояви (фенотип) кожної, особливо інфекційної та алергічної патології, залежить від імуногенетичної програми індивідуума. Захисні імунні сили організму реалізуються в ході життєдіяльності $2 \cdot 10^{12}$ клітин, роботи 4-х специфічних органів (тимусу, кісткового мозку, селезінки та лімфатичних вузлів).

В-лімфоцити у відповідь на зустріч організму з антигеном синтезують специфічні антитіла, імуноглобуліни G, M, A, E та D (залежно від будови важкого ланцюга молекули). Кожна молекула імуноглобуліну складається з чотирьох поліпептидних ланцюгів: 2 легких (має по одній варіабельній та константній частині) і 2 важких (по одній варіабельній та три константні частини). Гени, які кодують імуноглобуліни, утворюють 3 групи зчеплення (дві для легких ланцюгів та одна для важкого ланцюга) на різних хромосомах. Узгоджена експресія цих генів забезпечує специфічність та своєчасність Імунних реакцій організму. В молекулі імуноглобуліну варіабельні ділянки (V) двох ланцюгів (легкого —L, важкого—H) створюють «пастки для антигенів», акцепторні закінчення. Константні (C) ділянки двох важких (H) ланцюгів утворюють ефекторний кінець молекули, від якого залежить частка специфічного комплексу антиген + антитіло: аглютинація, лізис, зв'язування комплементу та ін.

Схематичне зображення молекули гаммаглобуліну подано на рис. 12.

T-клітини залежно від функції, яку вони виконують, можуть бути : помічниками (T-хелпери), пригноблювачами (T-супресори), вбивцями (T-кілери). У цих клітинах працюють гени-модифікатори імунної відповіді, що кодують інтерферони, інтерлейкіни та інші імуномодулятори. Мутації в різних генах різних клітин зумовлюють весь спектр первинних імунодефіцитів. Під

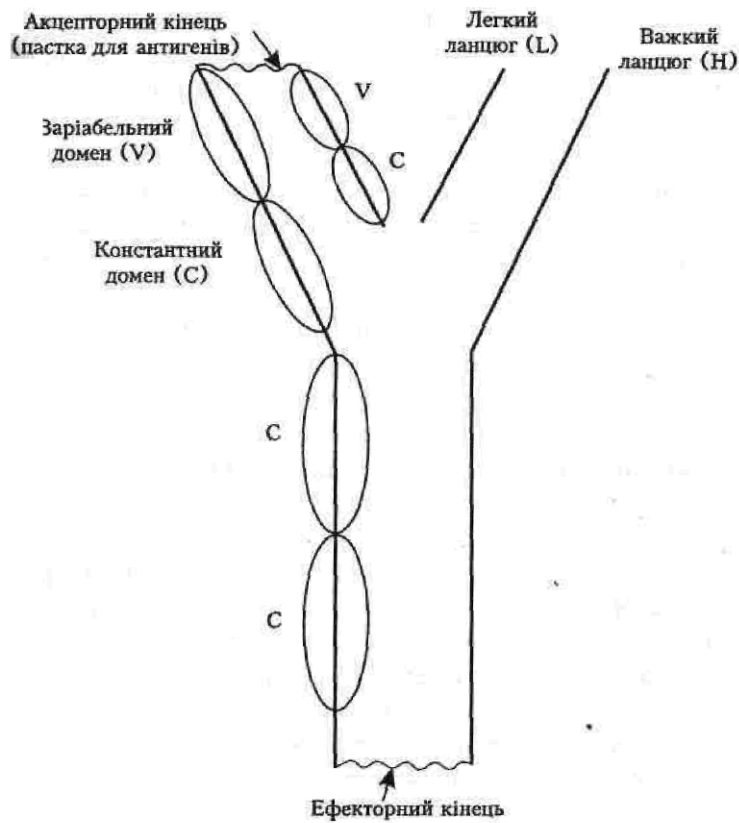


Рис. 12. Схема молекули гаммаглобуліну

час кожної імунної відповіді створюється клон спеціалізованих лімфоцитів, які зберігають пам'ять про антиген. Щоразу під час створення імунітету клітини повинні інтенсивно розмножуватися, тому повинна багаторазово реплікуватися ДНК (проходити її синтез). Дефект одного з ферментів, що бере участь в синтезі ДНК — аденозиндезамінази (забезпечує гідролітичне дезамінування аденозину) є причиною тяжкої комбінованої імунної недостатності (ТКІН).

ТКІН проявляється від народження дитини лімфопенією й аплазією виличкової залози, відсутністю гіпер-

чутливості уповільненого типу, порушенням синтезу імуноглобулінів. Лімфоцити хворих не реагують на мітогени *in vitro*. АР-тип успадкування. Етіологічне значення мають мутації в генах аденозиндезамінази та в гені активації рекомбінації (ГАР-1). Єдиним ефективним методом лікування в наш час вважається трансплантація гістосумісного кісткового мозку. До операції хворі діти потребують забезпечення стерильних умов існування (стерильні їжа, повітря, скафандр і т. ін.).

Серед найбільш розповсюджених спадкових імунодефіцитів слід зупинитися на таких.

Агаммаглобулінемія, гіпогаммаглобулінемія — проявляються у віці від 6 місяців до 2 років хронічними (пневмонії, синусити) інфекціями, що викликаються незвичними, іноді навіть непатогенними збудниками. При цьому спостерігається дефіцит імуноглобулінів G. Можливі поствакцинальні ускладнення. Існують форми з АР- та ХР- (хвороба Брутона) типом успадкування.

Селективний дефіцит імуноглобулінів А — звичайно починає проявлятися в 3 — 7-річному віці. З цим імунодефіцитним станом пов'язані: ревматоїдний артрит, червоний вовчак, анкілозивний спондиліт, дерматоміозит, атонічний дерматит, ячміні, отит, лямбліоз, цукровий діабет, тиреоїдит та інші аутоімунні процеси. АР-тип успадкування, частина цих станів зчеплена з аномалією 18-ї хромосоми.

Зміна співвідношення імуноглобулінів М та G вбік збільшення концентрації IgM характерна для лімфаденопатії.

При генетично зумовленому Ig E-синдромі спостерігається непогана стійкість до звичайних інфекцій. Водночас у дітей поволі, майже непомітно з'являються холодні абсцеси, без болю та підвищення температури тіла, сверблячий дерматит, алергічні стани, кандидоз.

У дітей до 2 — 3 міс життя може спостерігатися транзиторна гіпогаммаглобулінемія, яка пов'язана з пізнім імунологічним стартом.

Імунопроліферативна хвороба — проявляється чутливістю до вірусу Епштейна-Барра та схильністю до захворювання на лімфому (навіть злоякісну) та інфекційний мононуклеоз. ХР-тип успадкування.

Гіпоплазія тимуса (синдром Ді Джорджі). З одного боку — це ПВР, з іншого — Т-клітинний імунодефіцит. Проявляється з народження судомами (гіпопаратиреоз), підвищеною схильністю до вірусних та грибкових інфекцій, аномаліями розвитку кісткової системи, ротової порожнини, внутрішніх органів, аплазією або гіпоплазією вилочкової залози, недостатністю Т-клітинного імунітету. Без відповідного лікування смерть хворого настає до 2 років життя. Описані родини з АР- або АД-типом успадкування, делецією хромосоми 22q 11, спостерігаються спорадичні випадки.

Синдром Віскотта — Олдріча — імунодефіцит з тромбоцитопенією та екземою. Клінічно проявляється з народження: тромбоцитопенічна пурпура, рідкі випороження з домішками крові, згодом приєднуються пневмонія, отит, дерматити, екзема, можливе виникнення злоякісних пухлин, що нагадує ретикулоендотеліоз. Провідним є геморагічний синдром, генетичний блок на рівні В-лімфоцитів. Тип успадкування — ХР.

Атаксія-телеангіектазія (синдром Луї — Бара) — комплексне захворювання імунної, нервової та ендокринної систем з частим ушкодженням шкіри та печінки. Одним з симптомів цієї патології є резистентний до інсуліну цукровий діабет, схильність до злоякісних пухлин ретикулярного типу. АР-тип успадкування.

Лікування імунодефіцитів, головним чином, симптоматичне: вітамінотерапія, антибіотики, гемотрансфузія; трансплантація кісткового мозку в наших умовах проблематична; імуномодельюча терапія може і буде використовуватися все більше в зв'язку з досягненнями генно-інженерної промисловості та зростаючими можливостями діагностики імунного статусу (дзеркала) кожного хворого.

СПАДКОВІСТЬ В ОНКОПАТОЛОГІЇ

Під час характеристики клінічного перебігу первинних імунодефіцитів ми згадували про зв'язок цієї генетичної патології з канцерогенезом. Пухлини — це насамперед молекулярна хвороба мутаційної природи. У генетичній програмі існують численні гени, що кодують або регулюють розмноження клітин, збільшення клітинної маси, диференціювання клітин, які створюють спеціалізовані тканини та органи. Найбільш напружено ці гени (онкогени та антионкогени) працюють протягом ембріонального розвитку і диференційовано, за складною системою регуляції їх експресії, виключаються з роботи при зміні генетичної програми після народження. У наш час вже відомо безліч онкогенів та антионкогенів (супресорних генів), які беруть участь в контролі за проліферацією клітин та поділяються на 4 головні групи: 1) гени, що кодують розчинні фактори росту (група *sis*), 2) гени, що кодують рецептори на поверхні клітин до фактора росту (групи *Erb B*, *fms*, *neu*), 3) гени, продукти яких забезпечують передавання сигналу всередині клітин (групи, сімейства *ras*, *src*, *abl*) 4) гени ядерних білків, що беруть участь у ДНК-реплікації та транскрипції генів (*myc*, *fos*, *myb*, *Rb*, *Wilms*, *p5⁺* та ін.).

Найчастіше ознака злоякісності клітини (втрата диференційованості, можливостей реагувати на сигнали інших клітин організму, неконтрольована проліферація) зумовлюється гомозиготним комплексом мутантних алелів, тобто наявністю двох мутацій в певному локусі гомологічних хромосом. Якщо обидві мутації виникають в соматичних клітинах організму, тоді злоякісна пухлина утворюється відносно рідко, на схилі життя, бо після випадкової мутації в онкогені (ініціація) проходить довгий період промоції, необхідний для знову ж таки випадкового виникнення другої мутації

в тому ж гені, але в гомологічній хромосомі. При цьому протягом періоду промоції можлива елімінація клітин з першою мутацією або репарація останньої і тоді пухлина не виникне. А якщо така злоякісна клітина і утвориться, то може не дати нащадків, оскільки імунна система організму не впізнає її як свою і знищить. Онкогенні віруси мають в своїй генетичній програмі вже готові мутантні онкогени і здатні вбудовувати їх у відповідні місця (замість або поряд з онкогенами клітин за механізмом комплементарності) одразу двох гомологів, утворюючи гомозиготу. Тоді онкогенез не потребує періоду промоції, і пухлини розвиваються скоріше (як при ВІЛ-інфекції). Цей вірус одночасно ушкоджує імунні клітини організму, викликає синдром набутого імунodefіциту (СНІД), для клінічної картини якого характерні злоякісні новоутворення (саркома Капоші, злоякісна лімфома, можливо, плоскоклітинна карцинома ротової порожнини та аденокарцинома прямої кишки у чоловіків-гомосексуалістів, інфікованих ВІЛ).

Не тільки набуті, але й успадковані імунodefіцитні стани, дефекти репаративної системи, хромосомні хвороби супроводжуються бластомогенними процесами.

Існує можливість отримання одного чи двох мутантних онкогенів у спадок від батьків при заплідненні. Тоді вже зникає необхідність в періодах ініціації, або Ініціації і промоції, пухлини з'являються в ембріональному або дитячому чи молодому віці. Усі клітини такого організму, що є клоном однієї клітини-зиготи, містять мутантний онкоген. Практично встановлено, що одна третина ембріональних пухлин — це спадкові форми.

