

В. М. Помогайбо
А. В. Петрушов

Навчальний
посібник

Генетика людини

ам!
альма **матер**
серія

- Генетика людини та її історичний розвиток
- Основи загальної генетики
- Методи вивчення генетики людини
- Класична генетика людини
- Спадкові хвороби
- Спадкові порушення розвитку
- Генетика особистості



Серію засновано
в 1999 році

ам
альма
матер

В. М. Помогайбо
А. В. Петрушов

Генетика людини

Навчальний посібник

Київ
Видавничий центр «Академія»
2011



УДК 575(075.8)
ББК 28.04я73
П55

**Рекомендовано Міністерством освіти і науки України
як навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів**
(Лист № 1/11—8961 від 27.09.2010 р.)

Генетика допомогла людству розгадати важливі для його життєдіяльності проблеми. Вона відкрила шлях до пізнання і розуміння біологічних закономірностей у природі, джерел генетичної рівноваги в популяціях, чинників успадкованості, причин спадкової і неспадкової мінливостей, спадкових порушень розвитку і захворювань. На основі її досягнень сформувалися методи запобігання спадковим патологіям і їх подолання, управління властивостями організму. З її розвитком пов'язані і нові виклики сучасній цивілізації, багато з яких виходять за межі природничих наук. Ці питання, а також загальні засади генетики людини, прикладної генетики формують структуру і зміст пропонованого навчального посібника.

Адресований студентам вищих навчальних закладів. Корисний буде всім, кому у своїй роботі доводиться враховувати різноманітні аспекти спадковості — педагогам, психологам, соціальним працівникам та ін.

Рецензенти:

доктор медичних наук, професор *Н. В. Литвиненко*;
доктор медичних наук, професор *В. І. Шенітько*;
кандидат біологічних наук, доцент *І. С. Беседіна*

ISBN 978-966-580-310-2 (серія)
ISBN 978-966-580-363-8

© Помогайбо В. М.,
Петрушов А. В., 2011
© ВЦ «Академія»,
оригінал-макет, 2011

Зміст

1. Генетика людини та її історичний розвиток	1.1. Загальні основи генетики людини	7
	1.2. Становлення генетики людини як науки	9
2. Основи загальної генетики	2.1. Генетика якісних ознак	20
	Закони Менделя	20
	Хромосомна теорія спадковості	27
	Основи молекулярної генетики	34
	Мутації	42
	Генетична рівновага в популяціях	43
	2.2. Генетика кількісних ознак	46
	Генотип і фенотип	48
	Чинники виникнення кількісної мінливості	49
	Співвідношення впливу генотипу та середовища	53
	Показник успадкованості	54
	Популяційна мінливість як наслідок взаємодії генотипу та середовища	56
	2.3. Прикладна генетика	59
	Генна інженерія	60
	Трансгенні організми	62
	Клонування тварин	63
	Етичні та соціальні проблеми генної інженерії	64

3. Методи вивчення генетики людини	3.1. Людина як об'єкт генетичних досліджень	67
	3.2. Популяційний метод	68
	3.3. Генеалогічний метод	70
	3.4. Близнюковий метод	76
	3.5. Метод прийомних дітей	79
	3.6. Цитогенетичні методи	81
	3.7. Біохімічні методи	85
	3.8. Молекулярно-генетичний метод	87
4. Класична генетика людини	4.1. Менделюючі ознаки	90
	Аутосомно-домінантне успадкування	90
	Аутосомно-рецесивне успадкування	94
	Неповне домінування, кодомінування і наддомінування	96
	4.2. Взаємодія неалельних генів	98
	4.3. Успадкування ознак і стать	100
	Успадкування ознак, зчеплених зі статтю	102
5. Спадкові хвороби	Успадкування, обмежене та контрольоване статтю	108
	5.1. Вплив геному та умов зовнішнього середовища на патогенез	112
	5.2. Класифікація спадкових захворювань	113
	5.3. Загальна характеристика спадкових патологій	116
	Основні властивості спадкових патологій	117
	Зв'язок між проявом спадкових захворювань і віком людини	119
	Резистентність до лікування, прогредієнтність та хронічність спадкових патологій	120
	Симптоматичні особливості спадкових патологій	122
	Генетична гетерогенність патологій	124

	5.4. Генні хвороби	126
	Аутосомно-домінантні патології	126
	Аутосомно-рецесивні патології	131
	Патології, зчеплені зі статтю	139
	Мітохондріальні хвороби	144
	5.5. Хромосомні хвороби	147
	Хромосомні аберації	149
	Порушення кількості аутосом	151
	Порушення кількості статевих хромосом	153
	5.6. Спадкові хвороби з некласичним типом успадкування	156
	Хвороби імпринтингу	156
	Хвороби експансії	159
	5.7. Спадкова схильність до хвороб	160
	Моногенно зумовлена схильність до хвороб	163
	Полігенно зумовлена схильність до хвороб	167
	Генетика онкологічних патологій	170
	5.8. Основи фармакогенетики	177
	Генетичний контроль синтезу ферментів	178
	Фармакогенетичні аспекти спадкових патологій	179
	5.9. Профілактика спадкових патологій	183
	Соціальні та медичні аспекти спадкових патологій	183
	Загальні принципи профілактики спадкових патологій	185
	Медико-генетичне консультування	192
6. Спадкові порушення розвитку	6.1. Причини та загальні механізми вроджених вад розвитку	199
	Вроджені вади розвитку	200
	Механізми тератогенезу	202
	6.2. Розумова відсталість	205
	Розумова відсталість унаслідок порушення кількості хромосом	206

	Розумова відсталість, спричинена хромосомними абераціями	209
	Розумова відсталість за моногенних хвороб	211
	Мультифакторно зумовлена розумова відсталість	215
	Реабілітація хворих із розумовою відсталістю	215
	6.3. Затримка психічного розвитку	216
	6.4. Дитячий аутизм	219
	6.5. Стійкі вади слуху	222
	6.6. Стійкі вади зору	225
	6.7. Аномалії поведінки	227
	Наркоманійна залежність	227
	Гомосексуальність	234
	Злочинність	235
	Самогубство	237
7. Генетика особистості	7.1 Роль темпераменту у психічній діяльності і поведінці людини	240
	Сутність темпераменту	241
	Темперамент у дітей	242
	Темперамент у дорослих	244
	7.2. Інтелект	247
	Коефіцієнт розумового розвитку	247
	Генетичний контроль інтелекту	248
	Генетика обдарованості	250
	Термінологічний словник	253
	Література	276

1.

Генетика людини та її історичний розвиток

1.1. Загальні основи генетики людини

Генетика є однією з основних, захопливих і складних галузей сучасного природознавства. Разом з іншими природничими науками — цитологією, біохімією, біофізикою, мікробіологією, ембріологією — вона наближає людство до можливості управляти основними властивостями живих організмів: *спадковістю*, тобто здатністю організмів передавати наступним поколінням свої ознаки та особливості розвитку, і *мінливістю*, що є їх властивістю змінювати свої ознаки та особливості розвитку внаслідок трансформації спадкових задатків (генів) або під впливом чинників середовища. Цим зумовлене місце генетики в системі наук і особливе зацікавлення нею.

*Генетика (грец. *genos* — рід, походження) — біологічна наука, яка вивчає явища спадковості та мінливості живих організмів.*

Предметом вивчення генетики є спадковість і мінливість — два протилежні, але тісно пов'язані між собою процеси, притаманні живим організмам.

Сучасні генетичні дослідження охоплюють різні рівні організації живої природи: молекулярний, хромосомний, клітинний, організменний та популяційний. Численість об'єктів та методів досліджень у генетиці зумовила виникнення великої кількості її розділів: молекулярної та біохімічної генетики, цитогенетики, радіаційної та популяційної генетики, генетики розвитку та ін.

Генетику поділяють на загальну та спеціальну (прикладну). *Загальна генетика* досліджує закони, закономірності, механізми спадковості та мінливості, спільні для усіх живих організмів, а *прикладна (спеціальна)* — спадковість і мінливість груп живих організмів (вірусів, бактерій, грибів, рослин, тварин, людини). Вивченням людини займається генетика людини.

Генетика людини (антропогенетика) — біологічна наука, зосереджена на дослідженні особливостей спадковості і мінливості людських організмів, з'ясуванні генетичних механізмів спадкових захворювань та розробленні технологій генної терапії.

Крім того, у полі зору генетики людини перебувають генетична природа порушень фізичного, психічного та розумового розвитку, генетика аномальної поведінки людини, її здатності до навчання та обдарованість.

Людина стала одним із основних об'єктів генетичних досліджень у 80-ті роки ХХ ст. Вивчення генетики людини пов'язане з певними труднощами, що спричинено неможливістю довільного схрещування, пізнім настанням статевої зрілості, малою кількістю нащадків у кожній сім'ї та нездатністю уніфікувати умови їх існування. Незважаючи на це, генетика людини досягла значних успіхів, зокрема з'ясувала закономірності успадкування різноманітних ознак, у т. ч. патологічних. Однак генетичний аналіз психічної сфери та творчої діяльності людини досі не здійснено через їх надзвичайну складність, хоча є переконливі докази, що вони спадково обумовлені.

Як і в загальній генетиці, поява та розвиток якої пов'язані з вивченням успадкування мутаційних змін у популяціях гороху, дрозофіли, миші та інших експериментальних об'єктів, основні досягнення в антропогенетиці забезпечили дослідження природи та особливостей

успадкування мутаційних змін у людини. Спонтанна спадкова мінливість людського організму висока — протягом життя приблизно у 70% осіб розвиваються певні спадкові хвороби. Отже, у більшості людей виявляється хоча б одне генетично обумовлене відхилення від норми, яке знижує тривалість життя або перешкоджає нормальній життєдіяльності та працездатності. Тому найважливішими напрямками досліджень у генетиці людини є вивчення молекулярної природи таких генетичних відхилень, аналіз закономірностей їх успадкування, поширеності в різних популяціях, визначення ролі мутагенних чинників навколишнього середовища у зміні рівня спонтанного мутагенезу в людини.

Сучасний етап розвитку антропогенетики характеризується стрімким зростанням обсягу знань про молекулярну будову генетичного матеріалу та механізми мутагенезу. Свідченням таких успіхів є реалізація міжнародної програми «Геном людини». Уже виявлено приблизно дев'ять тисяч спадкових хвороб, щодо трьох тисяч із них визначено локалізацію мутантних генів та молекулярну структуру їх продуктів. Це дає змогу розробити нові методики діагностування спадкових захворювань, їх профілактики та лікування.

Унаслідок забруднення навколишнього середовища, спричиненого Чорнобильською аварією, вибухами на ядерних полігонах, виробничою діяльністю підприємств та іншими впливами, важливого значення набуває розроблення методів оцінювання генетичних наслідків такого забруднення для наступних поколінь, чим теж переймається генетика людини.

1.2. Становлення генетики людини як науки

Досягнення у вивченні закономірностей спадковості людини тісно пов'язані з розвитком усіх розділів генетики.

Ще лікарі та філософи Давньої Греції (V—IV ст. до н. е.) не лише писали про спостережуване ними успадкування певних нормальних та патологічних

ознак людини (колір очей, косоокість, облісіння тощо), а й намагалися пояснити механізм цих процесів і навіть пропонували заходи щодо покращання людського роду. Так, Гіппократ (прибл. 460 до н. е. — 370 до н. е.) і Анаксагор (прибл. 500 до н. е. — 428 до н. е.) вважали, що носія інформації, тобто сім'ю, формують усі частини тіла, як здорові, так і хворі.

Першу завершену, хоча і помилкову, теорію спадковості розробив Арістотель (384 до н. е. — 322 до н. е.), який висловив думку про якісно різний внесок чоловічого та жіночого начал у майбутню дитину. Він був переконаний, що чоловічий організм лише запускає процес, а жіночий надає матеріал для розвитку дитини. Коли чоловіче начало сильніше, народжується син, більше схожий на батька, і навпаки. Тому сини зазвичай схожі на батьків, а дочки — на матерів.

Платон (427 до н. е. — 347 або 348 до н. е.) у праці «Політика» надав детальні рекомендації, як варто підбирати подружні пари, щоб народжувалися фізично, розумово і духовно досконалі діти. Він наполягав, що нащадків хороших батьків слід виховувати з особливою ретельністю, а про дітей з нижчих прошарків суспільства не варто особливо дбати.

Античних учених цікавила також проблема успадкованих та набутих ознак. Так, на думку Демокріта (прибл. 460—370 до н. е.), здібності більшості людей формуються переважно завдяки вправам, а не природній схильності.

Знову явищами спадковості та мінливості наука зацікавилася лише через 20 століть потому. У праці «Спадкові захворювання» (1605) іспанський лікар Л. Меркадо (1525—1606) стверджував, що не тільки батько, а й мати впливають на ознаки майбутньої дитини, хоча і багато в чому підтримував Арістотеля.

Перший науковий опис закономірностей успадкування деяких ознак у людини (полідактилія та альбінізм) був здійснений у XVIII ст. французьким натуралістом П. Мопертюї (1689—1759). Учений дійшов висновку, що ці порушення можуть однаковою мірою передавати як батько, так і мати.

На початку XIX ст. кілька авторів незалежно один від одного описали успадкування гемофілії на основі вивчення родоводів сімей, в яких траплялися такі хво-

рі. Наприклад, німецький професор медицини К.-Ф. Нассе (1778—1851) визначив найважливіші формальні особливості успадкування цього захворювання.

Книгу англійського лікаря Дж. Адамса (1756—1818) «Трактат про передбачувані спадкові властивості хвороб на основі клінічних спостережень» (1814), відому також під назвою «Філософський трактат про спадкові властивості людської раси», можна вважати першим науковим довідником для генетичного консультування. У ній зазначено, що шлюби між родичами підвищують частоту сімейних (рецесивних за сучасними поняттями) хвороб; спадкові (домінантні) хвороби не завжди виявляються відразу після народження, але можуть розвиватися в будь-якому віці; не всі вроджені хвороби є спадковими, бо частина з них пов'язана з внутрішньотробним ушкодженням плоду.

Проблеми спадкових хвороб і спадкової природи людини вивчав російський гінеколог В. М. Флоринський (1834—1899). У праці «Удосконалення і виродження людського роду» (1866) він висвітлив деякі питання генетики людини: значення середовища для формування спадкових ознак, небезпечність споріднених шлюбів, спадковий характер численних патологій (глухонімоти, альбінізму, «заячої губи», вад розвитку центральної нервової системи).

У працях більшості дослідників ХІХ ст. поряд із правильними уявленнями було багато помилкових, адже критеріїв для встановлення наукової достовірності ще не існувало. Генетика людини як наука почала формуватися лише в другій половині ХІХ ст., коли з'явилися менделізм та біометрія.

Закони, сформульовані чеським дослідником Г. Менделем (1822—1884) у 1865 р. після експериментів з рослинами, виявилися надзвичайно плідними і дієвими в аналітичному плані. Поняття «ген», що сформувалося на основі цих експериментів, стало центральною концепцією всієї генетики, у т. ч. і генетики людини. Першими законами генетики були закон одноманітності гібридів першого покоління, закон розщеплення гібридів другого покоління та закон незалежного успадкування різних пар ознак у гібридів другого покоління.

Г. Мендель розробив принципово новий методичний підхід, який мав такі особливості: для схрещування використовували особин з контрастними ознаками; здійснювали точний кількісний облік ознак, що дає змогу знайти статистичні закономірності успадкування.

Вагомим був внесок у розвиток антропогенетики англійського біолога Ф. Гальтона (1822—1911). Аналізуючи спадковість у низці сімей, він дійшов висновку, що психічні особливості людини детерміновані не лише умовами середовища, а й спадковими чинниками (1865). Ф. Гальтон запропонував і застосував близнюковий метод для вивчення ролі середовища та спадковості в розвитку ознак, розробив кілька статистичних методів, зокрема метод обчислення коефіцієнта кореляції. Ці роботи стали основою для майбутнього розвитку генетики людини. Крім цього, Ф. Гальтон був родоначальником *евгеніки* — науки про спадкове здоров'я людини та шляхи його поліпшення. Він вважав, що насамперед необхідно не позбавлятися патологічних генів, а збільшувати кількість «сприятливих» генів у людських популяціях, створюючи умови для розмноження обдарованих людей.

Американський антрополог У. Фарабі (1865—1925), вивчаючи родоводи в кількох поколіннях, у 1903 р. уперше встановив, що брахідактилія (короткопалість) у людини успадковується за аутосомно-домінантним типом, чим підтвердив правильність Менделевих законів і щодо людини.

Натепер найактуальнішими в генетиці людини є дослідження спадкових хвороб обміну речовин, започатковані англійським лікарем А. Гарродом (1857—1936). У праці «Поширеність алкаптонури: вивчення хімічних особливостей» (1908) він вперше виявив зв'язок між генами та ферментами і спадкові порушення обміну речовин у людини.

У 1908 р. англійський математик Г. Харді (1877—1947) та німецький лікар В. Вейнберг (1862—1937) незалежно один від одного заклали основи популяційної генетики, сформулювавши закон розподілу генів у популяції організмів, відомий нині як закон Харді — Вейнберга. Стимулом до цього була генетика людини,

бо основою закону став розподіл менделюючих ознак у популяції людини.

У 1911 р. американці — генетик Т. Морган (1866—1945) і цитолог Е. Вільсон (1856—1939) виявили, що успадкування гемофілії та кольорової сліпоти по материнській лінії обумовлене локалізацією відповідних генів у X-хромосомі.

У цьому самому році німецький та польський гематологи Е. Дангерн (1867—1961) і Л. Гіршфельд (1884—1954) констатували, що групи крові за системою *ABO* успадковуються. У 1924 р. німецький дослідник Ф. Бернштейн (1878—1956) виявив, що *ABO*-система груп крові контролюється серією множинних алелей одного локусу. Завдяки спільним зусиллям австрійських біологів А. Вінера (1907—1977), П. Левіна (1900—1987) та К. Ландштейнера (1868—1943) згодом було знайдено резус-фактор (*Rh*) і доведено, що гемолітична жовтяниця новонароджених виникає внаслідок імунної несумісності матері та плоду. Ці відкриття дали змогу, починаючи з 60-х років ХХ ст., попереджати гемолітичну хворобу новонароджених шляхом введення анти-*Rh*-фактора матерям із групи ризику розвитку цього захворювання і ще раз підтвердили, що успадкування ознак у людини підпорядковується законам Г. Менделя.

Кінець 20-х — початок 30-х років ХХ ст. ознаменувалися значними успіхами в розвитку генетики. Хромосомна теорія спадковості стала загальновизнаною. Ще у 1902 р. американський дослідник У. Сеттон (1877—1916) та німецький Т. Бовері (1862—1915), порівнюючи дані гібридологічного аналізу і поведінки хромосом при поділі клітин, дійшли висновку, що спадкові фактори Г. Менделя, тобто гени, локалізовані в хромосомах. Ця гіпотеза була підтверджена результатами аналізу успадкування статі у тварин, який довів, що стать нащадків визначають статеві хромосоми. Експериментально обґрунтували хромосомну теорію спадковості у 1910 р. американські учені Т.-Х. Морган, К. Бріджес (1889—1938) та А. Стертевант (1891—1970). Згідно з цією теорією, спадковість пов'язана з генами, розташованими в хромосомах клітинних ядер лінійно, утворюючи групи зчеплення.

У цей самий період інтенсивно розвивалася популяційна генетика. Значний внесок у розвиток цього напрямку зробили російські вчені С. С. Четвериков (1880—1959) та М. П. Дубинін (1907—1998), англійці Дж.-Б. Холдейн (1892—1964) та Р. Фішер (1890—1962), американець С. Райт (1889—1988), швед Г. Дальберг (1893—1956) та ін.

У 30-ті роки ХХ ст. російський лікар і генетик С. Г. Левіт (1894—1938) ідентифікував перші хромосоми людини, а також вивчив закономірності успадкування кількох хвороб (діабет, алергія, виразка шлунка, гіпертензія тощо).

Досліди підтвердили гетерогенність спадкових патологій, тобто те, що один і той самий фенотип хвороби може бути обумовлений аномалією різних генів. Це дуже важливе відкриття для діагностики, лікування і медико-генетичного консультування спадкових хвороб.

У першому десятилітті ХХ ст. бурхливо розвивалася євгеніка. Її прихильники вважали визначальним вплив генетичних чинників на розвиток нормальних фізіологічних і розумових особливостей індивіда, а також на появу розумової відсталості, психічних захворювань, алкоголізму, злочинності та інших соціальних відхилень. Вони вважали, що людський рід можна поліпшити, сприяючи відтворенню людей, які мають бажані якості (позитивна євгеніка), та перешкоджаючи розмноженню хворих, розумово відсталих і калік (негативна євгеніка).

У США та деяких країнах Європи, зокрема у Німеччині, було організовано наукові установи, які займалися євгенічними дослідженнями, переважно досить примітивними. Євгеністи стверджували, що індивідуальні властивості людини, наприклад нестримний характер, схильність до бродяжництва тощо, успадковуються за законами Г. Менделя.

Євгеніку вивчали у багатьох коледжах США, а джерелом євгенічної пропаганди став Державний архів євгеніки під керівництвом Ч.-Б. Давенпорта (1866—1944). Він брав активну участь у формуванні соціальної політики щодо імміграції через створення системи дозволів і заборон на в'їзд до США певних національних

груп. Вважали, що вихідці з Північної та Центральної Європи розумово досконаліші і тому корисніші для держави, ніж вихідці з Південної Європи або Азії. У більшості штатів Америки було запроваджено закон про примусову стерилізацію психічно хворих, злочинців, п'яниць, повій тощо. Однак припущення про успадкування таких властивостей людиною не мало наукового обґрунтування.

Аналогічні тенденції спостерігалися і в Англії. У цій країні теж активно пропагували евгеніку, чому сприяв математик і біолог К. Пірсон (1857—1936), який успадкував у Лондонському університеті евгенічну лабораторію Ф. Гальтона.

У Німеччині евгеніка отримала назву «расова гігієна». Рух під цією назвою був пов'язаний з містичною концепцією раси, уявленням про перевагу нордичної раси, зі страхом перед виродженням людства загалом та німецького народу зокрема, спричиненим алкоголізмом, венеричними хворобами, збільшенням народжуваності недоумкуватих або людей з нижчих прошарків суспільства. Деякі прихильники таких ідей вважали, що не слід «забруднювати німецьку кров» іноземною, особливо єврейською. Після приходу до влади А. Гітлера евгенічні уявлення стали складовою нацистської ідеології. У 1933 р. у країні запровадили закон про стерилізацію дітей, обтяжених спадковими хворобами, а також представників певних етнічних груп, особливо євреїв та циган. Подібні закони, але про добровільну стерилізацію за евгенічними свідченнями, було прийнято в Скандинавських країнах.

У Радянському Союзі генетика людини почала інтенсивно розвиватися у 20-ті роки ХХ ст. Під впливом ідей західної евгеніки у 1921 р. М. К. Кольцов (1872—1940) у Москві організував Російське евгенічне товариство, у 1922 р. один із засновників радянської генетики Ю. О. Філіпченко (1882—1930) створив Бюро з евгеніки у Петрограді. Однак ці осередки ставили перед собою лише наукові завдання. М. К. Кольцов, Ю. О. Філіпченко та інші вчені здійснювали генетичні дослідження обдарованості, вивчаючи родоводи видатних людей. Дослідження мали методичні помилки, певні суперечності. Однак науковці змогли одержати цінні наукові

результати. Вони, зокрема, порушували питання про значення умов соціального середовища в реалізації індивідуальних особливостей людини, цілком заперечували насильницький шлях удосконалення спадковості людини. Радянські євгеністи також зібрали родоводи видатних особистостей (О. Пушкіна, Л. Толстого, Ф. Шалляпіна та ін.).

Наприкінці 20-х років євгенічні дослідження в Радянському Союзі були припинені, оскільки вони не вписувалися в комуністичну ідеологічну доктрину. У другій половині 30-х років унаслідок приходу до влади в біологічній науці Т. Д. Лисенка (1898—1976) усі генетичні дослідження, а отже, вивчення спадковості людини, заборонили. Генетику назвали буржуазною лженаукою. Вчені-генетики вимушено змінювали сферу своєї наукової діяльності, частину з них репресували (М. К. Кольцов, С. С. Четвериков, М. І. Вавилов, М. В. Тимофєєв-Рессовський, С. Г. Левіт, В. П. Ефроїмсон та ін.). Таке становище зберігалося до початку 60-х років ХХ ст.

У 1940 р. американські дослідники Дж. Бідл (1903—1989) та Е. Тейтем (1909—1975), спираючись на дослідження А. Гаррода зв'язків між генами і ферментами, сформулювали принцип «один ген — один фермент», за яким певний ген забезпечує синтез визначеного ферменту.

У 1944 р. американські біохіміки О.-Т. Ейвері (1877—1955), К.-М. Маклеод (1909—1972) і М. Маккарті (1911—2005) виявили, що передавання спадкової інформації пов'язане з дезоксирибонуклеїновою кислотою (ДНК). Це відкриття стало стимулом для аналізу спадковості на молекулярному рівні. А завдяки створенню в 1953 р. американським біохіміком Дж. Вотсоном (нар. 1928) та англійським фізиком Ф. Кріком (1916—2004) моделі молекулярної структури ДНК почалося поглиблене вивчення молекулярної, біохімічної та імунної генетики людини.

У 50-ті роки почалися дослідження радіаційної генетики людини. Ще в середині 20-х років російський мікробіолог Г. А. Надсон (1867—1939) з колегами та американський генетик Г. Меллер (1890—1967) виявили мутагенну дію рентгенівського проміння на

живі організми. Це відкриття свідчило про небезпечні наслідки опромінювання статевих клітин людини для подальших поколінь, тому людині як об'єкту генетичних досліджень стали приділяти більше уваги.

Одночасно тривали дослідження структури та функцій гена, і у 1953 р. американський генетик С. Бензер (1921—2007) констатував, що ген є лінійною структурою, яка кодує синтез одного поліпептиду. Було визначено, що функціональний білок складається з кількох поліпептидів, кожен з яких окремо не здатен виконувати ферментативну функцію.

У 1956 р. цитогенетики з Швеції Дж. Чіо (1916—2001), А. Леван (1905—1998) та з Англії Ч. Форд (1912—1999) і Дж. Хамертон (1929—2006) визначили, що в клітинах людини міститься 46 хромосом (уперше мітотичні хромосоми людини у другій половині ХІХ ст. описали німецькі гістологи Дж. Арнольд (1835—1915) та В. Флемінг (1843—1905).

Через рік американські фізико-хіміки В. Інгрем (1924—2006), Л. Полінг (1901—1994) та інші за результатами досліджень гемоглобіну людини з'ясували, що послідовність амінокислот у молекулі білка визначається геном.

Французькі генетики Ж. Лежен (1926—1994) і Р. Терпен (1895—1988) із колегами у 1959 р. дослідили цитогенетичну картину виникнення синдрому Дауна (трисомія за 21 хромосомою). Одночасно інші дослідники ідентифікували на хромосомному рівні синдром Шерешевського — Тернера (X0) та синдром Клайнфельтера (XXY), а англійські цитогенетики Ч. Форд, П. Джекобс (нар. 1934) та інші з'ясували роль Y-хромосоми у визначенні статі людини.

Механізм генетичного коду визначив у 1961 р. американський дослідник М. Ніренберг (1927—2010).

У 1965 р. американський учений Х. Корана (нар. 1922) вперше здійснив штучний синтез гена, що започаткувало розвиток нових напрямів у генетиці людини — молекулярної генетики та генної інженерії. Після цього було розроблено технології штучного і ферментативного синтезу генів, у т. ч. генів інсуліну, інтерферону, соматотропіну тощо. Ці досягнення відкрили великі

перспективи в діагностуванні, профілактиці та лікуванні спадкових хвороб.

Наприкінці 70-х років ХХ ст. дослідники, очолювані англійцем Р. Робертсом (нар. 1943) і американцем Ф. Шарпом (нар. 1944), з'ясували, що гени еукаріотів мають переривчасту структуру і складаються з кодуєчих та некодуєчих ділянок ДНК. На початку 80-х років англійські генетики С. Бреннер (нар. 1927) та Дж. Салстон (нар. 1942), американець Х.-Р. Хорвіц (нар. 1947) виявили «гени смерті», які спричинюють руйнування клітин, що вичерпали свій життєвий час. Наприкінці 90-х років ХХ ст. американські біологи Е.-З. Файер (нар. 1959) та К. Меллоу (нар. 1960) відкрили явище припинення експресії (прояву) певного гена за допомогою дволанцюжкової РНК, гомологічної цьому гену.

Масштабний міжнародний проект «Геном людини», завданням якого є вивчення геному людини, у т. ч. подальше картування хромосом та визначення нуклеотидної послідовності їх ДНК, було започатковано наприкінці ХХ ст. У межах цієї програми розробляють методи діагностування та лікування спадкових хвороб. Перший етап проекту практично виконано. Визначено, що кількість генів людини сягає до 32 тисяч. Вони становлять лише приблизно 5% усієї генетичної ДНК. Решта сукупності ДНК, за сучасними уявленнями, нічого не кодує або містить численні повтори. В одноклітинних організмів, наприклад бактерій, така ДНК відсутня, а з ускладненням організмів її частка зростає. Було виявлено, що геноми різних етнічних груп та популяцій людини відрізняються за послідовністю нуклеотидів у певних ділянках ДНК. На основі результатів досліджень у межах проекту «Геном людини» стала можливою ДНК-діагностика понад 100 спадкових захворювань. Проект продовжує діяти, але нині він став функціональним і має на меті ідентифікацію всіх генів людини.

На початку ХХІ ст. сформувався новий напрям у генетиці — *епігенетика*, яка вивчає спадкові зміни експресії генів, що відбуваються без зміни первинної структури ДНК. Отже, генетика є порівняно молодого наукою, яка бурхливо розвивається.

Запитання. Завдання

1. Дайте визначення понять «генетика», «загальна генетика» та «спеціальна генетика».
2. Охарактеризуйте внесок В. М. Флоринського у розвиток генетики людини.
3. Обґрунтуйте значення наукових дослідів Г. Менделя для генетики загалом і генетики людини зокрема.
4. У чому полягає внесок Ф. Гальтона у розвиток генетики людини?
5. Хто і коли першим визначив зв'язок між генами та ферментами і виявив спадкові порушення обміну речовин у людини?
6. Охарактеризуйте внесок С. Г. Левіта в генетику людини.
7. Дайте визначення поняття «євгеніка».
8. З якою метою було започатковано проект «Геном людини»?
9. Охарактеризуйте сутність епігенетики.

2.

Основи загальної генетики

2.1. Генетика якісних ознак

Усі ознаки живих організмів, які вивчає генетика, умовно поділяють на якісні (альтернативні) та кількісні. *Якісні ознаки* наявні або відсутні, наприклад забарвлення квітки рослини (наявне — червоні пелюстки, відсутнє — білі пелюстки). *Кількісні ознаки* характеризуються неперервною мінливістю, приміром зріст людини. Їх визначають вимірюванням. Сучасну генетику започаткували дослідження якісних ознак, бо закономірності їх успадкування порівняно прості та доступніші для генетичного аналізу.

Закони Менделя

Тривалий час матеріального носія спадковості сприймали як однорідну за складом речовину. Вважали, що спадкова речовина батьків змішується у дитини як дві взаєморозчинні рідини. Відповідно до цього гібридне потомство, одержане внаслідок з'єднання спадкового матеріалу організмів, різниться за низкою

ознак і повинно мати їх проміжні значення. Справді, такі явища часто спостерігаються. У людини і тварин речовину спадковості пов'язували з кров'ю, звідси відомі слова — «напівкровний», «чистокровний».

Перші генетичні дослідження. У другій половині ХІХ ст. деякі дослідники спостерігали у гібридів таку мінливість ознак, яку не можна було пояснити з позицій існуючих уявлень. Одним із них був Г. Мендель, який довів, що спадкові чинники не змішуються, а передаються з покоління в покоління у вигляді незмінних окремих одиниць через чоловічі та жіночі статеві клітини — *гамети*. У кожної особини спадкові одиниці перебувають у вигляді пар, а у гаметах наявна лише одна одиниця з кожної пари. Ці одиниці спадковості Г. Мендель назвав елементами.

У 1900 р., коли закони Менделя отримали визнання, одиниці спадковості назвали факторами. Через декілька років датський біолог В. Йогансен дав їм назву «гени». У 1912 р. американський генетик Т.-Г. Морган довів, що гени розташовані в хромосомах.

Успіх Г. Менделя багато в чому забезпечив вдалий вибір експериментального об'єкта — гороху. Ця рослина має комплекс сприятливих властивостей для проведення експериментів зі схрещування:

1) сорти гороху чітко відрізняються за простими якісними ознаками;

2) горох — самозапильна рослина, завдяки чому підтримується чистота сорту, тобто збереження ознаки від покоління до покоління;

3) можна схрещувати рослини шляхом штучного запилення і одержувати потрібні гібриди. Гібриди гороху здатні давати потомство, що не завжди можливо при гібридизації інших рослин.

Г. Мендель підібрав такі пари альтернативних ознак, що, як було встановлено пізніше, мають простий тип успадкування: форма насіння (гладенька або зморшкувата), забарвлення насіння (жовте або зелене), забарвлення квіток (біле або кольорове) та ін.

Подібні досліди з гібридизації рослин неодноразово проводили і до Г. Менделя, але ніхто не зміг одержати таких всеохопних даних і побачити в них закономірності спадковості. Його дослідження можна вважати

зразком проведення будь-якого наукового експерименту. Г. Мендель вивчив експериментальний матеріал, після чого ретельно спланував усі досліди. Основним принципом дослідження була поетапність — спочатку всебічно аналізувалося успадковування однієї ознаки, а лише потім наступної. Одержані дані Г. Мендель ретельно реєстрував. Він провів безліч експериментів і отримав достатню кількість покаників для забезпечення статистичної достовірності результатів.

Моногібридне схрещування. Перший та другий закони Менделя. Вивчаючи результати схрещування рослин з альтернативними ознаками (наприклад, насіння: гладеньке — зморшкувате; квітки: білі — забарвлені), дослідник виявив, що гібриди першого покоління (F_1), одержані за допомогою штучного запилення, не є проміжними між двома батьківськими формами, а в більшості випадків схожі на одну з них. Наприклад, при схрещуванні рослин із забарвленими та білими квітками все потомство першого покоління мало забарвлені квітки (рис. 2.1). Батьківську ознаку, яку мали рослини першого покоління, Г. Мендель назвав *домінантною*. У наведеному прикладі домінантною ознакою була наявність забарвлення у квіток.