Ретинобластома — злоякісне новоутворення, що походить з нервових клітин сітківки ока і виявляється у віці 1 — 1,5 років, хвороба проявляється своєрідним світінням зіниці на світло (котяче око), відмічається послаблена реакція зіниці на світло, косоокість, втрата зору, сліпота. Можливі метастази, ушкодження другого ока, кальцифікація пухлини. Хвороба супроводжується розумовою

відсталістю. Описується АД-тип успадкування з пенетрантністю більше як 90%. Ген ретинобластоми розташований на хромосомі 13q14. При ретинобластомі мають місце мікрodelції в цьому локусі. Лікування: фотолазерна коагуляція, енуклеація з подальшою хіміо- та рентгенотерапією. При своєчасному лікуванні можливе клінічне одужання.

Нефробластома — пухлина нирок, супроводжується вадами розвитку нирок та сечового міхура, аніридією. Ген, що кодує нефробластоми, розташований в хромосомі Nq12-13, поряд з геном аніридії, каталази, лактатдегідрогенази, всіх ланцюгів гемоглобіну. АД-тип успадкування з пенетрантністю 63%, тобто 37% з усіх, хто має таку мутацію — носії без клінічних проявів хвороби. Можлива ДНК-діагностика онкогенетичних захворювань та носійства відповідних мутацій.

У тих випадках, коли всі клітини організму мають один мутантний онкоген, одержаний від зиготи, локалізація злоякісних пухлин буде залежати від того, в клітині якого органу виникла друга алельна мутація. Описані два типи сімейних раків: тип 1 — пухлини ендометрію, яєчників, молочної залози, простати, підшлункової залози, товстої кишки, шлунка, шкіри, легенів. Деякі з них входять до синдрому Li-Fraumeni, при якому відкриті заміни нуклеотидів в антионкогені *p53*, тип 2 — рак молочної залози, саркоми, лейкози, пухлини мозку, рак сечового міхура.

Існує просто сімейний рак яєчників — менделююча патологія, мутація в гені *erb B-2*. Мутація в цьому ж гені описана при злоякісній пухлині товстої кишки. У випадках раку молочної залози виявлена мутація в онкогені *Ha ras* (білок p21, у 12-му кодоні заміна аденіну на гуанін).

Генетикам відомі спадкові синдроми множинних ендокринних неоплазій (МЕН): МЕН I (синдром Вернера), МЕН IIa (синдром Сипла), МЕН IIb — синдром

гаєвром слизових оболонок. Для цих генетичних менделюючих патологічних процесів характерними є пухлини щитоподібної, підшлункової, прищитоподібних залоз, гіпофіза та надниркових залоз. Вони мають АД-тип успадкування з дуже високою (майже 100%) пенетрантністю. Ген, що зумовлює МЕН I, локалізований на хромосомі 11q, МЕН II — на хромосомі 10q.

Зараз відомо більше як 200 спадкових синдромів, при яких існує схильність до розвитку злоякісних пухлин, серед них імунодефіцити, дефекти репаративних систем, факоматози (з групи генодерматозів).

Р.Ф.Гарькавцева (1992) виділяє такі молекулярні механізми онкогенезу: точкові мутації в протоонкогенах або антионкогенах; хромосомні перебудови з переміщенням протоонкогена під постійно діючий промотор; ампліфікація онкогена (при раку легенів у 34 рази); активація протоонкогена ретровірусною інсерцією; активація протоонкогена, соматична мутація під впливом хімічних, фізичних та біологічних канцерогенів. Можливе порушення геномного імпринтингу.

На генодерматозах — генетично зумовлених захворюваннях шкіри, ми зупинятися не будемо, тому що вони добре викладені в спеціальній літературі. Це ж стосується і спадкових хвороб окремих органів та систем (нервової, серцево-судинної, кістково-м'язового апарату тощо).

МІТОХОНДРІАЛЬНІ ХВОРОБИ

Генетична програма організму записана послідовністю нуклеотидів в ДНК, що локалізується не тільки в хромосомах ядра, але й у цитоплазмі кожної клітини — в хромосомі мітохондрій. Код мітохондрій дещо відрізняється від того, що існує при записі в ДНК ядра, і був описаний у попередніх розділах. Гени, розташовані в ДНК мітохондрій, успадковуються не за законами Менделя, а шляхом прямого розподілу мітохондрій

між новими клітинами разом з цитоплазмою під час мітозу. Мітохондрії — це енергетичні системи клітин, ДНК яких називають М-хромосомою, або 25-ою хромосомою. Мітохондрії реплікуються незалежно від хромосом ядра, вони⁴ присутні в цитоплазмі у великій кількості (ампліфіковані). Організм може бути гомохондріальним або гетерохондріальним залежно від того, однакові чи різні Мітохондрії існують у цитоплазмі його клітин.

Енергетичні потреби клітин забезпечуються за допомогою гліколізу чи окислювально-відновлювальних процесів. Останні здійснюються за рахунок роботи 60 генів (5 комплексів) дихального ланцюга мітохондрій, тільки 13 з яких локалізуються в М-хромосомі, інші — ядерні гени; між усіма генами існує тісний, добре скоорегований взаємозв'язок. Генна карта М-хромосоми наведена на рис. 13.

Будь-яке порушення в генах дихального ланцюга супроводжується розвитком спадкової патології, а саме мітохондріальних хвороб. Мутації в генах, розташованих в ядерних хромосомах, є також причиною мітохондріальних хвороб, що успадковуються за законами Менделя. Якщо ушкоджені гени М-хромосом, — виникають хвороби з цитоплазматичною (материнською) успадкованістю, бо велику цитоплазму з мітохондріями мають лише яйцеклітини. Тобто, в цьому випадку хворобу передають тільки жінки, але хворіють особи обох статей. Можливі спорадичні випадки мітохондріальних хвороб, нові мутації в ядерних, чи мітохондріальних генах. Ушкодження генів мітохондрій соматичних клітин може відбутися в окремих тканинах чи органах і викликати патологію з переважним ураженням певного органу.

Генетична класифікація мітохондріальних хвороб базується на їх розподілі по групах за умовами успадкування:

1. Дефекти ядерної ДНК, різні мутації, що зумовлюють: а) дефекти транспорту субстрату; б) дефекти утилізації субстрату; в) дефекти ферментів циклу Кребса; г) дефекти процесів окислювання-фосфорилювання; д) дефекти дихального ланцюга; е) дефекти постачання білків.

2. Дефекти мітохондріальної ДНК: а) спорадичні масштабні перебудови; б) точкові мутації в структурних генах, в) точкові мутації з генах, що взаємодіють зі структурними генами.

3. Дефекти міжгеномних сигналів: а) аутосомно-домінантні множинні делеції мітохондріальної ДНК; б) аутосомно-рецесивне пригнічення функції мітохондріальної ДНК.

4. Набуті пошкодження мітохондріальної ДНК під впливом дії шкідливих чинників: а) токсинів, наприклад 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин; б) ліків, наприклад зидовудин (AZT) і в) процесу старіння.

До спорадичних випадків мітохондріальних хвороб, в основі яких лежать поодинокі делеції чи інсерції в деяких генах, належать синдром Кірнса — Сейра (офтальмоплегія, пігментна дегенерація сітківки, кардіоміопатія, порушення піруват- та лактат-метаболізму, можлива інсерція вірусу); церебральна прогресуюча екстернальна офтальмоплегія (СРЕО); синдром Пірсона.

Серед мітохондріальних хвороб з материнським типом успадкування розрізняють синдроми: MERRF (міоклональна епілепсія, ураження м'язових волокон, точкова мутація в гені лізинової тРНК); MELAS (мітохондріальна енцефаломіопатія з лактат-ацидозом та нападаподібним перебігом, точкова мутація в гені лейцинової тРНК); міокардіопатія, атаксія-сліпота (точкова мутація в гені АТФ-ази 6); LHON (Лебера спадкова атрофія зорових нервів, декілька точкових мутацій в генах I комплексу дихального ланцюга (NADH dehydrogenase). Всі описані мутації змінюють гени, що розташовані в мітохондріях.

Менделюючі мітохондріальні хвороби представлені аутосомно-домінантною та аутосомно-рецесивною формами церебральної прогресуючої офтальмоплегії, рецидивуючою міоглобінурією (множинні делеції в генах, що працюють у клітинах м'язів) та нападами лактат-ацидозу (множинні делеції в генах, що працюють в клітинах м'язів та лімфоцитах). Поряд з цими якісними порушеннями спостерігається також тканеспецифічне зменшення кількості мітохондрій, що призводить до розвитку міопатії — нефропатії або гепатопатії, або енцефаломіопатії.

Таким чином, головними клінічними та біохімічними ознаками мітохондріальних хвороб є міопатії (енцефаломіопатії, кардіоміопатії), втрата зору за рахунок пігментного ретиніту, чи атрофії зорового нерва, порушення метаболізму пірувату та лактату, ферментів комплексів дихального ланцюга.

Діагностика мітохондріальних хвороб починається зі звичного для лікаря-генетика етапу складання родоводу та його аналізу для визначення типу успадкування патології в родині. Наступним — є клінічне обстеження хворого та членів його сім'ї, лабораторні аналізи стану метаболізму у хворого: визначення органічних кислот, амінокислот та карнітину у крові, у добовій сечі та цереброспінальній рідині (в залежності від клінічної ситуації). Результати цього обстеження визначають необхідність у наступному етапі досліджувати кров (прямий аналіз для визначення мутацій у мітохондріальній ДНК) чи матеріал біопсії м'язів: гістохімія та електронна мікроскопія (кількість та структура мітохондрій, їх функція), біохімічне дослідження дефектів окислювання-фосфорилування (у свіжих зразках біопсійного матеріалу) та аналіз ДНК мітохондрій.

Знання етіопатогенетичних механізмів мітохондріальних хвороб відкриває нові можливості їх специфічного лікування. Так, при лактат-ацидозі в залежності від первинного дефекту з успіхом використовуються різні підходи:

Дефект	Терапія
Глюкозо-6-фосфатаза	Дієта, збагачена вуглеводами
Фруктозо- 1 -6-дифосфатаза	—»*
Шруваткарбоксілаза	—»*
Фосфатдегідрогеназний комплекс	Бідна на вуглеводи або кетогени дієта, діхлорацетат, тіамін, карнітин
Біотинідаза	Біотин
Карбоксілаза	Біотин
NADH-CoQ редуктаза	Нікотинамід, рибофлавін, карнітин
Цитохромоксидаза	Діхлорацетат, карнітин
MELAS.MERRF, синдром Кірнса — Сейра	Нікотинамід, рибофлавін, діхлорацетат, карнітин
Дефекти окислювання жирних кислот	Карнітин

Аналіз мітохондріальної ДНК використовується також для встановлення спорідненості людей по материнській лінії. Так, з його допомогою були одержані вичерпні докази щодо царського походження розстріляних більшовиками в 1918 р. членів родини російського царя Миколи II шляхом порівняння ДНК мітохондрій клітин з ексгумованих останків і живих родичів царя за материнською лінією (рис. 14). Таким чином, вперше була продемонстрована наявність гетеромітохондріальності та нової точкової мутації (заміна пар основ) у мітохондріальній ДНК жіночої яйцеклітини.

ХВОРОБИ ГЕНОМНОГО ІМПРИНТИНГУ

Цей клас хвороб належить до здобутків «нової генетики». Саме результати фундаментальних досліджень дозволили зрозуміти етіологію та патогенез багатьох спадкових хвороб і тих, що раніше до них не відносилися, як результат модифікації експресії генів, їх

хімічного змінений, яке не спричинює мутації, або структурного ушкодження самого гена. Тобто не змінюється текст інформації, але певні алелі виключаються, і надалі не функціонують. У цьому випадку ми маємо успадкування модифікацій. Клінічний перебіг хвороби, навіть наявність патології залежить від материнського чи батьківського походження алелів деяких генів. Імпринтинг означає маркерування на епігенетичному рівні, що відбувається під час гаметогенезу і викликає стійкі модифікації експресії гомологічних генів.

З відомих на сьогодні процесів, котрі повністю залежать від імпринтингу, треба зупинитися на ембріональному розвитку ссавців взагалі і людини зокрема. В останні роки вчені інтенсивно шукають відповіді на питання, чому ссавці є виключно залежними від статевої репродукції і як ця залежність відзначається на молекулярному рівні. Без відповідей на ці питання клонування ссавців не має наукової основи і не може бути успішно вирішеним. Імпринтинг — це чи не найбільша загадка нашого часу. Відомим є тільки один з його механізмів — метилювання цитозину в певних місцях ДНК. Приєднані до цитозину метилові групи виключають з експресії ген, і тоді працює тільки його неметилюваний алель, який може локалізуватися в материнському чи батьківському геномі. Тобто, імпринтована гемізіготність регулює ембріональний розвиток людини так само, як і інших ссавців. Такі, гени у мишей описані у вигляді кластерів на хромосомах 7, 17, X та інших, у людини — це кластери на хромосомах 11, 15, 6, X та інших. Під час ембріонального розвитку існують періоди моноалельної експресії генів, якщо вона порушується, виникають ушкодження плода або його оболонки. Гени, що пройшли чоловічий Імпринтинг (розташовані в батьківському геномі), кодують розвиток мембран плода та плаценти, а ті, що пройшли жіночий мейоз (в геномі яйцеклітини), керують розвитком тіла

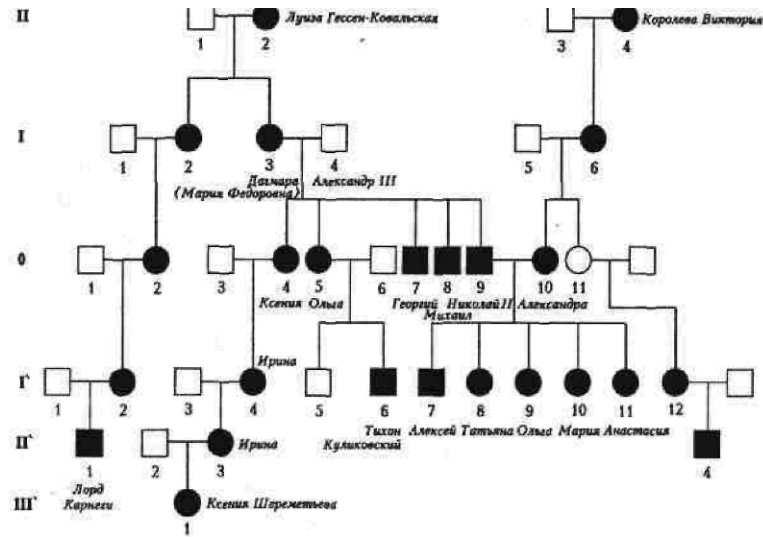
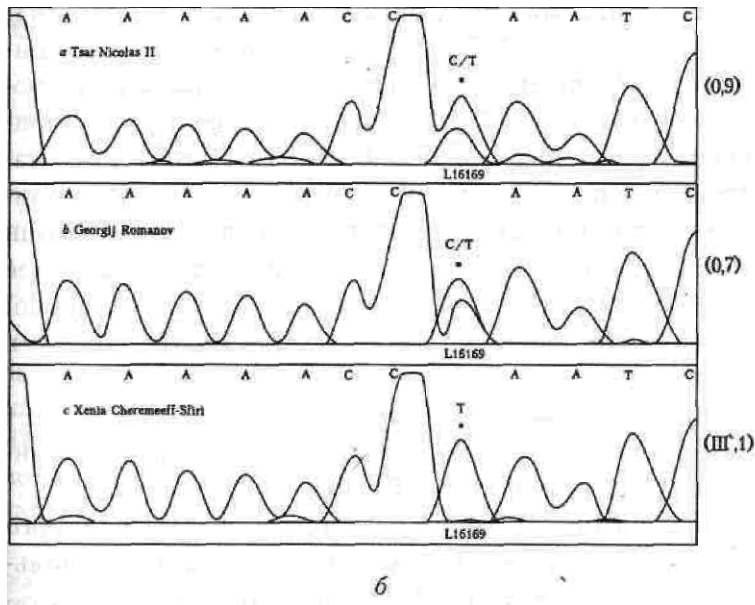


Рис. 14. а — Родовід царя Миколи II. За допомогою ДНК-дактилоскопії Павлом Івановим із співавторами було встановлено, що серед ексгумованих останків є члени родини: 0.9 — батько; 0.10 — мати; Г. 8; Г.9; Г.11 — їх дочки. Аналіз мітохондріальної ДНК Пилипа (ІГ.4) — чоловіка англійської королеви Лисавсти II — підтвердив, що 0.10 є сестрою 0.11 і онукою королеви Вікторії. 0.9 за результатами аналізу мітохондріальної ДНК є братом Георгія (0.7) і сином Дагмари (Г.3) та родичем Ксенії (ІІГ.1), лорда Карнегі (ІГ.1), Тихона (Г.6). Ці дані підтвердили належність останків царській родині. Під час досліджень виявлена гетероплазмія мітохондрій внаслідок точкової мутації Т—Ц, яка скоріше за все виникла в статевих клітинах Дагмари (Г.3). Її нащадки мають в одному й тому самому локусі: ІГ. 1 — тимін, 0,7 — цитозин і тимін, Г. 6 — цитозин. ІІГ.1 — тимін, 0.9 — цитозин і тимін. б — Результати сиквенса мітохондріальної ДНК Миколи II (0.9), Георгія Романова (0.7) та Ксенії Шереметьєве! (ІІГ.1)

дитини. Тому у випадках вагітності з зиготи, в якій повністю відсутні або імпринтовані гени яйцеклітини, виникає повний або частковий міхуровий заніс (андрогенний тип), немає тіла ембріона взагалі або воно недостатньо розвинуте. Якщо в зиготі чи в клітинах блас-



тоцисти відсутні або зменшені в кількості гени батьківського походження, страждає розвиток оболонки плода і плаценти, виникають самовільні викидні, тератоми (гіногенний тип). Це може бути наслідком помилкового імпринтингу або триплоїді! (один материнський геном і два батьківських чи навпаки), або однобатьківської дисомії (ОБД).

Порушення моноалельної експресії онкогенів, антионкогенів різних класів призведе до розвитку природженої онкопатології: ретинобластома (13q хромосома, материнське походження), нефробластома (1p хромосома, материнське походження). Першими ж з описаних імпринтингових хвороб були синдроми Прадера — Віллі (батьківське походження мутації в хромосомі 15q11 — 13), Ангельмана (та ж локалізація, але материнське походження), до яких також зараховують синдроми Відемана — Беквіта (11p15.5, ген інсулінозалежного фактора росту, материнське походження), Расселла — Сильвера (7 хромосома, ген MEST батьківського

походження при його експресивності у мезодермі), Міллера — Дікера (17p-, батьківське походження), синдром Ді Джордж! (22q-, материнське походження), котячого крику X5p-, батьківське походження), трихоринофалангеальний синдром Лангера — Пдеона (8q-, материнське походження). У зв'язку з геномним імпринтингом виник та широко використовується новий термін — функціональна моносомія (є обидві хромосоми, але працює лише одна) на відміну від структурної повної чи часткової моносомії, що належать до хромосомних хвороб.

Відомим є вплив імпринтингу на строки прояву і тяжкість перебігу нейрофіброматозу обох типів, спинномозкової атаксії, хореї Гентінгтона.

Імпринтинг — різні маркірування алелів одного гена, відбувається завдяки функціонуванню спеціальних генів імпринтингу (imprinting box) і порушується в зв'язку з мутаціями в цих генах. Тобто, як кожний процес в організмі, Імпринтинг має генетичну природу поряд з епігенетичним механізмом. Імпринтинг майже завжди здійснюється під час гаметогенезу або перед злиттям пронуклеусів у зиготі і повинен мати Три ознаки: по-перше, повинен існувати в одній гаметі і бути достатньо стійким у мітозі, щоб передатися кожній клітині ембріона; по-друге, в диплоїдній клітині мусить виявлятися тільки в одній з гомологічних хромосом; по-третє, Імпринтинг повинен відновлюватися в статевих клітинах після встановлення статі ембріона.

Процес наукового пізнання імпринтингу, його механізмів і впливу на нормальний чи патологічний стан регуляції експресії генів, що успадковується, тільки розпочався і прогнозує одержання нових знань і нових можливостей використання в практичній діяльності людини.

ручасні принципи I можливості лікування та профілактики спадкової патології

Наприкінці другого тисячоліття вже ні в кого не йникає сумнівів в можливостях лікування спадкової Патології. Патологія, як і здоров'я, є наслідком реалізації генетичної програми в конкретних умовах життя. Якщо змінити або програму, або умови її реалізації, можливим стає зміна фенотипу і в багатьох випадках навіть призводить до зворотного розвитку хвороби.

Можливості хірургічного виправлення аномалій розвитку зростають з кожним днем. Оперативне втручання щодо усунення природжених вад розвитку успішно здійснюється навіть в антенатальному періоді. У багатьох країнах широко розвинута пластична хірургія (етична медицина) косметичних дефектів: корекція шестипал ості, синдактилій, зміна розрізу очей, форми носа, рота, вух і таке інше, що спостерігаються при генних і хромосомних синдромах та негативно впливають на психосоматичний розвиток дитини. При цьому мутантні гени зостаються в генофонді популяції, разом з ними не елімінуються і всі інші (до 100 тис. у кожного організму) гени і всі їх, можливо, успішні комбінації. Популяції організмів живуть за своїми особливими законами, остаточно не пізнаними.

Тому намагання вплинути на ці закони шляхом елімінації «поганих», на нашу думку, генів з популяції можуть викликати непередбачені генетичні зміни, з якими людство не зможе впоратися. Завдання ж медицини в цілому і кожного лікаря особисто — зберегти всі генотипи, все Генетичне розмаїття людства, бо «погані» сьогодні в гомозиготному стані гени можуть виявитися (як правило, так і

е) генами селективної переваги в гетерозиготному наборі завтра, коли зміниться навколишнє середовище. "

Сьогодні ж лікар обов'язково повинен скорегувати навколишнє середовище для кожного хворого таким чином, щоб запобігти клінічним проявам хвороби, або полегшити її перебіг, не пошкодивши генотипи наступних поколінь. Саме це, виходячи з клятви Гіппократа, відповідає законам медичної етики: дотримання інтересів тільки хворого, пробанда, а не сім'ї, не суспільства, не держави. Лікарі — це особлива спільнота людей, які мають перед собою завдання, зовсім відмінні, навіть альтернативні тим, що стоять перед юридичною, правоохоронною та іншими службами, для яких інтереси держави та суспільства вищі понад усе. Принцип не елімінувати, а зберігати генотипи, має застосовуватися не тільки щодо природжених вад розвитку, але тим паче до лікування спадкових хвороб метаболізму, дефектів сечостатевої системи, імунодефіцитів, фармакогенетичних вад.

Основи лікування формулюються так:

1. Дієтотерапія: усунення з їжі речовин, змінений метаболізм яких веде до інтоксикації або порушення функцій організму (ФКУ, галактоземія, целиакія та ін.).
2. Замісна терапія: введення гормонів, антигемофільних, імуномодельюючих факторів, ферментів та інших продуктів генів, які не утворюються в організмі хворого.
3. Усунення факторів зовнішнього середовища, що провокують патологію (травми при гемофілії, фосфатдіабеті; лікарські препарати при фармакогенетичних ензимопатіях; ультрафіолетове опромінення, інсоляція при порфіріях та дефектах репарації ДНК; інфікування при муковісцидозі та імунодефіцитах і таке інше).
4. Очищення організму від накопичених у ньому токсичних продуктів метаболізму (унітіол, Д-пеніциламін, купреніл при гепато-лентикулярній дегенерації та інші).

5. В останнє десятиріччя багато уваги дослідники приділяють методам прямої корекції мутантного гена в соматичних клітинах пацієнта. Але ці методи ще не досконалі і не в змозі забезпечити специфічність заміни пошкодженого локусу і саме в клітинах компетентних тканин; ставитися до цих методів необхідно з обережністю, усвідомлюючи неможливість зважити всі (в тому числі небажані) наслідки втручання в генетичну програму людини. Досвід, набутий в модельній системі (інформаційні віруси в програмах комп'ютерів), не викликає оптимізму.

Будь-який вид специфічного лікування спадкової патології, застосований ще до появи клінічної картини захворювання, попередить розвиток патології, тобто буде мати профілактичний характер. Саме в таких випадках використовується термін профілактичне лікування — профілактика хвороби у носія комплексу мутацій, достатнього для розвитку патологічного процесу. Встановлення правильного етіопатогенетичного діагнозу в доклінічному періоді генетичних дефектів має вирішальне значення для збереження здоров'я пробанда.