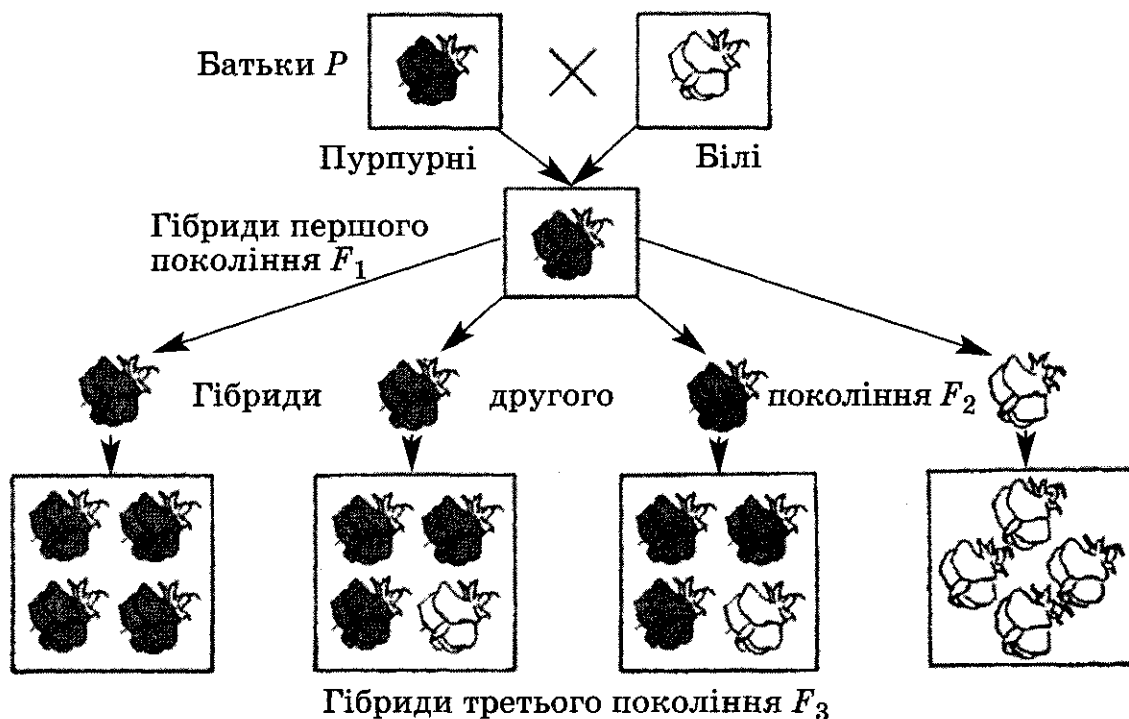


Рис. 2.1. Успадкування пурпурного та білого забарвлення квіток у гороху

Шляхом самозапилення експериментальних гібридів (F_1) дослідник одержав потомство другого покоління (F_2) і виявив, що воно не одноманітне: частина несе ознаку тієї батьківської рослини, яка не проявилася у гібридів першого покоління. Отже, ознака, відсутня в поколінні F_1 , знову з'явилася в поколінні F_2 . Г. Мендель дійшов висновку, що ця ознака була присутня в поколінні F_1 у прихованому вигляді. Він назвав її *рецесивною*. У наведеному прикладі рецесивною ознакою було біле забарвлення квіток.

Учений здійснив серію подібних дослідів із різними парами альтернативних ознак і кожного разу підраховував співвідношення рослин з домінантними та рецесивними ознаками. У всіх випадках аналіз довів, що відношення кількості рослин з домінантною ознакою до кількості рослин з рецесивною у поколінні F_2 становило приблизно 3 : 1.

У третьому поколінні (F_3), отриманому шляхом самозапилення рослин покоління F_2 , виявилось, що ті рослини з другого покоління, які несли рецесивну ознаку, дали потомство, всі рослини якого її мали. Частина рослин F_2 з домінантною ознакою дала потомство з цією самою ознакою, а частина — потомство з розщепленням ознаки подібно до гібридів F_2 : 3 домінантних до 1 рецесивної.

Г. Мендель зрозумів, що такі співвідношення ознак у потомстві можуть бути тільки наслідком існування відокремлених та незмінних одиниць спадковості, які передаються від покоління до покоління через статеві клітини. Для домінантного і рецесивного чинників він запровадив буквені позначення: домінантні позначив великими літерами латинської абетки, а рецесивні — маленькими. Наприклад: A — квітки забарвлені, a — квітки білі; B — насіння гладеньке, b — насіння зморшкувате тощо.

Унаслідок ретельного аналізу одержаних експериментальних результатів Г. Мендель дійшов таких висновків:

1. Оскільки вихідні сорти гороху є чистими (дають одноманітне потомство), це означає, що сорт з домінантною ознакою повинен мати два домінантні фактори (AA), а сорт з рецесивною ознакою — два рецесивні (aa).

2. Статеві клітини (гамети) містять лише один фактор — домінантний (A) або рецесивний (a).

3. Рослини гібридів першого покоління (F_1) містять по одному фактору, одержаному через гамети від кожного з батьків, тобто A і a (Aa).

4. У поколінні F_1 спадкові фактори не змішуються, а залишаються відокремленими.

5. Один із спадкових факторів домінує над іншим.

6. Гібриди F_1 утворюють два типи гамет порівну: одні з них містять фактор A , інші — фактор a .

7. У процесі запліднення жіноча гамета типу A матиме однакові шанси з'єднатися як з чоловічою гаметою A , так і з чоловічою гаметою a . Це стосується і жіночих гамет типу a .

Ці висновки можна наочно представити у вигляді схеми (рис. 2.2).

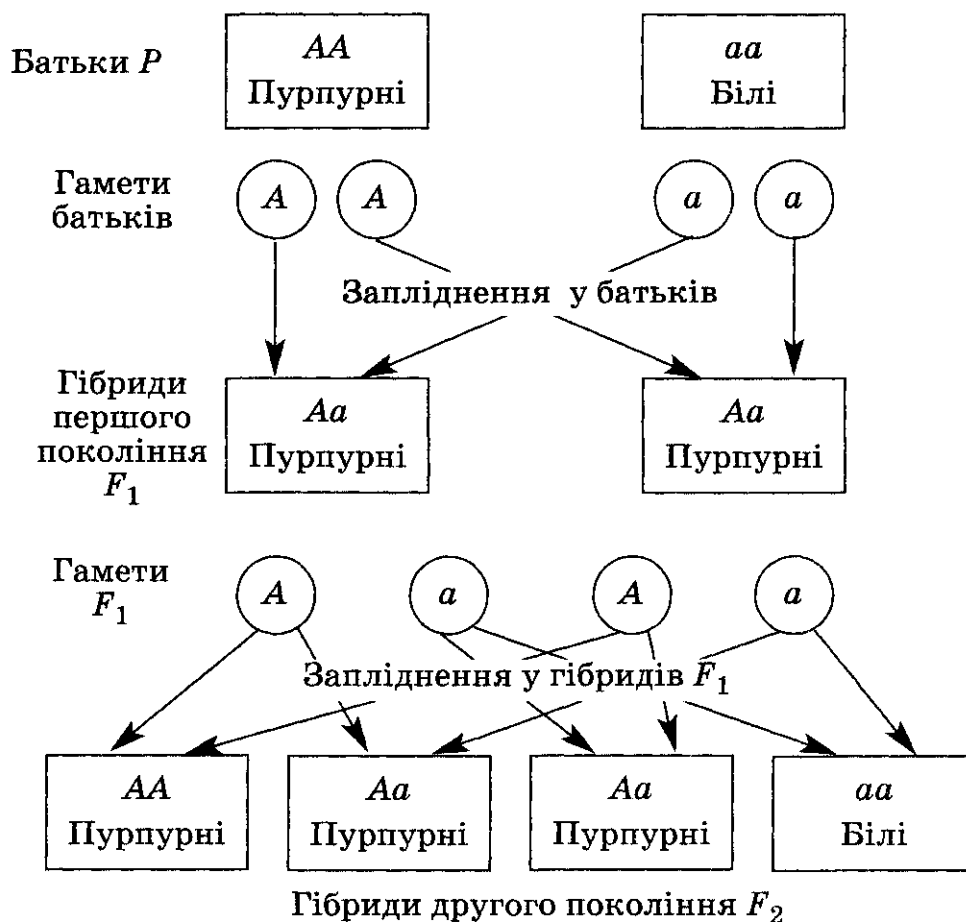


Рис. 2.2. Моногібридне схрещування гороху

Можливі чотири різні комбінації, з яких лише одна не містить домінантних факторів, тому в цьому випадку спостерігається рецесивна ознака. Три комбінації представляють рослини з домінантною ознакою. Частина цих рослин (AA) дасть стійке потомство, яке не розще-

плюватиметься, а дві частини (Aa і aA) знову дадуть розщеплювання у співвідношенні 3 : 1 (рис. 2.1).

Г. Мендель не формулював законів, відомих як «закони Г. Менделя». Це зробили дослідники, які повторно відкрили його закономірності.

Перший закон Менделя (закон одноманітності) стверджує, що при схрещуванні особин з альтернативними ознаками у гібридів першого покоління проявляються тільки домінантні ознаки.

Згідно з *другим законом Менделя (законом розщеплення)* при самозапиленні гібридів першого покоління серед нащадків відбувається розщеплення ознак у співвідношенні 3 : 1, тобто утворюється три частини рослин з домінантною ознакою та одна — з рецесивною.

Моногібридним називають схрещування, за якого особини різняться лише однією парою ознак.

Дигібридне схрещування. Третій закон Менделя. Після виявлення закономірностей розщеплення за однією парою альтернативних ознак Г. Мендель перейшов до вивчення успадкування двох пар таких ознак.

За *дигібридного схрещування* схрещують особин, що відрізняються за двома парами альтернативних ознак (наприклад, насіння гладеньке жовте та зморшкувате зелене).

У дослідках Г. Менделя одна батьківська рослина несла домінантні ознаки (гладеньке жовте насіння), а друга — рецесивні (зморшкувате зелене насіння). Усі гібридні рослини першого покоління (F_1) мали домінантні ознаки — гладеньке жовте насіння. У другому поколінні (F_2) у рослин було різне поєднання ознак у такому співвідношенні: дев'ять частин рослин із гладеньким жовтим насінням; три частини із зморшкуватим жовтим насінням; три частини з гладеньким зеленим насінням; одна частина із зморшкуватим зеленим насінням, тобто 9 : 3 : 3 : 1.

Отже, у другому поколінні гібридів з'явилися два нові поєднання ознак насіння: зморшкувате жовте та гладеньке зелене. На підставі цього дослідник дійшов висновку, що спадкові фактори батьківських рослин, які об'єдналися в поколінні F_1 , у наступних поколіннях розділяються і поводяться незалежно — кожна ознака однієї пари може поєднуватися з будь-якою ознакою

іншої пари. Це відкриття було названо *третьим законом Менделя (законом незалежного розподілу)*.

Розщеплення в умовах дигібридного схрещування можна ілюструвати за допомогою спеціальної таблиці (рис. 2.3), яку в генетичних дослідженнях називають решіткою Пеннета (на честь англійського дослідника Р. Пеннета, який її запропонував).

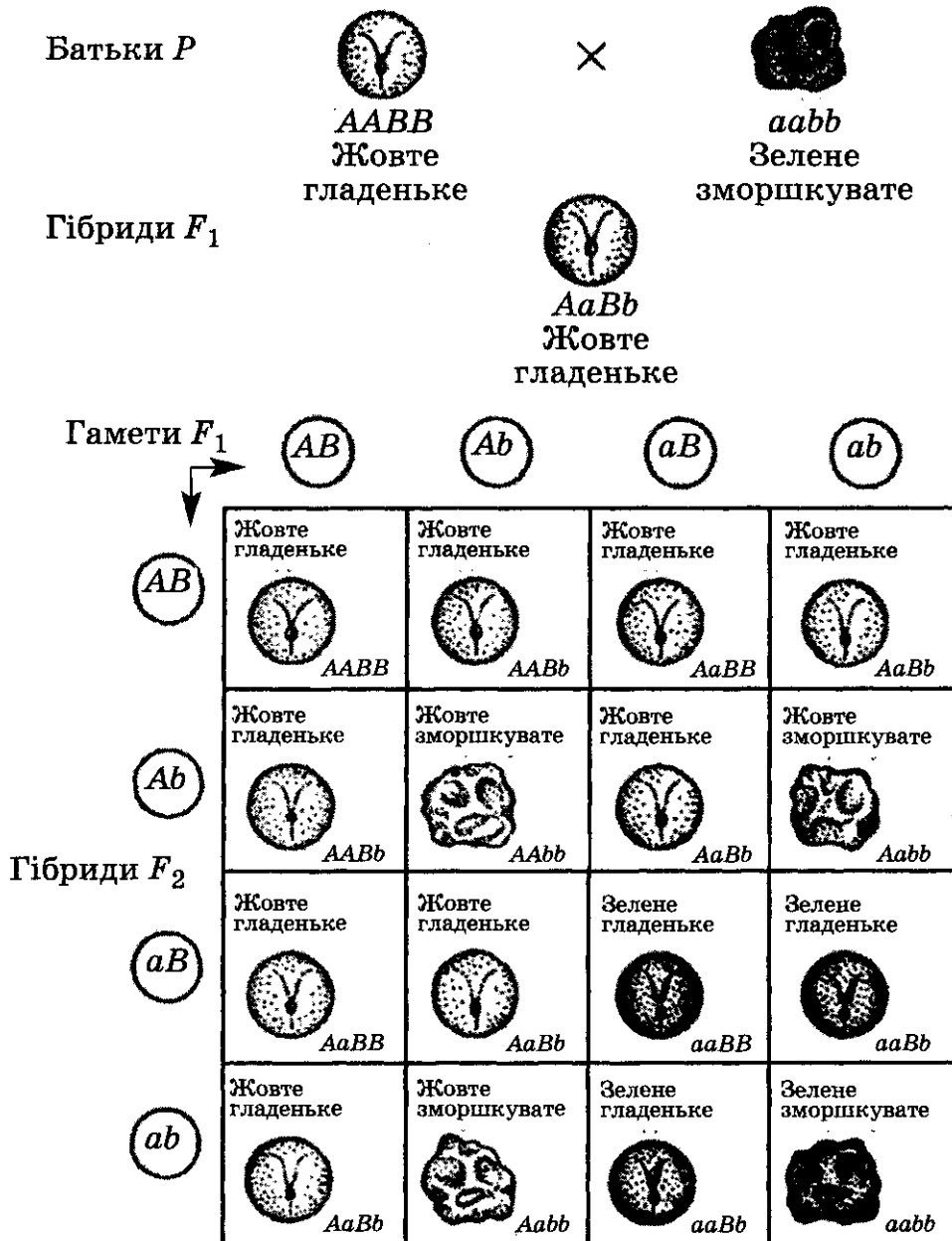


Рис. 2.3. Успадкування забарвлення та форми насіння у гороху

Решітка Пеннета забезпечує зведення помилок, які можуть виникнути при всіх можливих поєднаннях гамет, до мінімуму. Домінантні фактори позначено літерами A та B , рецесивні — a і b . Тоді батьківські осо-

бини матимуть генетичні формули $AABV$ і $aabb$, їх гамети — AB і ab , а гібриди першого покоління F_1 — $AaBb$. Відповідно, ці гібриди можуть продукувати чотири типи гамет, після з'єднання яких формується чотири типи рослин за комбінацією ознак.

Із законів Менделя випливають важливі висновки:

— спадкові фактори відокремлені та незмінні, вони не змішуються, а лише перегруповуються;

— спадкові фактори схрещуваних сортів при утворенні гамет можуть утворювати нові поєднання, або рекомбінувати.

Відкриття Г. Менделя не було належно оцінено за його життя. Лише на межі ХІХ—ХХ ст. його вдруге зробили незалежно один від одного біологи Г. де Фріз, К. Коренс та Е. Чермак, що започаткувало розвиток нової біологічної дисципліни — генетики.

Хромосомна теорія спадковості

Ще в ХVІІ ст. науковці виявили, що організми формуються з клітин, але лише в 1831 р. було відкрито головну частину клітини — клітинне ядро. Згодом з'ясували, що ядро має складну будову. У 1848 р. учені вперше описали найважливіші його компоненти — хромосоми, проте їх особливості та функціональне значення почали активно вивчати лише наприкінці ХІХ ст.

Хромосоми у клітинах, що не діляться, як правило, побачити неможливо. Однак під час поділу клітин їх чітко видно як тільця характерної форми (рис. 2.4, 2.5). З удосконаленням мікроскопів стало можливим спостереження за поведінкою хромосом у процесі утворення гамет і запліднення.

Наприкінці ХІХ ст. було описано поведінку хромосом під час поділу клітин та виявлено, що в процесі запліднення відбувається злиття ядер чоловічої та жіночої гамет. Пізніше, після повторного відкриття законів Г. Менделя, дослідники помітили вражаючу схожість між передаванням менделевих чинників та поведінкою хромосом у процесі утворення гамет і запліднення. На підставі цих спостережень висловили припущення, що саме хромосоми є носіями менделевих чинників спадковості. На початку ХХ ст. це припущення

підтвердили досліди Т.-Г. Моргана з колегами. Вони сформулювали *хромосомну теорію спадковості*, згідно з якою спадковість пов'язана з генами, що розташовані у хромосомах клітинних ядер лінійно і утворюють групи зчеплення.

Оскільки хромосоми є основним матеріальним носієм генетичної інформації, яка зумовлює схожість поколінь та біологічну мінливість організмів, необхідно знати, що відбувається з хромосомами у процесі поділу клітин.

Поділ клітин. В останній чверті ХІХ ст. було описано процеси, що відбуваються в ядрах клітин організму під час його росту, розвитку, регенерації пошкоджених тканин та поділу — мітозу і мейозу. *Мітоз* розглядають як поділ клітинного ядра, за якого утворюються два дочірні ядра з наборами хромосом, ідентичними наборам материнської клітини. Він забезпечує збільшення кількості соматичних клітин живого організму.

Разом із поділом ядра відбувається поділ цитоплазми на дві однакові частини та відновлення клітинної мембрани (рис. 2.4).

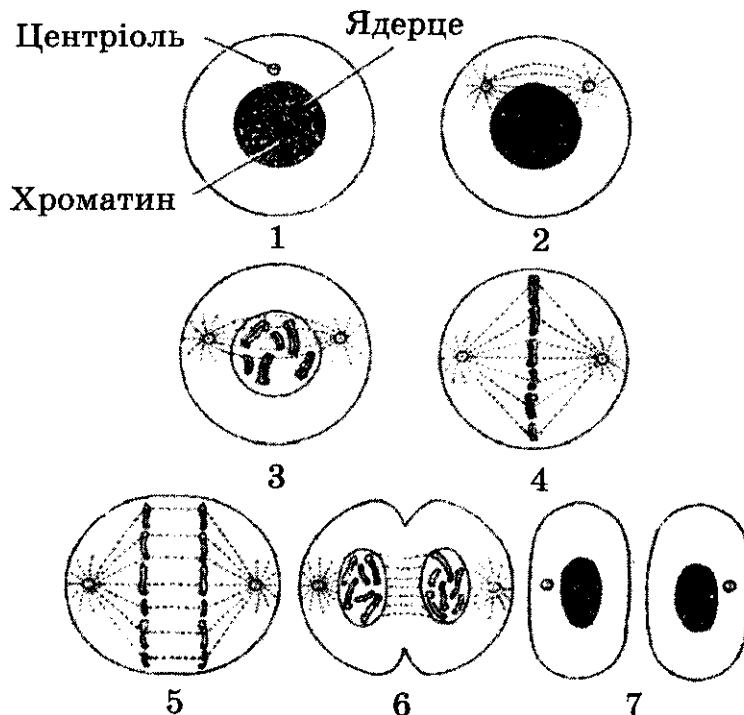


Рис. 2.4. Мітоз

Процес утворення гамет супроводжується поділом клітин іншого типу — мейозом. Він подібний до мітозу, але його наслідки інші (рис. 2.5). *Мейозом* називають

процес поділу клітинного ядра з утворенням чотирьох дочірніх ядер, кожне з яких містить удвічі менше хромосом, ніж материнське ядро.

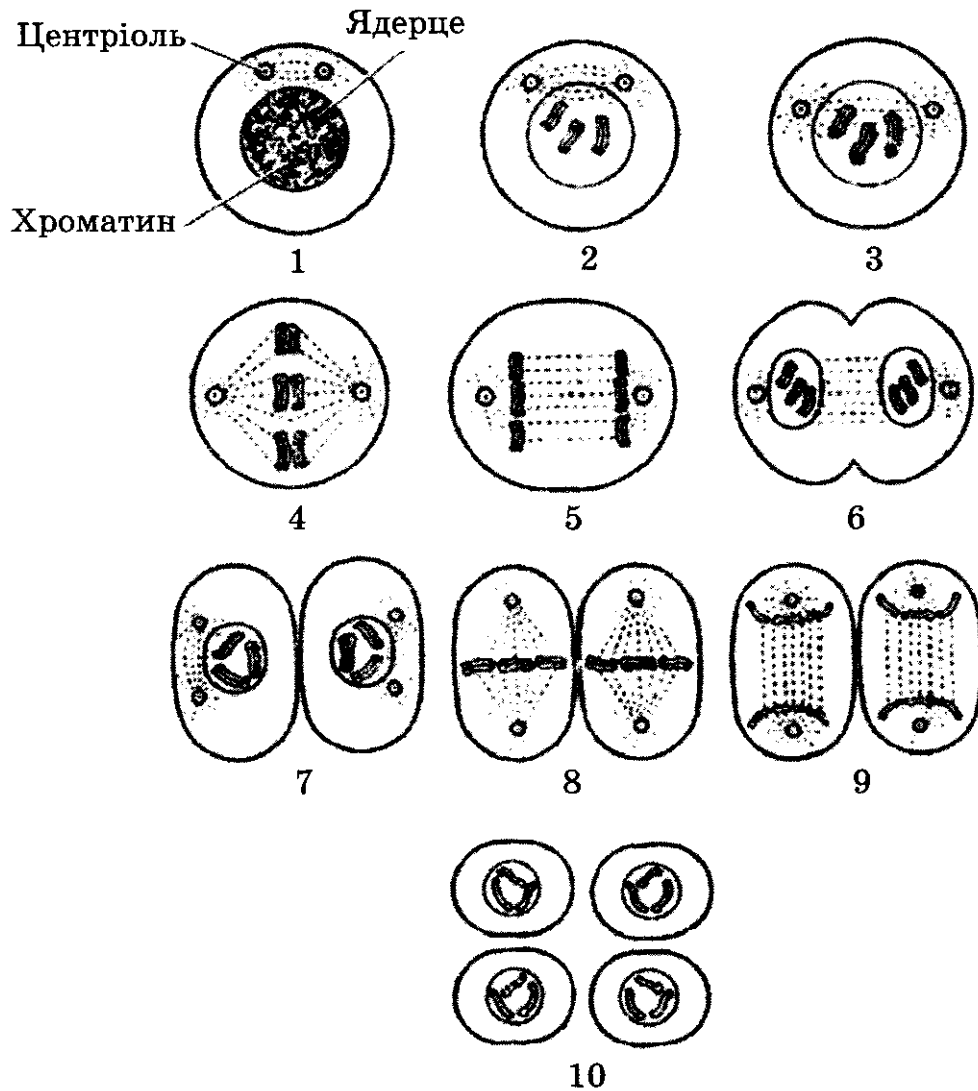


Рис. 2.5. Мейоз

За мейозу в ядрі материнської клітини спочатку здійснюється одноразове подвоєння хромосом, після чого відбуваються два послідовні поділи хромосом — перший поділ мейозу (мейоз I) та другий поділ мейозу (мейоз II). Протягом мейозу I із материнського ядра утворюються два дочірні ядра, кожне з яких несе вдвічі менше хромосом порівняно з материнським ядром. Мейоз II подібний до мітозу. Отже, за мейозу ядро ділиться двічі, а хромосоми подвоюються тільки один раз. Унаслідок такого поділу утворюється чотири клітини, в яких кількість хромосом удвічі менша, ніж у материнській. З таких клітин формуються гамети. Мейоз

забезпечує збереження у наступних поколіннях видів із статевим розмноженням постійної кількості хромосом у ядрах клітин тіла.

Хромосоми людини. Життя будь-якого організму, для якого характерний статевий спосіб розмноження, у т. ч. і людини, починається з моменту злиття материнської та батьківської гамет. У яйцеклітині стільки хромосом, як і в сперматозооні, і вони такі самі за формою та розмірами, не зважаючи на значну відмінність між чоловічою та жіночою гаметами. Кількість хромосом у гаметах у два рази менша, ніж у клітинах тіла. У клітинах тіла людини 46 хромосом (23 пари хромосом) — це *диплоїдний набір хромосом*, у статевих клітинах їх відповідно удвічі менше, тобто 23, — *гаплоїдний набір хромосом*.

У тих клітинах, з яких утворюватимуться гамети, можна спостерігати хромосоми, згруповані в пари. Хромосоми, які утворюють пару, називають *гомологічними*. Вони схожі за будовою і містять спадковий матеріал, що зумовлює одні й ті самі ознаки. Винятком є лише статеві хромосоми, які у жінок парні та подібні за будовою — *X-хромосоми*. У чоловіків тільки одна *X-хромосома*, пару їй становить *Y-хромосома*, яка дуже відрізняється за будовою та функціями від *X-хромосоми* (рис. 2.6).



Рис. 2.6. Хромосоми чоловіка

Хромосоми людини згруповані за розмірами та формою, і кожній з них присвоєно відповідний номер.

Отже, хромосомний набір, або каріотип, людини складається з 22 пар аутосом, нумерація яких зростає зі зменшенням їх довжини, та однієї пари статевих хромосом. Графічне зображення каріотипу називають *ідіограмою* (рис. 2.7).

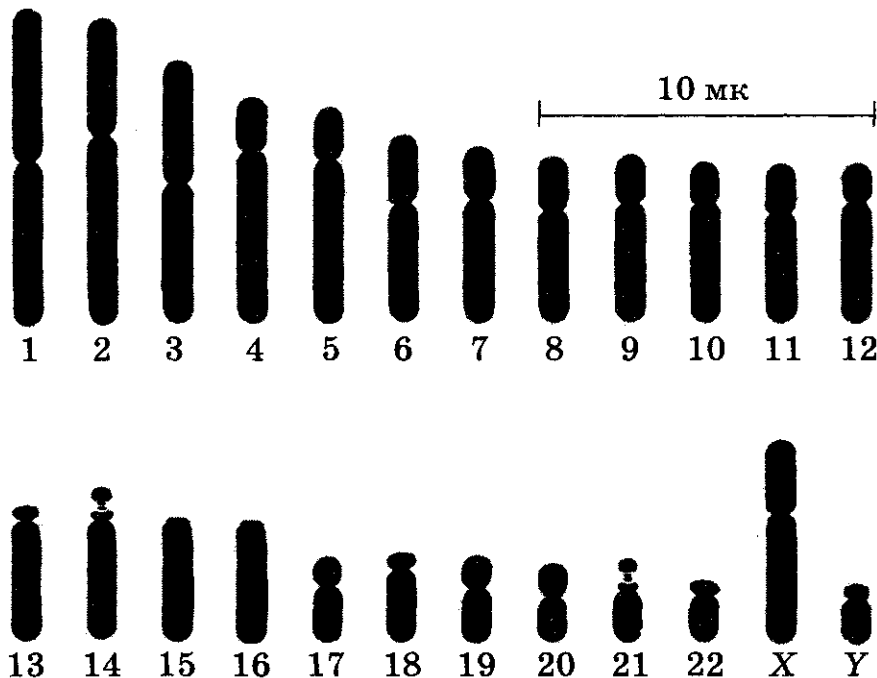


Рис. 2.7. Ідіограма хромосом чоловіка

Рекомбінація хромосом у процесі утворення статевих клітин. Одну із гомологічних хромосом дитина одержує від батька, іншу — від матері. При утворенні гамет у її організмі гомологічні хромосоми спочатку кон'югують (з'єднуються) у пари, а потім розходяться до різних гамет. Важливо, що хромосоми кожної пари здійснюють цей процес незалежно від інших пар. У результаті хромосоми, одержані від батька і матері, перерозподіляються гаметами, які продукує їх нащадок, цілком випадково. У гаметах утворюються нові поєднання хромосом, що відрізняються від тих, які існували в батьківських гаметах, злиття котрих дало життя людині. Така рекомбінація хромосом зумовлює і рекомбінацію генів, що містяться в них, а отже, виникнення нових поєднань ознак і збільшення генетичної різноманітності (рис. 2.8).

Рекомбінація хромосом при утворенні гамет нагадує рекомбінацію ознак за дигібридного схрещування у дослідях Г. Менделя. Ознаки, які він вибрав для вивчення,

містились у різних хромосомах. Якби ознаки визначалися генами, розташованими в одній хромосомі, вони б передавалися разом і принцип незалежного успадкування ознак не був би виявлений.

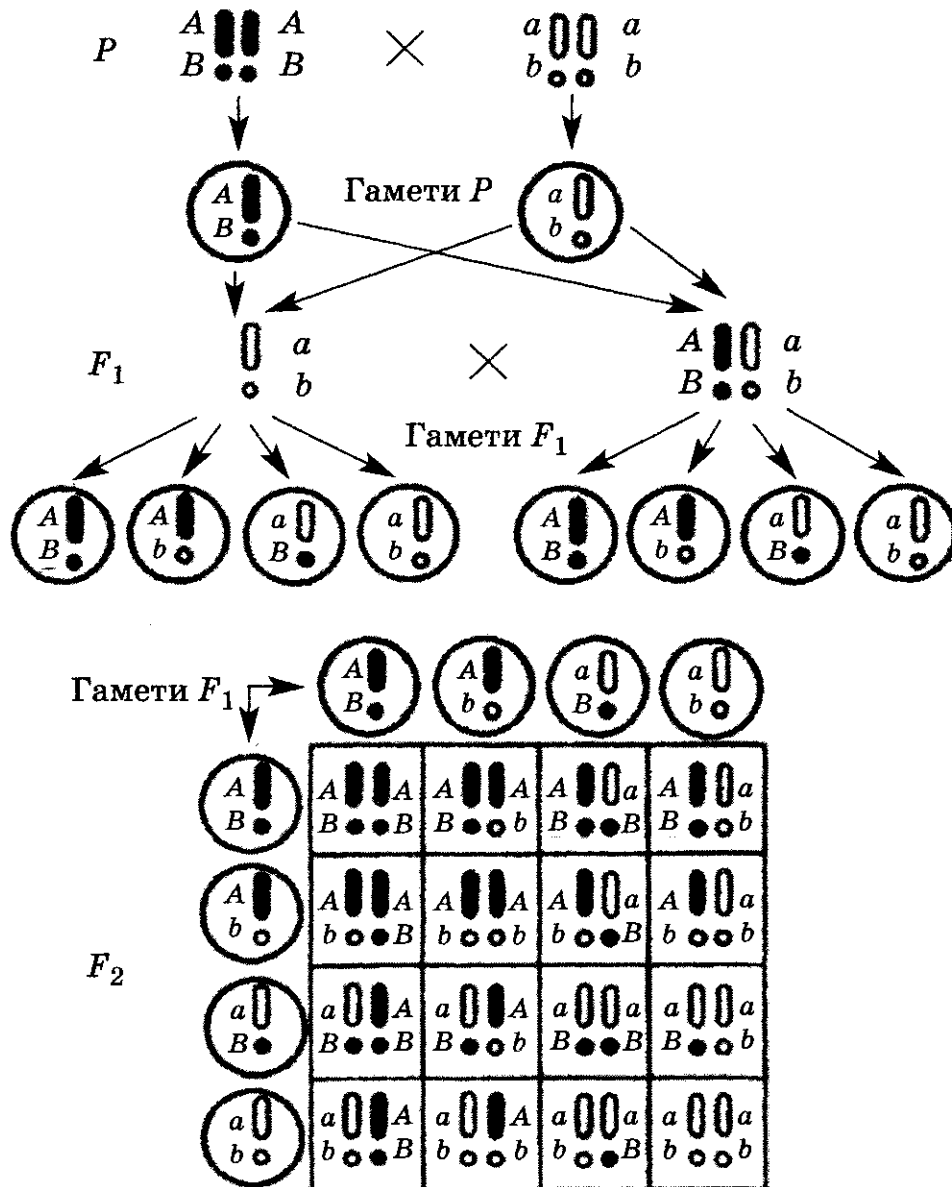


Рис. 2.8. Рекомбінація хромосом

Зчеплення та кросинговер. Якщо гени, що визначають певні ознаки, розташовані в одній хромосомі, їх називають *зчепленими*. Проте зчеплені гени не назавжди пов'язані один з одним. Природа передбачила механізм, що дає змогу цим генам іноді рекомбінуватись, якщо вони у хромосомі розташовані не надто близько один до одного.

Під час мейозу в процесі кон'югації гомологічних хромосом створюються умови для *кросинговеру* — обміну ділянками між гомологічними хромосомами (рис. 2.9).

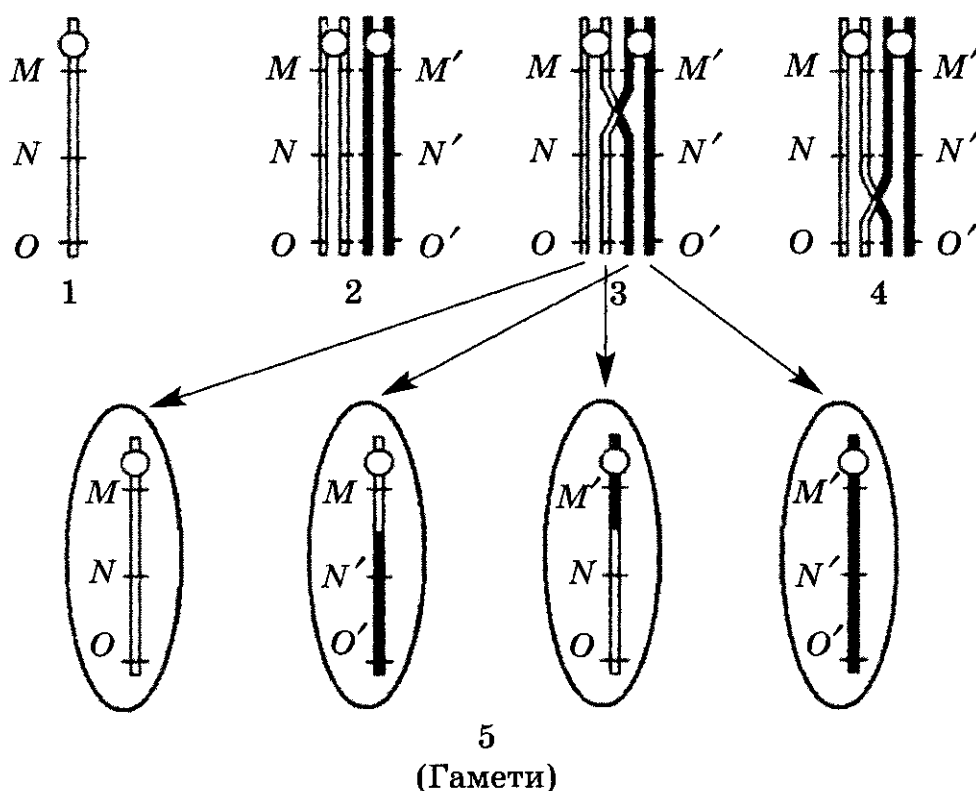


Рис. 2.9. Рекомбінація генів у процесі кросинговеру

Гени, далеко розташовані один від одного, рекомбінуються з більшою частотою, ніж гени, розміщені близько.

Генетична унікальність індивіда. Кросинговер, як і незалежна рекомбінація хромосом під час мейозу, ще більше сприяє рекомбінації генів, збільшуючи генетичну різноманітність потомства. Гени матері та батька лише тимчасово поєднуються в організмі нащадка, щоб потім знову розійтися в його гаметах і дати нові поєднання генів у його дітях і т. д.

Рекомбінація є основним джерелом генетичної мінливості живих організмів. Це явище настільки потужне, що серед людей практично немає двох генетично однакових особин, за винятком справжніх (монозиготних, або однойцевих) близнюків, які несуть однаковий набір генів. Підраховано, що кількість можливих поєднань генів людини становить $3 \cdot 10^{47}$, тоді як чисельність людей, які жили на Землі за всю історію людства, — лише $7 \cdot 10^{10}$, тобто на десятки порядків менше. Тому на земній кулі практично ніколи не було, немає і не може бути хоча б двох людей з однаковим набором генів.

Основи молекулярної генетики

Для того щоб відбувалися процеси передачі майбутнім поколінням ознак і особливостей розвитку організмів, хромосомна речовина повинна мати здатність до точного подвоєння та формування величезної різноманітності генів, які існують у природі.

Матеріальний носій спадковості. У середині ХХ ст. було доведено, що носієм генетичної інформації є *дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК)* — органічна сполука, яка разом із білком утворює тіло хромосоми.

ДНК має ланцюжкову молекулярну будову, що забезпечує здатність до подвоєння та утворення безлічі типів поєднань її елементарних одиниць — *нуклеотидів*. Кожний нуклеотид складається з трьох частин: азотистої основи (О), вуглеводного компонента (дезоксирибози — Д) та залишку фосфорної кислоти (Ф) (рис. 2.10).

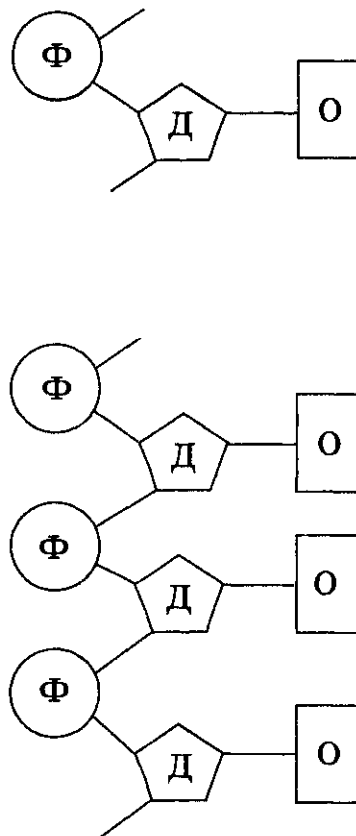


Рис. 2.10. Будова окремого нуклеотиду (вгорі) та фрагмента одинарного ланцюжка ДНК

У ланцюжку ДНК окремі нуклеотиди з'єднані один з одним через фосфорну кислоту міцним хімічним зв'язком. Вуглеводний та фосфорний компоненти у всіх

нуклеотидів однакові, але основ є чотири типи: аденін, цитозин, гуанін та тимін. Для запису генетичного коду їх позначають буквами А, Ц, Г і Т відповідно.

Молекула ДНК утворена двома такими ланцюжками, які з'єднуються між собою слабкими водневими зв'язками через основи. Основи пари підходять одна одній, як ключ і замок. Аденін завжди паруються з тиміном, а гуанін — із цитозином (рис. 2.11, 2.12). Завдяки комплементарній (доповнювальній) будові ця подвійна молекула здатна точно відтворювати себе, утворюючи ідентичні подвійні молекули.

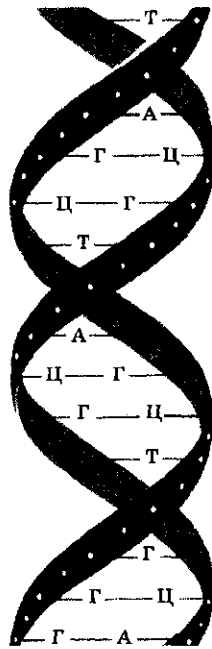


Рис. 2.11. Модель будови ДНК (за Ф. Вотсоном та Дж. Кріком)

Перед подвоєнням ДНК слабкі водневі зв'язки між основами рвуться і дві напівмолекули розходяться, як застібка-блискавка. Після цього на кожній з них добувається нова комплементарна половинка, внаслідок чого утворюються дві нові молекули ДНК, абсолютно ідентичні початковій. Одна з них має стару «праву» сторону і нову «ліву», а інша, навпаки, — стару «ліву» та нову «праву» (рис. 2.13). Однак це лише модель, а насправді процес набагато складніший.

Оскільки основи в молекулі ДНК розташовані лінійно (одна за одною), то кількість комбінацій їх взаємного розташування практично необмежена, хоча основ усього чотири. Наприклад, якщо один ген містить 500 основ, то можна отримати 4500 способів їх розташування. Така комбінативна властивість забезпечує існування великої кількості різноманітних генів.

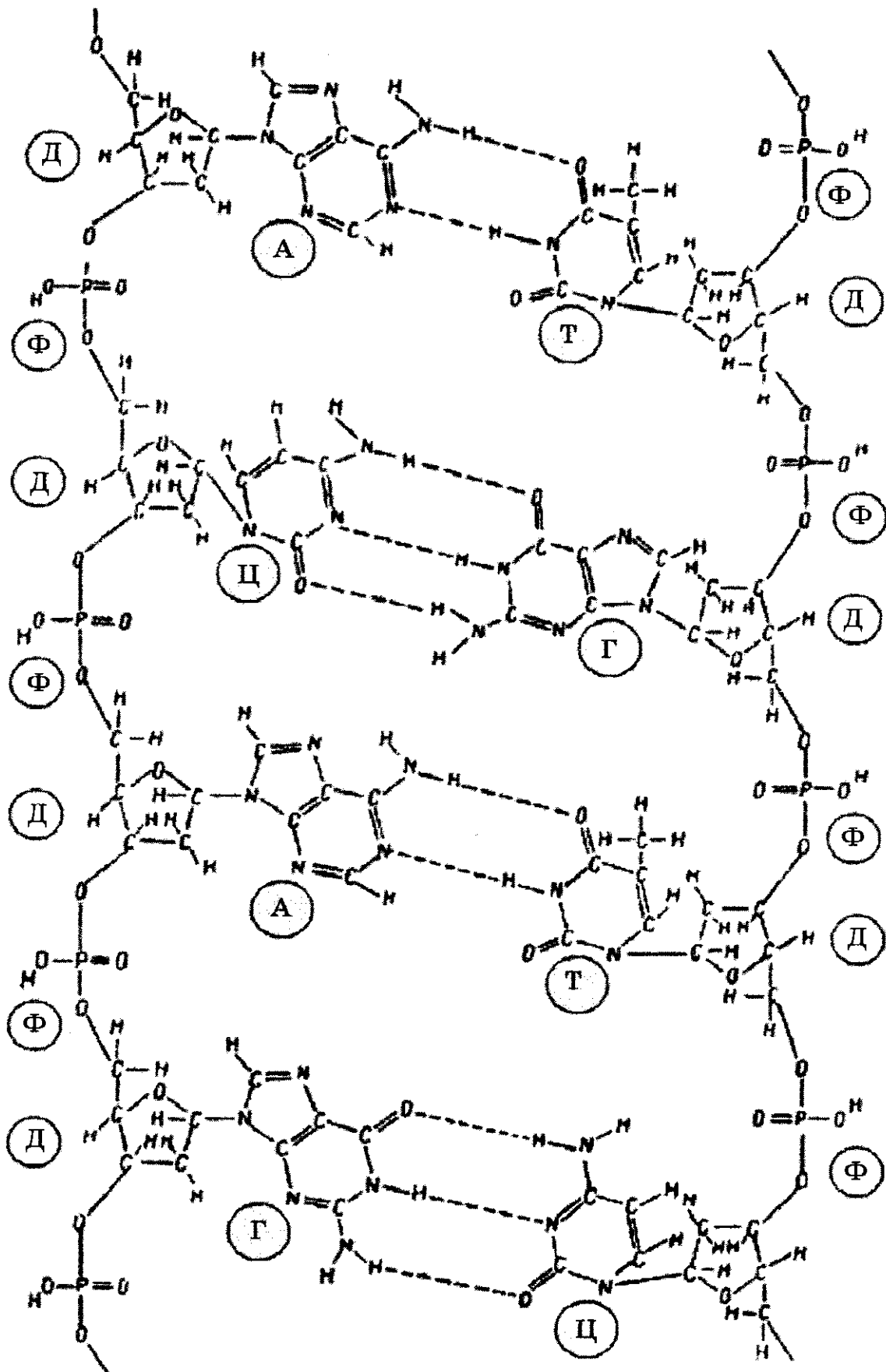


Рис. 2.12. Хімічна будова молекули ДНК:
 А — аденін, Т — тимін, Г — гуанін, Ц — цитозин,
 Ф — залишок фосфорної кислоти, Д — дезоксирибоза

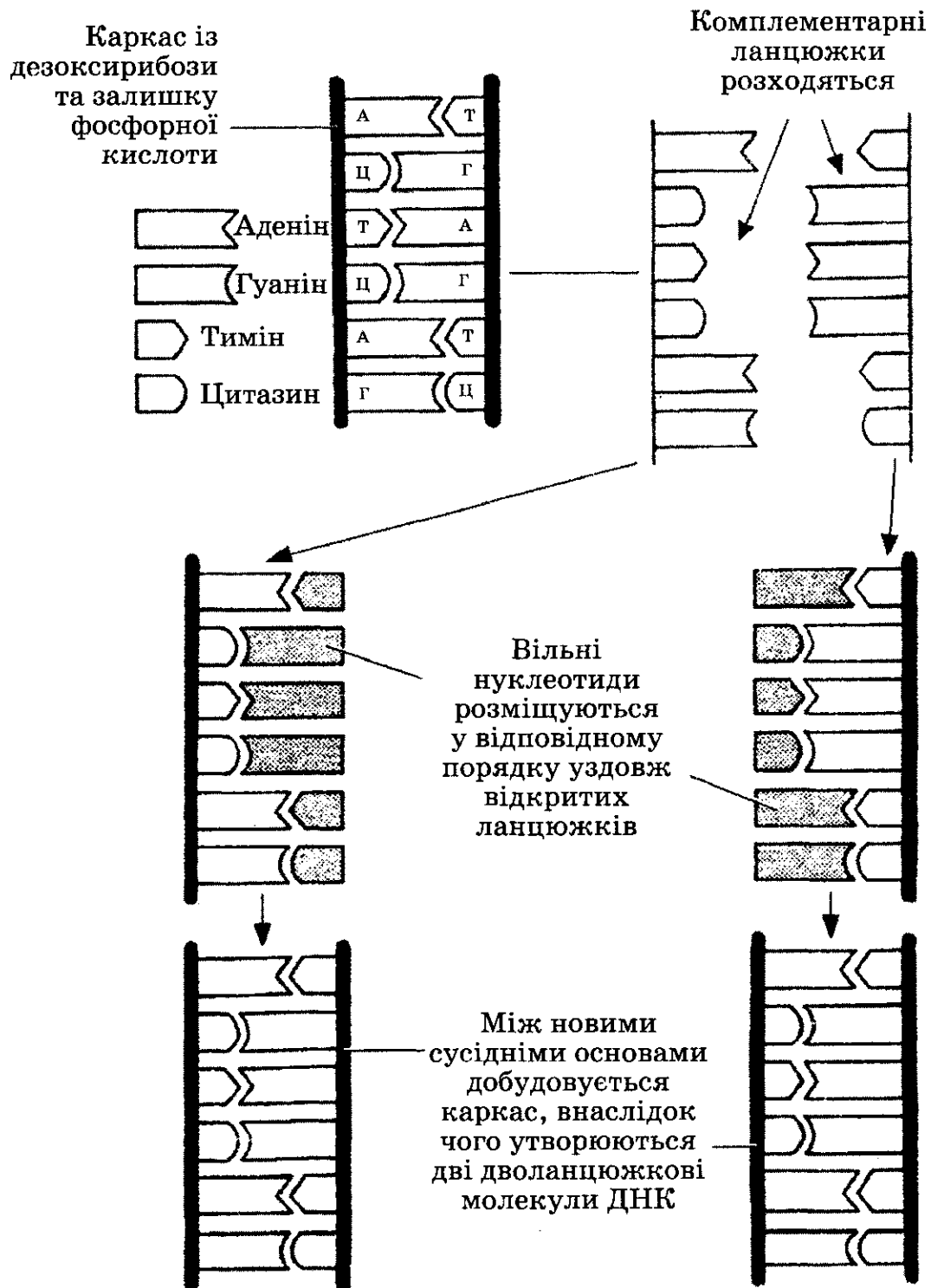


Рис. 2.13. Подвоєння ДНК (за Ф. Вотсоном та Дж. Кріком)

ДНК міститься у хромосомах разом з білками (гістоновими та негістоновими) і невеликою кількістю РНК. У кожній хромосомі є лише одна молекула ДНК. Під час поділу клітини хромосоми значно вкорочуються, потовщуються і їх можна побачити під мікроскопом. Це відбувається внаслідок багаторівневої спіралізації молекули ДНК (рис. 2.14).

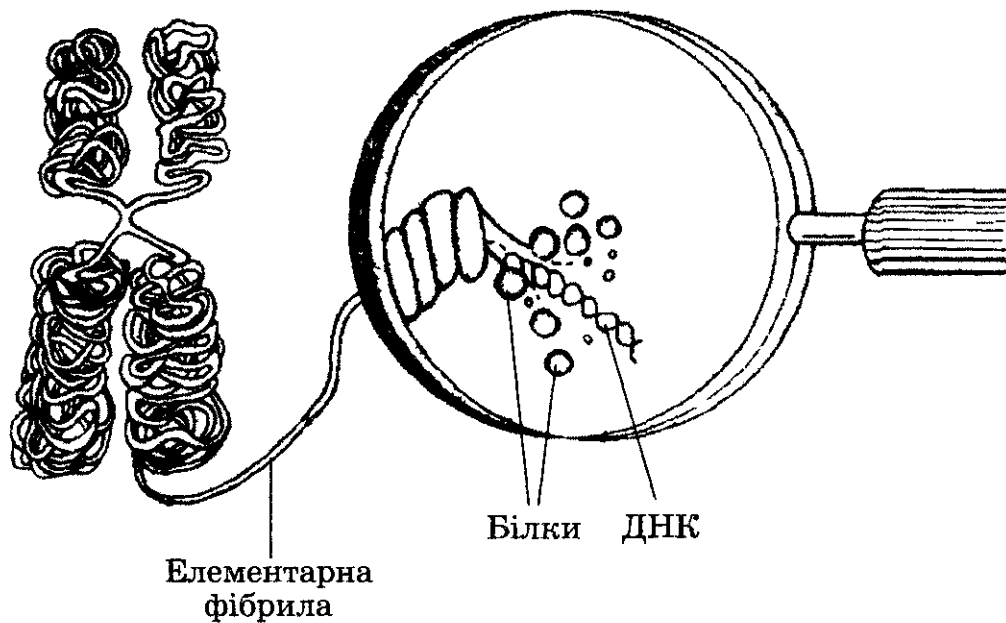


Рис. 2.14. Схематична будова хромосоми

Ген та його основна функція. Сучасній генетиці багато відомо про будову хромосом, структуру та функції ДНК, але вона ще неспроможна дати точне визначення гена. Згідно з найпоширенішим сучасним уявленням, *ген* — це невелика ділянка хромосоми, що виконує певну біохімічну функцію і здійснює специфічний вплив на структурні, фізіологічні та біохімічні властивості організму. Біохімічна функція гена полягає у тому, що він обумовлює синтез певного ферменту.

Ферменти — особливі білки, які в живих клітинах відіграють роль біологічних каталізаторів. За допомогою ферментів здійснюються всі біохімічні реакції обміну речовин та енергії в живих організмах. Гени містять інформацію про послідовність амінокислот у молекулах «первинних білків» — *поліпептидів*, що є ланцюжками із амінокислот, кількість яких варіює від шести до кількох десятків. Із певної кількості відповідних поліпептидів за допомогою особливих ферментів синтетаз утворюється молекула певного білка. Крім того, деякі поліпептиди в організмі можуть виконувати функції гормонів, біологічно активних речовин, антибіотиків тощо.

Генетичний код. До складу білка належить 20 різних амінокислот, а типів основ ДНК — всього чотири. Інформація про послідовність основ у молекулі ДНК перетворюється на послідовність амінокислот у молеку-

лі білка завдяки кодуванню однієї амінокислоти трьома основами. Функціональну генетичну одиницю з трьох основ називають *триплетом (кодоном)*, а залежність порядку розташування амінокислот у молекулах поліпептидів від порядку розташування триплетів основ у молекулі ДНК — *генетичним кодом* (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Генетичний код інформаційної РНК

		Друга основа									
		У		Ц		А		Г			
Перша основа	У	УУУ	Фен	УЦУ	Сер	УАУ	Тир	УГУ	Цис	У	Третя основа
		УУЦ		УЦЦ		УАЦ		УГЦ		Ц	
		УУА	Лей	УЦА		УАА	Терм	УГА	Терм	А	
		УУГ		УЦГ		УАГ		УГГ	Три	Г	
	Ц	ЦУУ	Лей	ЦЦУ	Про	ЦАУ	Гіс	ЦГУ	Арг	У	
		ЦУЦ		ЦЦЦ		ЦАЦ		ЦГЦ		Ц	
		ЦУА		ЦЦА		ЦАА	Глу	ЦГА		А	
		ЦУГ		ЦЦГ		ЦАГ		ЦГГ		Г	
	А	АУУ	ІЛей	АЦУ	Тре	ААУ	Асн	АГУ	Сер	У	
		АУЦ		АЦЦ		ААЦ		АГЦ		Ц	
		АУА		АЦА		ААА	Ліз	АГА	А		
		АУГ	Мет	АЦГ		ААГ		АГГ	Арг	Г	
	Г	ГУУ	Вал	ГЦУ	Ала	ГАУ	Асп	ГГУ	Глі	У	
		ГУЦ		ГЦЦ		ГАЦ		ГГЦ		Ц	
		ГУА		ГЦА		ГАА	Глу	ГГА		А	
		ГУГ		ГЦГ		ГАГ		ГГГ		Г	

Примітка. Генетичний код ДНК містить комплементарні основи, а У замінений у ньому на Т.

Терм — термінатор (стоп-кодон); основи: А — аденін, Г — гуанін, Т — тимін, Ц — цитозин, У — урацил; амінокислоти: Ала — аланін, Арг — аргінін, Асн — аспарагін, Асп — аспарагінова кислота, Вал — валін, Гіс — гістидин, Глі — гліцин, Глу — глютамін, ІЛей — ізолейцин, Лей — лейцин, Ліз — лізин, Мет — метіонін, Про — пролін, Сер — серин, Тир — тирозин, Тре — треонін, Три — триптофан, Фен — фенілаланін, Цис — цистеїн.

61 кодон визначає відповідні амінокислоти, і всі амінокислоти, за винятком триптофану та метіоніну, кодуються кількома кодонами. Кодони-синоніми зазвичай утворюють групи, в яких дві перші основи в кодоні є загальними, а третя варіює.

Генетичний код універсальний, бо в усіх живих організмів одні й ті самі амінокислоти кодуються одними і тими самими триплетами. Певна амінокислота може кодуватися більше ніж одним триплетом (кількість можливих триплетів 64, амінокислот — 20). Крім того, код не перекривається, тобто кожна основа може належати тільки одному триплету.

Механізм синтезу білків (поліпептидів) у клітині дуже складний. Він вимагає участі іншого виду нуклеїнових кислот — рибонуклеїнової кислоти (РНК) та особливих клітинних органел — рибосом (рис. 2.15).

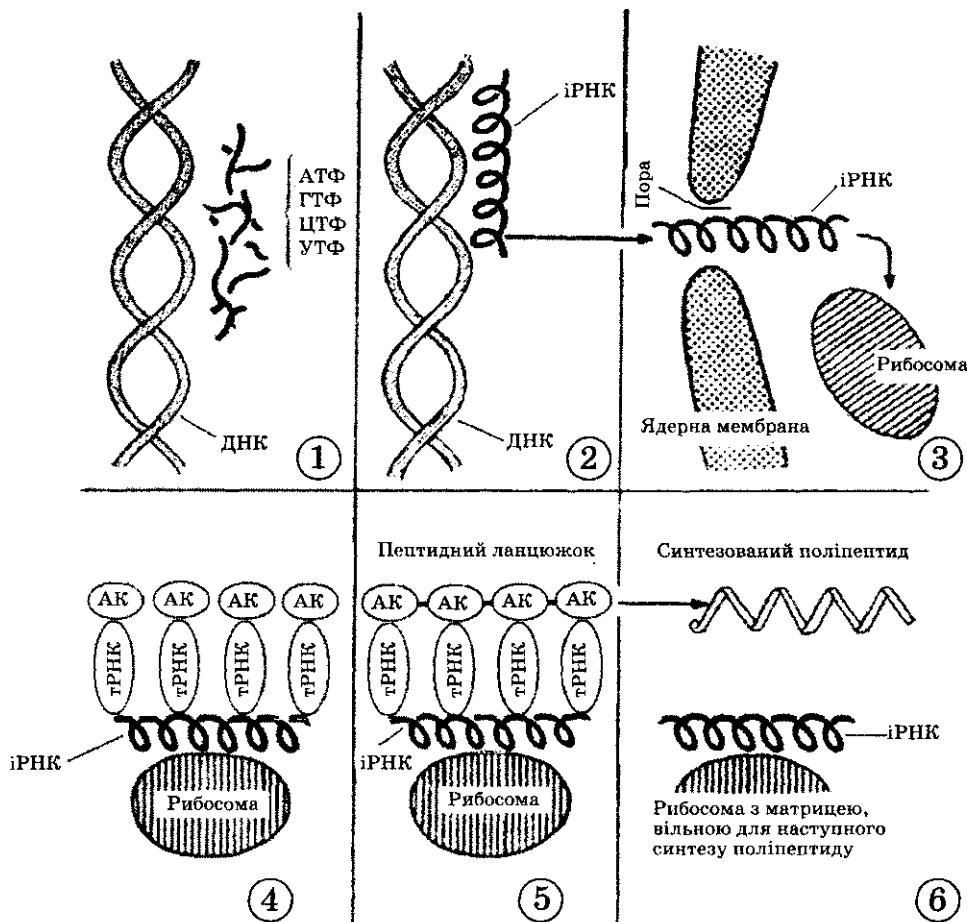


Рис. 2.15. Схема біосинтезу поліпептиду

Сучасні молекулярно-генетичні дослідження довели, що будова гена та принцип зчитування інформації для синтезу білка в еукаріотів (організмів, клітини

яких мають справжнє ядро) відрізняються від будови гена та принципу зчитування інформації у прокариотів (одноклітинних організмів, позбавлених справжнього ядра). Виявилось, що гени еукаріотів містять як кодовані ділянки, що несуть інформацію для синтезу специфічного білка, — *екзони*, так і нековдані — *інтрони*. Причому нековдованих ділянок може бути в кілька разів більше, ніж кодованих, а у людини з усієї генетичної ДНК лише приблизно 5% становлять кодовані ділянки.

Маючи таку будову один і той самий ген еукаріотів може нести інформацію для кодування не одного поліпептиду, як у прокариотів, а, залежно від специфіки тканини, в котрій вони функціонують, великої кількості різних поліпептидів. Наприклад, деякі гени можуть нести код для синтезу майже 40 тис. поліпептидів. Це досягається шляхом зміни порядку зчитування кодованих ділянок гена. У людини, за сучасними даними, 74% генів працюють саме за таким принципом.

Гени в хромосомах. Хромосомна теорія спадковості стверджує, що гени у хромосомах розташовані лінійно. Місце в хромосомі, де розміщений певний ген, називають *локусом* цього гена. Певний локус може займати лише одна з форм одного й того самого гена — домінантна, рецесивна або інша. Такі різні положення гена називають *алелями*. Для більшості генів відомі лише *домінантний* і *рецесивний алелі*, але часто трапляється т. зв. *множинний алелізм*, коли існує низка положень певного гена.

Найпростішим прикладом множинного алелізму є успадкування груп крові у людини за системою АВО. Кожна людина має одну з чотирьох груп крові, які зумовлені взаємодією трьох множинних алелей одного й того самого гена — I^A , I^B та I^0 . Алелі I^A та I^B є домінантними, а I^0 — рецесивним. Сполучення пар алелей визначають такі групи крові:

- I, або 0 — $I^0 I^0$;
- II, або А — $I^A I^A$, $I^A I^0$;
- III, або В — $I^B I^B$, $I^B I^0$;
- IV, або АВ — $I^A I^B$.

У IV групі крові домінування алеля не спостерігається, але відсутній і проміжний ефект. Кров цієї групи одночасно виявляє ознаки II та III груп.

Алелі гена, розташовані в тотожних локусах гомологічних хромосом, можуть бути однаковими — домінантними (AA) або рецесивними (aa). Таке поєднання пари алелей одного гена називають *гомозиготним*. Якщо ген представлений двома різними алелями (Aa), його стан буде *гетерозиготним*.

Мутації

Реплікація (подвоєння) ДНК під час мейозу або мітозу відбувається з великою точністю, однак іноді трапляються помилки.

Генні мутації. Ними називають явища у реплікації ДНК, які призводять до зміни послідовності нуклеотидів у ланцюжку ДНК. Мутація може бути спричинена заміною однієї пари основ на іншу, а також втратою нуклеотидів чи появою одного або кількох нових нуклеотидів. Суттєвіші наслідки імовірні у разі втрати або появи нуклеотидів. Тоді порядок прочитання триплетів неминуче зсовується на одну-дві основи вправо або вліво, внаслідок чого генетичний код зчитується неправильно. Якщо випали чи додалися одночасно три основи, то зміни зазнає лише одна амінокислота, а решта ланцюжка залишиться нормальною.

Генні мутації, що виникають у гаметах, справляють на організм різноманітний вплив. Більшість із них є летальними (смертельними), оскільки спричинюють дуже помітні порушення розвитку. Наприклад, у людини до 20% вагітностей закінчуються природним викиднем протягом 12 тижнів з моменту зачаття, а приблизно половина цих випадків спричинена генними мутаціями.

Переважна частина генних мутацій рецесивна стосовно «нормального» алеля. Майже всі вони шкідливі для організму, бо спричинюють функціональні та структурні порушення, що призводять до захворювання, яке може закінчитися смертю. Рецесивна мутація відбудеться лише тоді, коли в геномі організму два мутантні алелі гена утворять гомологічну пару. Іноколи виникають і домінантні мутантні алелі, які виявляються відразу. Домінантні мутації теж можуть бути шкідливими.

Мутації в соматичних клітинах передаються лише клітинам, утвореним із клітини-мутанта шляхом міто-

зу. Вони можуть виявитися лише в тому організмі, в якому виникли, і потомству не передаються.

Хромосомні аберації. Під час мейозу в процесі кон'югації гомологічних хромосом може трапитися порушення нормальної рекомбінації, внаслідок чого з'являються гамети з пошкодженими хромосомами. Такі пошкодження називають *хромосомними абераціями*. Відома низка хромосомних аберацій — інверсії, делеції, дуплікації, транслокації та ін. *Інверсією* називають обертання окремої ділянки хромосоми на 180° . Втрата певної ділянки хромосоми — це *делеція*, а подвоєння — *дуплікація*. Іноколи відбувається обмін ділянками між негомологічними хромосомами — *транслокація*.

Крім перебудов у межах окремих хромосом, ймовірні випадки нерозходження деяких хромосом під час мейозу. Це призводить до того, що у певній гаметі не вистачає хромосоми або з'являється зайва. Більшість таких порушень призводить до загибелі плоду ще на ранніх стадіях розвитку. Проте іноколи при цьому народжуються життєздатні особини з важкими порушеннями фізичного та психічного розвитку.

Хромосомні аберації, як і генні мутації, можуть призводити до різноманітних порушень розвитку організму аж до летального кінця.

Генетична рівновага в популяціях

Закономірності успадкування якісних ознак спостерігаються не лише у межах кількох поколінь однієї пари батьківських особин, а й у *популяціях* — сукупностях особин одного виду, які тривалий час займають певний простір та відтворюються протягом значної кількості поколінь.

Для ознайомлення з генетичними процесами у популяції, визначеними однією парою алелей, можна розглянути просту модель успадкування груп крові людини за системою MN . Групу крові за цією системою визначають два алелі L^M та L^N , які успадковуються незалежно від алелей I за системою ABO . Гомозиготи $L^M L^M$ мають групу крові M , гомозиготи $L^N L^N$ — групу крові N , а гетерозиготи $L^M L^N$ — групу крові MN .

В уявній замкнутій людській популяції є певна кількість алелей L^M та L^N . Частота наявності кожного з цих алелей може мати різні значення в межах від 0 до 100%. В одному випадку вся популяція може бути представлена тільки гомозиготами $L^M L^M$, в іншому — гомозиготами $L^N L^N$. Не виключено, що алелі L^M і L^N у популяції представлені порівну і частота кожного з них буде дорівнювати 50%, або 0,5. Також можливо, що в популяції представлені всі три типи поєднань алелей, а частота наявності кожного алеля становить 0,5 (50%). У такій популяції з однаковою ймовірністю утворюватимуться гамети з алелем L^M (0,5) і гамети з алелем L^N (0,5). Якщо шлюби у популяції випадкові, то можна скористатися решіткою Пеннета, щоб дізнатися частоту утворення гомозигот і гетерозигот у наступному поколінні (значення частот перемножують) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Частоти алелей груп крові за системою MN у популяції

		Жіночі гамети	
		0,5 L^M	0,5 L^N
Чоловічі гамети	0,5 L^M	0,25 $L^M L^M$	0,25 $L^M L^N$
	0,5 L^N	0,25 $L^M L^N$	0,25 $L^N L^N$

Виявилось, що частоти гомозигот ($L^M L^M$ та $L^N L^N$) у нашій популяції становлять по 0,25, а частота гетерозигот ($L^M L^N$) у два рази вища — 0,5. Частоти наявності кожного алеля (L^M і L^N) будуть, як і до цього, однаковими — по 0,5. Відповідно у наступному поколінні цієї популяції (F_2) за умови збереження випадковості шлюбів спостерігатимуться такі самі співвідношення.

У популяціях спостерігаються найрізноманітніші частоти наявності алелей. Між алелями гена можуть існувати домінантно-рецесивні відношення, у цьому разі гетерозиготи за зовнішнім виявом ознаки збігатимуться з домінантними гомозиготами. За таких обставин частоти наявності самої ознаки не збігатимуться з частотами наявності гомозигот і гетерозигот.

Це ілюструє модель людської популяції з успадкуванням форми волосся. Кучеряве волосся є домінант-

ною ознакою, пряме — рецесивною. Алель, який визначає кучеряве волосся, позначають літерою H , а алель, що зумовлює пряме волосся, — h . Тоді гомозиготні особини за домінантним алелем (HH) та гетерозиготні особини (Hh) матимуть кучеряве волосся, а гомозиготні особини за рецесивним алелем (hh) — пряме.

Нехай аналізована популяція є ізольованою, шлюбів в ній випадкові, частоти наявності алелей H та h відповідно становлять 0,1 та 0,9, частоти гамет, які несуть ці алелі, будуть такими самими. За допомогою решітки Пеннета визначають частоту різних поєднань алелей у поколінні F_1 (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Частоти алелей форми волосся у популяції

		Жіночі гамети	
		0,1 H	0,9 h
Чоловічі гамети	0,1 H	0,01 HH	0,09 Hh
	0,9 h	0,09 Hh	0,81 hh

Отже, у поколінні F_1 частоти гомозигот і гетерозигот будуть такими:

$$HH: 0,12 = 0,01; Hh: 2 \cdot 0,1 \cdot 0,9 = 0,18;$$

$$hh = 0,92 = 0,81.$$

Сума цих частот становить одиницю (0,01 + 0,18 + 0,81). Якщо визначити частоту наявності самої ознаки, то виявиться, що в популяції кількість людей з кучерявим волоссям становить 19%, з прямим — 81%.

Нове покоління продукуватиме такі гамети: гомозиготи HH даватимуть лише гамети з алелем H , гетерозиготи Hh — імовірно, однакову кількість гамет з алелем H і алелем h , а гомозиготи hh лише гамети з алелем h . Частоти наявності гамет з алелем H і алелем h будуть такими:

$$H: 0,01 + 1/2 \cdot 0,18 = 0,10;$$

$$h: 0,81 + 1/2 \cdot 0,18 = 0,90.$$

Отже, співвідношення частот алелей у замкнутій популяції за умови випадковості шлюбів зберігається і в

наступному поколінні. Цю закономірність можна подати у вигляді буквених виразів. Якщо частоти алелей позначити літерами p і q , то можна записати, що в популяції $p + q = 1$. Літерні позначення частот алелей підставляють у решітку Пеннета (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Частоти алелей форми волосся у популяції
в літерних значеннях

		Жіночі гамети	
		$p H$	$q h$
Чоловічі гамети	$p H$	$p^2 HH$	$pq Hh$
	$q h$	$pq Hh$	$q^2 hh$

На підставі здійснених у таблиці розрахунків:

$$p_2 + 2pq + q^2 = 1, \text{ або } (p + q)^2 = 1.$$

Ця формула відображає взаємозв'язок частот гомозигот і гетерозигот у популяції, або *закон Харді — Вайнберга*, який названо за іменами його авторів.

Насправді таких ідеальних людських популяцій практично не існує. Усі сучасні популяції відкриті, внаслідок чого продовжуються численні шлюби з особинами інших популяцій. Крім того, у будь-якій популяції відбувається природний мутаційний процес. Усе це помітно впливає на розподіл частот алелей, а отже, і частот гомозигот і гетерозигот у популяції. Тому в реальних популяціях закон Харді — Вайнберга не підтверджується.