Профілактика виникнення нових мутацій тісно пов'язана з санацією (оздоровленням) довкілля, раціональне збереження якого може принести відчутні позитивні наслідки.

Профілактика передачі мутацій у поколіннях нащадків повністю залежить від медико-генетичної служби країни, яка складається з мережі медико-генетичних центрів, консультацій та кабінетів. Саме в цих закладах лікарями-генетиками має бути встановлено правильний діагноз з урахуванням генетичної гетерогенності, типу успадкування, наявності гено- та фенкопій, визначено прогноз для хворого та членів родини (захворіти чи мати хворих дітей) та комплекс заходів, достатніх для реабілітації хворого і родини.

Генетичний ризик для нащадків хворого, його сибсів та інших членів родини залежить від того, мутаційної чи тератогенної природи є природжена патологія, набута чи успадкована мутація та тип успадкування. Ця інформація має вирішальне значення для проведення генетичного моніторингу в умовах постійного антропогенного забруднення, змінення середовища існування живих організмів, серед яких живе і до яких належить людство.

Генетичний моніторинг

Генетичний моніторинг — це слідкування за величиною та динамікою (темпу та спектру) генетичного вантажу. Визначити величину генетичного вантажу можна за допомогою виконання скринуючих програм, — масових та селективних. Скринінг, тобто просіювання, всього населення або всіх новонароджених, усіх підлітків, вагітних, новобранців та інших є масовим. Здійснення цього виду скринінгу повинно бути економічно вигідним, тобто витрати на його проведення мають бути значно меншими за кошти, необхідні для медичного і соціального обслуговування державою хворих дітей і дорослих.

Масовий скринінг дозволяє виявити спадкову патологію до її клінічного прояву і, застосовуючи профілактичне лікування, забезпечити здоров'я дитини в родині й людини в суспільстві. Масові скринінги — це великі соціально-економічні програми зорієнтовані на виявлення доволі поширених (не менш як 1:50 000) генетичних дефектів, що ведуть до значного зниження життє- та працездатності індивідуума. Крім того, методи масового скринінгу мають бути відносно простими, дешевими, швидкими (експрес-методи) та позбавленими псевдонегативних результатів. Головною ж вимогою до генетичної патології, що пропонується для масового скринінгу, є її курабельність. Навіщо виявляти хворих, яких не знаємо як, або не маємо чим лікувати? Це аморально й економічно не виправдано. У наших економічних умовах в Україні всім цим вимогам відповідають дві нозологічні форми: фенілкетонурія та гіпотиреоз. Неонатальний масовий скринінг на фенілкетонурію та гіпотиреоз дозволяє щороку зберегти здоро-

в'я та розумову повноцінність майже всім дітям з цією патологією: 5 з 10 000 новонароджених, тобто не менше як 10 дітей у місті Києві, або більше як 200 дітей в Україні. Ці дві скрикуючі програми повинні виконуватися на всій території України при 100% охопленні новонароджених.

До програми цього плану відноситься також масовий скринінг (ультразвукове дослідження — УЗД) вагітних на виявлення природжених вад розвитку у плода.

Усі масові скринінги повинні мати ще й обов'язковий другий етап більш складної, а отже точної та дорогої діагностики для зняття діагнозу у псевдопозитивних випадках і контролю за ефективністю лікування.

Селективні скринуючі програми означають обстеження певної групи хворих вже після прояву генетичного дефекту з метою виявлення конкретної спадкової патології. Наприклад, обстеження на фенілкетонурію всіх дітей з розумовою відсталістю, або на муковісцидоз — усіх хворих з хронічною легеневою або кишковою патологією, всіх чоловіків з безпліддям, зумовленим природженою агенезією сім'явиносних проток. Ефективність таких програм значно нижча, тому що генетичний дефект виявляється вже після його клінічного прояву, що зменшує успіх лікування. Але одержана інформація має неопціненне значення для проведення медико-генетичного консультування пробанда та членів його родини.

Результатом проведення скрикуючих програм та цілеспрямованої праці мережі медико-генетичних установ в напрямку диспансеризації родин зі спадковою патологією повинно стати створення реєстру генетичних дефектів в популяції. Саме тоді буде вирішене питання про величину та структуру генетичного вантажу на сьогодні.

Генетичний моніторинг за динамікою генетичного вантажу, за темпом мутаційного процесу треба проводити постійно, застосовуючи всі запропоновані методи. А саме:

1. Фенотипічний моніторинг: слідкування (краще з моменту народження) за частотою домінантної патології з повною пенетрантністю і достатньою експресивністю, відсутністю гено- та фенокопій, що клінічно проявляються в ранньому дитячому віці. До цієї патології належать ахондроплазія, аніридія та інші «вартіві» фенотипи, тобто патологія, за якої легко клінічно відокремити успадковані мутації від новонабутих. Але більш докладну інформацію з цього питання має дати реєстр спадкової патології, складений лікарями-генетиками.

2. Біохімічний моніторинг за частотою нових мутацій є методом вивчення поліморфізму білків крові. Цей вид моніторингу вимагає дослідження максимально великої кількості локусів у максимальній кількості людей. Він надзвичайно дорогий і не дуже ефективний. Запропонована модифікація цього методу (Ю.Г. Алтухов) — біохімічний селективний моніторинг за частотою нових мутацій мономорфних білків (дуже обмежена кількість існуючих алелів) серед організмів з летальною патологією (викидні, ПВР, перинатальна смертність). Ця модифікація не суттєво збільшує результативність біохімічного моніторингу, бо головним його недоліком (як і при всіх інших методах) є неможливість підтвердити біологічне батьківство, щоб виключити успадкованість мутації.

3. Цитогенетичний моніторинг за частотою нових хромосомних та геномних мутацій дуже дорогий та трудомісткий. Він потребує обстеження членів родини та виключення випадків успадкування хромосомних аберацій, варіантів або умов, що призводять до їх виникнення під час мейозу.

4. Молекулярно-генетичний моніторинг зараз тільки розробляється з метою встановлення нових мутацій на рівні хромосомної та мітохондріальної ДНК в статевих або соматичних клітинах з обов'язковим підтвердженням батьківства. Це — моніторинг майбутнього.

5. Моніторинг за архівними документами (Н.П.Бочков) дозволяє визначити темп мутаційного процесу за змінами частот летальних та умовнолетальних мутацій (викиднів, недоношеності, новонароджених з ПВР, перинатально! смертності). Моніторинг за природженими вадами розвитку не дає відповіді на питання, мутаційної чи тератогенної природи є виявлена патологія, і тим паче не визначає кількості нових мутацій.

Результативність, успішність генетичного моніторингу повною мірою залежить від рівня знань генетики лікарями усіх спеціальностей, насамперед педіатрами, акушерами-гінекологами, неврологами, нефрологами, психіатрами, ендокринологами, дерматологами, патологоанатомами. З метою удосконалення медико-генетичного обслуговування населення, збереження генофонду популяції необхідно об'єднати існуючі медико-генетичні установи в єдину уніфіковану систему, оснастити її сучасною комп'ютеризованою технікою, апаратурою, реактивами, методиками і єдиними формами документів звіту та обліку. Тоді можна буде створити єдину базу даних і використовувати її задля генетичного моніторингу популяції населення нашої країни. Крім того, треба завжди пам'ятати, що основою генетичної мінливості популяції є мутаційний процес, але його роль не суттєва. У зміненні генофонду популяцій головного значення набувають природний стабілізуючий відбір, міграція та випадкові флуктуації (дрейф генів).

Але ці основні механізми еволюції розглядаються популяційною генетикою.

Медичні аспекти генно-інженерної біотехнології

Останні досягнення загальної, медичної і, особливо, молекулярної генетики дають нове розуміння етіології та патогенезу хвороб, яке починається від молекули, що кодує ознаки. Все частіше вживається термін молекулярна медицина. Сучасні наукові знання і можливості молекулярної діагностики на рівні гена, або його продукту, зумовлюють необхідність застосування молекулярної терапії хвороби. У світі існують фірми, які промисловим-шляхом виробляють та продають спеціальні діагностичні молекули: специфічні ферменти (ДНК-рестриктази, лігази, ревертази та ін.), котрі працюють у певних ділянках нуклеїнових кислот, синтезують ДНК на ДНК, ДНК на РНК, розрізають молекули ДНК у точно визначених місцях, утворюючи фрагменти потрібної довжини. На цій основі ґрунтується молекулярно-діагностичний метод визначення поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ), за допомогою якого встановлюється носійство мутації, зчепленої з конкретними фрагментами ДНК. Цей метод був розроблений у кінці 70-х на початку 80-х років і зараз широко використовується як для картування генів, так і для молекулярної діагностики спадкових хвороб.

На кінець 80-х — початок 90-х років нашого сторіччя картовано більше 300 000 генів людини. Найбільш успішно провадять роботи щодо виконання програми «Геном людини» вчені США (картовано 50% генів), на другому місці — Англія (15% генів). Цю ж програму опановують і російські вчені: С.А. Лімборська — роз-

шифрувала декілька послідовностей F X-хромосомі, В.А. Євграфов — картує ген, який відповідає за хворобу Фридрейха, Е.К. Гінтер — ген кератину, що відповідає за долонепідошвенний кератоз, Д.В. Залетаєв — картував ген трихоринофалангеального синдрому, тип II (Лангера —Гідіона).

В Україні такі дослідження ставляться науковцями Інституту молекулярної біології та генетики НАН України, серед яких у першу чергу треба згадати В.М. Кавсана (картування генів, що експресуються).

Методики картування генів та ДНК-діагностики мутацій принципово не відрізняються і складаються з тих самих етапів: клонування заданих послідовностей ДНК, виділення ДНК з клітин певної людини, рестрикція цієї ДНК і гібридизація.

Можливість синтезувати *in vitro* полінуклеотиди, комплементарні до певної ділянки ДНК, -лежить в основі іншого методу — полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), що дозволяє виявити конкретну мутацію в гаплотипі, встановити діагноз гомозиготного чи гетерозиготного носійства патології на будь-якій стадії онтогенезу та в будь-яких клітинах організму.

ПЛР — це ДНК-технологія, що має велику практичну цінність. Вона дає можливість вибірково збільшити в мільярд разів кількість певної ділянки ДНК довжиною від 1 до 20 000 пар основ. Для того, щоб вибрати сегмент, необхідні проби ДНК довжиною 15 — 20 нуклеотидів, що є комплементарними до ділянок, розташованих на кінцях сегмента, який цікавить лікаря. До ДНК пацієнта треба додати такі проби та фермент — термостійку ДНК-полімераза. В умовах прогрівання ДНК пацієнта розділяється на 2 нитки, а на момент наступного охолодження проби — вони комплементарно приєднуються до кінців фрагмента, що шукається, і ДНК-полімераза будує між ними додаткову молекулу. Потім знову суміш прогривається, нова подвійна спіраль розділяється, суміш охолоджується і 2 нитки

працюють як матриці для нового синтезу тощо. Тобто сегмент ДНК, який в цілому геномі неможливо навіть помітити, ампліфікується під час тридцяти циклів синтезу до кількості ДНК, яку вже можна вивчити, навіть сіквенувати (тобто читати запис нуклеотидів).

З допомогою ПЛР у генотипі можна: 1) визначити інтегровані вірусні послідовності (вірус папіломи, вірус імунодефіциту людини, вірус гепатиту, цитомегаловірус); 2) ідентифікувати онкогени; 3) визначити наявність мутацій, що призводять до спадкової патології у гомозиготі (муковісцидоз, фенілкетонурія, серповидноклітинна анемія та ін.), гетерозиготі (хвороба Гентінгтона, нейрофіброматоз та ін.), гемізіготі (зчеплені з X-хромосомою м'язова-дистрофія Дюшенна, Беккера, гемофілія та ін.), або зумовлюють схильність до атеросклерозу та ішемічної хвороби серця. Цей метод дозволяє ставити діагноз в пренатальному періоді, до клінічного прояву хвороби, розширюючи тим можливість профілактичного лікування, створення адаптивного середовища, індивідуального підходу до терапії хвороби у конкретного пацієнта.