2.2. Генетика кількісних ознак

Закономірності успадкування якісних, або дискретних, ознак, які не мають проміжних форм, можна зображати у вигляді простих схем. Якісні ознаки, як правило, визначені одним-двома головними генами, у яких може бути два або кілька алелей, а зовнішні умови практично не впливають на ступінь їх вияву. Такими ознаками у людини є групи крові, форма волосся (куче-

ряве — пряме), ямка на підборідді та багато інших, у т. ч. патологій. Ознак, що визначаються винятково генами і на які умови життєвого середовища не впливають, у людини дуже мало. Більшість ознак, їх називають кількісними, є наслідком взаємодії численних генів між собою та з факторами довкілля.

Кількісні ознаки — ознаки, які виявляються у вигляді неперервної мінливості від мінімального до максимального їх вираження, зокрема зріст, маса, колір шкіри та волосся, інтелект, темперамент тощо.

Вивчати закономірності успадкування кількісних ознак набагато складніше, ніж якісних, бо у цьому разі доводиться користуватися методами варіаційної статистики.

Кількісні ознаки вимірюють різноманітними способами залежно від їх типу та мети дослідження. Зріст вимірюють спеціальною лінійкою і визначають в мірах довжини (метрах, сантиметрах); масу тіла — у мірах ваги (кілограмах, грамах); деякі ознаки, наприклад рівень інтелекту чи темперамент, — за допомогою спеціальних тестів.

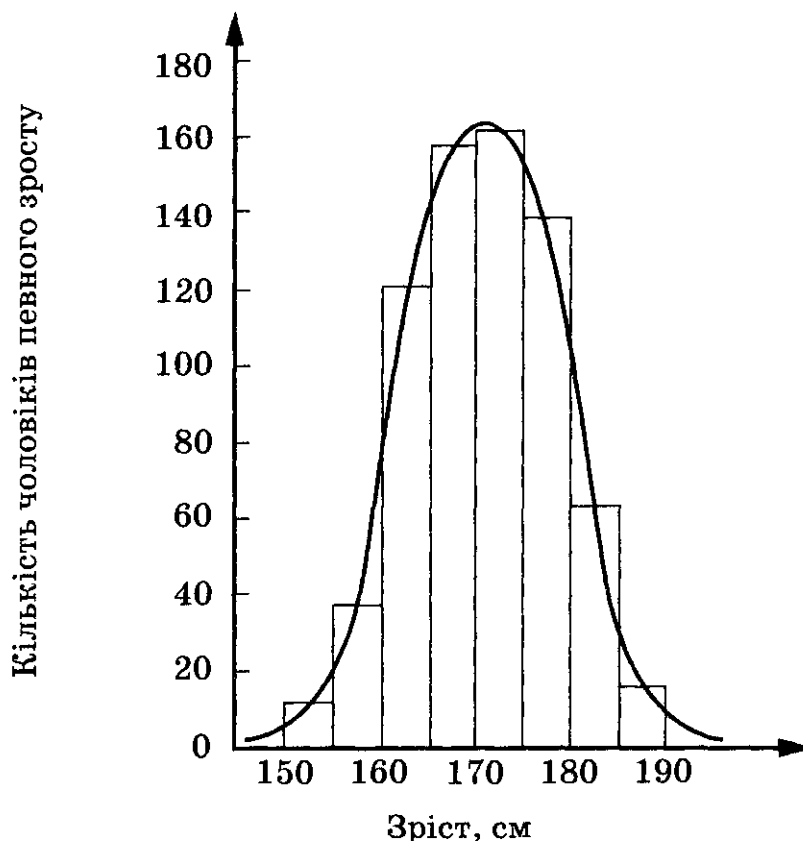


Рис. 2.16. Діаграма та крива розподілу частот зросту людини

У результаті вимірювань достатньої кількості особин (як правило, не менше тисячі) та групування їх за правилом зростання одержують неперервний ряд мінливості, який можна представити у вигляді діаграми або графіка. На рис. 2.16 зображено розподіл за зростом понад 1000 дорослих чоловіків. Прямокутники показують кількість осіб, які мають певний зріст. Наприклад, 14 чоловіків мали зріст від 151 до 155 см, 36 — від 156 до 160 см, 120 чоловіків — від 161 до 165 см тощо. Ці самі дані можна представити у вигляді дзвоноподібної кривої, яку називають кривою нормального розподілу.

Генотип і фенотип

Для подальшого аналізу кількісних ознак необхідно ознайомитися з такими поняттями, як «генотип» і «фенотип». Спадкова інформація про ознаки та властивості організму міститься в його генах, сукупність яких називають *генотипом*. Свій генотип кожна людина одержує у момент зачаття і зберігає незмінним протягом усього життя. Активність генів може змінюватися, але їх склад залишається незмінним завжди.

Поняття «генотип» не тотожне поняттю «геном». Генотип притаманний певній особині, а *геном* — це сукупність генів, характерна для гаплоїдного набору хромосом певного виду організмів.

Фенотипом називають сукупність усіх ознак та властивостей організму в кожний період його життя. Він охоплює і зовнішній вигляд, і внутрішню будову, і фізіологічні процеси, і особливості поведінки, спостережувані у певний момент. Якщо генотип успадковується і залишається незмінним протягом життя індивіда, то фенотип розвивається. Він є результатом дії генотипу лише частково, бо в його становленні значну роль відіграють умови зовнішнього середовища.

Генетики постійно дискутують стосовно того, що важливіше для розвитку організму — генетична конституція чи середовище. Особливо гострі суперечки точаться щодо поведінки людини та її психологічних характеристик — розумових і творчих здібностей, темпераменту тощо.

Важливі обидва чинники, бо фенотип є результатом взаємодії між генотипом і середовищем. Якщо людина не матиме вроджених здібностей, наприклад до гри на скрипці, то жодне навчання та виховання не зроблять із неї видатного музиканта. А людина з вродженими музичними здібностями повинна активно їх розвивати, інакше талант буде загублено.

Чинники виникнення кількісної мінливості

Сумісна дія багатьох генів сама по собі спричинює кількісну мінливість. Для її дослідження слід тимчасово знехтувати впливом чинників навколишнього середовища на фенотип.

Закономірності успадкування кількісних ознак візуально чи за допомогою звичайних вимірювань виявити неможливо. У гібридологічних експериментах, наприклад на рослинах, усі наступні покоління мають значення ознаки (довжина стебла, розмір листків, кількість насіння тощо), проміжне між батьківськими формами. Для генетичного аналізу таких явищ користуються спеціальними математичними методами.

Одним із основних чинників кількісної мінливості є полімерні гени.

Полімерні гени. Ще на початку ХХ ст. було виявлено, що окрема кількісна ознака зумовлена спільною дією певної сукупності генів, механізм передавання кожного з яких наступним поколінням здійснюється за законами Г. Менделя. Такі гени були названі полімерними, а ознаки, визначені ними, — полігенними.

За полімерного успадкування ефекти домінантних алелей можуть проявлятися двома способами:

1) кумулятивним (накопичувальним) типом полімерії, за якого інтенсивність вияву ознаки прямо пропорційна кількості домінантних алелей полімерного гена. Прикладом цього типу полімерії може бути успадкування кольору шкіри у людини, яке визначається чотирма парами алелей. Корінний мешканець тропічної Африки, який відзначається найтемнішим кольором шкіри, має таку сукупність полімерних генів: $P_1P_1P_2P_2P_3P_3P_4P_4$ (усі алелі домінантні), а, наприклад, норвежець —

$p_1p_1p_2p_2p_3p_3p_4p_4$ (усі алелі рецесивні). Населення середземноморських країн у своєму генотипі має приблизно половину домінантних алелей, які визначають колір шкіри, у різноманітних комбінаціях ($P_1P_1P_2P_2p_3p_3p_4p_4$; $P_1p_1P_2p_2P_3p_3P_4p_4$ тощо). Якщо зобразити результати визначення кольору шкіри достатньої вибірки людей у вигляді діаграми чи кривої, вона буде подібною до кривої, що відображає розподіл частот зросту людини (рис. 2.16);

2) некумулятивним типом полімерії, за якого достатньо наявності хоча б одного домінантного алеля, щоб ознака проявилася максимально, і збільшення кількості інших домінантних алелей помітного ефекту не справляє. При цьому у F_2 відбувається розщеплювання типу 15 : 1 (за умови двох пар алелей) або 63 : 1 (за умови трьох пар алелей) без наявності проміжних значень ознаки. Характерним прикладом некумулятивної полімерії є успадкування оперення ніг у курей. Унаслідок схрещування порід, що мають оперені та неоперені ноги, усе покоління F_1 матиме оперені ноги. У поколінні F_2 спостерігається розщеплення на два фенотипові класи за співвідношенням 15 : 16 з опереними ногами та 1 : 16 з неопереними. У цьому разі ознаку контролюють дві пари алелей. Батьківська порода курей з опереними ногами буде гомозиготною за домінантними алелями обох генів ($L_1L_1L_2L_2$), а з неопереними — гомозиготною за рецесивними алелями ($l_1l_1l_2l_2$). Перше покоління гібридів між цими породами матиме формулу $L_1l_1L_2l_2$. Кури другого покоління з опереними ногами будуть мати у генотипі від однієї до чотирьох домінантних алелей ($L_1l_1l_2l_2$ $L_1L_1L_2L_2$), а з неопереними — усі чотири алелі рецесивні ($l_1l_1l_2l_2$).

Умови середовища та норма реакції. Часто неперервний характер може мати і мінливість, яка визначається винятково умовами середовища. Наприклад, якщо генетично ідентичні рослини (клони, чисті лінії) вирощувати в різних умовах (кількість поживних речовин, води, тепла, світла тощо), то можна одержати чітку неперервну мінливість за різними ознаками (висота стебла, розмір листків, кількість та маса насіння тощо). Сучасна генетика для досліджень здатна також створювати чисті, або інбредні, лінії (близькоспоріднене

запліднення) та клони (отримання організмів із соматичних клітин) тварин, у т. ч. ссавців. Явище впливу середовища на фенотип можна спостерігати і у людини, коли справжніх (однойцевих) близнюків виховують у різних умовах. Як засвідчили численні спостереження, ці близнюки відрізняються фізичним, психічним та розумовим розвитком.

У розглянутих випадках генотип організмів є постійною величиною, а фенотип — функцією умов зовнішнього середовища. Для аналізу цього явища запроваджують генетичне поняття «*норма реакції*».

Якщо генотип за певною ознакою чутливий до змін умов середовища, то, помістивши безліч однакових генотипів у різні фіксовані умови середовища, можна одержати безліч різноманітних фенотипів. На основі вимірювання значень цієї ознаки будують графік залежності характеристики фенотипу від параметрів середовища, що і вказуватиме норму реакції генотипу за вказаною ознакою. Різні генотипи за однією і тією самою ознакою мають різні норми реакції.

На рис. 2.17 представлені результати дослідження залежності густоти шерсті у двох інбредних ліній мишей від температури середовища. Для спрощення аналізу припускають, що ця залежність має лінійний характер: чим вища температура, тим менша густина шерсті тварин. Генотипи різняться за чутливістю до температурних умов. Генотип M_1 виявився менш чутливим до температури, ніж M_2 , про що свідчить менший нахил прямої на графіку 1. Однак за певної температури фенотипи тварин, що належать до різних інбредних ліній, будуть збігатися (точка перетину B двох ліній). Отже, неможливо однозначно виявити, як саме відрізняються ці дві інбредні лінії мишей за густотою шерсті. За низької температури середовища (ліва частина графіка) генотип M_2 переважає генотип M_1 за густотою шерсті. Існує також певна температура (точка B), коли за густотою шерсті генотипи не відрізняються. За підвищеної температури середовища (права частина графіка) за густотою шерсті переважатиме генотип M_1 . У цій ситуації з упевненістю можна стверджувати лише те, що ці дві лінії мишей за густотою шерсті мають різні норми реакції на температурні умови зовнішнього середовища.

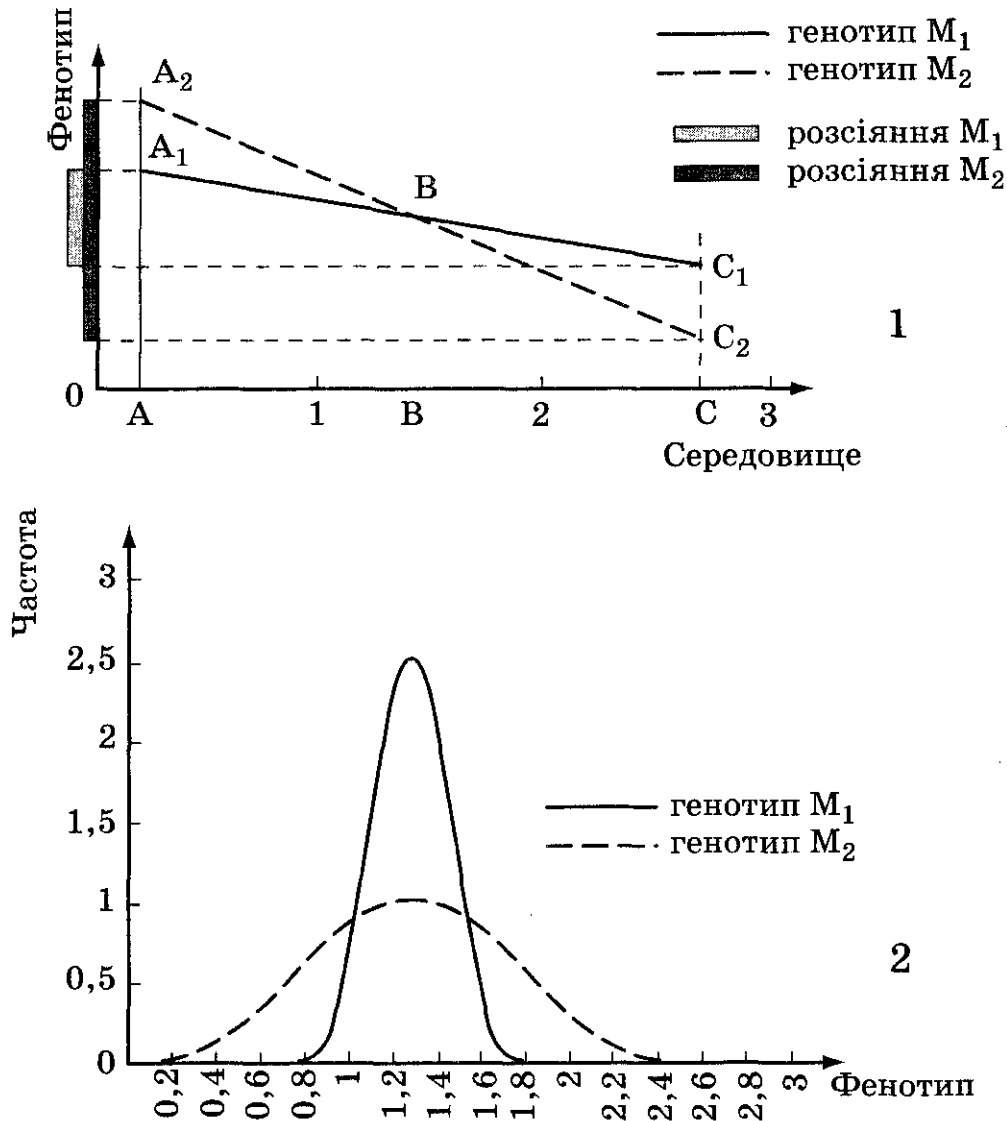


Рис. 2.17. Норми реакції (1) та криві розподілу частот (2) двох генотипів з різною чутливістю до змін умов середовища

Якщо спроектувати відрізки A_1C_1 (генотип M_1) та A_2C_2 (генотип M_2) на вісь фенотипу, то в одному й тому самому діапазоні умов середовища розсіяння фенотипної мінливості у чутливішого до середовища генотипу M_2 буде значно більшим, ніж у менш чутливого генотипу M_1 . Ця закономірність чітко виявляється і за кривими розподілу частот фенотипів (графік 2 рис. 2.17). Числовий вираз такого розсіяння у генетиці називають *дисперсією*. У розглянутому прикладі спостерігалася середовищна дисперсія. Чим вища чутливість генотипу до умов середовища, тим більша його фенотипна дисперсія, яку визначають особливості середовища існування.

Отже, фенотип зумовлений не лише генотипом. Тому порівнювати різні генотипи потрібно не за їх фено-

типами, а за нормами реакції (дисперсіями). На думку генетиків, успадковуються не певні ознаки, а норми реакцій.

Співвідношення впливу генотипу та середовища

За фенотипом люди відрізняються одне від одного принаймні з двох причин: кожна особа має свій, тільки їй притаманний, генотип, що зумовлює виникнення генетично детермінованої мінливості; кожна людина розвивається в особливих умовах середовища, що спричинює середовищну мінливість. Генетична та середовищна мінливості формують загальну мінливість, або фенотип.

Можна уявити гіпотетичну популяцію людей, у якій проведено вимірювання певної кількісної ознаки у 1000 осіб, і припустити, що її визначає ген, який може існувати в трьох різних формах, тобто має три алелі. Їх позначають літерами *K*, *L*, *M*. Тоді генотипи популяції будуть мати усі можливі комбінації алелей. Нехай люди з генотипом *KK* мають найнижчі показники ознаки, а люди з генотипом *MM* — найвищі. Генотип *LL* є проміжним. Ефекти домінування відсутні, і гетерозиготи виявляються проміжними між гомозиготами.

На конкретну величину ознаки впливають не тільки гени, а й умови існування, наприклад якість харчування, сімейний догляд у дитинстві тощо. Кожний генотип характеризується певним середнім значенням ознаки та розсіянням (дисперсією) її індивідуальних значень навколо середнього значення. Числове значення дисперсії розраховують за допомогою спеціальних формул варіаційної статистики. Чим вища чутливість певного генотипу до умов середовища, тим більша різноманітність його фенотипів, а отже, середовищна дисперсія (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Визначення складових фенотипної мінливості

Генотип	Кількість осіб	Частота в популяції	Середнє значення ознаки	Дисперсія
1	2	3	4	5
<i>KK</i>	70	0,07	150	23,4
<i>KL</i>	300	0,30	160	52,1

Закінчення таблиці 2.5

1	2	3	4	5
<i>LL</i>	400	0,40	170	139,7
<i>KM</i>	200	0,20	180	132,6
<i>LM</i>	20	0,02	190	103,2
<i>MM</i>	10	0,01	200	6,7

Загальна дисперсія	162,9
Середня середовищна дисперсія	71,7
Генетична дисперсія	91,2
Успадковуваність	0,56

Табл. 2.5 засвідчує, що дисперсії генотипів значно відрізняються внаслідок їх різної чутливості до умов середовища. Дисперсію усередині кожного генотипу визначають впливи середовища. Загальну мінливість у популяції характеризує величина загальнопопуляційної дисперсії, яка залежить від відмінності між генотипами за їх середніми значеннями ознаки та від відмінності в межах кожного з генотипів, визначених тільки середовищем. У вказаній уявній популяції генетична складова дисперсії виникає за участю тільки шести генотипів, а реальні популяції мають їх безліч.

У розглянутій гіпотетичній популяції загальна дисперсія дорівнює 162,9, а середня середовищна — 71,7. Різниця між загальнопопуляційною та середньою середовищною дисперсіями становить генетичну дисперсію популяції — 91,2. Величина генетичної дисперсії означає, що генетична складова зумовлює трохи більше половини всіх індивідуальних відмінностей у популяції.

Показник успадковуваності

Наочність забезпечується зображенням генетичної дисперсії розглянутої популяції у вигляді часток одиниці, для чого генетичну дисперсію ділять на загальну:

$$91,2 : 162,9 = 0,56.$$

Цей показник називають *коефіцієнтом успадковуваності* і позначають символом h^2 . Значок квадрата

вказує на те, що коефіцієнт успадкованості є складовою дисперсії (σ^2). Символ h — ступінь домінування.

Отже, у розглянутій популяції частка генетичної складової у фенотипній дисперсії становить 56%. Це означає, що мінливість ознаки в популяції на 56% формується внаслідок мінливості генотипів і на 44% — внаслідок мінливості умов середовища.

Коефіцієнт успадкованості є одним із основних показників, якими оперує генетика кількісних ознак людини, особливо генетика поведінки. Однак його не треба сприймати як свідчення неминучості, яку неможливо змінити під впливом умов середовища, оскільки:

1) успадкованість не є властивістю самої ознаки, а залежить від складу генотипів досліджуваної популяції. В іншій популяції з іншим складом генотипів успадкованість тієї самої ознаки може дуже відрізнятися. Вона може змінитися і тоді, коли ту саму ознаку вивчатимуть на тій самій території, але через деякий час. Адже з часом змінюється склад генотипів популяції внаслідок міграції, вимирання певних генотипів тощо. В обох випадках змін зазнають як генетична, так і середовищна дисперсії, а отже, і коефіцієнт успадкованості;

2) показник успадкованості чутливий до змін умов середовища. Як свідчить рис. 2.17, в умовах середовища *B* генетична дисперсія практично відсутня, хоча обидва генотипи наявні. У цьому разі коефіцієнт успадкованості близький до нуля. За інших умов середовища (зони *A* та *C*) сукупність тих самих генотипів демонструє чітку генетичну дисперсію. Коефіцієнт успадкованості у цих випадках буде значущим.

Отже, високий показник успадкованості певної ознаки не означає, що її не можна змінити під впливом умов середовища. Коефіцієнт успадкованості свідчить лише про частку генетичної мінливості, яка характерна для певної популяції у визначений час та за існуючих умов середовища. Він характеризує популяцію, а не конкретного індивіда чи його фенотип. Сучасна генетика неспроможна визначити співвідношення генетичних та середовищних факторів у формуванні фенотипу конкретної особини — людини, тварини чи будь-якого живого організму.

Популяційна мінливість як наслідок взаємодії генотипу та середовища

Для розуміння процесів, які відбуваються в популяції, важливо пам'ятати, що два основні джерела відмінностей між організмами (генотип і середовище) тісно пов'язані і перебувають у постійній взаємодії. Відмінності між носіями різних генотипів можуть не виявитися за відсутності тих чинників середовища, які дають змогу генотипним відмінностям стати видимими, фенотипними. Так, люди з винятковими музичними здібностями не зможуть розвинути їх, якщо не вдадуться до спеціальних занять. Це стосується будь-якої сфери діяльності: тільки у сприятливих умовах середовища люди з особливими спадковими задатками значно відрізнятимуться від решти особин популяції.

Отже, відмінності між людьми за генотипами можуть проявлятися або не проявлятися залежно від умов середовища. За одного й того самого генотипного складу популяції умови середовища здатні міняти дисперсію фенотипів. Якщо умови середовища стимулюють збільшення фенотипічних відмінностей між носіями різних генотипів, фенотипна дисперсія в популяції зростатиме, а якщо нівелює їх — зменшуватиметься. Це явище називають *генотип-середовищною взаємодією*. Оскільки ця взаємодія впливає на мінливість ознаки в популяції, вона здатна формувати певну частку фенотипної дисперсії. Це підтверджує приклад гіпотетичної популяції, сформованої з двох генотипів — D та F (рис. 2.18).

Вимірювання певної кількісної ознаки генотипів D і F здійснюють за різних умов середовища (X та Y). Результати вимірювань залежно від ступеня вияву ознаки позначають цифрами від 1 до 4. Кількість усіх можливих комбінацій чинників D , F , X та Y дорівнює 24 ($1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 4 = 24$). Однак щоб проілюструвати явище генотип-середовищної взаємодії, достатньо кількох комбінацій. У кожній комбінації аналізуються власна ознака та відповідні їй чинники умов середовища.

На перших двох графіках у різних умовах середовища генотип D має вищі значення ознаки, ніж генотип F . Паралельні лінії генотипів означають, що їх фенотипні дисперсії за різних умов середовища залишаються однаковими. Отже, генотип-середовищна взаємодія як складова дисперсії у цих випадках відсутня.

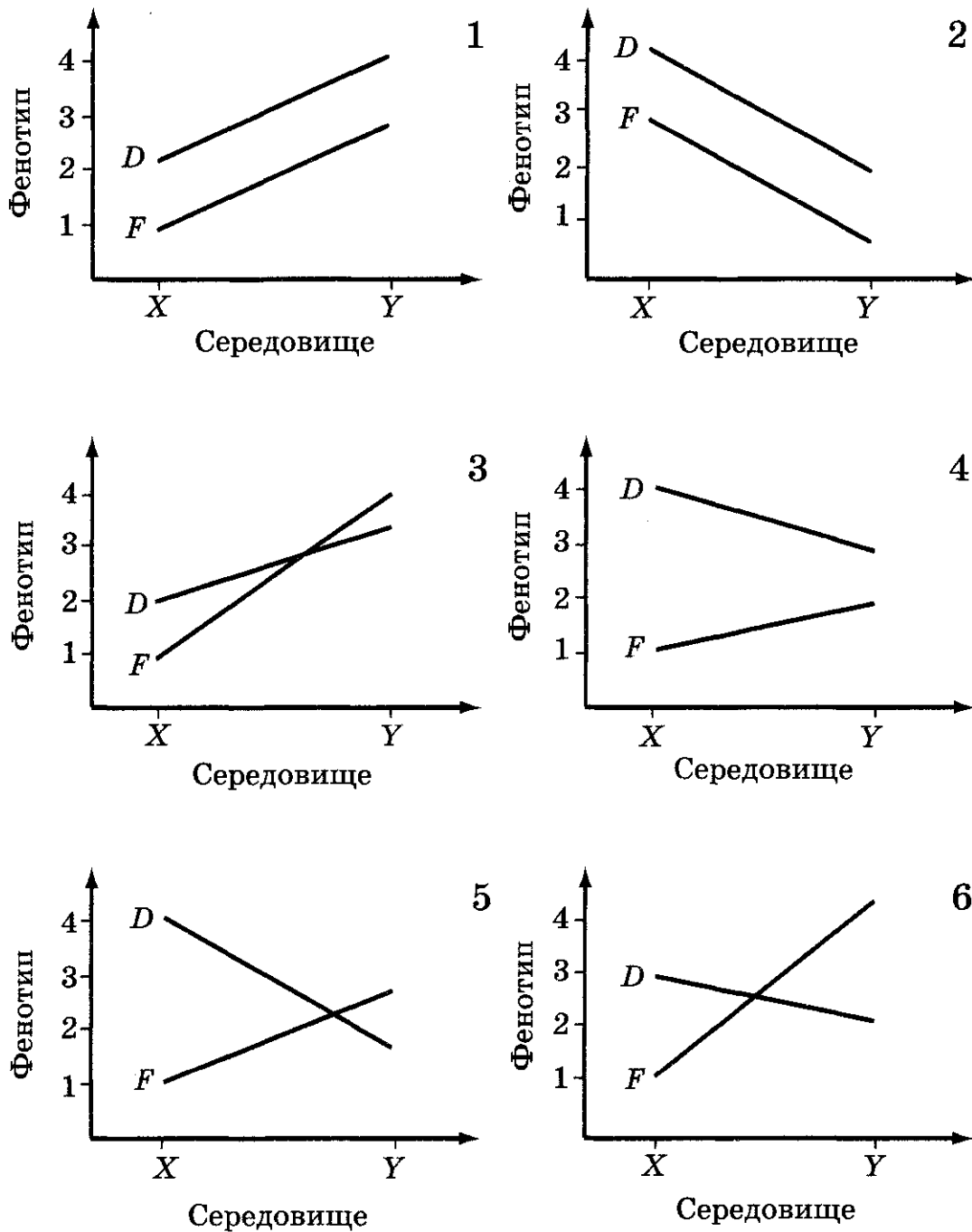


Рис. 2.18. Приклади генотип-середовищної взаємодії

Перший та другий графіки подібні, хоча різняться напрямом зміни фенотипів у разі переходу із середовища X у середовище Y. Перший варіант ілюструє така ситуація: учні молодших класів, що навчалися у молодого вчителя, потрапляють до досвідченого педагога, і при цьому всі покращують свої показники, але зберігають ті самі відносні рангові місця. Зворотну ситуацію відображає другий графік.

Третій графік відрізняється від перших двох тим, що лінії на ньому перетинаються. У середовищі X гено-

тип D випереджає генотип F , а в середовищі Y — навпаки. Обидва генотипи при переході з середовища X у середовище Y показують приріст фенотипних значень ознаки, але різною мірою. Генотип F виявляється чутливішим до умов середовища, бо демонструє приріст ознаки на три одиниці, а генотип D — усього на одиницю. У цьому випадку генотип-середовищна взаємодія відмінна від нуля. Прикладом такої взаємодії може бути ситуація, коли товариська дитина (D) і нетовариська (F) під час хвороби перебувають у лікарні (середовище X) або вдома (середовище Y). Звичайно діти почувають себе краще в домашніх умовах, але товариську дитину ізоляція від однолітків обтяжує, і їй буде легше в лікарні.

На четвертому графіку генотип D в обох середовищах переважає генотип F , але вони по-різному реагують на зміну умов середовища. За переходу з середовища X у середовище Y генотип D зменшує значення ознаки, а генотип F — збільшує. У цьому випадку теж наявна взаємодія генотипу та середовища як частка загальної (фенотипної) дисперсії. Ілюструє четвертий графік ситуація, коли звичайні (D) та розумово відсталі (F) діти навчаються у звичайній (середовище X) і спеціалізованій (середовище Y) школах. У звичайній школі розумово відсталі діти будуть вчитися значно гірше, ніж решта учнів. У спеціалізованій, з програмою, розрахованою на розумово відсталих дітей, вони продемонструють приріст успішності, а нормальні діти, які навчаються у спеціалізованій школі для дітей з особливими здібностями, відставатимуть від своїх однолітків.

На п'ятому графіку, як і на третьому, лінії перетинаються. За переходу з середовища X у середовище Y генотип D демонструє послаблення вияву ознаки, а генотип F — посилення. Крім того, у середовищі X фенотипні відмінності між генотипами помітніші, ніж у середовищі Y . І в цьому разі генотип-середовищна взаємодія впливає на дисперсію фенотипів. Прикладом до цієї ситуації можуть слугувати люди з високим (D) та низьким (F) рівнями активації. За тиші та ізоляції (X) ефективніше працюватимуть особи з високим рівнем активації, тоді як в умовах шуму (Y) — з низьким.

Лінії D та F перетинаються і на шостому графіку. Однак тут генотипи відрізняються за чутливістю до

умов середовища — генотип F реагує на їх зміну значно сильніше, ніж генотип D . Генотип-середовищна взаємодія при цьому суттєва. Шостий графік ілюструє ситуація, коли одні діти мають середній рівень розвитку з підвищеними просторовими здібностями (генотип D), а інші — яскраві мовні здібності, але слабкі просторові (генотип F). Діти з такими генотипами будуть показувати різну успішність на заняттях з геометрії (X) і літератури (Y).

Отже, мінливість у популяції формується не лише за рахунок простого додавання ефектів генотипу та середовища, а й під впливом генотип-середовищної взаємодії.

2.3. Прикладна генетика

У другій половині ХХ ст. на стику генетики та молекулярної біології сформувалася нова потужна галузь науки — *біотехнологія* — наука про використання організмів, клітинних культур та біологічних процесів у промисловому виробництві. До біотехнологій належать генна інженерія та клонування сільськогосподарських рослин і тварин.

Щорічно у США саме на біотехнологію витрачають майже половину коштів, виділених для академічних наукових досліджень. Її досягнення використовують у промисловості, медицині, сільському господарстві та багатьох інших сферах діяльності, однак невиважене застосування біотехнології може завдати значної шкоди як природі, так і людству.

Усі аспекти практичного використання генетики охоплює прикладна генетика.

Прикладна генетика — наука, що вивчає спадковість і мінливість різних форм живих організмів з метою використання одержаних даних у селекції рослин, тварин і мікроорганізмів, а також для розроблення методів лікування спадкових хвороб людини і тварин.

Досягнення прикладної генетики втілюються у впливах на живі організми — тварини і рослини — з метою отримання продукції вищої якості і у більших кількостях.

Генна інженерія

Потужним методом прикладної генетики та біотехнології, що дає змогу вивчати і змінювати генетичний код живих організмів, є генна інженерія. З її допомогою людина може змінювати інші організми для своїх потреб і лікувати спадкові хвороби.

Методи генної інженерії, що ґрунтуються на використанні бактерій. Основні методи генної інженерії були розроблені в другій половині ХХ ст. на бактеріях. Вони полягали у введенні в організм нового гена. Цей ген можна синтезувати наново або перенести з іншого організму. Якщо в геном бактерії вбудувати ген, що кодує певний білок, клітина бактерії перетворюється на живу фабрику з продукування цього білка.

Одержання будь-якої кількості копій гена лише з одного його зразка називають *клонуванням*. Для клонування гена користуються т. зв. *вектором*, яким, як правило, є плазміда або бактеріофаг. *Плазміда* — це невеликий кільцевий фрагмент ДНК, виявлений у деяких бактеріях. Вона відокремлена від основної ДНК і реплікується незалежно від неї. *Бактеріофаги* (скорочено фаги) — віруси, які можуть вводити свою ДНК у бактеріальну клітину, де ця ДНК реплікується.

Фрагменти ДНК, тобто гени, які необхідно клонувати, за допомогою спеціального ферменту вилучають із геному організму-донора, а потім за допомогою іншого ферменту поєднують із плазмідною чи фаговою ДНК. Якщо таку гібридну ДНК ввести в бактеріальну клітину, то в процесі розмноження бактерії збільшується і кількість копій цієї ДНК. Модифіковані у такий спосіб бактерії здатні продукувати певні необхідні речовини (інсулін, гормон росту людини, коров'ячий соматотропін та ін.), чого в нормальних умовах вони робити не здатні.

Інсулін — гормон білкової природи, який утворюється в підшлунковій залозі і відіграє життєво важливу роль у регуляції вмісту цукру в крові. Недостача інсуліну є причиною цукрового діабету — тяжкого захворювання, через яке потерпає приблизно 3% населення земної кулі. Натепер більше 2 млн хворих на діабет у всьому світі користуються для лікування інсуліном, одер-

жаним за допомогою модифікованих бактерій, у геном яких вбудовано ген інсуліну людини.

Гормон росту людини — білок, що виробляється гіпофізом і діє на всі тканини організму. Нестача цього гормона в дитинстві призводить до карликовості з нормальними пропорціями тіла. Для медичних потреб гормон росту отримують за допомогою бактерій з вбудованим в їх геном людським геном, що забезпечує синтез цього білка. Регулярні ін'єкції гормона росту хворим дітям відновлюють їхній зріст майже до нормального рівня.