Діагностичні молекули мають назви: праймери, проби, зонди та інші, виробляються за допомогою методів генно-інженерної біотехнології як комерційні діагностикуми, на які існують цінники, бланки замовлень, їх застосування у широкій медичній практиці лімітується тільки їх дорожнечою.

Діагноз хвороби на рівні молекули повністю змінює підхід до лікування хворих. Відомості про те, що захворювання, викликане мутацією певного гена, зумовлює терапію повноцінними продуктами нормального гена (непряма генна терапія), або навіть введенням в клітини самого нормального гена (пряма генна терапія чи, як її інколи називають, генна хірургія).

У той час як молекулярна діагностика та генно-інженерна біотехнологія діагностичних молекул не викликають моральних застережень, генна терапія, побудова-

на на принципах втручання в генетичну інформацію та створення нових організмів, породжує нові серйозні деонтологічні проблеми.

Найбільше значення серед терапевтичних молекул мають гормони — сигнальні речовини з загальною регуляторною функцією. Саме вони керують багатьма процесами в організмі, регулюють злагоджену роботу генетичної програми. Дефіцит або дефект гормонів, викликаний певною мутацією, спричинює тяжкі ендокринні захворювання, які, як і всі спадкові хвороби, вимагають молекулярної терапії протягом усього життя. Інсулін, життєво необхідний для лікування цукрового діабету — найпоширенішої ендокринної хвороби (до 25,5% населення різних популяцій), з 1922 р. одержували з підшлункової залози великої рогатої худоби та свиней. Для одержання 100 г кристалічного інсуліну, необхідно використати підшлункові залози 4 000 корів. Хімічний синтез інсуліну складається з 170 хімічних реакцій, і його важко було впровадити в промислове виробництво. З 1979 р. розпочався синтез інсуліну за генно-інженерною біотехнологією, яка виявилася напрочуд продуктивна: у Великобританії за допомогою такого генного синтезу одержують 100 г інсуліну з 1 000 л культуральної рідини, замість 800 кг підшлункової залози, які треба забрати у 4 000 корів.

Генетично зумовлена недостатність соматотропіну є причиною гіпофізарної карликовості, що зустрічається 1:5 000 дітей. Цей гормон видоспецифічний, тому для лікування хворих необхідним є соматотропін людський, який до початку ери синтезу одержували з гіпофізів людських трупів, і його вистачало для лікування лише третини хворих. Тому ні в кого не виникає сумнівів щодо переваг генно-інженерної біотехнології одержання людського соматотропіну з бактерій, яким в геном перенесено ген гормону росту людини. За даними шведської фірми «Кабі вітрум», виробника продукту, з 1 л певного бактеріального середовища че-

рез 7 год виділяється кількість соматотропіну, аналогічна результату з гіпофізів 60 людських трупів.

Генно-інженерна біотехнологія допомагає одержати трансгенні бактерії, що несуть в своєму геномі гени гормонів тимуса (залоза за груднинна), бета-ендорфінів мозку, рилізінг-фактора соматотропіну (СТТ-РФ), рилізінг-фактора тиреотропного гормону (ТТГ-РФ) гіпоталамуса (ділянка підзорового горбова).

З великим успіхом використовується генно-інженерна біотехнологія для виробництва інтерферону, інтерлейкінів та інших модуляторів імунітету.

Генетичні програми живих організмів у нашій біосистемі написані однією мовою за єдиними законами, тому можливості створення гібридних геномів та генотипів практично не обмежені. Гени людини можна переносити до геномів не тільки бактерій, але й еукаріотів: дріжджів, рослин, комах, тварин. Вчені працюють над створенням трансгенних рослин, які б містили білкові продукти людини, наприклад, пшениці з генами інтерферону. Продуктами генної інженерії можуть бути і сільськогосподарські тварини (корови, вівці), які з молоком будуть віддавати гормони, імунітету або інші білки людини для замісної терапії Садкових вад.

Ефективність вдалого перенесення генів з одних геїомів до інших далеко не стовідсоткова. У різних експериментах на різних модельних системах вона становить від 2 до 10%. Тому постає таке завдання: розмноження трансгенних організмів для одержання їх у достатній кількості. Це стосується, головним чином, організмів із статевим розмноженням, бо саме у них при розмноженні спрацьовують закони Менделя — розщеплення у потомстві. Обійти ці закони можливо шляхом клонування нащадків із соматичної клітини трансгенного організму. З 1995 р. Ян Уїльмат (Едінбург, Шотландія) із співробітниками працювали над клонуванням вівці (277 спроб) і таки одержали одну

вівцю (Доллі) з денуклейованої яйцеклітини та ядра клітини молочної залози однієї вівці-донора. Матір'ю її вже не можна назвати (бо не було батька), хоч вона і народила Доллі. Вся хромосомна і цитоплазматична ДНК у цього клонованого нащадка має єдине походження, тому нащадок мусить бути повною копією донора. Денуклейована яйцеклітина з введеним у неї диплоїдним соматичним ядром одержала певний енергетичний поштовх до ділення і за генетичною програмою утворила вівцю Доллі. У Великобританії у 1997 р. методом клонування одержали ще одну вівцю — Поллі, яка відрізняється від Доллі тим, що вона — копія трансгенної вівці. У генотипі донора, а отже і у Поллі, міститься ген певного білка людини.

Молоко таких тварин — ліки (непряма генна терапія) при певній генетичній патології. Зараз вирішується питання одержання якомога більше ідентичних ембріонів (тобто «монозиготних» близнюків, якщо яйцеклітину з соматичним ядром можна назвати «зигота»). У цьому напрямку плідно працюють вчені Австралії. Вони ділять бластоцисту на відповідній стадії розвитку на 30 окремих зародків. Потім знову вирощують з кожної клітини бластоцисти і розділяють їх ще до стадії диференціації окремих клітин-зародків на 30 частин. Розмноження йтиме в геометричній прогресії. До цього часу ніхто з дослідників не отримувал більше як 100 ембріонів від однієї бластоцисти. Австралійські вчені вже отримали біля 500 зародків корів (Jan Anderson, 1997). Тепер ще треба з таких зародків одержати здорових корів. Така технологія має бути значно ефективнішою ніж штучне запліднення для розмноження сільськогосподарських тварин.

Нові досягнення науки, як завжди, намагаються використати (негативно) в інтересах меншості і впровадити пряму генну терапію та клонування в роботу з людьми. Знову відроджуються евгенічні мрії та завдання, пов'язані з цим, але всі антиевгенічні доводи та

міркування зостаються такими ж, як наведено у розділі «Медико-генетичне консультування» даного посібника.

Непряму генну терапію, тобто лікування продуктом, неможна вважати цілком ідеальною. Спадкові дефекти являють собою серйозну патологію, що триває протягом усього життя, тому й корекція має бути позитивною.

Вбудовування неушкоджених генів у генотип клітин хворої людини дало б змогу відкорегувати генетичний дефект і обійти трансплантаційний імунітет, який утруднює трансплантацію органів та тканин. Принцип генної терапії спадкової патології людини той самий, що й при генно-інженерному конструюванні мікробів-продуцентів біологічно важливих речовин. У цих випадках ген, що кодує необхідний хворому білок, вводиться в клітини пацієнта. Для цього необхідно мати сам ген, транспортуючий засіб та клітини-реципієнти. Всі три завдання вирішені і теоретично, і практично. Ген виділяють з ДНК інших організмів, або синтезують хімічно, або, що простіше, ДНК синтезують на матриці інформаційної РНК, яку виділяють з компетентних диференційованих клітин здорового організму. ДНК треба захистити від ушкодження ферментами та донести її до місця вбудовування в генотип необхідних клітин. Це досягається шляхом створення рекомбінантних кільцевих молекул, в які, окрім необхідного гена, додаються частки геному деяких вірусів. Перевага надається онковірусам, бо вони легко входять в клітини та їх ядра і здатні інтегрувати з ДНК клітин-реципієнтів. Існують різні методи введення рекомбінантних молекул: на ДНК-носіях (крім вірусів, найчастіше використовується ДНК сперми лосося) після осаджування кальцій-фосфатом або включення в тіні еритроцитів чи в ліпосоми. Можливим є введення ДНК в ядра клітин під візуальним контролем за допомогою автоматичних апаратів для мікроін'єкцій. Останньому надають перевагу при генно-інженерних маніпуляціях зі статевими клітинами, зиготами та ембріонами.

Саме таким методом одержують трансгенних тварин, які мають у всіх клітинах тіла вбудовані чужі гени, наприклад, миші з геном соматотропіну щура або людини, вівця з геном білка людини, від якої клонуванням отримана вівця Поллі в Англії у 1997 р. У той же час вчені всього світу занепокоєні ризиком негативних наслідків втручання в геном клітин людини з методичного та етичного погляду: ушкодження генетичної інформації, виникнення небажаних мутацій, неочікуваних регуляторних змін, експресія небезпечних вірусів, які були до того німими. Виникають питання — на томість відповідей лише гіпотези, здогадки. Чи не є епідемія коров'ячого сказу, що вибухнула в Англії у 1997 р., наслідком генно-інженерних експериментів?

Японські вчені провели роботи по внесенню до яйцеклітин мишей гена одного з мембранних білків кролів. З 28 трансгенних мишей тільки 3 мали експресію цього гена. Інші були з відхиленнями, а у однієї трансгенної миші (гомозиготи) розвинувся синдром раннього постаріння в комплексі з хворобами, залежними від віку: безпліддя, атеросклероз, атрофія шкіри, остеопороз, емфізема легенів, скорочення терміну життя. Цей новий ген з описаним фенотиповим проявом автори назвали *klotho*. Мутантний алель успадковується за законами Менделя за аутосомно-рецесивним типом (Makoto Kuro-O, 1997).

У наших дослідженнях була показана мутагенність рекомбінантних молекул для клітин ссавців на хромосомному та генному рівнях, частота якої на порядок вища за частоту генної трансформації.

Враховуючи біологічні, медичні та моральні проблеми прямої генної терапії людей, більшість лікарів, соціологів, релігійних діячів, юристів та медичних генетиків вважають за необхідне додати до Європейської конвенції прав людини право на недоторканість генотипу та засоби, які б це право забезпечували. Більшість розвинених країн вже за прийнятими законами заборонили клонування людей.

Медико-генетичне консультування

Медико-генетичне консультування родин є кінцевим етапом медико-генетичної допомоги населенню, спрямованим на визначення ризику появи в родині хворого зі спадковою патологією, на розробку плану заходів щодо профілактики спадкових порушень в конкретній родині, запобігання народжуванню хворої дитини, або визначення тактики медичного нагляду за нею та лікування після народження. Під час медико-генетичного консультування лікар-генетик, один або у складі групи висококваліфікованих спеціалістів, повинен пояснити хворому чи його батькам (за їх бажанням) діагноз, тип успадкування, прогноз для життя та здоров'я хворого, можливості лікування та попередження патології, ризик появи хворого у тих родинах, кого це цікавить.

Метою медико-генетичного консультування є допомога родині в прийнятті правильного рішення щодо подальшого дітонародження або кращого адаптування до життя, коли в родині вже є хворий на спадкову патологію. Успіх медико-генетичного консультування повністю залежить від компетентності, можливостей та моральних якостей лікаря, з одного боку, а з Іншого — від того, наскільки бажуючі одержати консультацію зрозуміли лікаря і з ним погодились. Остаточне рішення — мати дитину, чи не мати (не вагітнити, перервати вагітність, віддати дитину в іншу сім'ю, державну установу або позбутися іншим шляхом) — приймає подружжя.

У наш час можливості вибору для родини значно розширені завдяки існуванню репродуктивних техно-

логій, серед яких: штучне запліднення донорською спермою, використання донорських яйцеклітин, запліднення в пробірці з подальшим введенням ембріона в порожнину матки спеціально підготовленої жінки тощо.

Перед тим як проводити медико-генетичне консультування, лікар-генетик повинен точно встановити діагноз спадкової хвороби, визначити тип успадкування, розібратися в тому, чи конкретний випадок є наслідком нової мутації чи успадкованої. Вирішальне значення має визначення носіїв мутації серед членів родини, встановлення, за якою лінією успадковується мутація (материнською чи батьківською).

Лікар повинен визначити ризик повторення хвороби в родині, що консультується, тобто встановити ймовірність появи певної спадкової патології у пробанда або його нащадків на основі генетичних законів або емпіричних даних, спеціальних таблиць та комп'ютерних програм. Це можливо зробити тільки на основі ретельного клініко-генеалогічного обстеження якомога більшої кількості родичів, аналізу результатів генетико-лабораторного дослідження в необхідному обсязі, встановлення наявності кровноспоріднених шлюбів у родині. Ризик до 5% оцінюється генетиками як низький і не вважається таким, що вимагає обмеження дітонароджуваності в родині.

Ризик 6 — 20% вважається середнім. У цьому випадку при плануванні вагітності необхідно враховувати тяжкість, перебіг конкретної хвороби, інші медичні та соціальні наслідки спадкової патології, можливості її пренатальної діагностики.

Ризик, вищий за 20%, загалом вважається високим (наприклад, за умови АР- або АД-типу захворювання). Якщо відсутня можливість точного виявлення патології пренатальне (УЗД вагітної, цитогенетична та ДНК-діагностика плода поки що недостатньо інформативні при цьому захворюванні), дітонародження в родині не рекомендується. У цьому випадку необхідно шукати інші

шляхи реабілітації репродуктивної функції — можливе всиновлення або застосування одного з видів репродукційної технології.

Головним принципом медико-генетичного консультування, виходячи з погляду медичної етики та клятви Гіппократа, є допомога пацієнтові, пробандові. Навіть у разі проведення пренатальної діагностики необхідно розглядати плід як пробанд і враховувати, насамперед, саме його інтереси. Сім'ї та окремим членам родини треба надавати інформацію у простій зрозумілій формі і в обсязі, що цікавить того, хто консультується. Якщо сім'я про щось не питає, то така інформація буде для неї зайвою і може призвести до небажаних соціальних ускладнень. До таких питань відносяться (серед багатьох інших): «Чи хвороба летальна?», «Хто винен?», «Хто з нас носій мутації?». Лікар-генетик для себе повинен мати відповідь на всі можливі питання, але не давати хворобу тих знань, які він не бажає мати.

Розрахунок ризику для членів родин з моногенною патологією відрізняється від того, який проводиться при мультифакторіальних хворобах. Насамперед консультації потребують сім'ї, в яких генотипи батьків відомі або передбачаються з великою ймовірністю.

Якщо моногенна хвороба зустрічається серед членів сім'ї, тобто успадковується, то ризик вираховується відповідно до законів Менделя та типу успадкування. У такому випадку вважається, що пенетрантність цієї мутації повна, а експресивність — достатня.

У випадку нової аутосомно-домінантної мутації у пробанда ризик для його сибсів дорівнює популяційному. Але висновок генетика про те, що мутація нова, може бути хибним, якщо не встановлене біологічне батьківство.

У випадку аутосомно-домінантного типу успадкування сибси вважаються генетичне здоровими, якщо вони не захворіли після досягнення віку прояву хвороби. Тому їх діти будуть здоровими фенотипово та

генотипово. Хворий, що має домінуючу мутацію в гомозиготному складі, передає її всім своїм дітям, а той, що гетерозиготний, у шлюбі зі здоровим може мати тільки 50% хворих нащадків. ДНК-діагностика дозволяє у кожного обстеженого пробанда визначити наявність чи відсутність мутації, що значно спрощує медико-генетичне консультування.

Ускладнює медико-генетичне консультування родин з аутосомно-домінуючою патологією неповна пенетрантність та експресивність синдрому. Щоб це встановити, необхідно провести повне цілеспрямоване (пошук окремих клінічних чи лабораторних ознак цього синдрому) обстеження якомога більшої кількості родичів, переглянути сімейний фотоальбом і т. ін.

При аутосомно-рецесивній патології успадкування виглядає як «горизонтальний родовід», тобто хворі зустрічаються в одному поколінні — у гетерозиготних, фенотипово здорових батьків народжується 25% хворих, гомозиготних дітей. Наявність в родині кровноспоріднених шлюбів підвищує ризик проявлення аутосомно-рецесивної патології. Ймовірність кровного споріднення підвищується відповідно до зменшення генетичної відстані між батьками (з одного села, району, області, однієї чи різних національностей). Усі ці дані збирає та оцінює генетик, користуючись відповідними таблицями, він визначає генетичний ризик, враховуючи коефіцієнт інбридингу.

X-зчеплена рецесивна патологія успадковується від діда через фенотипово здорову матір (яка є гетерозиготним носієм мутації) до онука. 50% онучок будуть носіями цієї мутації, а 50% онуків — хворими. Жінки можуть хворіти на цю патологію тільки тоді, коли отримують мутацію і від батька (хворого), і від матері (носія) і будуть мати обидві X-хромосоми з відповідною ізолюсною мутацією. В переважній більшості це трапляється у випадках кровної спорідненості батьків хворої жінки.

Розрахунок генетичного ризику може бути значно складнішим, особливо коли не встановлені генотипи

батьків і є необхідним використання відповідних математичних обчислень, що засновані на теорії ймовірності. Якщо генотипи батьків відомі, на величину ризику появи спадкової хвороби у дитини не впливає кількість народжених здорових дітей (у разі АР-патології), або синів (у разі ХР-захворювання). Але якщо генотипи батьків невідомі, то ризик ХР-патології для наступного сина знижується залежно від того, скільки попередньо народилося здорових синів при відсутності в сім'ї хворого сибса. Це пов'язано з тим, що народження у жінки тільки здорових синів зменшує ймовірність її носійства мутантної Х-хромосоми.

Принципи та формули розрахунку генетичного ризику в складних ситуаціях наведені у відповідних монографіях, таблицях, комп'ютеризованих програмах. Ними і користуються лікарі-генетики. Особливо важко встановити ризик за наявності в родині однієї дитини (спорадичний випадок), хворої на гетерогенну спадкову патологію (описані різні типи успадкування, різні мутантні гени). При цьому необхідно враховувати всі можливі ситуації, визначати загальну ймовірність як добуток від множення апріорної ймовірності та повторного ризику, а потім додавати одержані величини.

При хромосомних хворобах в родині визначення ризику повторного народження ураженої дитини проводиться в трьох випадках: 1) повторення анеуплоїдії, якщо каріотипи батьків нормальні; при цьому враховується розповсюдження певної анеуплоїдії в популяції та вік матері; 2) в одного з батьків пробанда має місце мозаїцизм лімфоцитів периферійної крові. У цьому випадку ризик для сибсів визначається за формулою: $(X / (2 - X)) \cdot K$, де X — частка ушкодженого клону, K — коефіцієнт зниження життєздатності незбалансованих зигот (для синдрому Дауна $K=0,5$); 3) визначення ризику при носійстві членами родини певної структурної аномалії хромосом. У такій ситуації результати цитогенетичного обстеження батьків дозволяють теоретично

визначити відносну кількість аномальних гамет та зигот. Практично ж ризик буде нижчим в зв'язку з селективною перевагою нормальних гамет та зигот в ембріогенезі. При носійстві перебудови хромосом матір'ю ризик вище (дозріває тільки 1 яйцеклітина і немає вибору), ніж у випадку носійства аномалії батьком. За умови найбільш розповсюджених транслокацій і материнського носійства ризик складає 10%, а у разі носійства батьком — 2%. При носійстві батьками центричної транслокації гомологічних хромосом, наприклад $t(21q21q)$, і теоретично, і фактично неможливе утворення нормальних гамет та зигот (будуть трисомії або нулісомії). У цьому випадку ризик для нащадків — 100-відсотковий.

Розрахунок емпіричного ризику при хромосомних хворобах визначають, користуючись відповідними таблицями (С.І.Козлова та співавт., 1996).

Таблиці емпіричного ризику використовують також у разі медико-генетичного консультування родин з мультифакторіальною патологією. Пропонуються комп'ютерні програми для розрахунку ризику при атеросклерозі, цукровому діабеті та інших мультифакторіальних захворюваннях, які враховують як клінічні, так і лабораторні дані. Значно розширили можливості медико-генетичного консультування методи ДНК-діагностики: ПДРФ — за зчепленням мутації з певним маркером та ПЛР — пряме виявлення мутації в генотипі обстеженого. У цих випадках медико-генетичне консультування закінчиться не встановленням ризику, а діагностикою характеру генетичного ушкодження (здоровий, носій, хворий, гомозигота, гетерозигота) у обстеженої людини.

Сучасні можливості медико-генетичного консультування з використанням результатів ДНК-діагностики, молекулярної цитогенетики тощо дозволяють значно точніше встановити ризик виникнення хвороби. Але треба нагадати ще раз: хворому можна надавати тільки ту інформацію, про яку він запитує.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ ТА ЗАДАЧІ

1. Що таке генотип?
2. Що таке спадкові хвороби?
3. Які методи досліджень дозволяють встановити наявність мутантного гена у даного організму?
4. Які методи дослідження дозволяють своєчасно (до клінічних проявів хвороби) встановити діагноз фенілкетонурії?
5. Які методи досліджень дозволяють верифікувати діагноз хромосомної хвороби?
6. Як називаються взаємовиключаючі прояви ознак?
7. Що таке алельні гени? 8. Що таке гамета? 9. Який ген називають домінантним?
10. Що означає поняття «гетерозиготний за даною ознакою організм»?
11. Що таке фенотип?
12. Яка ймовірність народження дитини, гомозиготної за рецесивним геном, у разі шлюбу двох гетерозиготних батьків?
13. Яка ймовірність народження дитини, гомозиготної за рецесивним геном, від батьків, один з яких є гомозиготою за домінантним алелем, а другий — гетерозиготним за цим геном?
14. Яка ймовірність народження дитини, гомозиготної за рецесивним геном, від батьків, один з яких є гомозиготою за рецесивним алелем, а другий — гетерозиготним за цим геном?
15. Яка ймовірність народження дитини з групою крові А, якщо у матері 0, а у батька В?
16. Яка ймовірність народження дитини з групою крові А, якщо у матері 0, а у батька АВ?
17. Чи є можливість народження дитини з групою крові 0, якщо у матері А, а у батька В?
18. Яка ймовірність народження хворого хлопчика у фенотипово здорових батьків, якщо мати є гетерозиготним носієм Х-зчепленого спадкового захворювання?
19. Що таке комбінативна мінливість?
20. Що таке мутаційна мінливість?
21. Як класифікувати мутації, виходячи зі структури генетичного матеріалу?
22. Як класифікувати мутації залежно від причин, що їх спричиняють?

23. Які структури клітин мають здатність до мутації?
24. Які існують види генних мутацій?
25. Які існують види хромосомних мутацій?
26. Якими можуть бути прояви генних мутацій у людини?
27. Якими можуть бути фенотипові ефекти хромосомних та геномних мутацій у людини?
28. Що таке модифікаційна мінливість?
29. Що таке фармакогенетика?
30. Що таке геномний імпринтинг?
31. В яких клітинах чоловічого організму міститься У-хромосома? *
32. Які спадкові хвороби ефективно діагностуються за допомогою біохімічних методів?
33. Які головні особливості масових скринуючих програм?
34. Що таке первинний біохімічний дефект при спадковій патології?
35. Які існують методи діагностики фенілкетонурії?
36. Які речовини є об'єктом дослідження у хворих на мукополісахаридоз ?
37. Як кодується спадкова інформація?
38. Що таке транскрипція?
39. Що таке трансляція?
40. Назвіть особливості генетичного коду.
41. Для якого синдрому характерне поєднання пренатальної гіпоплазії, мікрофтальмії, двосторонньої щілини губи та піднебіння, постакиальної полідактилії та мікроцефалії?
42. Чи існує різниця в клінічній картині транслокаційного та трисомного варіантів хвороби Дауна?
43. Яка спадкова моногенна хвороба обміну вуглеводів клінічно проявляється з перших тижнів життя?
44. До якого типу хвороб відносять синдром Вольфа —Хіршхорна?
45. Порушення якого обміну визначає синдром Леша—Найгана?
46. Чи зумовлений дефіцитом соматотропного гормону низький зріст хворих на синдром Шерешевського—Тернера?
47. За допомогою якого методу можливо провести диференційовану діагностику між клінічно збіжними галактоземією та фруктоземією?
48. Який попередній діагноз можна поставити у 3-річній дівчинки з затримкою фізичного розвитку та різкою деформа-

цією довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок при гіпераміноацидурії, глюкозурії та збільшенні кількості фосфатів у сечі?