Коров'ячий соматотропін — це гормон, подібний до гормону росту людини. Він теж виробляється в гіпофізі та стимулює поділ клітин у тілі тварин. Ген, що кодує коров'ячий соматотропін, був вбудований у геном бактерії. Ін'єкції навіть невеликих доз соматотропіну коровам збільшують продукування молока на 25%, а масу худоби, вирощуваної на м'ясо, — на 10—15%. Після припинення ін'єкцій маса корів та їх удійність поверталися до початкового рівня.

За допомогою генної інженерії стало можливим створення бактерій, здатних очищати поверхню водоймищ від нафтового забруднення. Спосіб хімічного очищення, який нині застосовують, надзвичайно шкідливий для живої природи. Проводяться успішні випробування створених штучно бактерій, які здатні руйнувати вуглеводні сполуки нафти.

Генетична перебудова рослин і тварин. Багатоклітинні організми теж можна змінювати за допомогою генної інженерії. Генетично перебудовані з використанням методів генної інженерії організми прийнято називати *трансгенними*.

Виведення трансгенних організмів є перспективною альтернативою традиційним методам селекції тварин та рослин. Поліпшення сортів рослин і порід тварин у традиційний спосіб — тривалий процес, який потребує 7—12 років. Генна інженерія дає змогу створювати нові форми рослин і тварин з потрібними людині властивостями лише за кілька років. Трансгенні рослини чи тварини, як і бактерії, можуть стати дешевим і простим засобом виробництва достатньої кількості різноманітних корисних продуктів, і не тільки харчових.

Трансгенні організми

У сучасному світі існування трансгенних рослин і тварин стало звичним явищем, а деякі з них набули промислового значення.

Трансгенні рослини. Найефективніший метод перенесення генів у рослини — використання плазмиди одного з видів ґрунтової бактерії як вектора. За допомогою вектора потрібний ген вбудовують у геном клітин рослини, яку треба змінити. Для цього клітини рослини розмножують у пробірці у поживному розчині. Клітини рослин із вбудованою в їх геном зміненою плазмідую називають *трансформованими*. Під впливом певних гормонів можна із трансформованої клітини виростити цілу рослину.

Цю технологію використовують для виведення поліпшених сортів томатів, картоплі, кукурудзи, рису, цукрового буряка та інших рослин. Такі сорти продуктивніші, дають продукцію з підвищеним вмістом певних речовин (білків, жирів, вуглеводів тощо), а головне, є стійкими проти збудників хвороб і комах-шкідників. Ця особливість сприяє зменшенню забруднення біосфери отрутохімікатами, які широко застосовують у сучасному рослинництві.

Трансгенні тварини. Один із перших успішних експериментів зі створення трансгенних тварин було здійснено на мишах. У геном миші вбудували ген, що кодує гормон росту щура. Такі трансгенні миші росли в 2—3 рази швидше, ніж їхні родичі, що не мали чужого гена, і досягали приблизно удвічі більших розмірів (рис. 2.19). Для створення трансгенних тварин використовують різні методи введення ДНК: за допомогою вірусів; мікроін'єкції в яйцеклітини, стовбурні клітини; фагоцитоз та ін.

Усе популярнішим стає процес, контрольований порівняно з іншими. Кілька клітин раннього зародка розмножують у живильному середовищі. ДНК вводять у ці клітини різними способами, у т. ч. за допомогою мікроін'єкції. Перевага методу полягає в тому, що трансформовані клітини можна визначити до того, як вони будуть уведені в материнські організми як яйцеклітини. У такий спосіб забезпечують народження трансгенного організму.



Рис. 2.19. Трансгенна миша (зліва) поряд із звичайною

Один із найперспективніших напрямів генної інженерії — продукування рідкісних і дорогих білків, уживаних у медицині, з молока трансгенних корів або овець, наприклад одержання з молока трансгенних овець білка, який ефективно лікує спадкову емфізему легенів людини, спричинену мутацією гена. Трансгенних тварин отримали шляхом введення в їх геном нормального алеля цього гена людини.

Убудовування людського гена у геном вівці було використано і при одержанні ферменту згортання крові, відсутність якого спричинює один із видів гемофілії. Генетики працюють над отриманням таким самим шляхом *фібриногену* — основного білка системи згортання крові. Його планують використовувати як клей для з'єднання тканин після хірургічних операцій.

Клонування тварин

Створення численних генетичних копій одного індивіда за допомогою безстатевого розмноження називають *клонуванням*. У хребетних тварин цей процес природним шляхом не відбувається. Проте, пересадивши ядро з клітини кишечника або шкіри жаби в яйцеклітину, власне ядро якої було зруйновано ультрафіолетовими променями, у 60-ті роки ХХ ст. в Оксфордському університеті вдалося виростити пуголовка, що перетворився потім на жабу, ідентичну батьківській особині, від якої взяли ядро.

Подальші подібні експерименти довели, що диференційовані клітини (клітини різноманітних специфічних тканин тіла) містять усю інформацію, необхідну для розвитку повноцінного організму. А наприкінці ХХ ст. у Шотландії успішно клонували високоорганізовану хребетну тварину — вівцю Доллі — з клітини материнського вимені.

Клонування тварин — перспективний напрям. Можна, наприклад, використовувати зародки тварин на стадії кількох клітин і, розділивши такий зародок на окремі клітини, одержати певну кількість генетично ідентичних (однакових) організмів. Цей процес повторюють багато разів, тому що на цій стадії клітини ще не досягають необоротної спеціалізації. У такий спосіб створюють безліч ідентичних копій однієї тварини, що має цінні ознаки. Потім зародки можна пересадити в матку замісних матерів для виношування плода та народження тварин із бажаними ознаками. Клонування зародків перспективне у тваринництві, наприклад при розведенні великої рогатої худоби, овець та кіз. Воно прискорює отримання будь-якої кількості тварин від бажаних материнських особин.

Клонування людини вперше здійснено в США в 1993 р., проте клоновані зародки були доведені лише до стадії кількох клітин, щоб довести, що в принципі це можливо. Подальші дослідження призупинено з етичних міркувань.

Етичні та соціальні проблеми генної інженерії

З початку становлення генної інженерії учені усвідомлювали, як важливо зважати на потенційну небезпеку та етичні проблеми, пов'язані з розвитком нової галузі біології.

Першим дозволеним до продажу харчовим продуктом були трансгенні томати. У суспільстві це спричинило полеміку щодо безпечності трансгенних харчових продуктів. Одна з основних проблем пов'язана з наявністю в геномі модифікованих томатів гена стійкості до антибіотика канаміцину, який відіграє роль маркера для виявлення трансформованих клітин. Унаслідок споживання плодів таких томатів ген стійкості проти

антибіотика може потрапити в геном бактерії *Escherichia coli*, що живе в кишечнику людини. Оскільки бактерії виводяться з організму разом з фекаліями, ген може поширитися в навколишньому середовищі та передатися іншим хвороботворним бактеріям, які, потрапивши в організм людини, виявляться стійкими до антибіотиків. Однак насправді ген томату разом з усією ДНК розщеплюється в травному каналі людини. Навіть якщо цього не трапиться, вірогідність того, що ген пройде через серію організмів, надзвичайно мала. Крім того, гени стійкості до деяких антибіотиків, на жаль, уже поширені в навколишньому середовищі.

Ще одним прикладом подібно модифікованих рослин є впроваджена у виробництво кукурудза, яка містить бактеріальний ген, що підвищує її стійкість до шкідників та хвороб, а також маркерний ген стійкості до антибіотика ампіциліну. У зв'язку з протестами громадськості дослідники шукають способи видалення небажаних маркерних генів після здійснення трансформації. Існує теоретична ймовірність, що трансгенні рослини можуть передавати спорідненим бур'янам шляхом схрещування стійкість до гербіцидів, хвороб, засухи та інших несприятливих чинників. Унаслідок цього можуть утворитися т. зв. супербур'яни, з якими буде дуже важко боротися і які заповнять сільськогосподарські угіддя.

Усупереч побоюванням, обсяги вирощування та використання генетично модифікованих організмів у багатьох країнах зростають. Досі помітного шкідливого впливу на здоров'я людини, свійських тварин та біосфери загалом зафіксовано не було.

Люди часто вважають, що мають право модифікувати інші організми заради власної користі. Проте останнім часом такий антропоцентризм зазнає все більшої критики. Крім того, невідомо, до чого може призвести введення генів людини в геноми лабораторних тварин — таку методику широко використовують для вивчення молекулярних механізмів багатьох хвороб людини.

Однак виведення генетично модифікованих тварин для потреб сільського господарства, фармакології та медицини — реалії сучасного життя, і подальші зусилля генетиків мають бути спрямовані на гарантування безпечності трансгенних організмів для людини та біосфери.

Клонування вівці Доллі стало неминучим наслідком розвитку генетики та біотехнології. З'явилася можливість створення безлічі ідентичних копій тварин з потрібними ознаками. Клонування може бути здійснене і стосовно людини, але при цьому постає низка етичних проблем. Тому наукові дослідження в цьому напрямі заборонені.

Запитання. Завдання

1. Сформулюйте перший та другий закони Г. Менделя.
2. У чому полягає третій закон Г. Менделя?
3. Вкажіть основні положення хромосомної теорії спадковості. Хто експериментально підтвердив та сформулював цю теорію?
4. Поясніть, як відбуваються мітоз і мейоз. Які їх основні відмінності?
5. Охарактеризуйте особливості хромосом людини.
6. З'ясуйте сутність явищ зчеплення та кросинговеру.
7. У чому полягає механізм генетичного коду та синтезу поліпептиду?
8. Охарактеризуйте процес мутації. Які розрізняють мутації?
9. З'ясуйте сутність поняття «кількісні ознаки».
10. Який графік характеризує мінливість кількісних ознак у популяції?
11. Визначте сутність понять «генотип» і «фенотип».
12. Обґрунтуйте норму реакції організмів як результат взаємодії генотипу та умов середовища.
13. Поясніть явище успадкованості та його значення в генетиці людини.
14. Охарактеризуйте основні напрями прикладної генетики.
15. У чому полягає небезпека трансгенних організмів?
16. Обґрунтуйте етичні та соціальні проблеми генної інженерії.

3.

Методи вивчення генетики людини

3.1. Людина як об'єкт генетичних досліджень

Дослідження закономірностей спадковості та мінливості людини стикаються зі значними труднощами, пов'язаними з неможливістю довільного схрещування, пізнім настанням статевої зрілості, малою кількістю нащадків у кожній сім'ї, складним каріотипом, великою кількістю груп зчеплення та неможливістю уніфікувати умови життя потомства. Однак, усупереч цьому, успіхи сучасної генетики людини досить помітні.

На сьогодні вивчено велику кількість якісних і кількісних ознак людини, у т. ч. патологічних. Значну частку кількісних ознак становлять особливості її поведінки, психічної, пізнавальної та творчої діяльності. Ці ознаки надзвичайно складні, оскільки обумовлені не лише спадковістю, а й впливом зовнішніх умов, у т. ч. соціальних. Наприклад, у членів однієї сім'ї, крім спільних генів, як правило, наявні і спільні умови середовища. Якщо ознака чутлива до впливу середовища, то схожість родичів за цією ознакою визначатимуть не тільки спільні гени, а й спільне середовище. Таке

явище спричинює певні методичні труднощі при визначенні ролі генів у формуванні сімейної схожості.

У разі дослідження рослини чи тварини легко можна для всіх особин експерименту забезпечити уніфіковані умови вирощування. Це неможливо у дослідженнях людей, оскільки на формування ознак батьків та дітей, братів і сестер, близнят тощо, крім генів, неминуче впливатиме середовище їх існування. Тому необхідно розрізнити схожість сімейну та генетичну. Багато спільних рис у родичів будуть сімейними, не маючи спадкової природи. Типовим прикладом є ситуація, коли в релігійних сім'ях найчастіше і батьки, і діти сповідують певну релігію, але така поведінка не зумовлена генетичними чинниками.

Проте сімейну схожість іноді сприймають як спадкову без достатніх підстав. Причиною цього є упереджені соціальні переконання. Так, сімейну схожість за ступенем релігійності чи за політичними переконаннями звичайно не вважають генетично обумовленою, схожість між батьками та дітьми за музичними здібностями вважають наслідком наявності спільних генів. Однак можливий і винятково середовищний вплив, бо, як правило, в сім'ях музикантів дітей виховують у певних традиціях, які забезпечують раннє залучення їх до музики та стимулюють вироблення схильності до музичної творчості.

Наявність сімейної схожості поряд зі спадковою необхідно враховувати в генетичних дослідженнях людини. Для розмежування впливу генетичних та середовищних чинників на фенотипічний прояв ознаки використовують спеціальні математичні розрахунки.

Усю інформацію про спадковість та мінливість людини одержано за допомогою різноманітних методів дослідження — популяційного, генеалогічного, близнюкового, прийомних дітей, цитогенетичного, біохімічного та молекулярно-генетичного.

3.2. Популяційний метод

Дослідженнями спадкової структури населення займається демографічна статистика, даними якої користуються генетики для визначення частоти окре-

мих генів або хромосомних аномалій у людських популяціях.

Популяційний метод дає змогу аналізувати поширення спадкових хвороб людини та прогнозувати їх частоту в наступних поколіннях, оцінювати наслідки споріднених шлюбів, визначати вплив генетичних і середовищних чинників на фенотипічну мінливість людини за певними ознаками, а також окреслювати генетичну історію окремої людської популяції.

Популяційний метод — сукупність математичних засобів для визначення частоти генів у популяціях людини та прогнозування динаміки ознак, які контролюються цими генами, у наступних поколіннях.

Для приблизного визначення співвідношення кількості різних генотипів та фенотипів у популяції користуються формулою Харді — Вайнберга.

У популяціях різні аномалії поширені з різною частотою, а рецесивні алелі перебувають переважно в гетерозиготному стані. Наприклад, приблизно кожний сімдесятий мешканець Європи гетерозиготний за геном альбінізму, а виявляється ця ознака лише з частотою 1 : 20 000. Дальтоніки трапляються з частотою 1 : 156, а гетерозиготний стан алеля дальтонізму наявний у кожного сьомого європейця.

Шкідливі наслідки споріднених шлюбів особливо наочно виявляються в *ізолятах* — групах особин популяції, які одружуються переважно з особинами своєї групи і тому характеризуються значною генетичною спорідненістю. Такі ізоляти можуть існувати на невеликих океанських островах, у віддалених поодиноких селищах, замкнутих етнічних громадах тощо. У межах ізоляту дуже часто подружжя несе однакові мутантні гени, наслідком чого є збільшення вірогідності вияву рецесивних алелей у гомозиготному стані. Наприклад, на Маріанських островах та острові Гуам (Океанія) смертність серед місцевого населення від бічного склерозу спинного мозку більше ніж у 100 разів перевищує смертність від цієї хвороби в інших країнах. У Південній Панамі значну частину корінного населення становлять альбіноси, які з'являються у кожному поколінні.

Популяційний метод допомагає зрозуміти динаміку генетичної структури різних популяцій та сприяє виявленню зв'язків між ними. Популяції можуть істотно різнитися за генетичним наповненням, наприклад за генами груп крові. Вдається також виявити деякі цілком чіткі закономірності. Так, в Індії та Китаї концентрація алеля I^B найбільша, а на схід та захід від цих країн спостерігається поступове зниження її аж до повного зникнення цього гена серед корінних мешканців Америки, Австралії та Полінезії. Одночасно у них максимуму досягає концентрація алеля I^O . Алель I^A у корінного населення Америки, Індії, Аравії, Тропічної Африки та Західної Європи трапляється надзвичайно рідко.

3.3. Генеалогічний метод

Одним із універсальних та найчастіше використовуваних методів у генетиці людини є генеалогічний.

Генеалогічний метод — складання родоводів та дослідження успадкування певних ознак у низці поколінь.

Цей метод дає змогу розв'язати такі теоретичні та прикладні проблеми:

- чи є досліджувана ознака спадковою (за наявністю її у родичів);
- тип і характер успадкування (домінантне чи рецесивне, аутосомне чи зчеплене зі статтю);
- зиготність осіб родоvodu (гетеро- чи гомозиготні);
- частота або вірогідність фенотипічного прояву гена;
- вірогідність народження дитини зі спадковою патологією.

Генеалогічний метод передбачає такі етапи дослідження: збирання даних про всіх родичів обстежуваного, складання родоводу, аналіз родоводу та висновки.

Збирання даних про всіх родичів обстежуваного. Родовід, як правило, складають за однією або кількома ознаками. Залежно від мети дослідження родовід може бути повним або частковим, однак краще зробити якнайповніший родовід за висхідним, низхідним та бічним напрямками. Складність збирання даних полягає в

тому, що обстежуваний носій ознаки (пробанд) має добре знати своїх родичів та стан їх здоров'я по лінії матері та батька не менше як у трьох поколіннях, що трапляється дуже рідко. Однак опитування, як правило, недостатньо. Деяким членам родоводу доводиться призначати повне медичне обстеження для уточнення стану їх здоров'я.

Складання родоводу. Для складання родоводів використовують умовні позначення (рис. 3.1).

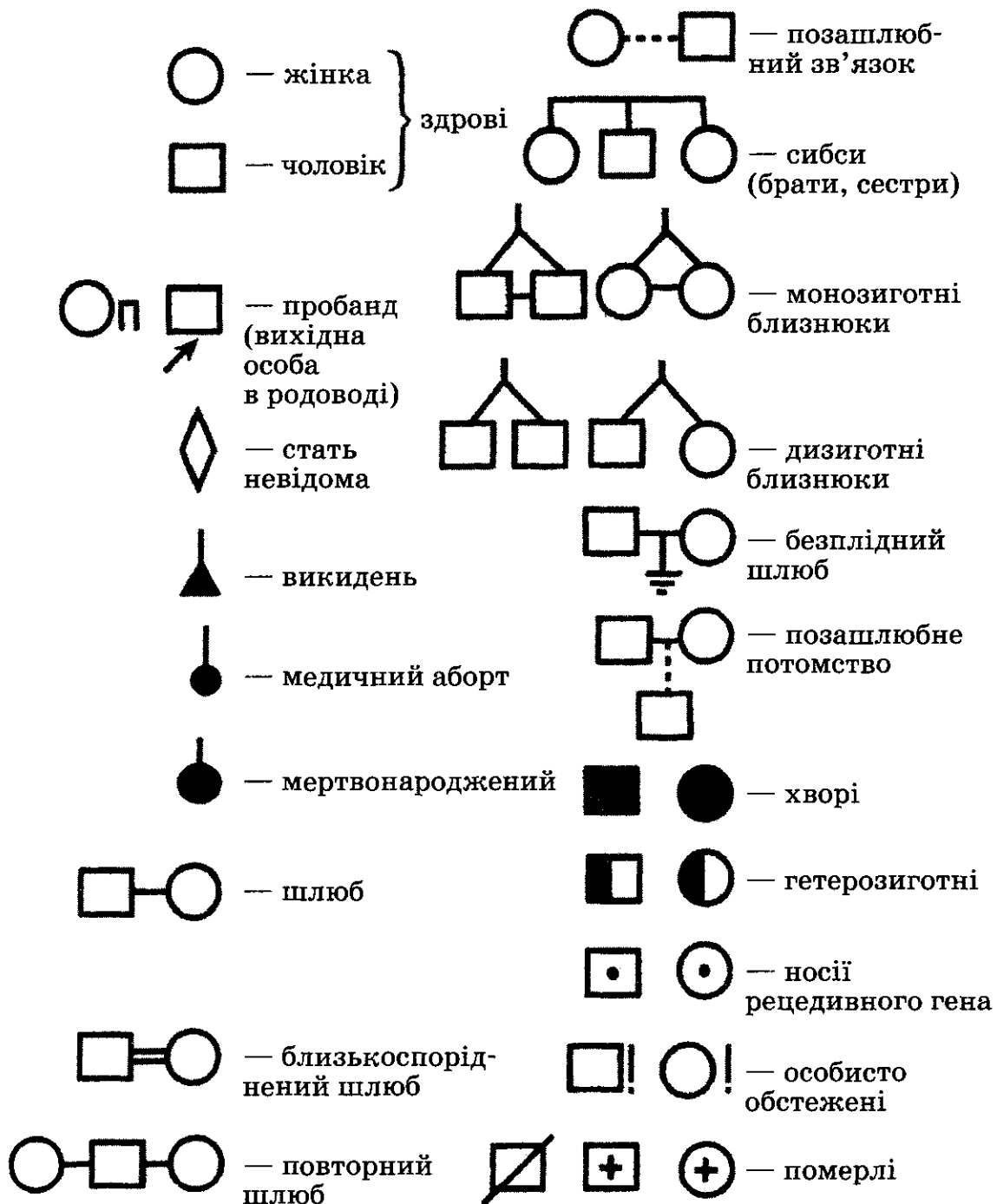


Рис. 3.1. Умовні позначення для складання родоводів

Необхідно дотримуватися певних правил: складання родоводу починають з пробанда, кожне покоління зліва нумерують римськими цифрами, символи, що позначають особин одного покоління, розташовують по горизонталі та нумерують арабськими цифрами в порядку їх народження. Основою родоводу є пробанд, з якого починають генетичне дослідження родини.

Аналіз родоводу. Насамперед визначають природу досліджуваної ознаки. Якщо ця ознака проявляється у низці поколінь, то можна вважати, що вона має спадкову природу. Після цього необхідно визначити тип успадкування ознаки. Для цього використовують прийоми генетичного аналізу, а також різні статистичні методи опрацювання даних багатьох родоводів.

Генетичний аналіз родоводів дає змогу виявити прості типи успадкування ознак — аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний та зчеплений зі статтю.

Аутосомно-домінантний тип успадкування характеризується тим, що ген досліджуваної ознаки міститься у певній аутосомі і виявляється як у гомозиготному, так і у гетерозиготному стані. У родоводі його визначають за такими властивостями: досліджувана ознака наявна в кожному поколінні незалежно від статі, прояв ознаки спостерігається також по горизонталі — у братів та сестер (рис. 3.2).

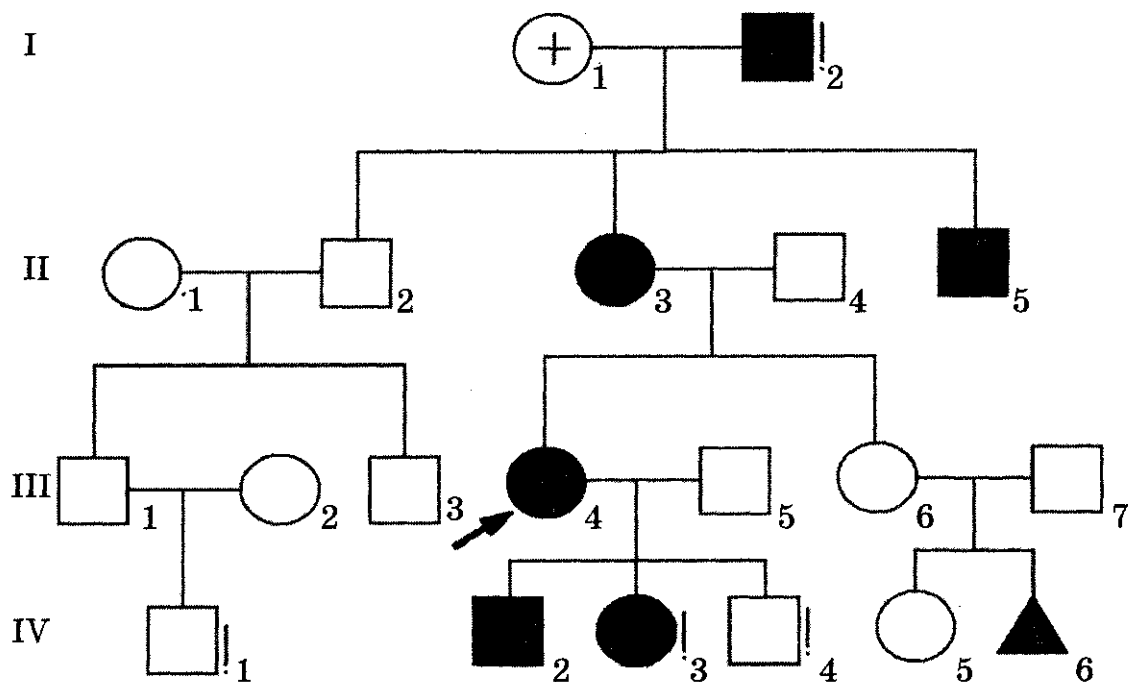


Рис. 3.2. Родовід із аутосомно-домінантним типом успадкування (брахідактилія, або короткопалість)

Залежно від зиготності батьків за алелями, які контролюють ознаку, народження дітей з аутосомно-домінантною ознакою може мати таку вірогідність:

- 100%, якщо хоча б один із батьків гомозиготний за домінантним алелем;
- 75%, якщо обоє батьків гетерозиготні;
- 50%, якщо один із батьків гетерозиготний, а інший — гомозиготний за рецесивним алелем.

Аутосомно-домінантні ознаки чітко виявляються лише за умови гомозиготності. У гетерозигот наявний проміжний фенотип за досліджуваною ознакою. Якщо це хвороба, то вона у разі гетерозиготності може проявлятися не в кожному поколінні.

За *аутосомно-рецесивного типу успадкування* ген досліджуваної ознаки розташований в аутосомі, а виявляє свою дію тільки в гомозиготному стані. Цей тип успадкування характеризується такими особливостями: досліджувана ознака наявна не в кожному поколінні, дитина з ознакою може народитися у батьків, у яких вона відсутня (гетерозиготні батьки), ознака трапляється з однаковою частотою незалежно від статі та спостерігається по горизонталі (рис. 3.3).

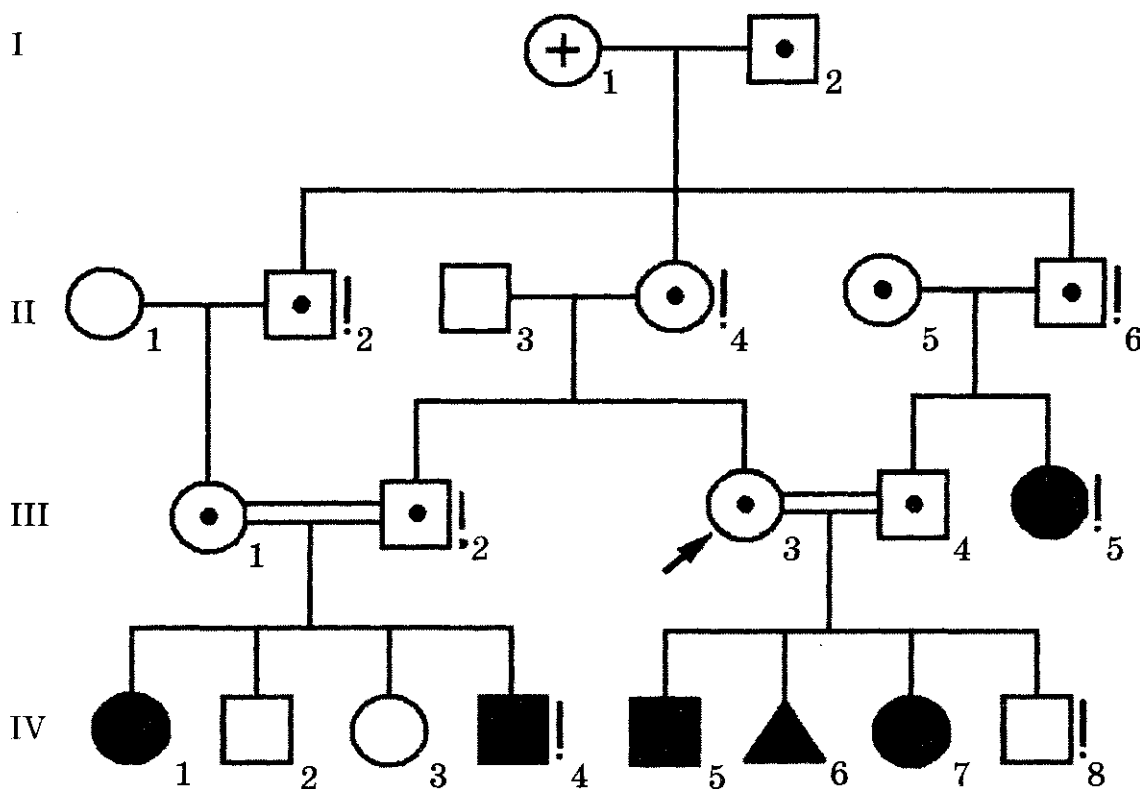


Рис. 3.3. Родовід із аутосомно-рецесивним типом успадкування (альбінізм)

Вірогідність успадкування аутосомно-рецесивної ознаки залежно від зиготності батьків за алелями, які контролюють ознаку, може бути такою:

- 25%, якщо обоє батьків гетерозиготні;
- 50%, якщо один із батьків гетерозиготний, а інший гомозиготний за цим рецесивним алелем;
- 100%, якщо обоє батьків гомозиготні за рецесивним алелем.

У випадку спадкової хвороби аутосомно-рецесивного типу вірогідність успадкування становить 25%. Такі хворі або не доживають до настання статевої зрілості, або не одружуються.

Успадкування, зчеплене зі статтю, може бути X-зчепленим домінантним, X-зчепленим рецесивним та Y-зчепленим. Це означає, що ген, який контролює досліджувану ознаку, міститься в статевих хромосомах — X або Y.

1. X-зчеплений домінантний тип успадкування. Він має такі властивості: жінок з такою ознакою в два рази більше, ніж чоловіків; ознака проявляється в кожному поколінні; батько-носій ознаки передає її всім дочкам, а синам не передає; мати-носій ознаки може передати її половині своїх дітей незалежно від статі; у дітей ознака виявиться тоді, коли її нестиме хоча б один із батьків; діти батьків, які позбавлені ознаки, теж не матимуть її. Прикладом такої ознаки може бути коричневе забарвлення емалі зубів (рис. 3.4).

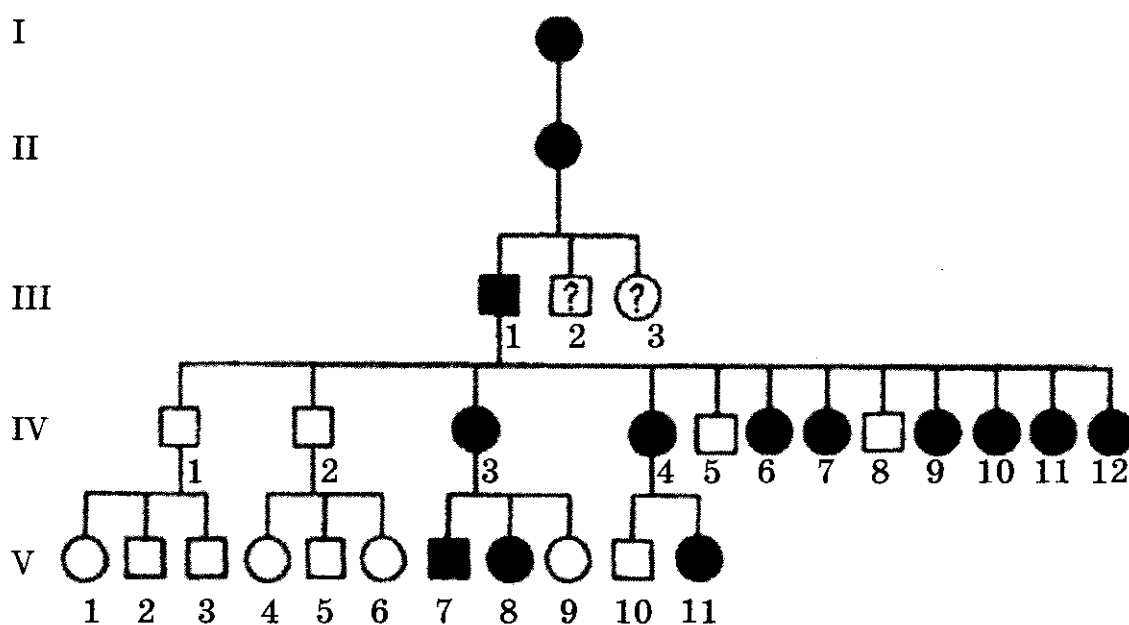


Рис. 3.4. Родовід із X-зчепленим домінантним типом успадкування (коричневе забарвлення емалі зубів)

2. X-зчеплений рецесивний тип успадкування. Він характеризується такими властивостями: ознака наявна не в кожному поколінні; дитина з ознакою може народитися у батьків, позбавлених її; ознака виявляється переважно у чоловіків і, як правило, по горизонталі; батько, позбавлений ознаки, не є носієм алеля цієї ознаки і не передає її дочкам.

Якщо одружуються жінка, позбавлена ознаки, та чоловік з ознакою, то всі їхні діти будуть без ознаки. Дочки одержать від батька X-хромосому з алелем ознаки (рецесивним) і будуть гетерозиготними носіями, бо другу X-хромосому (з домінантним алелем) вони отримують від матері.

У чоловіка без ознаки та жінки-носія алеля ознаки вірогідність народження хлопчика з ознакою становить 50% від усіх хлопців та 25% від усіх дітей.

Вірогідність народження дівчаток з ознакою дуже мала, і це можливо лише тоді, коли батько має ознаку, а мати гетерозиготний носій гена ознаки. При цьому половина дівчат буде з ознакою, а друга половина нести-ме алель у гетерозиготному стані.

Класичним прикладом успадкування ознак за X-зчепленим рецесивним типом може бути хвороба гемофілія, яка спричинює посилені кровотечі через недостатню кількість в організмі чинників згортання крові (рис. 3.5).