49. Який синдром визначають такі ознаки: ожиріння, м'язова гіпотонія, акромікрія, затримка психічного, фізичного та статевого розвитку, а також мікроделеція довгого плеча 15-ї хромосоми?

50. За допомогою якого методу можливо підтвердити діагноз синдрому ламкої X-хромосоми?

51. Про який діагноз можна думати, якщо у дитини першого року життя з введенням у раціон каш та хліба з'явилися піняві, смердючі випорожнення у великій кількості, збільшився живіт, розвинулась гіпотрофія, анемія та різко уповільнився фізичний розвиток?

52. У яких батьків може народитися дівчинка, хвора на гемофілію?

53. Яким імовірніше буде каріотип, визначений в лімфоцитах периферійної крові 16-річної дівчинки, 139 см зросту, з короткою шиєю, низьким ростом волосся на потилиці, нерозвиненими грудними залозами та первинною аменореєю?

54. Який діагноз можна поставити хлопчику з фенотипом синдрому Шерешевського — Тернера, крипторхізмом, систолічним шумом на верхівці серця та каріотипом 46,XY?

• 55. Що необхідно виключити з раціону харчування дитини, щоб попередити розвиток клінічної картини галактоземії?

56. Який попередній діагноз можна поставити хворому 15 років з гіперкінезами, гепатомегалією, золотистим кільцем на вколото рогівки?

57. Яка частота (%) хромосомної патології у матеріалі спонтанних викиднів?

58. Який діагноз може бути ймовірним у хворого астеничної будови тіла, зі сколіозом, слабкістю зв'язкового апарату, арахнодактилією, світлим волоссям, зниженням інтелекту та епісиндромом?

59. При яких спадкових порушеннях метаболізму спостерігається симптом вишневої кісточки?

60. Назвіть тип успадкування синдрому Марфана, якщо при клініко-генеалогічному аналізі характерні симптоми різного ступеня вираженості, виявлені у бабусі та онука?

61. В якому віці проявляються клінічні симптоми хвороби Тея—Сакса?

62. Чим зумовлені мітохондріальні хвороби? 63 Чи залежить ризик народження дитини з хворобою Дауна від віку матері?
64. За допомогою яких методів може бути пренатально встановлений діагноз муковісцидозу?
65. В якому віці клінічне проявляються хорея Гентінгтона та подагра?
66. В якому віці клінічно проявляються мукополісахаридози?
67. Які існують методи пренатальної діагностики дефектів нервової трубки?
68. Першовагітна, 26 років. Родовід не обтяжений. Тиждень тому перенесла ОРЗ. Термін вагітності — 20 тижнів. Яка тактика лікаря?
69. Вагітна, 40 років, має в анамнезі троє здорових дітей. Родовід не обтяжений. Термін вагітності — 7 тижнів. Яка тактика лікаря?
- 70 Першовагітна, 28 років. Вік чоловіка — 40 років. Термін вагітності — 15 тижнів. Родовід не обтяжений. Якою має бути тактика лікаря?

ГЕНЕТИЧНИЙ ГЛОСАРІЙ

- Акроцефалія — «крута» голова, що нагадує башту.
- Алель — один з двох чи більше альтернативних варіантів гена, що має унікальну послідовність нуклеотидів.
- Алопеція — відсутність волосся, полисіння.
- Ангіоматоз — патологічний стан судин із формуванням ангіом.
- Анеуплоїдія — стан клітини, тканини чи організму, при якому одна чи декілька хромосом звичайного набору або відсутня, або представлена додатковими копіями.
- Аніридія — відсутність райдужної оболонки ока.
- Анкілоз — нерухомість суглобів.
- Анодонтія — відсутність зубів.
- Аномалад — вада розвитку в сполученні з наступними різноманітними вторинними вадами, що зумовлені першою.
- Аноніхія — відсутність нігтя на одному, кількох чи всіх пальцях.
- Аплазія — природжена відсутність органа.
- Арахнодактилія — довгі, тонкі пальці кистей та стоп.

- Атрезія — відсутність чи закриття природного каналу чи отвору.
- Аутосома — будь-яка нестатева хромосома.
- Блефарофімоз — звуження щілини ока.
- Брахідактилія — короткопалість.
- Брахіцефалія — збільшення поперечного розміру голови.
- Буфтальм — природжена глаукома.
- Вітиліго — поява на шкірі депігментованих ділянок.
- Гаплоїд — клітини (наприклад, гамети), що містять половину хромосом соматичних клітин.
- Гаплотип — комбінація алелів щільно зчеплених локусів; комбінація певних послідовностей нуклеотидів у конкретній молекулі ДНК
- Гемізіготний ген — ген, що знаходиться в генотипі в одному екземплярі
- Ген — структурна одиниця спадковості; послідовність нуклеотидів, якій належить відповідна функція: кодування поліпептидів, кодування рРНК та тРНК, забезпечення транскрипції іншого гена
- Генетичний моніторинг — слідкування за темпом та спектром мутаційного процесу.
- Генокопії — захворювання, що мають ту ж саму або подібну клінічну картину.
- Геном — генетичний склад гаплоїдних організмів, клітин при гаплоїдному наборі хромосом.
- Генотип — система взаємодіючих генів організму.
- Генофонд — сукупність генів популяції.
- Гетерозигота — клітина чи організм, які мають два різних алелі в ідентичному локусі гомологічних хромосом.
- Гетерозиготність — частка індивідумів в популяції, гетерозиготних за певним локусом; частка гетерозиготних локусів в генотипі.
- Гібрид — нащадок від схрещування між двома генетично різними організмами.
- Гіпергідроз — надмірна пітливість.
- Гіпертелоризм — аномальна відстань між парними органами (очі, грудні соски).
- Гіпертрихоз — надмірний ріст волосся.
- Гіпогевзія — зниження смаку. ** к с
- Гіпоспадія — нижня розщелина уретри. >~уі»

- Гіпотрихоз — недостатній ріст волосся.
- Гірсутизм — аномальне оволосішся, збільшений ріст волосся.
- Гомозигота — клітина чи організм, що мають два однакових алелі в певному локусі гомологічних хромосом.
- Гомозиготність — частина індивідумів у популяції, гомозиготних за певним локусом; частка гомозиготних локусів у генотипі.
- Гомологічні хромосоми — хромосоми (чи їх сегменти), ідентичні за структурою локусів, тчо входять до їх складу; хромосоми однієї пари.
- Делеція — хромосомна чи генна мутація, при якій втрачається певна ділянка хромосоми чи гена.
- Деформація Шпренгеля — природжене зміщення лопатки.
- Диплоїд — клітина, тканина чи організм, що мають два набори хромосом.
- Діастема — широка щілина між першими верхніми різцями.
- Доліхостеномелія — довгі, тонкі кінцівки.
- Доліхоцефалія — подовжена форма черепа.
- Домінантний — алель або ознака, що проявляється в гетерозиготі.
- Екзон — послідовність ДНК, що відповідає частині транскрипту, який зберігається у зрілій мРНК, тобто після видалення інтронів.
- Експресивність — ступінь фенотипічного прояву ознаки.
- Ектопія кришталика — вивих кришталика ока.
- Епікантус — вертикальна складка шкіри біля внутрішнього кутка ока.
- Епісома — генетичний елемент (молекула ДНЮ, який існує або як інтегрована частина молекули ДНК хазяїна, або як молекула ДНК, що реплікується незалежно (плазмід), не пов'язана з хромосомою клітини.
- Епіспадія — верхня розщілина уретри.
- Зчеплення — рівень зв'язку алелів різних генів, в мейозі чи генетичному схрещенні.
- Імпринтинг — маркірування ДНК на епігенетичному рівні, що відбувається під час гаметогенезу і викликає стійкі модифікації експресії гомологічних генів.
- Інбридинг - схрещування між спорідненими особами.
- Інтрон — некодуючі нуклеотидні послідовності в еукаріотичній ДНК, що поділяють на частини ген.

- Гридодонез — дрижання райдужки при вивиху кришталика ока.
- Камптодактилія — викривлення одного чи кількох пальців з залученням середніх міжфалангових суглобів.
- Каріотип — хромосомний набір клітини чи організму, що характеризується числом, розміром та конфігурацією хромосом.
- Кератоконус — конусоподібне вибухання рогівки.
- Код — набір правил перекладу інформації з однієї мови на іншу.
- Кодон — група з трьох суміжних нуклеотидів в молекулі ДНК, мРНК, що кодує одну з амінокислот, або кінець синтезу білка.
- Коефіцієнт інбридингу — ймовірність того, що два гени в певному локусі ідентичні за походженням.
- Колобома — природжений щілинний дефект, що найчастіше зустрічається при аномаліях очного яблука.
- Крипторхізм — затримка яєчка на його природному шляху спускання в калитку.
- Криптофтальм — природжене повне зрощення повік.
- Ксеростомія — сухість у роті.
- Лагофтальм — неповне змикання повік.
- Леталь — генна чи хромосомна мутація, що викликає загибель організму (всіх носіїв при домінантності чи гомозиготних носіїв при рецесивності) до досягнення ним репродуктивного віку.
- Локус — місце розташування певної мутації чи гена на генетичній карті, часто вживається замість термінів «мутація» чи «ген».
- Макрогловія — надмірне збільшення язика з виразною складчатістю слизової оболонки.
- Макросомія (гігантизм) — збільшення розмірів тіла, внутрішніх органів.
- Макростомія — надмірне збільшення ротової щілини.
- Матриця — одноланцюгова ДНК, комплементарна ланцюгу ДНК чи РНК, які на ній синтезуються; визначає послідовність нуклеотидів у ланцюгу, що синтезується.
- Мікрогловія — аномально зменшений язик.
- Мікрогнатія — недорозвиненість верхньої щелепи.
- Мікромелія — аномальне зменшення або укорочення кінцівок.
- Мікрофакія — зменшення кришталика ока, що зумовлене зупинкою його розвитку.

- Мікрофтальм — зменшення всіх розмірів ока.
- Мікроцефалія — аномально зменшена голова.
- Монозиготні близнюки — близнюки, які походять від однієї зиготи.
- Мутагени — чинники, що викликають мутації.
- Мутант — організм, що несе мутантний алель.
- Мутація — стійка зміна генетичного апарату, що виникає раптово та призводить як до переходу гена з одного алельного стану до іншого, так і до різних змін кількості чи будови хромосом.
- Мутування — процес, унаслідок якого в генетичній програмі з'являються зміни, що успадковуються.
- Ністагм — мимовільний швидкий рух очних яблук, горизонтальний чи вертикальний.
- Норма реакції — всі можливі фенотипи, які можуть сформуватися на основі даного генотипу в різних умовах середовища.
- Ознаки, обмежені статтю — генетичне зумовлені ознаки, що фенотипічно проявляються у особин однієї статі.
- Омфалоцеле — пупкова грижа.
- Онкоген — ген, ушкодження якого може призвести до малігнізації клітини.
- Пенетрантність — імовірність фенотипічних проявів у осіб певної ознаки, що кодується домінантним геном чи рецесивним геном у гомозиготному стані.
- Плейотропія — вплив одного гена на кілька фенотипічних ознак.
- Полігенні ознаки — ознаки, що кодуються багатьма генами, кожний з яких окремо незначно впливає на ступінь прояву ознаки.
- Полідактилія (багатопапість) — збільшення кількості пальців на кистях чи стопах.
- Поліморфізм — наявність у популяції кількох форм гена.
- Полішюїд — клітина, тканина чи організм, що має три чи більше наборів хромосом.
- Поліфагія — надмірний апетит, обжерливість.
- Популяція — сукупність організмів одного виду, що протягом довгого часу (великої кількості поколінь) проживають на певній території, можуть вільно схрещуватися, проте відокремлена від сусідніх сукупностей однією з форм ізоляції.