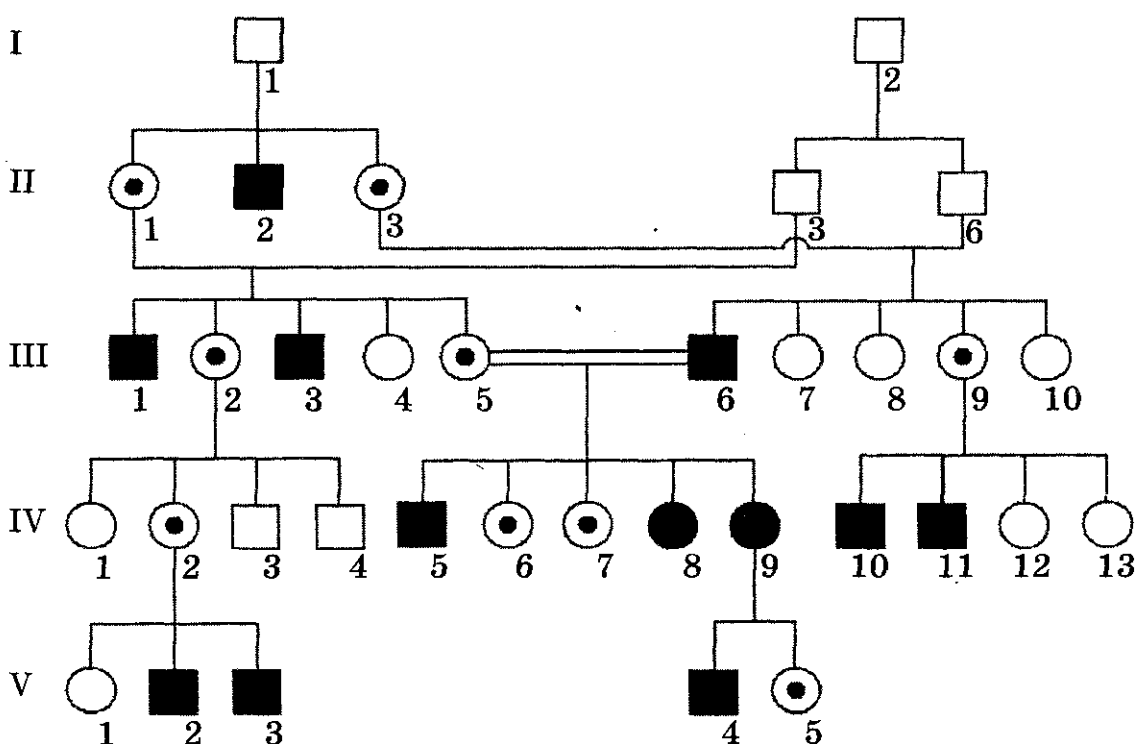


Рис. 3.5. Родовід із X-зчепленим рецесивним типом успадкування (гемофілія)

3. Y-зчеплене успадкування, або голандричне. Воно властиве тільки чоловічій статі. Y-хромосома людини містить зовсім небагато генів, які передаються від батька тільки синам. При цьому ознака наявна в усіх поколіннях і у всіх чоловіків. Прикладом голандричного успадкування може бути успадкування гіпертрихозу (наявність волосся по краю вушних раковин (рис. 3.6).

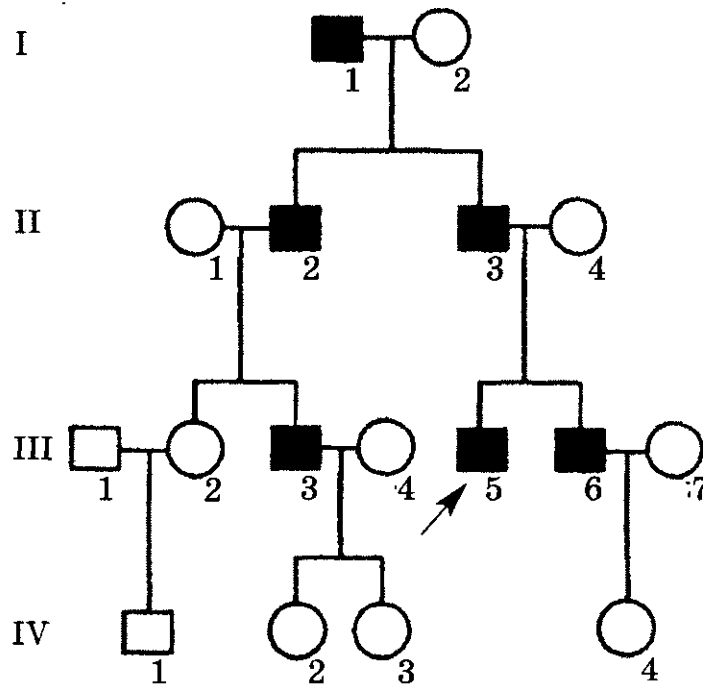


Рис. 3.6. Родовід із Y-зчепленим типом успадкування (гіпертрихоз)

Генетичний метод можна використовувати також при діагностуванні хвороб із спадковою схильністю, успадкування яких не підпорядковане законом Г. Менделя.

3.4. Близнюковий метод

Одним із перших методів вивчення генетики людини, який не втратив значення і натеper, є близнюковий.

Близнюковий метод — обстеження близнюкових пар з метою визначення ролі спадковості та середовища у розвитку ознак.

Одночасно народжених особин в одноплідних тварин (кінь, велика рогата худоба тощо) та людини називають *близнятами*. Вони бувають монозиготними або дизиготними.

Монозиготні близнята розвиваються з однієї яйцеклітини, заплідненої одним сперматозооном, тому їх називають також однойцевими. Такі близнята однієї статі та генетично абсолютно однакові, але можуть відрізнитися за фенотипом, що зумовлено дією чинників зовнішнього середовища. Монозиготні близнята мають однакові групи крові за системами *ABO*, *MN*, *Rh* та іншими, однаковий колір очей, однотипні візерунки на пальцях, а також лінії та візерунки на долонях тощо. Усі ці фенотипічні ознаки використовують як критерії визначення зиготності близнят.

Дизиготні близнята розвиваються із двох одночасно дозрілих яйцеклітин, запліднених двома сперматозоонами, і тому їх називають також різнойцевими. Такі близнята можуть бути однієї статі чи різностатевими, але спадково настільки різними, як і діти подружньої пари, що народилися у різний час.

Натепер у середньому на кожні 100 пологів припадає одне народження близнят. Демографи обчислили, що на Землі проживає приблизно 50 млн пар близнят. Приблизно одну третину всіх близнят становлять монозиготні, а дві третини — дизиготні. Кількість монозиготних близнят у різних регіонах земної кулі є величиною відносно постійною з невеликими коливаннями (0,37— 0,40%). Це свідчить, що поява монозиготних близнят майже не залежить від умов зовнішнього середовища. Частота народження дизиготних близнят у різних країнах має значні коливання: від 0,23% (Японія) до 2,23% (Південна Африка). Причини такої різниці невідомі, проте вона свідчить про вплив середовищних чинників. У старших за віком подружжях дизиготні близнята народжуються частіше. Дослідження довели, що на народження близнят впливає і спадкова схильність до багатоплідної вагітності. Відомі випадки повторного народження близнят у одній сім'ї. Протягом останніх десятиріч кількість близнят, особливо дизиготних, знижується.

Дослідження людських близнят дає змогу отримати цінний матеріал для вивчення важливої загальнобіологічної проблеми — ролі генетичних факторів та умов навколишнього середовища у розвитку ознак. У генетиці людини умовами середовища вважають сукупність біосферних та соціальних чинників.

Якщо досліджувана ознака наявна в обох близнюків однієї пари, то ця пара є конкордантною за цією ознакою. Зіставлення монозиготних і дизиготних близнят дає змогу визначити *коефіцієнт парної конкордантності (C)*, який показує частку близнюкових пар, де досліджувана ознака виявилася в обох партнерів. Коефіцієнт конкордантності виражають у відсотках або у частках одиниці та визначають за формулою:

$$C = [Cn : (Cn + Dn)] \cdot 100\% \text{ (у відсотках);}$$

$$C = Cn : (Cn + Dn) \text{ (у частках одиниці),}$$

де Cn — кількість конкордантних пар, Dn — кількість неконкордантних пар.

Порівняння парної конкордантності монозиготних та дизиготних близнят дає змогу з'ясувати співвідношення впливу генотипу та середовища у розвитку певної ознаки. Коли значення коефіцієнтів конкордантності монозиготних і дизиготних близнят близькі, то вважають, що розвиток ознаки визначається переважно умовами середовища. Якщо ступінь конкордантності у монозиготних близнят вищий ніж у дизиготних, це свідчить про домінуючу роль генетичних факторів у розвитку ознаки (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Конкордантність за деякими ознаками серед монозиготних (МБ) та дизиготних (ДБ) близнят людини (%)

Близ- нята	Колір очей	Форма губ, вух	Вес- нянки	Цукровий діабет	Тубер- кульоз	Кір	Шизо- френія
МБ	100	100	100	65	67	97	69
ДБ	28	65	73	18	23	96	10

З табл. 3.1 видно, що якщо один партнер має певну ознаку (у т. ч. захворювання), то вірогідність наявності цієї ознаки в іншого партнера у монозиготних близнюків значно вища, ніж у дизиготних. У разі захворювання на деякі інфекційні хвороби (кір, коклюш, вітряна віспа тощо) домінуючими є інфекційні чинники (середовище), а у разі захворювання на інші (туберкульоз,

ревматизм, запалення середнього вуха тощо) суттєвий вплив має генотип.

Для кількісного оцінювання співвідношення впливу генотипу та середовища на досліджувану ознаку найчастіше користуються *коефіцієнтом успадкованості*, який вираховують за формулою Хольцинґера:

$$h^2 = [(C_{MZ}\% - C_{DZ}\%) \cdot 100\%] : [100\% - C_{DZ}\%] \text{ (у відсотках);}$$

$$h_2 = (C_{MZ} - C_{DZ}) : (1 - C_{DZ}) \text{ (у частках одиниці),}$$

де h_2 — коефіцієнт успадкованості; C_{MZ} — конкордантність (частка близнюкових пар, в яких досліджувана ознака наявна в обох партнерів; у частках одиниці, або у відсотках) монозиготних близнят; C_{DZ} — конкордантність дизиготних близнят.

Величина коефіцієнта успадкованості свідчить про співвідношення впливу генетичних факторів та середовища на розвиток ознаки. Якщо результат розрахунків наближається до 100% (71—100%), то загалом на розвиток ознаки впливає спадковість, і навпаки, чим ближчий результат до 0 (0—40%), тим більшим є значення чинників середовища. При значенні коефіцієнта успадкованості в межах 41—70% ознака розвивається під дією факторів середовища, але за наявності генетичної зумовленості.

Генетичні дослідження, здійснювані на близнятах, дають змогу відповісти на низку важливих питань: вплив спадкових та середовищних чинників на тривалість життя людини, розвиток обдарованості, чутливість до лікувальних препаратів тощо.

3.5. Метод прийомних дітей

Дослідження прийомних дітей дає змогу розмежувати вплив генетичних та середовищних чинників. Якщо діти були усиновлені в перші дні життя і ніколи не бачили своїх біологічних батьків, то вони мають лише спільні

гени. З прийомними батьками у них немає генетичної схожості, але є спільні умови середовища існування.

Метод прийомних дітей — обстеження прийомних дітей, їх біологічних та прийомних батьків з метою визначення впливу спадковості та середовища на розвиток ознак.

Зіставлення прийомних дітей з їх біологічними та прийомними батьками здійснюють за допомогою коефіцієнтів кореляції. *Коефіцієнт кореляції* (r) для вимірюваних ознак обчислюють за спеціальною формулою варіаційної статистики і визначають у частках одиниці.

Значна кореляція дітей (0,70—1,00) з біологічними батьками за певною ознакою свідчить на користь спадкових чинників, а з батьками, які їх виховали, — на користь умов середовища. Так, дослідження закономірностей успадкування коефіцієнта інтелекту (IQ) показало, що середня загальна кореляція цієї ознаки у дітей з прийомними батьками становила 0,19 (з батьком — 0,17; з матір'ю — 0,21), а з біологічними — 0,50, що свідчить про значну роль генотипу в розвитку інтелекту.

Застосування у генетичних дослідженнях методу прийомних дітей потребує чіткого дотримання певних правил. Насамперед необхідно обов'язково зважати на ефект пренатального середовища з боку біологічної матері для ознаки, чутливої до пренатальних впливів.

Для обстеження відбирають дітей, які були передані до інших сімей у перші дні життя (до 7 днів після народження) і більше ніколи з матір'ю не зустрічалися. Крім того, з експерименту вилучають дітей, матері яких мають патології — психічні захворювання, алкоголізм, наркоманію тощо. Як правило, соціально-економічний статус біологічних матерів нижчий, ніж статус прийомних сімей. Проте для здійснення експерименту необхідно дотримуватися умови, щоб бабусі та дідусі з обох боків не різнилися за соціально-економічним статусом. Обоє біологічних батьків не мають відрізнятися від прийомних батьків за інтелектуальними характеристиками. Для отримання найвірогідніших результатів кількість обстежуваних прийомних дітей має бути в межах 200—300 осіб.

Для підвищення надійності даних до дослідження залучають звичайні сім'ї як контрольні. Порівняння даних, одержаних у прийомних сім'ях, з даними, отри-

маними у звичайних сім'ях, дає змогу перевірити, чи не розрізняються стилі батьківсько-дитячих стосунків у двох типах сімей.

Якщо є можливість, то визначають кореляцію між розлученими братами і сестрами, відданими в інші сім'ї або залишеними з біологічними батьками, а також між дітьми різного походження у складі прийомної сім'ї. Це дасть додаткові дані, що підвищить надійність дослідження.

У деяких країнах (у т. ч. в Україні та Росії), у зв'язку з традиціями усиновлення (таємниця усиновлення охороняється законом), використання методу прийомних дітей практично неможливе.

3.6. Цитогенетичні методи

Принципи цитогенетичних досліджень сформувалися протягом 20—30-х років ХХ ст. на класичному об'єкті генетики — мушці дрозофілі та деяких рослинах.

Цитогенетичні методи — вивчення клітин під мікроскопом з метою визначення кількості хромосом та їх будови у нормі та патології, а також локалізації генів у хромосомах.

Цитогенетичні методи часто застосовують у комплексі з іншими методами вивчення генетики людини, наприклад з генеалогічними. Вони досить складні і поширилися лише 20—30 років тому.

До цитогенетичних методів належить аналіз каріотипу і гібридизація соматичних клітин.

Аналіз каріотипу. Метод аналізу каріотипу полягає у мікроскопічному дослідженні хромосом на метафазній стадії мітозу. У людини найзручнішим об'єктом для цього є культивовані в спеціальному розчині лімфоцити периферійної крові. Досліджувані клітини піддають спеціальній обробці, в результаті якої хромосоми стають чіткими та віддаленими одна від одної. Важливим етапом є фарбування хромосом за допомогою різноманітних методик залежно від мети дослідження. Це дає змогу підраховувати їх і аналізувати. Нормальний каріотип людини містить 46 хромосом, із яких 22 пари аутосом та 2 статеві хромосоми.

Кожна хромосома при застосуванні особливого фарбника по своїй довжині диференціюється на темні та

світлі смуги — т. зв. диски. Послідовність розташування цих дисків, їх форма специфічні для кожної хромосоми (рис. 3.7).

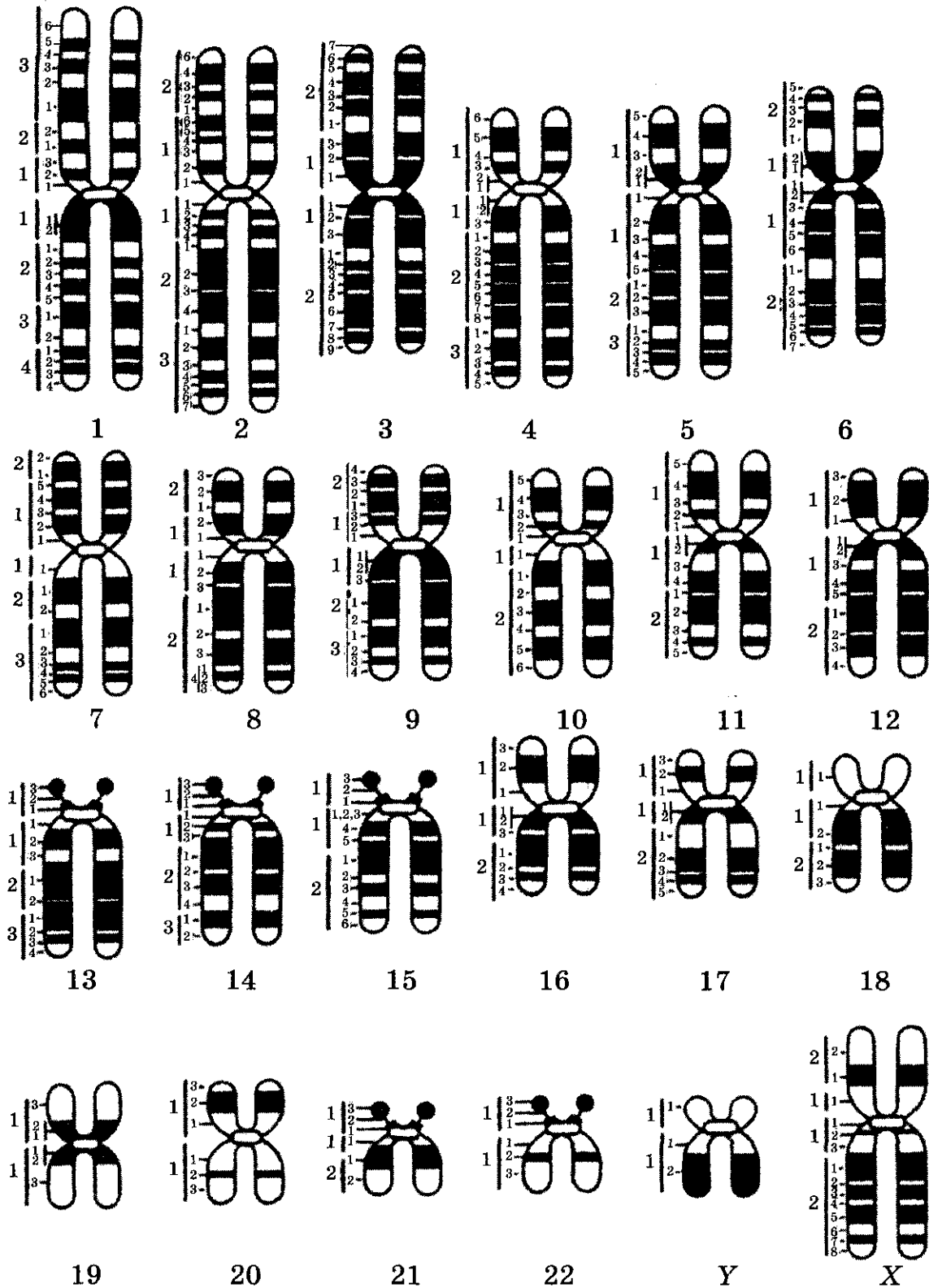


Рис. 3.7. Схематичний вигляд диференційно фарбованих хромосом людини

Якщо порушення стосується статевих хромосом, то дослідження спрощується. У цьому разі не аналізують весь каріотип, а обстежують соматичні клітини на наявність у них статевого хроматину — невеликого дископодібного тільця, яке інтенсивно фарбується цитологічними барвниками. Його виявляють у інтерфазних клітинних ядрах безпосередньо під ядерною мембраною. *Статевий хроматин* — це спіралізована X-хромосома, яка утворюється у жінок ще в ранньому ембріогенезі до розвитку статевих залоз. Його наявність можна визначити у будь-яких тканинах. Найчастіше досліджують епітеліальні клітини слизової оболонки щоки. У каріотипі нормальної жінки є дві X-хромосоми, одна з них утворює тільце статевого хроматину. Кількість тілець статевого хроматину на одиницю менша, ніж X-хромосом у особини (рис. 3.8). У жінок, які мають каріотип 45[XO] (X-моносомія; синдром Шерешевського — Тернера), ядра клітин не мають статевого хроматину. При синдромі X-трисомії (47[XXX]) у жінки утворюються два тільця, у чоловіка з каріотипом 47[XXY] (синдром Кляйнфельтера) є одне тільце (як у нормальних жінок).

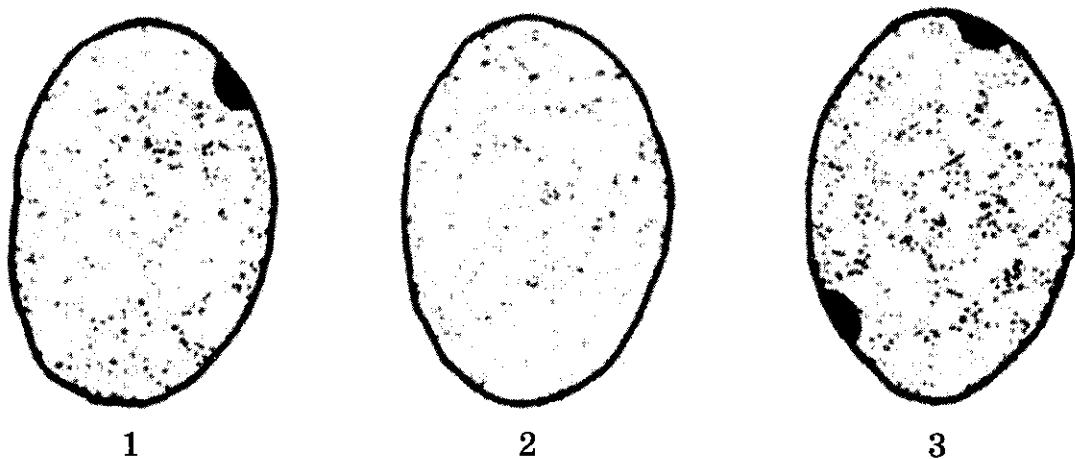


Рис. 3.8. Статевий хроматин у ядрах клітин нормальних жінки (1) та чоловіка (2), а також у жінки з X-трисомією (3)

Визначення статевого хроматину використовують і в судовій медицині, коли необхідно за плямами крові встановити статеву належність особи. Аналіз каріотипу широко застосовують для вивчення морфології хромосом людини в нормі та за патології, визначення їх кількості, дослідження процесу старіння тканин

тіла, діагностування різноманітних захворювань спадкової природи тощо. За необхідності його здійснюють разом з генеалогічним методом, коли цитологічні дані вдається пов'язати з фенотипічним проявом ознаки.

Метод гібридизації соматичних клітин. Ефективним методом у дослідженнях генетики людини є гібридизація соматичних клітин. Оскільки соматичні клітини містять весь обсяг спадкової інформації, цей метод дає змогу вивчати на них генетичні закономірності всього організму. Для дослідження використовують клітини сполучної тканини (фібробласти) або лімфоцити крові. Гібридизацію культивованих разом соматичних клітин різних організмів здійснюють за допомогою вірусу парагрипу. Гібридизація можлива між клітинами не тільки організмів різних видів (людина — миша), а й різних типів (людина — комар). Гібридна клітина містить усі хромосоми обох батьківських клітин. Наприклад, гібридні клітини людини і миші мають 43 пари хромосом: 23 — від людини та 20 — від миші. Надалі поступово видаляють хромосоми того організму, клітини якого мають повільніший темп розмноження. У гібридних клітин «людина — миша» видаляють хромосоми людини.

У гібридних клітинах функціонують хромосоми як людини, так і миші, гени яких детермінують (визначають) синтез відповідних ферментів. За умов диференціального фарбування морфологічно можна відрізнити кожну з хромосом. Якщо в гібридній клітині відсутня якась хромосома і не відбувається синтез певних ферментів, то можна припустити, що гени, які визначають синтез цих ферментів, локалізовані в ній. Отже, цей метод допомагає встановлювати групи зчеплення у людини, а також, враховуючи делеції та транслокації, з'ясовувати і послідовність розташування генів, тобто складати генетичні карти хромосом людини; вивчати генні мутації, мутагенну та канцерогенну активність хімічних речовин, у т. ч. новостворюваних ліків.

На основі досліджень гібридних соматичних клітин виявлено, що ген групи крові за системою *ABO* міститься в дев'ятій хромосомі, за системою *MN* — у другій, а за системою *Rh* — у першій.

Дослідження соматичних клітин людини з використанням спеціальних ДНК-маркерів дає змогу досить

точно визначити локалізацію генів у хромосомах. У такий спосіб було встановлено, що ген захворювання шкіри гіперкератозу (надмірного зроговіння епідермісу шкіри) міститься у 17-й хромосомі, а ген хвороби Альцгеймера (стареча недоумкуватість) — у 21-й. Успішно вивчають генетичну картину таких захворювань, як цукровий діабет, шизофренія та ін.

3.7. Біохімічні методи

Причиною численних спадкових порушень обміну речовин є різноманітні дефекти ферментів, які виникають унаслідок мутацій відповідних генів. Такі захворювання називають *ферментопатіями (ензимопатіями)*. Найпоширенішими є фенілкетонурія, алкаптонурия, галактоземія, муковісцидоз, хвороба Гоше, хвороба Тея — Сакса, альбінізм та ін. Біохімічні показники (первинний продукт гена, накопичення патологічних метаболітів в організмі хворого) чіткіше відображають сутність хвороби порівняно з клінічними показниками.

Використання хроматографії, електрофорезу, спектроскопії тощо дає змогу визначити будь-які метаболіти, специфічні для конкретної спадкової хвороби.

Хроматографія — це спосіб розділення різних сумішей на складові. Метод полягає в тому, що в нерухомому середовищі, через яке протікає розчинник, кожний компонент, захоплений ним, рухається із певною швидкістю, незалежною від швидкостей інших компонентів. Якщо, наприклад, суміш пігментів, які визначають зелений колір рослини, розчинити в певному розчиннику і пропустити через нерухоме середовище, наприклад через мелену крейду, то вона розділиться на кілька різних пігментів. За таким самим принципом визначають наявність певного ферменту в складній суміші різноманітних речовин організму.

Електрофорез — це модифікація хроматографії, що дає змогу розділити молекули з різними зарядами. У хроматографічному середовищі під дією електричного поля різні молекули суміші рухаються в той чи інший бік залежно від їх відносних мас та зарядів. Електрофорез

широко застосовують для виокремлення та ідентифікації амінокислот.

Спектроскопія полягає у визначенні будови молекул різноманітних речовин за допомогою спеціальних приладів — спектроскопів. Залежно від типу приладу спектроскопію здійснюють в ультрафіолетовій, видимій або інфрачервоній частинах спектра. Світло пропускають через досліджувану речовину і аналізують його спектр на виході. Кожний хімічний елемент має характерні лінії у спектрі, тому можна визначити хімічну структуру молекули досліджуваної речовини. У такий спосіб ідентифікують певний фермент чи іншу хімічну сполуку в організмі або визначають будову раніше не відомої речовини.

Об'єктами біохімічних аналізів можуть бути сеча, піт, плазма та клітини крові, культури клітин (фіброласти, лімфоцити).

Біохімічні методи — визначення наявності певних речовин (переважно первинних продуктів генів — ферментів та патологічних метаболітів з метою діагностування спадкових хвороб).

Біохімічні методи дуже трудомісткі, потребують спеціального обладнання, тому їх не можна використовувати для масових популяційних досліджень з метою раннього виявлення хворих із спадковою патологією обміну. Останнім часом у різних країнах розробляють і використовують для масових досліджень спеціальні програми. Перший етап такої програми називають *скринінгом* (англ. screening — просіювання), що полягає у виокремленні серед великої кількості обстежуваних імовірно хворих, які мають певні спадкові відхилення від норми. На цьому етапі звичайно застосовують прості та доступні експрес-методи для виявлення продуктів обміну у сечі, крові. На другому етапі проводять *уточнення* (підтвердження чи спростування діагнозу) з використанням точних хроматографічних методів визначення ферментів, амінокислот тощо.

Використовують також мікробіологічні тести, які ґрунтуються на тому, що деякі штами бактерій ростуть тільки в середовищах, котрі містять певні амінокислоти, вуглеводи. Якщо у крові або сечі є необхідна для росту речовина, то у чашці Петрі навколо фільтрувального паперу, просоченого однією з цих рідин, спостері-

гається активне розмноження бактерій, чого не відбувається у разі тестування крові або сечі здорової людини.

Біохімічні методи застосовують також і для виявлення гетерозиготних носіїв спадкових аномалій, які у фенотипі проявляються невиразно. Це роблять за допомогою біохімічного тестування, мікроскопічного дослідження клітин крові та тканин, визначення активності певного ферменту, зміненого внаслідок мутації тощо. Такі заходи необхідні для своєчасного лікування та профілактики, а також визначення вірогідності народження хворої дитини в генетично ризиковій сім'ї.

3.8. Молекулярно-генетичний метод

Аналізувати фрагменти ДНК, знаходити та ізолювати окремі гени і їх сегменти та визначати в них послідовність нуклеотидів дає змогу молекулярно-генетичний метод.

Молекулярно-генетичний метод — використання біохімічних реакцій, які здійснюються за допомогою відповідних ферментів, з метою визначення структури генів, їх ідентифікації та локалізації, а також характеру мутацій.

Цей метод успішно застосовують для ідентифікації генних мутацій, а також вивчення геному людини. Поширився він у 70—80-ті роки ХХ ст. у зв'язку з розвитком молекулярної генетики.

Початковим етапом молекулярно-генетичного аналізу є одержання достатньої кількості зразків ДНК через клонування. Для цього використовують геномну ДНК — усю ДНК клітини або окремі її фрагменти.

Деспіралізацію, виявлення та вирізання відповідних фрагментів ДНК здійснюють за допомогою особливих ферментів — *рестриктаз*. Різні рестриктази розпізнають тільки відповідні послідовності нуклеотидів та розрізають ДНК у визначених місцях. Виокремлені фрагменти ДНК за допомогою спеціальних ферментів — *полімераз* — копіюють у необхідній кількості.

Копійовані фрагменти ДНК за допомогою електрофорезу на агаровому або поліакридамідному гелі розділяють на фракції за розмірами. Під дією електричного поля фрагменти ДНК рухаються у гелі зі швидкістю, залежною від їх довжини: чим вони коротші, тим швидше рухаються. У результаті цього фрагменти ДНК через деякий час займають певне місце на полосі гелю у вигляді окремих смуг. Довжину кожного фрагмента визначають шляхом порівняння відстаней, пройдених ним, і стандартним відрізком ДНК (із відомими розмірами та послідовністю основ).

Для ідентифікації виокремлених фрагментів ДНК їх спочатку розділяють на два ланцюжки, а потім гібридизують із відповідними маркерними фрагментами ДНК. Якщо при цьому утворюється нормальна подвійна спіраль, то досліджуваний фрагмент не мав порушень. Якщо спіраль має дефекти, то досліджуваний фрагмент є мутантним.

Різні модифікації цього методу дають змогу проаналізувати в лабораторії навіть незначну кількість ДНК, узятую у хворого. Їх використовують для пренатальної діагностики спадкових хвороб. При цьому ДНК отримують з ембріональних клітин, які містяться у навколоплідній рідині. Аномальний ембріон легко розпізнати, бо його ДНК гібридизується тільки з маркерним фрагментом ДНК, який має комплементарну мутантну послідовність нуклеотидів.

У 90-ті роки ХХ ст. за допомогою молекулярно-генетичної методики були ідентифіковані та локалізовані гени, відповідальні за такі важкі спадкові хвороби нервової системи людини, як хорея Гентингтона, міотонічна дистрофія, синдром ламкої Х-хромосоми та ін. Наприклад, ген хореї Гентингтона локалізований у короткому плечі 4-ї хромосоми. Він має ділянку, де нуклеотидна послідовність представлена багаторазовим повторенням трьох основ ЦАГ (цитозин — аденін — гуанін). У нормі кількість таких повторів коливається від 11 до 34, а у хворих унаслідок мутації гена їх 37—86. Хвороба успадковується за аутосомно-домінантним типом, а ознака проявляється в усіх носіїв гена.

На основі молекулярно-генетичного методу нині успішно розробляють технології генної терапії найпоширеніших спадкових хвороб, наприклад муковісцидозу.

Запитання. Завдання

1. Вкажіть особливості людини як генетичного об'єкта.
2. Охарактеризуйте методи дослідження, які використовує сучасна генетика людини.
3. З якою метою застосовують популяційний метод дослідження в генетиці людини?
4. Обґрунтуйте значення генеалогічного методу для генетики людини.
5. Вкажіть основні принципи аналізу родоводу.
6. Для чого в генетиці використовують близнюковий метод?
7. У чому полягає явище конкордантності?
8. Про що свідчить величина коефіцієнта успадкованості?
9. У чому полягає значення методу прийомних дітей для вивчення генетики людини?
10. Вкажіть цитогенетичні методи дослідження, які використовують у генетиці людини.
11. Яке практичне значення має аналіз каріотипу людини?
12. Обґрунтуйте значення генетики соматичних клітин у дослідженні геному людини.
13. У чому полягають біохімічні методи генетики людини? Охарактеризуйте їх практичне значення.
14. Охарактеризуйте сучасний молекулярно-генетичний метод вивчення генетики людини.

4.

Класична генетика людини

4.1. Менделюючі ознаки

Усім живим організмам, і людині зокрема, притаманні відкриті Г. Менделем загальні закономірності успадкування ознак. Кожна ознака людини визначена парою алелей гена, які розташовані в однакових локусах гомологічних хромосом.

Менделюючі ознаки — властивості живого організму, які визначаються лише парою алелей одного гена і успадковуються за законами Менделя.

Вірогідність появи таких ознак у наступному поколінні легко передбачити.

Для людини, як і для всіх організмів, характерні усі типи успадкування: аутосомно-домінантне і аутосомно-рецесивне; успадкування, зчеплене зі статтю; успадкування внаслідок взаємодії неалельних генів тощо.

Аутосомно-домінантне успадкування

За аутосомно-домінантного успадкування ознака передається від одного з батьків приблизно половині дітей незалежно від статі. Така ознака не буває прихо-

ваною і є домінантною. Оскільки ген, який її визначає, локалізований в одній із аутосом, то прояв цієї ознаки не залежить від статі. Характерним прикладом аутосомно-домінантного успадкування є брахідактилія. Носії ознаки відзначаються не тільки укороченими фалангами пальців рук та ніг, а й зменшену кількість самих фаланг (рис. 4.1). Аномалія проявляється на всіх чотирьох кінцівках. Крім того, люди з короткими пальцями мають низький зріст (у межах 150—160 см) унаслідок укорочення кісток ніг, а також короткі руки. У всьому іншому вони практично здорові.

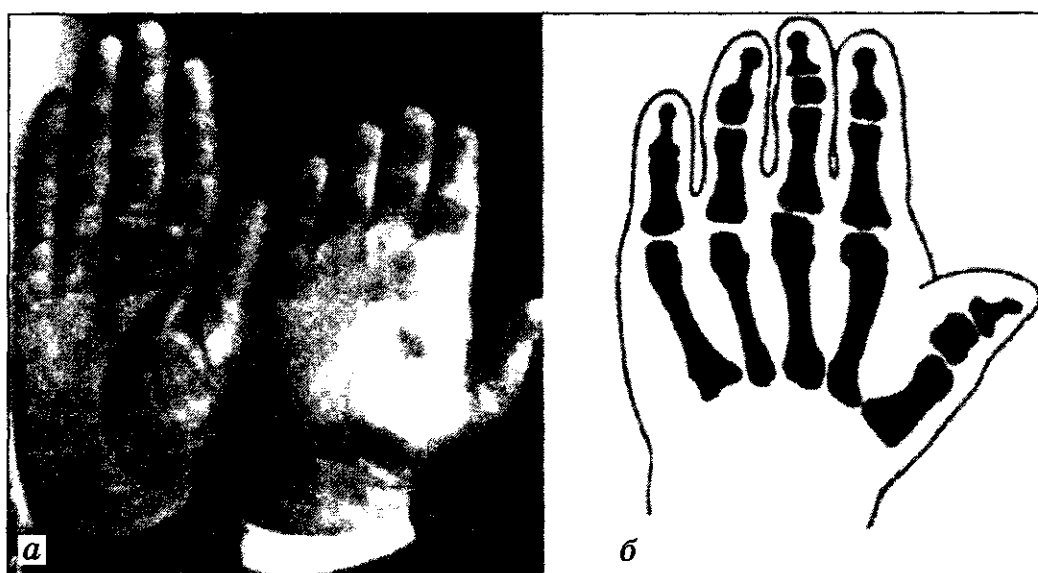


Рис. 4.1. Фенотипічний прояв брахідактилії: а) — короткопала рука порівняно з нормальною; б) — аномальне укорочення двох кінцевих кісткових фаланг середнього пальця та зрощення цих кісточок в одне ціле в II, IV та V пальцях

Іноді домінантне захворювання характеризується відсутністю фіксованого вікового періоду прояву клінічних симптомів. У цьому разі, незважаючи на важкість хвороби, як правило, можна скласти змістовні родоводи. Класичним прикладом такого явища є хорея Гентингтона, яка супроводжується дегенерацією нервових клітин у базальних гангліях, що призводить до безладних мимовільних рухів, руйнування особистості та поступово наростаючого недоумства. Обстеження значної кількості хворих у різних країнах продемонструвало, що початок хореї Гентингтона може припадати на різний віковий період (рис. 4.2). У більшості носіїв гена клінічні симптоми хвороби

виявляються тільки після одруження. Можна припустити, що могли трапитися нові мутації, але обстеження тисяч уражених не виявило жодної мутантної природи хвороби.

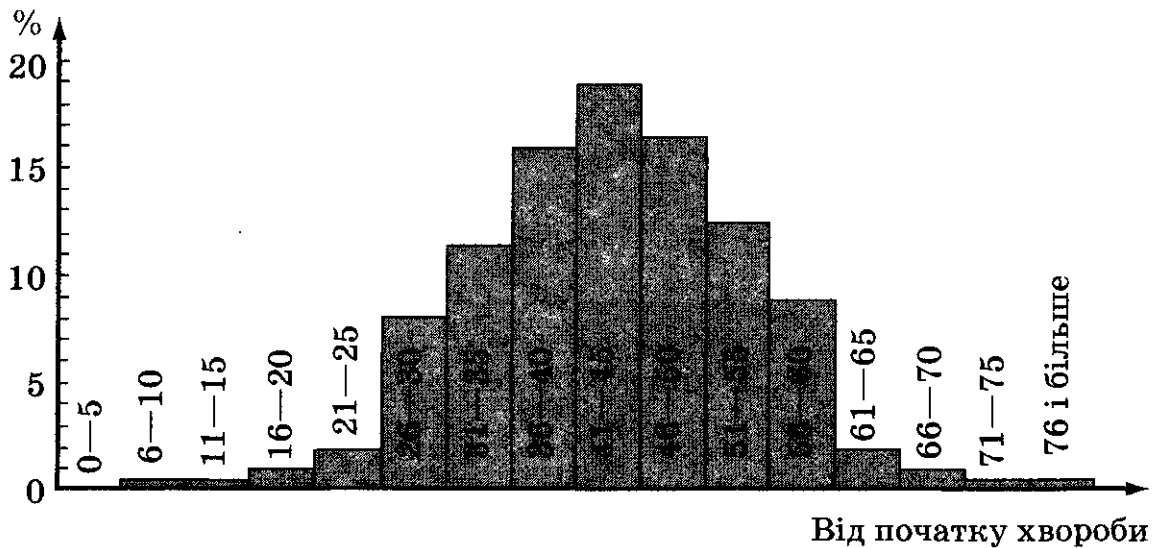


Рис. 4.2. Розподіл випадків хореї Гентингтона за віком початку захворювання

Характерною для домінантних ознак людини є неповна пенетрантність.

Пенетрантність — статистичне поняття, яке позначає відсоток особин із фенотипічним виявом ознаки від загальної кількості носіїв гена у популяції.

У разі неповної пенетрантності за передавання ознаки іноді одне покоління пропускається. При цьому в гетерозиготного індивіда ознака, попри очікування, не виявляється. Прикладом захворювання з неповною пенетрантністю може бути ретинобластома — злоякісна пухлина сітківки очей у дітей раннього віку. Двосторонні випадки ретинобластоми завжди мають домінантне успадкування. Більшість односторонніх одиничних пухлин не має спадкової природи і, ймовірно, викликана соматичною мутацією. Навіть у тих родовах, яким властиве регулярне домінантне успадкування, часто у деяких поколіннях цієї хвороби не буває (рис. 4.3). Обстеження численних уражених родоводів засвідчило, що пенетрантність усіх випадків ретинобластоми (одно- і двосторонніх) становить приблизно 90%. Показник

пенетрантності може залежати від використовуваних методів обстеження.

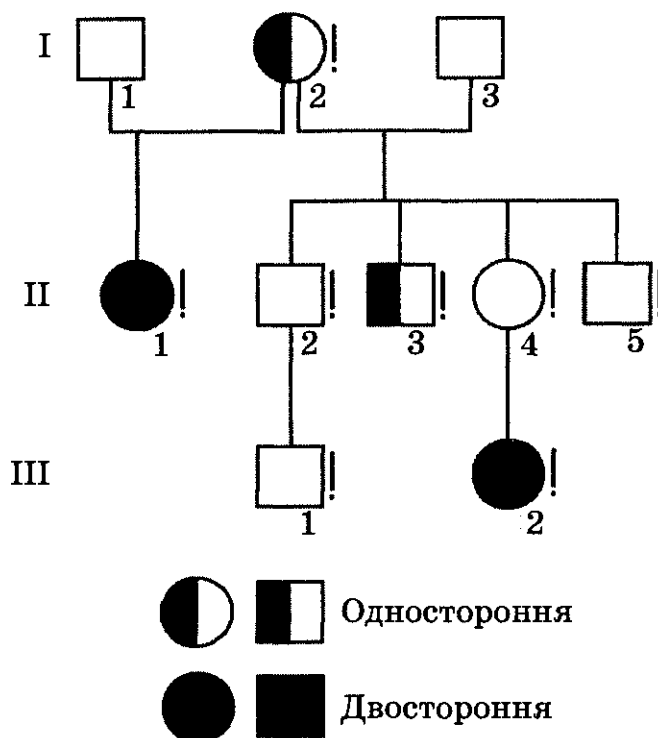


Рис. 4.3. Родовід з ретинобластомою: неуражена жінка II.4 має бути гетерозиготною, оскільки її мати I.2 і дочка III.2 уражені

Багатьом домінантним ознакам людини властива *варіююча експресивність генів*, за якої ген виявляється в усіх гетерозиготах, але різною мірою. Прикладом варіюючої експресивності домінантного гена є нейрофіброматоз. Це захворювання супроводжується наявністю множинних пігментних плям, шкірних та підшкірних пухлин виявляється з моменту народження. В одних хворих наявні всі симптоми, а в інших, навіть у тих самих сім'ях, можна знайти лише пігментні плями. Генетичний механізм цього явища не вивчено.

Крім наведених вище прикладів, за аутосомно-домінантним характером у людини успадковуються такі морфологічні ознаки, як праворукість, темний колір волосся, білий локон над лобом, кучеряве або жорстке волосся, карі очі, великі очі, довгі вії, перенісся з горбинкою, товсті губи, веснянки, ямка на підборідді, значне оволосіння тіла та багато інших, а також численні спадкові патології: раннє облісіння чоловіків, гіпертензія, мігрень, катаракта, деякі форми коротко- та

далекозорості, «заяча губа», полідактилія, арахнодактилія, карликовість, гемолітична жовтянка, діабет нецукровий та ін.

Аутосомно-рецесивне успадкування

На відміну від аутосомно-домінантного успадкування, за якого майже все уражене потомство є результатом шлюбу між гетерозиготою та здоровою гомозиготою ($Aa \times aa$), більшість одружень, досліджуваних у зв'язку з рецесивними захворюваннями, трапляється між фенотипно нормальними гетерозиготами — $Aa \times Aa$. У потомстві від такого шлюбу генотипи AA , Aa і aa будуть представлені у співвідношенні 1 : 2 : 1, а вірогідність того, що дитина виявиться ураженою (aa), становитиме 25%.

Особливості аутосомно-рецесивного успадкування можна розглянути на прикладі пігментної ксеродерми — захворювання, яке недавно привернуло увагу спеціалістів з молекулярної генетики. Ця патологія супроводжується підвищеною чутливістю клітин шкіри до ультрафіолетових променів. Перші ознаки хвороби виявляються у віці двох-трьох років, коли після перебування на сонці виникає стійка запальна реакція відкритих ділянок шкіри, особливо обличчя. Надалі розвиваються процеси руйнування тканин шкіри, які завершуються злоякісними пухлинами. За відсутності лікування настає смерть. Хвороба може проявитися серед дітей близькоспоріднених шлюбів. На рис. 4.4 наведено типовий родовід, в якому батьки є двоюрідними братом та сестрою, які успадкували аномальний ген від спільного предка.

Зменшення кількості споріднених шлюбів та чисельності осіб у сім'ї в сучасному світі все більше ускладнюють надійне визначення аутосомно-рецесивного типу успадкування генеалогічними засобами. За таких умов доцільно користуватися біохімічним або іншими сучасними методами дослідження генетики людини. Якщо захворювання рідкісне, особливо коли у дитини виявляються симптоми природженого порушення метаболізму і при цьому можна встановити відсутність певного ферменту, то рецесивний тип успадкування досить вірогідний (звичайно за відсутності доказів протилежного).

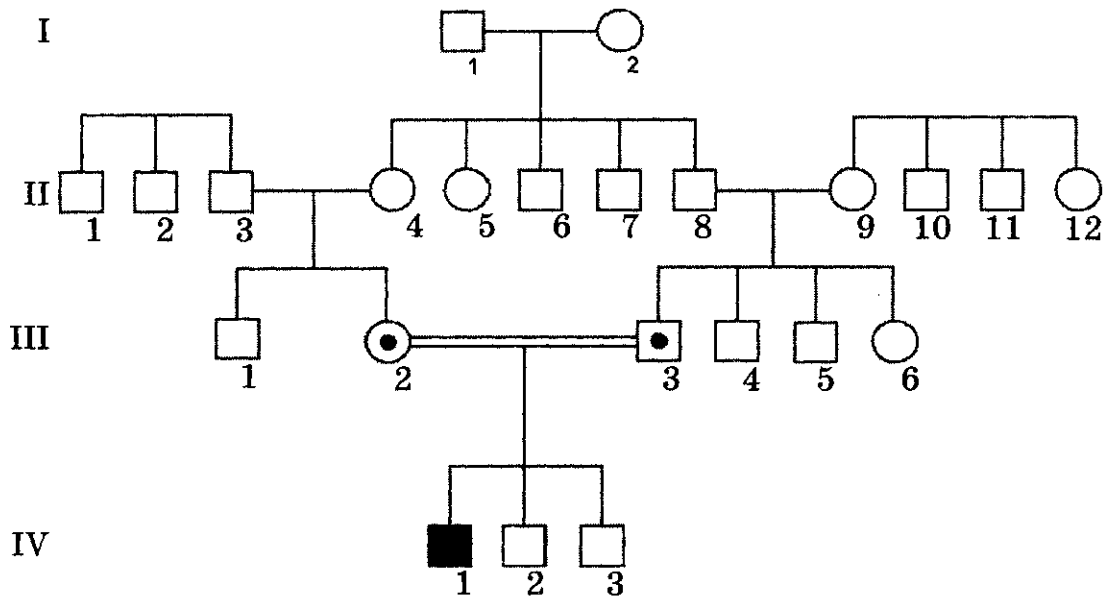


Рис. 4.4. Родовід із поодиноким випадком пігментної ксеродерми у шлюбі двоюрідних брата і сестри

Шлюби двох гомозиготних осіб за однією і тією самою рецесивною аномалією дуже рідкісні. У такому шлюбі уражаються всі діти. У науковій літературі описано такі приклади стосовно альбінізму. Однак зрідка у батьків-альбіносів народжувалися діти з нормальною пігментацією. Якщо вони не є позашлюбними, то можна припустити, що батьки гомозиготні за різними генами альбінізму, тобто в генотипі людини присутні принаймні два локуси альбінізму. Це явище називають *генетичною гетерогенністю*. Пізніше гетерогенність альбінізму підтвердили за допомогою біохімічного методу.

Для спадкової глухонімоти (рис. 4.5) також була виявлена та підтверджена багатьма методами генетична гетерогенність. У наведеному родоводі обоє батьків мають уражених рідних братів та сестер, крім того вони діти близькоспоріднених шлюбів. Проте двоє їх синів не глухі, бо є подвійними гетерозиготами за двома різними генами глухонімоти — $AaBb$. Батьки були гомозиготними $AAbb$ та $aaBB$ відповідно.

До ознак із генетичною гетерогенністю у людини належать пряме волосся, світлі очі, кирпатий ніс, тонка шкіра, резус-негативна I група крові, численні хвороби обміну речовин (фенілкетонурія, галактоземія, гістидінемія тощо).

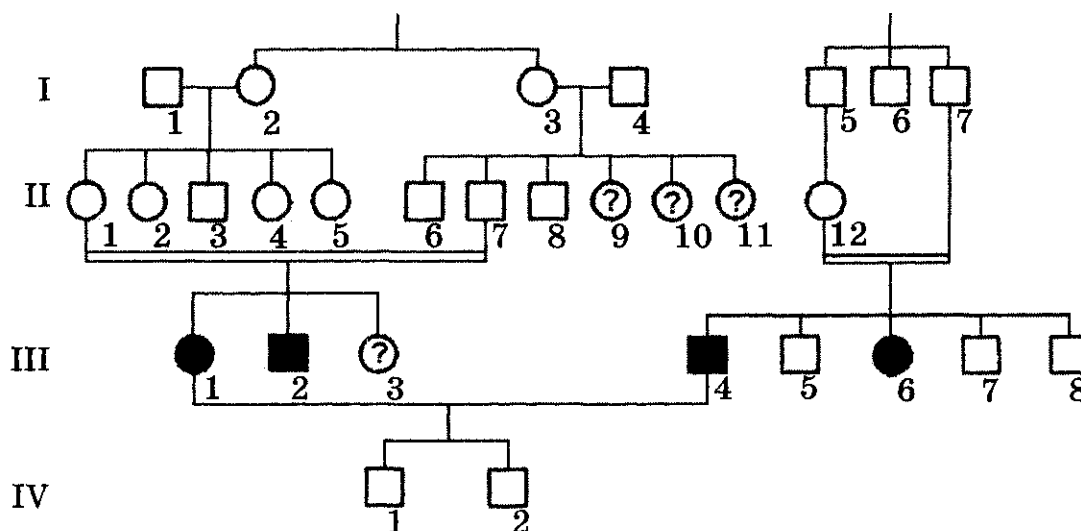


Рис. 4.5. Родовід із глухонімотою, що ілюструє генетичну гетерогенність

Експресивність генів у межах сім'ї за аутосомно-рецесивного успадкування, як правило, однорідніша, ніж за домінантного. Однак міжсімейна мінливість може бути досить істотною. Неповна пенетрантність рецесивних алелей у популяціях трапляється досить рідко.

За аутосомно-рецесивним принципом успадковуються такі морфологічні ознаки людини, як світле, пряме, м'яке або руде волосся, блакитні або сірі очі, тонкі губи, прямий ніс, високий зріст, а також численні, крім зазначених вище, спадкові патології: мікроцефалія (недорозвиненість мозкової частини черепа), амавротична ідіотія (хвороба Тея — Сакса), схильність до алергії, цукрового діабету, туберкульозу, шизофренії та ін.

Неповне домінування, кодомінування і наддомінування

У людини, як і в інших організмів, можливі також неповне домінування, кодомінування та наддомінування.

Неповне домінування полягає у проміжному вияві ознаки за гетерозиготного стану алелей гена. Воно може стосуватися як нормальних, так і патологічних ознак. За цим типом у людини успадковуються такі ознаки, як розміри носа, рота і очей, відстань між очима, випуклість губ та ін.

Такий тип успадкування можна розглянути на прикладі патології — однієї з форм анофтальмії (відсутність очних яблук). У домінантних гомозигот (AA) очні яблука нормальних розмірів, у гетерозигот (Aa) — зменшені в розмірі, але зір збережений, а у рецесивних гомозигот (aa) вони відсутні. Від шлюбу двох індивідів із зменшеними розмірами очних яблук (Aa) імовірно четверта частина дітей матиме нормальні очі (AA), половина — зменшені очні яблука (Aa), четверта частина народиться без очних яблук (aa). У цьому можна переконатися, скориставшись решіткою Пеннета.

Інша ситуація виникає у разі, коли відносини домінантності та рецесивності відсутні і обидва алелі виявляються у фенотипі. Таку взаємодію називають *кодомінуванням* (сумісним домінуванням).

Явище кодомінування у людини можна проілюструвати на прикладі успадкування четвертої групи крові за системою ABO . При цьому чотири групи крові визначаються трьома алелями I^A , I^B та I^0 , які розташовані у дев'ятій парі хромосом. Перші два алелі є домінантними, а третій — рецесивним. I група крові визначається парою алелей I^0I^0 , II — I^AI^A або I^AI^0 , III — I^BI^B або I^BI^0 , а IV — I^AI^B . За IV групи функціонують два різні домінантні алелі одного гена, що і є явищем кодомінування.

За принципом кодомінування у людини успадковується також одна із груп крові (група MN) за системою MN . Ген цієї системи крові може перебувати у стані двох алелей — L^M та L^N , які не мають між собою домінантно-рецесивних відносин. Якщо один із батьків має групу крові MM (L^ML^M), а інший — NN (L^NL^N), то всі їх діти матимуть групу крові MN і будуть гетерозиготними за геном L (L^ML^N).

Явище *наддомінування* пов'язано з тим, що у низці випадків домінантні алелі в гетерозиготному стані виявляються сильніше, ніж у гомозиготному. Воно поширене у живій природі, спостерігається і у людини. Це ілюструє осіб, гетерозиготних за алелями нормального та серпоподібноклітинного гемоглобіну Hb^A та Hb^S відповідно. За певних умов навколишнього середовища (оптимальна кількість кисню в чистому повітрі низинної місцевості тощо) генотип $Hb^A Hb^S$ відрізняється більшою життєздатністю, ніж $Hb^S Hb^S$ і навіть $Hb^A Hb^A$.

Наддомінування також пов'язане з такими складними кількісними ознаками як життєздатність, тривалість життя тощо. У селекції рослин і тварин наддомінування відоме під назвою *гетерозису*, який виявляється у першому поколінні гібридів.

4.2. Взаємодія неалельних генів

На фенотипний прояв одного певного гена впливають інші. Прикладом складної взаємодії генів може бути успадкування резус-фактора. Хоча це явище мало вивчене, вважають, що резус-фактор визначається трьома генами. Внаслідок їх взаємодії позитивний резус-фактор може виявлятися сильніше чи слабкіше.

Найглибше вивченими типами взаємодії генів є епістаз, комплементарність, полімерія і плейотропія.

Епістаз. Це взаємодія неалельних генів, за якої спостерігається пригнічення прояву одного гена дією іншого, неалельного, гена. Розрізняють домінантний та рецесивний епістаз.

За *домінантного епістазу* домінантний алель одного гена пригнічує прояв домінантного алеля іншого гена. Це явище досліджено у системі груп крові АВО. Домінантний алель *Le* спричинює утворення групспецифічного антигена Lewis, а неалельний йому домінантний алель *Se* — секретію антигенів АВН у слині. В індивідів із генотипами *LeLe sese* або *Lele sese* антиген Lewis-а присутній у слині та еритроцитах. Якщо алель *Le* комбінується хоча б з одним алелем *Se*, кількість антигена Lewis у слині зменшується, а з еритроцитів він зовсім зникає.

У таких випадках пригнічуючий ген називають *геном-модифікатором*. Прикладами модифікуючого впливу генів у людини також можуть бути мала брахідактилія, катаракта, клішнєподібна кисть та ін.

За *рецесивного епістазу* рецесивний алель одного гена в гомозиготному стані (*aa*) не дає виявитися будь-якій комбінації алелей іншого гена (*BB, Bb, bb*).

Прикладом рецесивного епістазу у людини може бути т. зв. бомбейський фенотип, коли індивід, у якого наявний алель *IB* за системою груп крові АВО і який має

III або IV групу крові ($I^B I^B$, $I^B I^0$ або $I^A I^B$ відповідно), ідентифікується за реакцією аглютинації (скипання крові) як людина I групи крові ($I^0 I^0$). Це явище виникає тому, що така людина є рецесивною гомозиготою (hh) за геном H , який визначає синтез попередника антигенів A та B . Для фенотипічної реалізації алелей I^A та I^B необхідна наявність хоча б одного домінантного алеля H .

Комплементарність. Це такий тип взаємодії, коли ознаку зумовлює певна кількість неалельних генів. Фенотипний вияв ознаки визначають різноманітні комбінації домінантних і рецесивних алелей цих генів.

Розвиток нормального слуху перебуває під генетичним контролем десятків різних неалельних генів, гомозиготний рецесивний стан одного з яких може спричинити одну з форм спадкової глухоти, яких у людини відомо понад 30. Якщо один із батьків є гомозиготним за рецесивним алелем aa , а другий — гомозиготним за іншим рецесивним алелем bb , то вони глухі. Однак всі їх діти матимуть нормальний слух, бо будуть подвійними гетерозиготами за обома генами ($AaBb$), коли домінантні алелі взаємно доповнюватимуть один одного (рис. 4.5).

Комплементарна взаємодія неалельних генів у людини наявна також у системах забезпечення зору, рівноваги, смаку тощо.

Полімерія. Це вид взаємодії, коли ефекти кількох неалельних генів, що визначають одну і ту саму ознаку, приблизно однакові. Такі ознаки називають кількісними, або полімерними. Як правило, ступінь прояву полімерних ознак перебуває у прямій залежності від кількості домінантних алелей генів, що їх визначають. Полімерні гени позначають однаковими літерами.

Прикладом полімерного успадкування у людини може бути забарвлення шкірних покривів, яке визначається, ймовірно, трьома або чотирма генами. Вплив кожного з них на забарвлення шкіри приблизно однаковий. Від шлюбу індивіда негроїдної раси (корінного мешканця Африки) з чорним забарвленням шкіри ($AA AA AA$) і представника європеїдної раси з білою шкірою ($aa aa aa$) діти народжуються з проміжним кольором шкіри (мулати, $Aa Aa Aa$). Діти від шлюбу двох мулатів можуть мати будь-яке забарвлення шкіри: від чорної до білої залежно від кількості домінантних алелей.

Полімерне успадкування у людини характерне також для таких ознак як зріст, маса тіла, забарвлення волосся (крім рудого), колір райдужки очей та ін. Чим більша кількість неалельних генів контролює розвиток певної ознаки, тим менш помітні переходи між фенотипами.

Плейотропія. Як свідчать дослідження, всі гени тією чи іншою мірою взаємопов'язані у своїх функціях. Явище, за якого один ген може впливати на функції цілої низки неалельних генів називають *плейотропією*.

Найяскравішим прикладом плейотропної дії гена у людини є синдром Марфана — захворювання, яке успадковується за аутосомно-домінантним типом. Його симптомами є арахнодактилія («павукові» пальці), високий зріст унаслідок сильного видовження кінцівок, надмірна рухливість суглобів, короткозорість, спричинена підвивихом кришталика, та аневризма аорти. Синдром з однаковою частотою трапляється у чоловіків і жінок. Основою симптомів є порушення розвитку сполучної тканини, що виникає на ранніх етапах онтогенезу і призводить до множинних фенотипічних проявів.

Плейотропною дією характеризуються також інші численні спадкові патології.

Певні етапи метаболізму (насамперед синтез складних органічних сполук) забезпечуються генами. Продукти метаболічних реакцій, у свою чергу, впливають на перебіг інших аналогічних реакцій. Як наслідок, таке порушення метаболізму на одному етапі позначається на наступних. Отже, зміна експресивності одного гена вплине на комплекс елементарних ознак.

4.3. Успадкування ознак і стать

Каріотип людини містить 22 пари аутосом та одну пару статевих хромосом. Набори аутосом у чоловіків та жінок за формою однакові, а пари статевих хромосом різняться. У жінок — це дві X-хромосоми, у чоловіків — X-хромосома та Y-хромосома. X-хромосома не відрізняється від аутосом середніх розмірів (№ 5, 6). Чоловіча статева Y-хромосома морфологічно подібна до найдрібніших хромосом (№ 21, 22, рис. 2.7, 3.7).

Статеві хромосоми наявні у кожній соматичній клітині людини. У процесі утворення гамет під час мейозу гомологічні статеві хромосоми розходяться у різні статеві клітини. Отже, кожна яйцеклітина, крім 22 аутосом, несе одну статеву хромосому X, а її гаплоїдний набір налічує 23 хромосоми. Усі сперматозоони також мають гаплоїдний набір хромосом, із яких 22 аутосоми, а одна статева. Одна половина сперматозоонів містить X-хромосому, інша — Y-хромосому.

Стать людини визначається у момент запліднення, коли хромосомні набори гамет об'єднуються. Зигота містить 22 пари аутосом і одну пару статевих хромосом. Якщо яйцеклітину запліднив сперматозоон із X-хромосомою, то в зиготі буде пара статевих хромосом XX, і з неї розвинеться дівчинка. Коли запліднення здійснив сперматозоон із Y-хромосомою, то набір статевих хромосом у зиготі — XY, і з неї розвинеться чоловічий організм. Отже, стать майбутньої дитини визначає різногаметний за статевими хромосомами чоловік. Співвідношення статей при народженні приблизно відповідає співвідношенню 1 : 1 (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Генетичне визначення статі у людини

		Жіночі гамети	
		X	X
Чоловічі гамети	X	XX	XX
	Y	XY	XY

Проте насправді співвідношення статей серед новонароджених (відоме як вторинне співвідношення статей на відміну від первинного співвідношення при заплідненні) трохи зсунуто у бік хлопчиків (102—106 хлопчиків на 100 дівчаток). Первинне співвідношення статей точно невідоме, але є деякі дані, що воно також мінливе. Виявилось, що первинне і вторинне співвідношення статей залежить від тривалості періоду між статевим актом і овуляцією, частоти статевих актів, загальних умов, враховуючи навіть стан війни чи миру у суспільстві.

Навіть за штучного запліднення частка хлопчиків серед новонароджених істотно вища, ніж дівчаток.

Стать майбутньої дитини визначається не лише комбінацією статевих хромосом. Велику роль у цьому процесі у людини відіграє гормональна регуляція, що здійснюється під дією статевих гормонів, синтезованих статевими залозами.

Людина за своєю природою двостатева. Зачатки статевої системи однакові у зародків обох статей. Якщо Y-хромосома відсутня або її активність пригнічена, то зачатки статевих органів розвиваються за жіночим типом. Їх розвиток не потребує спеціальних регуляторних механізмів і є самочинним.

Нормальні особини чоловічої статі розвиваються тільки тоді, коли всі статеві чоловічі гормони, що діють на зачатки зовнішніх і внутрішніх статевих органів, функціонують у певний час і у визначеному місці.

Описано приблизно 20 різноманітних дефектів генів, які за нормального чоловічого каріотипу (XY) спричиняють порушення формування зовнішніх і внутрішніх статевих ознак. Унаслідок цього розвивається гермафродитний організм. Ці генні мутації пов'язані з порушенням синтезу статевих гормонів, чутливості рецепторів до них тощо.

Успадкування ознак, зчеплених зі статтю

Статеві хромосоми X та Y частково гомологічні, бо мають спільні гомологічні ділянки, в яких локалізовані алельні гени. Проте вони різняться за формою, розмірами та генетичним наповненням, адже, крім гомологічних ділянок, X- та Y-хромосоми містять велику кількість неалельних генів. У X-хромосомі розташовані гени, яких немає в Y-хромосомі, а певні гени Y-хромосоми відсутні в X-хромосомі.

Отже, у статевих хромосомах чоловіків деякі гени не мають відповідного алеля в гомологічній хромосомі. У такому разі ознаку визначають не пара алельних генів, як звичайну менделюючу ознаку, а тільки один алель. Такий стан гена називають *гемізіготним*, а ознаки, розвиток яких обумовлений одиночним алелем, розташованим в одній з альтернативних статевих хромосом, —

зчепленими зі статтю. Такі ознаки розвиваються переважно в особин однієї статі і по-різному успадковуються у чоловіків та жінок.

Ознаки, зчеплені з X-хромосою, можуть бути домінантними та рецесивними.

X-зчеплений домінантний тип успадкування. За таким типом успадковуються переважно хвороби — гіпофосфатемічний рахіт, «заяча губа», фолікулярний гіперкератоз (надмірне зроговіння епідермісу шкіри), осередкова гіпоплазія (недорозвиненість органу або його частини), плямиста хондродисплазія (аномалії перетворення хрящової тканини на кісткову), темна емаль зубів та ін.

Такі ознаки виявляються у гемозиготних чоловіків і гетерозиготних жінок. Проте сини ураженого батька і здорової матері не є носіями патологічних ознак, здорові також їхні діти. Однак усі дочки ураженого батька будуть уражені. Від уражених матерів хвороба передається дітям незалежно від статі з частотою 1:1 подібно до аутосомно-домінантного типу успадкування. Якщо уражені індивіди мають нормальну репродуктивну здатність, то в популяції хворі жінки трапляються приблизно у два рази частіше, ніж хворі чоловіки.

Характерним прикладом X-зчепленого домінантного успадкування може бути недостатній вміст фосфору в крові (гіпофосфатемія), що часто спричинює гіпофосфатемічний рахіт. У родоводі на рис. 4.6 усі дочки уражених чоловіків, одружених на здорових жінках, хворіли на гіпофосфатемію або рахіт, а всі їх сини були здоровими. Уражені матері мали як хворих, так і здорових синів і дочок приблизно порівну.

У чоловіків симптоми захворювання, як правило, гостріші, ніж у жінок, бо у них дія аномального домінантного алеля частково компенсується гомологічним нормальним алелем у парній X-хромосомі.

X-зчеплений рецесивний тип успадкування. Рецесивними ознаками, які визначаються генами X-хромосоми, теж є переважно хвороби — гемофілія, дальтонізм (нездатність розрізняти червоний і зелений кольори), атрофія зорового нерва, міопатія Дюшена (ушкодження скелетних м'язів) та ін.

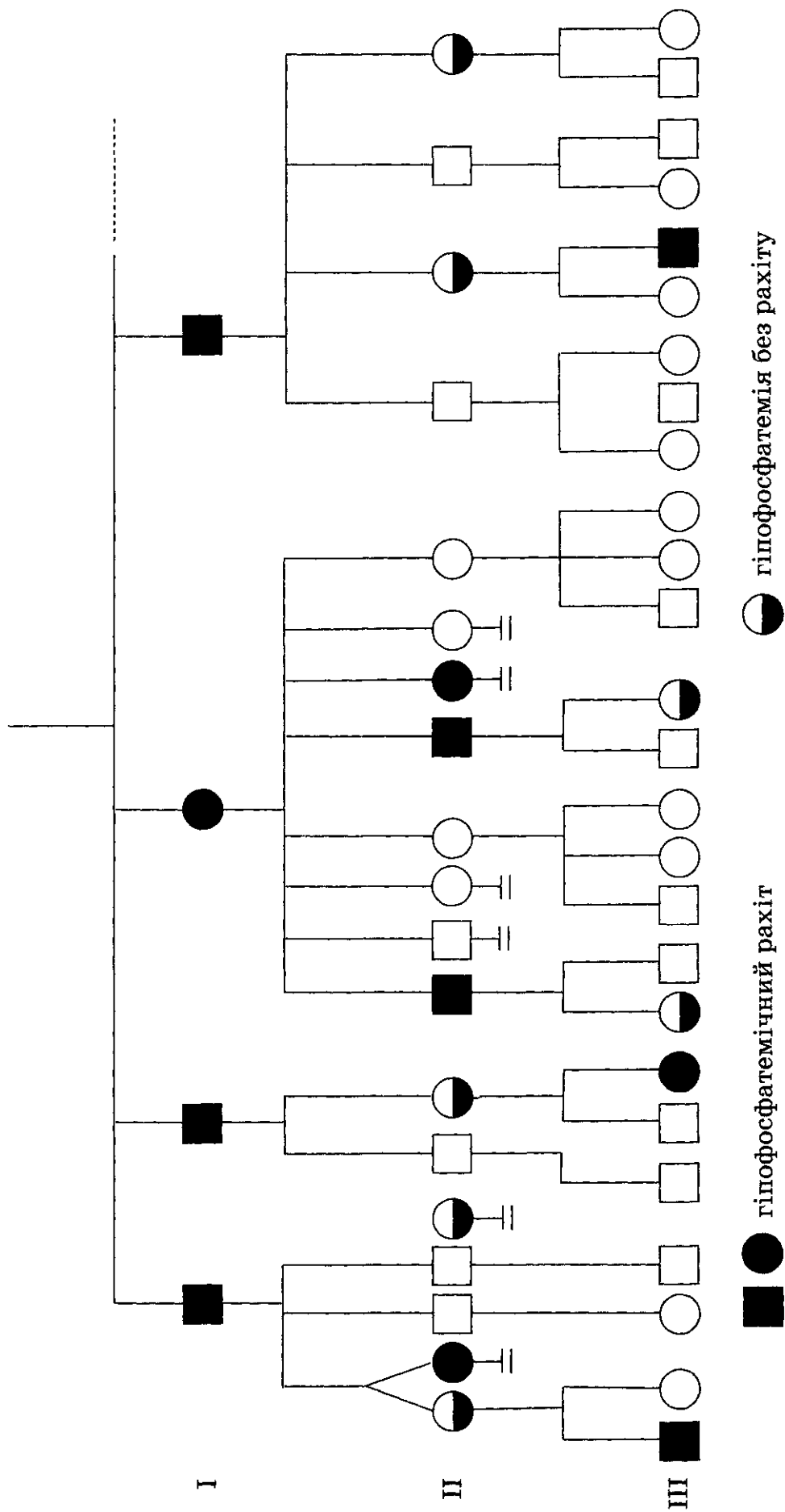


Рис. 4.6. Родовід сім'ї з гіпофосфатемічним рахітом

Успадкування, зчеплене з X -хромосомою, можна розглянути на прикладі рецесивного гена гемофілії. У чоловіка ген гемофілії, локалізований у X -хромосомі, не має алеля в Y -хромосомі, тобто перебуває у гемізіготному стані і, як правило, виявляється. Щоб краще розібратися у генетичному механізмі успадкування цієї хвороби, застосовують відповідні позначення: H — ген нормальної здатності крові скипатися, h — ген гемофілії, $X_H Y$ — чоловік здоровий, $X_h Y$ — чоловік, хворий на гемофілію;

У жінок гемофілія може виявитися тільки в гомозиготному стані: $X_H X_H$ — жінка здорова, $X_H X_h$ — гетерозиготна здорова жінка, але є носієм гена гемофілії, $X_h X_h$ — жінка, хвора на гемофілію.