- Пробанд — хвора чи здорова особа, яка звернулася за допомогою до лікаря-генетика, та від якої починає складатися родовід.
- Прогнатія — надмірний виступ нижньої щелепи.
- Птеригій (птеригіум) шиї — природжена товста складка шкіри на боковій поверхні шиї.
- Птоз — опущення верхньої повіки.
- Ретрогіатія — зміщення верхньої щелепи назад, порівняно із звичайним абрисом.
- Рецесивний — алелі чи ознака, що проявляється тільки у гомозиготи.
- Родовід — схема, що демонструє спорідненість між членами однієї родини в двох чи більше поколіннях.
- Сегрегант — індивідуум, що отримав мутантний ген від фенотипічно здорових батьків-гетерозигот за рецесивним геном або носіїв домінантного, що не пропенетрував.
- Сегрегація — отримання мутантних генів від батьків.
- Синдактилія — зрощення двох чи більше пальців частково або повністю.
- Синофриз — збільшення та зрощення брів.
- Сиреномелія — злиття нижніх кінцівок.
- Статеві хромосоми — хромосоми, які різняться у представників різної статі та визначають стать особи.
- Страбізм — косоокість.
- Телекант — збільшення відстані між внутрішніми кутками очей при нормально розташованих орбітах
- Транскрипція — переписування генетичної інформації, закодованої в послідовності нуклеотидів ДНК, у вигляді послідовності нуклеотидів молекули РНК.
- Трансляція — переклад з мови ДНК (алфавіту нуклеотидів) на мову білків (алфавіт амінокислот).
- Фен — ознака організму.
- Фенокопії — неспадкові фенотипічні модифікації, що імітують подібний фенотип спадкової мутації.
- Фенотип — сукупність ознак організму, що є наслідком реалізації генотипу в певних умовах середовища.
- Фільтр — відстань між носом та верхньою губою.
- Фокомелія — відсутність деяких проксимальних частин кінцівок.
- Хроматиди — дві подовжені субодиниці дуплікованої хромосоми, що візуалізуються в мітозі та мейозі.

Хромосома — нитчаста структура у ядрі клітини, що складається з генів, розташованих лінійно; в еукаріотичних клітинах молекула ДНК утворює комплекс з гістонами та іншими білками.

Хромосомний набір — сукупність хромосом в ядрі статевої чи соматичної клітини.

Циклопія — одне або подвоєне око, що розташоване посередині лоба.

ВІДПОВІДІ НА ПИТАННЯ ТА ЗАДАЧІ

1. Генотип — система взаємодіючих генів організму.
2. Спадкові хвороби — хвороби, що пов'язані з ушкодженням генетичних структур.
3. ДНК-діагностика, визначення аномального продукту гена чи його дефіциту.
4. Тест Гатрі, біохімічні дослідження крові та сечі, ДНК-діагностика.
5. Цитогенетичні, клініко-генеалогічні.
6. Альтернативні.
7. Алельні гени — альтернативні форми гена, які характеризуються унікальною послідовністю Ігуклеотидів.
8. Гамета — зріла статеві клітина, яка здатна до злиття з подібною клітиною протилежної статі.
9. Домінантний ген — алель, який проявляється в гетерозиготному організмі.
10. Гетерозиготний за даною ознакою організм — це організм, в якому присутні різні алелі в даному докусі гомологічних хромосом.
11. Фенотип — сукупність ознак організму.
12. 25%.
13. 0%.
14. 50%
15. 0%
16. 50%.
17. Так.
18. 50%.

19. Комбінативна мінливість — перекомбінування генів та хромосом з різними алелями, що проявляється різноманітністю організмів-потомків.
20. Мутаційна мінливість — виникнення нових варіантів дискретних одиниць генетичного матеріалу.
21. Генні, хромосомні та геномні мутації.
22. Мутації, індуковані фізичними, хімічними та біологічними чинниками.
23. Генетичні структури ядра, мітохондрій та плазмід.
24. Делеції, вставки, переставляння, заміни пар основ та ін.
25. Делеції, нестачі, дуплікації, інсерції, інверсії, транслокації; хроматидні, міжхроматидні, хромосомні.
26. У вигляді летальних та сублетальних ефектів, менделюючих і спадкових хвороб, синдромів природжених вад розвитку, а також як основа для розвитку екогенетичної патології та у вигляді поліморфізму ознак організму.
27. У вигляді хромосомних хвороб та цитогенетичних порушень кількості або структури хромосом.
28. Модифікаційна мінливість — зміна фенотипу організму в межах норми реакції як відповідь на конкретну зміну умов середовища.
29. Фармакогенетика — наука, що досліджує генетичну зумовленість реакції організму на ліки.
30. Геномний імпринтинг — структурно-молекулярні зміни генів, що мають місце під час гаметогенезу та призводять до стійких модифікацій експресії гомологічних генів.
31. В усіх ядерних клітинах (соматичних та гермінативних),
32. Спадкові дефекти обміну речовин.
33. Безвідбірковість, масовість, профілактичний характер.
34. Дефект на рівні продукту гена.
35. Клініко-генеалогічний аналіз, уриналізис, тонкошарова хроматографія, тест Гатрі, спектрофлуорометрії, ДНК-діагностика.
36. Глюкозаміогліколіти специфічні ферменти обміну мукополісахаридів.
37. Визначеною послідовністю нуклеотидів у молекулах ДНК та РНК.
38. Транскрипція — переписування інформації з дволанцюгової молекули ДНК на одноланцюгову молекулу РНК.

39. Трансляція — процес синтезу білка на рибосомах, що скеровується матрицею інформаційної РНК, або переклад інформації з мови нуклеїнових кислот на мову білка.
40. Триплетний, вироджений, безперервний, універсальний.
41. Синдром Патау.
42. Ні.
43. Галактоземія.
44. До хромосомних хвороб.
45. Порушення обміну пуринів.
46. Ні.
47. Тонкошарової хроматографії вуглеводів сечі.
48. Синдром де Тоні — Дебре — Фанконі.
49. Синдром Прадера — Віллі.
50. За допомогою цитогенетичного методу та ДНК-діагностики.
51. Целіакія.
52. У гетерозиготної матері та хворого батька (найчастіше при спорідненому шлюбі).
53. 45,ХО.
54. Синдром Нунан.
55. Молоко та молочні продукти.
56. Хвороба Вільсона — Коновалова.
57. 40-50%.
58. Гомоцистинурия.
59. Гангліозидози, муколіпідози.
60. Аутосомно-домінантний з неповною пенетрантністю та експресивністю
61. У другому півріччі життя.
- 62* Дефектами мітохондрій у зв'язку з хромосомними, мітохондріальними мутаціями, успадкованими чи набутими.
63. Так.
64. Молекулярних методів діагностики на рівні ДНК.
65. У середньому віці, після 30 — 40 років.
66. У перші роки життя.
67. Визначення альфа-фетопротеїну, ультразвукове обстеження.
68. Ультразвукове обстеження та нагляд акушера-гінеколога.
69. Біопсія хоріона для проведення цитогенетичного дослідження, ультразвукове обстеження.
70. Ультразвукове обстеження плоду, визначення альфа-фетопротеїну у сироватці крові, амніоцентез (цитогенетичне дослідження клітин плоду).

Список літератури

Айала Ф., Кайгер Дж.: В 3 т. — Современная генетика. — М., Мир, 1987. -Т. 1. -296с.;Т.2. •- 368с.

Алтухов Ю.П., Генетический мониторинг популяций в связи с состоянием окружающей среды // Наука: Генетика и благосостояние человечества. М., 1981. — С. 205-220.

Алтухов Ю.П., Духарев В.А., Животовский Л.А. Отбор против редких электрофоретических вариантов белка й темпы мутационного процесса в популяциях // Генетика. 1983. — Т. 19. - С. 264-276.

Атраментова Л. А. Генетика человека: Учебное пособие. — Харьков, 1990. - 89 с.

Беникова Е.А., Бужиевская Т.И., Сильванская Е.М. Генетика эндокринных заболеваний. — К.: Наук, думка, 1993. — 400 с.

Бочков Н.П., Захаров А. Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1984. — 366с.

Бужиевская Т. И. Вирусиндуцированный мутагенез в клетках млекопитающих. — К.: Наук, думка, 1984. — 136с.

Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Соловьёв И.В. Картирование генов и молекулярная диагностика наследственных болезней / / Итоги науки и техники / Мед. генетика. — М.: ВИНТИ, 1989. - 16с.

Гайсинович А.Е. Зарождение и развитие генетики. — М.: Наука, 1988. - 423 с.

Гарькавцева Р.Ф. Злокачественные новообразования // Наследственная патология человека / Под ред. Вельтищева Ю.Е., Бочкова Н.П. - М., 1992. - Т. 2. - С. 207-228.

Генетика и наследственность. — М.: Мир, 1987. — 300 с.

Генетические последствия загрязнения окружающей среды. Барияк И.Р., Бужиевская Т.И., Быкорез А.И. и др. — К.: Наук, думка, 1989. — 165 с.

Гершензон СМ., Александров Ю.Н., Малюта С.С. Мутагенное действие ДНК и вирусов. — К.: Наук, думка, 1975. — 160с.

Гершензон С.М. Основы современной генетики. — К.: Наук. думка, 1979. — 506 с.

- Гершензон С.М.* Тропюю генетики. — К.: *Наук, думка*, 1992. - 175с.
- Гершензон С.М.* Многообразное значение мейоза. — К.: *Наук. думка*, 1996. - 137с.
- Гошовский В. С.* Цепная полимеразная реакция в диагностике наследственной патологии: Пособие. — Харьков, 1997. — 14с.
- Гречаніна О.Я., Гречаніна Ю.Б.* Геномний імпринтинг та хвороби імпринтингу: Методичні рекомендації. — Харків, 1998. - 15с.
- Докинз Р.* Эгоистический ген. — М.: *Мир*, 1993. — 317с.
- Дубинин Н.П., Пашин Ю.В.* Мутагенез и окружающая среда. - М.: *Наука*, 1978. - 128с.
- Евграфов В.А., Макаров В.Б.* ДНК-диагностика наследственных заболеваний. Итоги науки и техники. Генетика человека. - М.. 1991. - 29с.
- Захаров А. Ф.* Хромосомы человека: Атлас. — М.: *Медицина*, 1982. - 263 с.
- Здоров'я дітей та жінок в Україні.* Богатирьова Р., Бердник О., Верник Б. та ін - К., 1997. - 152 с.
- Инге-Вечтомов С.Г.* Генетика с основами селекции. — М.: *Высш. шк.*, 1989. - 582 с.
- Использование дерматоглифики в диагностике врожденных аномалий полового развития: Метод, рекомендации.* — К.: *МЗ УССР*, 1983. - 18с.
- Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — М.: *Практика*, 1996. — 416с.
- Лильин Е.Т., Савицкая Т.В., Захарова О.М., Акуленко Л.В., Тактаров В. Г.* Пособие для изучающих медицинскую и клиническую генетику. — М., 1996. — 121 с.
- Наследственная патология человека: В 2 т. / Под ред. Вельтищева Ю.Е., Бочкова Н.П.* - М., 1992. - Т. 1. — 276с.; Т. 2. — 245с.
- Оценка динамики частоты наследственной патологии по учёту спонтанных абортів и врождённых пороков развития. Цитология и генетика / Бочков Н.П., Прусаков В.М., Николаева И.В. и др.* - 1982. - Т. 16. - №6. - С. 33-37.
- Петухов С.* Химия и жизнь, XXI век. Ещё раз о девяти расстрелянных. — № 2, 1998. — С. 6—11.
- Плід як пацієнт: Тези доповідей першого Конгресу Української Асоціації спеціалістів ультразвукової діагностики в перинатології, генетиці та гінекології.* — Харків, 1997. — 83с.

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

Ростовцев В. Н. Генетика и диагноз. — Минск: Изд-во Университетское, 1986. — 192 с.

Соссон А. Биотехнология: Свершения и надежды. — М.: Мир, 1987. -411 с.

Ультразвукова перинатальна діагностика. Спеціальний випуск до 75-річчя Харківського Інституту удосконалення лікарів. -1997. - №8-9. - 250 с.

Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. В 3 т. — М.: Мир, 1990. — Т. 1. — История. Хромосомы человека. Формальная генетика. — 308 с.; Т. 2. — Действие генов. Мутации. Популяционная генетика. — 379 с.; Т. 3. — Эволюция человека. Генетика поведения. Практические аспекты. — 366 с.