Захворювання вражає чоловіків. Усі їх здорові дочки є гетерозиготними носіями гена гемофілії, оскільки одержали від батька X -хромосому з аномальним геном.

Серед синів гетерозиготних матерів ($X_H X_h$) співвідношення хворих і здорових становить 1 : 1, оскільки гамети X_H та X_h утворюються з однаковою вірогідністю.

Найвідомішим прикладом X -зчепленого рецесивного успадкування стало успадкування класичної гемофілії типу А серед нащадків англійської королеви Вікторії (рис. 4.7). Королева Вікторія була гетерозиготною за геном гемофілії і передала його сину-гемофіліку та трьом дочкам. Один із нащадків королеви — царевич Олексій (син останнього російського царя Миколи II і внучки королеви Вікторії Аліси, яка була носієм гена гемофілії) також був уражений цією хворобою. Представлений родовід, як і слід очікувати за рецесивного X -зчепленого успадкування засвідчує, що хворіють на гемофілію лише чоловіки. Проте у сім'ях, у родоводах яких були близькоспоріднені шлюби, іноді гемофілія середнього ступеня проявляється і у жінок.

Успадкування ознак, зчеплених з Y -хромосомою. Крім того, що присутність у геномі людини Y -хромосоми чітко визначає чоловічу стать, ця хромосома містить принаймні кілька десятків генів, у т. ч. тих генів, які детермінують розвиток сім'яників, оволошіння середніх фаланг пальців, наявність волосся на зовнішньому краю вушних раковин (гіпертрихоз), контролюють інтенсивність росту і деякі інші ознаки. Ознака, ген якої локалізований в Y -хромосомі, передається від батька всім синам, і лише синам (рис. 4.8.). Патологічні мутації, що зумовлюють порушення будови та функцій сім'яників, не успадковуються у зв'язку із стерильністю їх носіїв.

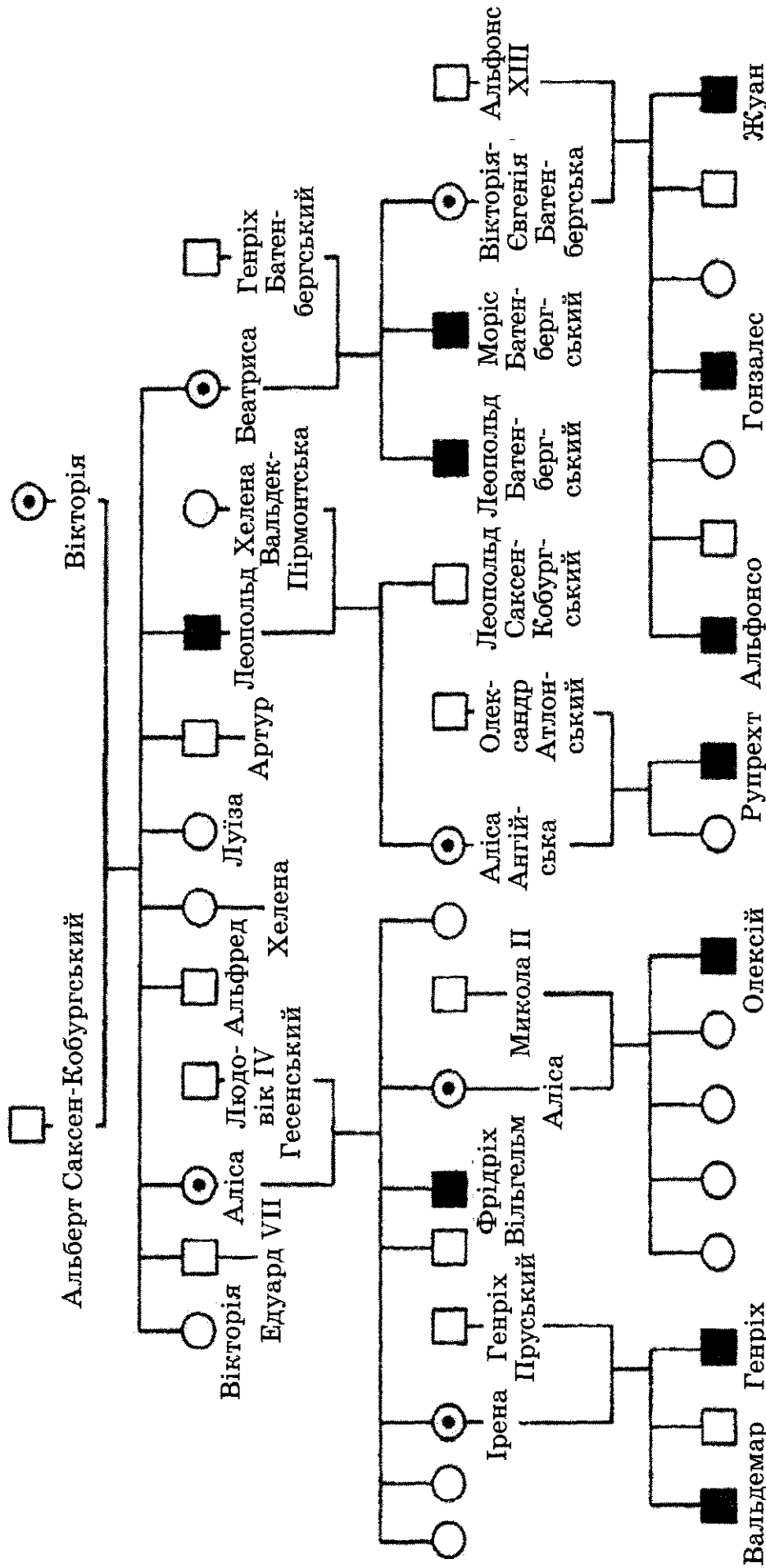


Рис. 4.7. Родовід з X-зчепленою гемофілією А в царських сім'ях Європи

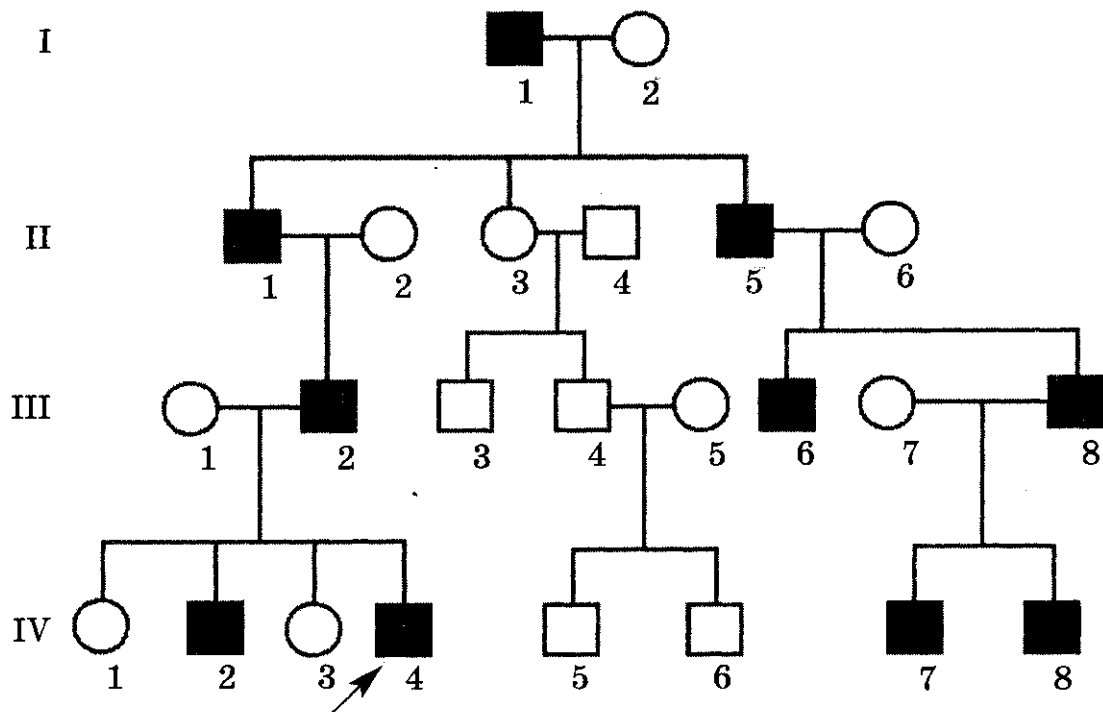


Рис. 4.8. Родовід із Y-зчепленим типом успадкування ознаки (оволосіння середніх фаланг пальців)

Гомологічні зони X- та Y-хромосом містять алельні гени, які з однаковою вірогідністю наявні в особин обох статей. До ознак, що визначаються цими генами, належать нездатність розрізняти кольори та пігментна ксеродерма (злоякісне ураження шкіри сонячними променями). Обидві патології рецесивні.

Ознаки, зумовлені алельними генами, розташованими в X- та Y-хромосомах, успадковуються за класичними правилами Менделя.

Мітохондріальна, або цитоплазматична спадковість. Мітохондріальний геном — це кільцева подвійна молекула ДНК, яка містить до 17 тис. пар основ, що приблизно у 10 тис. разів менше, ніж у хромосомі середнього розміру.

Визначено понад 10 мутацій мітохондріальних генів, які спричинюють різні захворювання, симптомами котрих є тяжкі ураження ЦНС, органів зору, серця та м'язів. Найпоширенішими патологіями є атрофія зорового нерва Лебера, хвороба Лея та ін., які об'єднують у групу мітохондріальних енцефалопатій.

Оскільки мітохондрії дитина успадковує від матері з цитоплазмою овоцитів, усі діти хворої жінки успадкують патологію незалежно від їх статі. Уражені дівчата народжуватимуть тільки хворих дітей, тоді як у хворих чоловіків усі діти будуть позбавлені цієї хвороби (рис. 4.9).

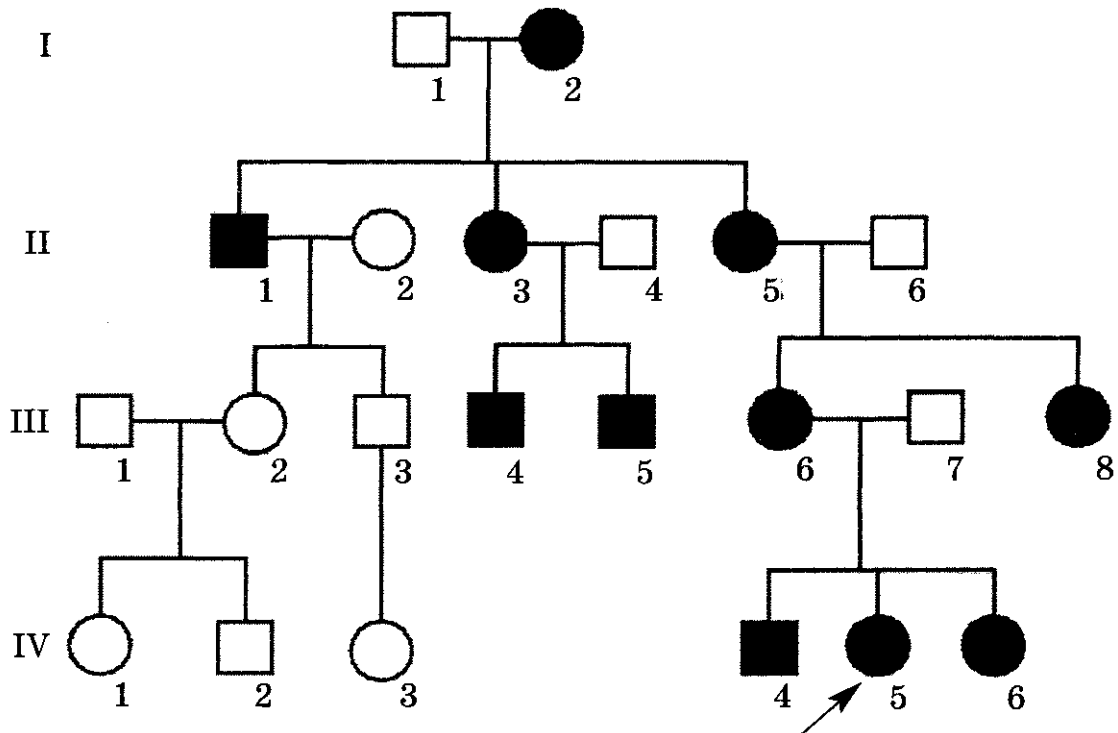


Рис. 4.9. Родовід з мітохондріальним типом успадкування патологічної ознаки (атрофія зорового нерва Лебера)

Наявність у людини явища зчеплення ознак зі статтю надає надзвичайно важливу інформацію для медико-генетичного консультування. З високою вірогідністю можна передбачити генотипи та фенотипи синів та дочок подружжя, якщо батько, мати, або обоє мають ознаки, зчеплені зі статевою хромосомою або мітохондріальним геномом.

Успадкування, обмежене та контрольоване статтю

На характер прояву генів істотно впливає загальне генне середовище, або генетичний фон організму. Важливим компонентом генетичного фону є статеві конституція. Хоча пенетрантність і експресивність багатьох генів не залежать від статі, існують гени, дія яких істотно розрізняється залежно від статі, не дивлячись на те, що ці гени розташовані в аутосомах і не пов'язані з визначенням статі. Ознаки, обумовлені такими генами, бувають двох типів: обмежені статтю та контрольовані статтю.

Ознаки, обмежені статтю. Фенотипово вони виявляються лише в одній статі. Дослідами встановлено, що

кількість і якість молока у самок ссавців контролюються генетично. Гени молочності розташовані в аутосомах і однаково присутні в обох батьків, але виявляються тільки у самок. Так, у самця морської свинки починається секреція молока, якщо у нього видалити сім'яники, які продукують статевий гормон, і вводити йому статевий гормон самки. У людини не вивчали обмеженого статтю прояву гена молочності, але можна припустити, що кількість і якість молока у жінок визначаються генами, що наявні також і в чоловіків.

Різні анатомічні та фізіологічні риси, властиві жіночій статі (наприклад, ширина таза або вік настання менструацій контролюється генами, отриманими від обох батьків).

У такий самий спосіб контролюються і суто чоловічі ознаки — ріст волосся на обличчі, кількість і розподіл його на тілі. Це підтверджують діти в міжетнічних шлюбах. Чоловіки-кавказці відрізняються більшою кількістю волосся на тілі, ніж чоловіки-китайці. У синів, народжених у шлюбі між представниками цих двох етнічних типів, часто спостерігається проміжна волосистість. Це є доказом того, що від матері також передаються гени волосистості, які виявляються тільки у дітей чоловічої статі.

Відомо багато генів тварин, що викликають безпліддя тільки в однієї статі. Наприклад, у великої рогатої худоби виявлено рецесивний ген, який у гомозиготному стані призводить до безпліддя корів, а на плодючість биків не впливає.

Ознаки, контрольовані статтю. Якщо генотип виявляється в обох статей, але по-різному, то таку дію гена вважають контрольованою (точніше модифікованою) статтю. Дослідження успадкування співецьких голосів у людини показало, що сопрано, мецо-сопрано, альт, тенор, баритон і бас контролюються багатьма взаємно незалежними чинниками, у тому числі статевою конституцією. При цьому розвиток голосового апарату у відповідному напрямі у чоловіків і жінок відбувається в період статевого дозрівання під впливом статевих гормонів.

Статевий контроль спостерігається також стосовно пенетрантності та експресивності багатьох інших ознак. «Заяча губа» і «вовча паща» є природженими аномаліями, що мають генетичну основу. Пенетрант-

ність цього гена неповна, а експресивність варіює від вельми незначної борозенки до повного розщеплення м'якого і навіть твердого піднебіння. Контрольованість статтю виявляється в тому, що пенетрантність ознаки вища серед чоловіків, ніж серед жінок (до 60% осіб з цим дефектом чоловічої статі), а ступінь вираження ознаки у чоловіків досить високий.

Ще виразніша контрольованість статтю спостерігається стосовно пенетрантності гена подагри. Припускають, що порушення обміну речовин, яке є причиною цього патологічного стану (надмірний вміст сечової кислоти в крові), визначається домінантним аутосомним геном. Пенетрантність цього гена становить понад 80% у чоловіків і менше 12% у жінок, що і виявляється в переважанні захворювання у чоловіків.

Контрольованість статтю може призводити і до переважання ураження особин жіночої статі. Деякі спадкові вади, наприклад, відсутність головного мозку або подовжне роздвоєння хребта, частіше трапляються у жіночих особин.

Ще однією типовою контрольованою статтю ознакою є облісіння. Аналіз успадкування цієї ознаки складний у зв'язку з тим, що облісіння може бути незначним або повним, лисина може виникати з боку лоба чи на верхівці голови, з'являтися в ранньому віці або у зрілому. Крім того, у деяких випадках облісіння обумовлене особливими обставинами: порушенням функції щитоподібної залози або перенесеними інфекційними хворобами. Проте більшість типів звичайного облісіння виникає у здорових людей і в багатьох родах виявляються в низці поколінь або у членів одного покоління. Тому ймовірно, що ця особливість спадково детермінована. Облісіння може спостерігатися в обох статей, але частіше воно трапляється у чоловіків. Це зумовлено не зчепленням гена зі статтю, оскільки чоловік, схильний до облісіння, передає цю ознаку половині синів і лише небагатьом дочкам. Якщо ознака наявна в обох батьків, то виявляється або у всіх дітей, або у всіх синів і лише у деяких дочок. Виявлено також, що у більшості лисих жінок батьки були теж схильні до облісіння. Було зроблено припущення, що облісіння контрольоване одним геном. Його домінантний алель у гомозиготному стані (*BB*) зумовлює нормальний ріст

волосся у представників обох статей. Особам, гомозиготним за рецесивним алелем (bb), властива поява лисини незалежно від статі. У гетерозиготних чоловіків (Bb) лисина з'являється, а у гетерозиготних жінок — ні.

Ріст волосся у людей регулюється також статевими гормонами. Євнухи рідко лисіють, а у жінок з пухлиною кори надниркових залоз, що супроводжується надлишковим утворенням чоловічого статевого гормону, спостерігаються не лише такі типові чоловічі ознаки, як ріст бороди і вусів, а й лисина. Після видалення пухлини вони зникають.

Незважаючи на певні досягнення у вивченні закономірностей успадкування ознак, обмежених та контрольованих статтю, механізм цього явища в більшості випадків досі не з'ясований.

Запитання. Завдання

1. Вкажіть особливості аутосомно-домінантного успадкування ознак у людини, скориставшись прикладом брахідактилії.
2. У чому полягає явище пенетрантності? Наведіть приклади.
3. Поясніть явище експресивності генів на прикладі нейрофіброматозу.
4. Обґрунтуйте значення близькоспоріднених шлюбів у прояві рецесивних ознак. Наведіть приклади.
5. Охарактеризуйте явище генетичної гетерогенності (поясніть на прикладі спадкової глухонімоти).
6. Наведіть приклади неповного домінування ознак у людини.
7. Поясніть явище кодомінування, скориставшись прикладом успадкування груп крові за системою АВО.
8. Запропонуйте визначення епістазу. Наведіть приклад домінантного епістазу у людини.
9. У який спосіб комплементарна взаємодія генів визначає гетерогенність ознаки?
10. Наведіть приклади полімерних ознак у людини. Яка їх генетична природа?
11. Охарактеризуйте явище плейотропії. Поясніть це явище на прикладі синдрому Марфана.
12. Поясніть механізм генетичного визначення статі у людини.
13. Назвіть особливості успадкування домінантних і рецесивних ознак, зчеплених з X-хромосою. Наведіть приклади.
14. Обґрунтуйте особливості успадкування ознак, зчеплених з Y-хромосою на прикладі наявності волосся на середніх фалангах пальців рук.
15. Поясніть особливості та наведіть приклади мітохондріальної спадковості.
16. Як успадковуються ознаки, обмежені та контрольовані статтю?

5.

Спадкові хвороби

5.1. Вплив геному та умов зовнішнього середовища на патогенез

Організм людини є інтегральною (цілісною) системою елементів, нерозривно пов'язаною із зовнішнім середовищем. Нормальні і патологічні ознаки особини виникають унаслідок взаємодії як генетичних (внутрішніх), так і середовищних (зовнішніх) чинників. Тому з'ясувати сутність патологічних процесів можна тільки з урахуванням результатів взаємодії спадковості та середовища.

Існують форми спадково обумовленої патології, прояви яких майже не залежать від впливу середовища. Однак не всі особливості людського організму зумовлені генетично. Визначальним чинником у реалізації патологічних генотипів часто стає соціальна природа людини. Збільшення частки хвороб неінфекційного походження (атеросклероз, ішемічна хвороба серця, онкологічні патології, психічні та інші захворювання) в сучасній структурі захворюваності, смертності та інвалідності це переконливо підтверджує.

Активні соціально-економічні перетворення істотно змінюють генетичну структуру людських популяцій. На спектр і поширення спадкових захворювань впливають зміни таких показників, як рівень кровної спорідненості, густина населення, інтенсивність і напрями міграції, система шлюбів, склад сім'ї тощо.

Соціально-економічна діяльність людей зумовлює появу в біосфері нових хімічних сполук, джерел випромінювання і фізичних чинників, що мають тератогенні (спричинюють народження дітей з вадами розвитку) та мутагенні властивості. Приблизно 7 млн синтетичних хімічних сполук розповсюджено в життєвому середовищі людини. Мешканець великого промислового міста протягом доби контактує майже з 50 тис. таких сполук. Незважаючи на відсутність прямих доказів взаємозв'язку ступеня забруднення середовища людини з частотою генетично детермінованих захворювань і вроджених аномалій, кількість народжених із вадами розвитку помітно зростає. Погіршення екологічної ситуації сприяє реалізації спадкової схильності до полігенних захворювань.

Деякі чинники зовнішнього середовища можуть зумовити захворювання за будь-якого генотипу. Однак і в цьому разі на характер ураження, інтенсивність і різноманітність симптомів та інші ознаки захворювання помітно впливає генетична конституція організму. Навіть за жорсткої генетичної визначеності патології умови зовнішнього середовища, біологічні особливості організму, його генотип загалом можуть модифікувати характер, частоту і ступінь вияву патологічного гена. Висока пластичність генотипу забезпечує можливості для лікування і профілактики спадкових патологій, розроблення ефективних медико-освітніх програм, реабілітації та адаптації хворих.

5.2. Класифікація спадкових захворювань

Відомо понад 10 тис. спадкових ознак і патологій, однак їх кількість постійно зростає. Дослідники виявляють все нові, раніше невідомі, спадкові хвороби. У межах уже відомих синдромів виокремлюють різні за

механізмом виникнення патологічні форми. Це стосується таких неінфекційних захворювань, як атеросклероз, гіпертонічна хвороба, бронхіальна астма, виразка шлунка, злоякісні новоутворення, псоріаз, психічних та багатьох інших патологій. Сучасні методи генетичного аналізу допомагають серед захворювань, зумовлених спадковою схильністю, визначати моногенні форми, тобто аномалії, спричинені мутацією одного гена. Постала необхідність створення раціональної класифікації спадкових патологій.

Перші класифікації спадкових захворювань спиралися переважно на клінічні (описові) особливості певних груп патологій. Виокремлювали, наприклад, спадкові хвороби скелету, обміну речовин, шлунково-кишкового тракту тощо. Оскільки однією з особливостей спадкового захворювання є ураження багатьох органів і систем, використання клінічного підходу не дає змоги уникнути помилок у класифікації. Наприклад, аутосомно-домінантний синдром «рука-серце» (синдром Холта — Орама) залежно від провідного клінічного симптому можна діагностувати як променеву косорукість (дефект променевої кістки), а отже, згідно з клінічною класифікацією зарахувати до групи «ураження скелета». Однак в іншого хворого з ідентичною мутацією (наприклад, у брата описаного пацієнта) провідним у клінічній картині захворювання може бути ураження серця за мінімальної аномалії кісткової системи (у вигляді незначного недорозвинення великого пальця). Тому цей хворий потрапляє у групу спадкових захворювань «ураження серцево-судинної системи».

Найраціональнішим у класифікації спадкових патологій виявився генетичний підхід. Основою такої класифікації є генетичні відмінності, наприклад вид мутантних клітин (соматичні чи статеві) або тип успадкування (аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний та ін.).

Натепер існує кілька класифікацій спадкових хвороб. Наприклад, основою класифікації академіка Н. П. Бочкова (нар. 1931) став критерій співвідношення генетичних та середовищних чинників у виникненні, перебігу та наслідках захворювань, за яким він виокремив чотири групи хвороб.

1. Власне спадкові хвороби (моногенні та хромосомні), причиною яких є мутації. Їх прояви не залежать від

середовища, тобто хвороба або є, або ні. До цієї групи хвороб належать, наприклад, численні вроджені порушення обміну речовин (фенілкетонурія, галактоземія, мукополісахаридози) і синтезу структурних білків (хвороба Марфана, неповний остеогенез), спадкові порушення транспортних білків (гемоглобінопатії, хвороба Вестфаля — Вільсона — Коновалова), хромосомні хвороби (синдром Дауна, синдром Шерешевського — Тернера) тощо.

2. Спадкові хвороби, зумовлені мутацією, яка проявиться лише у разі дії на організм специфічного для мутантного гена чинника зовнішнього середовища. До цієї групи належать такі хвороби, як печінкова порфірія, реакції на деякі ліки (наприклад, тривала зупинка дихання) та екогенетичні аномалії, що виникли у процесі еволюції внаслідок впливу середовища, фавізм — пучок волосся на попереково-крижовій ділянці шкіри).

3. Хвороби, виникнення яких істотною мірою визначають чинники середовища. Вони об'єднують більшість поширених захворювань, особливо в осіб зрілого та похилого віку. Найчастіше і з найважчим перебігом ці захворювання розвиваються у схильних до них людей, наприклад гіпертонія, онкологічні і психічні хвороби.

Між другою і третьою групами немає чіткого розмежування, їх часто об'єднують у групу хвороб зі спадковою схильністю, розрізняючи моногенну чи полігенну природу.

4. Хвороби, зумовлені винятково чинниками зовнішнього середовища (травми, опіки, відмороження, особливо небезпечні інфекції та ін.). Однак особливості їх перебігу, ефективність терапії, спектр ускладнень, швидкість одужання, компенсаторні реакції організму, наслідки захворювання тощо визначаються генетичними чинниками.

У сучасній клінічній генетиці людини послуговуються класифікацією, що ґрунтується на характерних відмінностях первинного патогенетичного механізму виникнення хвороб. За цим критерієм усю спадкову патологію можна поділити на п'ять груп:

1) генні хвороби, зумовлені генними мутаціями. Вони передаються від покоління до покоління і успадковуються за законами Менделя;

2) хромосомні хвороби, спричинені порушенням структури та кількості хромосом;

3) хвороби, зумовлені спадковою схильністю (множинними чинниками). Вони виникають на основі певної генетичної конституції (спадкової схильності) та наявності відповідних чинників зовнішнього середовища;

4) генетичні аномалії, які з'являються унаслідок мутацій у соматичних клітинах (генетичні соматичні хвороби). До них належать деякі пухлини, вади розвитку, аутоімунні захворювання (нерозпізнавання імунною системою організму власних клітин);

5) хвороби генетичної несумісності матері та плоду. Вони розвиваються внаслідок імунологічної реакції організму матері на антигени плоду.

Складність та різноманітність метаболічних процесів, численність ферментів та неповнота наукових даних про їх функції в організмі людини все ще не дають змоги створити цілісну класифікацію спадкових захворювань.

5.3. Загальна характеристика спадкових патологій

Клінічна картина спадкових захворювань різноманітна, однак можна виокремити їх загальні ознаки, які дадуть підстави стверджувати або заперечувати наявність патології в обстежуваній людині. Основою формування загальних клінічних характеристик різних форм спадкових патологій є генетичний контроль ключових ланок обміну речовин і морфогенних процесів.

Генні мутації і порушення структури або кількості хромосом стають первинною ланкою перебігу спадкових патологій. Особливості патогенезу спадкових захворювань, як правило, визначаються такими чинниками: характером пошкодження спадкових структур, генетично визначеними морфо-фізіологічними особливостями організму та впливом навколишнього середовища. Вони зумовлюють індивідуальний характер перебігу патологічних процесів у кожному конкретному організмі.

Основні властивості спадкових патологій

Спадкові захворювання, як і будь-які інші, мають характерні ознаки, проте жодну з них не можна розглядати як абсолютну, бо тільки їх наявність у сукупності дає змогу прогнозувати спадкову патологію у пацієнта.

Генні патології. Мутаційна зміна нуклеотидної послідовності у молекулі ДНК є причиною таких спадкових хвороб. Специфіка патогенезу моногенних захворювань зумовлена особливостями хімічної природи первинного продукту гена, обумовленими конкретною мутацією, і роллю, яку продукт відіграє в життєдіяльності організму. У разі мутацій, що зумовлюють повну відсутність необхідної організму речовини (наприклад, соматотропного гормона або цитохрому-450), нормальний розвиток утруднений або неможливий. За інших мутацій, що призводять до дефіциту біологічно активної речовини або структурного білка, виникають захворювання, які спричинюють розлад структури та функцій певних тканин, органів або фізіологічних систем.

Варіанти патогенезу моногенних (менделюючих) захворювань різноманітні, що зумовлено значною кількістю порушень біохімічних реакцій, які відбуваються в організмі. Незважаючи на це, виокремлено деякі загальні закономірності розвитку моногенних форм патології. Наприклад, щодо багатьох спадкових хвороб обміну речовин з'ясовано наявність прямого зв'язку між мутантним геном і порушеною біохімічною реакцією.

Натепер відкрито і детально описано сотні видів спадкових аномалій метаболізму, спричинених мутацією одного гена. Зумовлена мутацією гена аномалія амінокислотної послідовності поліпептидного ланцюга істотно порушує активність ферментів. Більшість випадків спадкових патологій обміну речовин пов'язані саме зі зміною активності ферментів, що призводить до розладу або зупинки реакцій у ланцюзі метаболізму, наслідком чого стане розвиток певної хвороби. При цьому захворювання може виникати з таких причин:

- 1) накопичення субстрату (надлишку) речовини (наприклад, церебросиду при хворобі Гоше), яка підлягає дії ферменту;

2) збільшення вмісту речовини-попередника (наприклад, метіоніну при цистатионінурії);

3) недостатнє утворення речовини (насамперед дефіцит цитидін-трифосфату при оротовій ацидурії);

4) збільшення концентрації токсичних продуктів метаболізму (наприклад, фенілацетилглутаміну, фенілоцтової, фенілпіровиноградної кислоти та інших фенілкетонових похідних при фенілкетонурії).

Проте навіть у разі схожості виду порушень, наприклад при накопиченні субстрату, механізми розвитку різних захворювань будуть неоднаковими. В одному випадку субстрат (приміром, високомолекулярна речовина у разі амавротичної ідіотії Тея — Сакса), що нагромаджується, може відкладатися в клітинах, поступово призводячи до їх загибелі. За інших умов надлишок низькомолекулярної розчинної речовини зумовлює її високу концентрацію в біологічних рідинах організму. Наприклад, при галактоземії (внаслідок недостатності галактозо-1-фосфат-уридилтрансферази) відбувається накопичення глюкозо-1-фосфату, токсичні концентрації якого вражають різні тканини, спричинюючи цироз печінки, катаракту, ушкодження нирок, нейронів головного мозку.

Хромосомні патології. Особливістю патогенезу хромосомних хвороб є раннє порушення морфогенезу. Воно проявляється розладом поділу та дозрівання клітин, їх міграції та диференціації, що зумовлює виникнення множинних аномалій формування різних органів і тканин. Основою цих явищ є незбалансованість геному.

Розрізняють такі типи ефектів у процесі розвитку хромосомних хвороб:

— специфічні ефекти, що залежать від зміни кількості структурних генів (унікальних для будь-якої хромосоми), які кодують синтез певного білка. При трисоміях кількість їх збільшується, а при моносоміях — зменшується;

— напівспецифічні ефекти, обумовлені зміною кількості генів, представлених у геномі численними копіями (наприклад, гени рибосомних, гістонових, скоротливих білків тощо);

— неспецифічні прояви при хромосомних абераціях, які може зумовлювати зміна структури гетерохромати-

ну (генетично інертних ділянок хромосом), що відіграє важливу роль у процесах клітинного поділу, росту тощо.

У разі хромосомних аберацій прояв відхилення від нормального розвитку, як правило, корелює із ступенем хромосомного дисбалансу. Чим більше хромосомного матеріалу залучено до аберації, тим раніше захворювання проявиться в онтогенезі і значнішим буде порушення фізичного та психічного розвитку людини. При цьому надлишок хромосомного матеріалу менше впливає на клінічну картину хвороби, ніж його втрата. Наприклад, утрата однієї з аутом перешкоджає імплантації яйцеклітини у стінку матки. Однак відомі хромосомні синдроми, зумовлені трисоміями різних хромосом.

Надлишок або нестача гетерохроматинових ділянок хромосом може і не мати клінічних наслідків, але втрата еухроматинових (генетично активних) ділянок хромосом завжди призводить до втрати унікальних генів та розвитку важких патологій.

Зв'язок між проявом спадкових захворювань і віком людини

Більшість спадкових хвороб розпізнають у перинатальному (під час та одразу після пологів) і ранньому дитячому віці. Як правило, перші симптоми захворювання діагностують у момент народження або невдовзі після нього. Наприклад, деякі спадкові синдроми, що супроводжуються вадами розвитку (розщеплення губи або піднебіння, додаткові пальці на кисті та стопі, відсутність кінцівки, дефекти передньої черевної стінки, пупкова грижа та ін.), можна побачити при народженні дитини. Усі хромосомні синдроми, ахондроплазію та інші аномалії скелета теж виявляють рано (або вони є вродженими). Проте іноді перші клінічні прояви спадкового захворювання діагностують у старшому віці.

Спостереження показали, що 25% усіх моногенних хвороб розвиваються до народження. Приблизно до трьох років виявляється ще 50% таких захворювань. Водночас відомі спадкові захворювання з пізніми термінами вияву (хвороба Альцгеймера, хорея Гентингтона та ін.).

Патології різних вікових періодів життя людини мають певні відмінності (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Деякі властивості спадкових патологій залежно від віку вияву

Властивості спадкових патологій	Віковий період	
	До настання статевої зрілості	Після настання статевої зрілості
Тип успадкування	Моногенний	Мультифакторний
Вік початку	Ранній	Пізній
Частота	Рідкісні	Часті
Період до прояву хвороби	Короткий	Довгий
Кількість хворих родичів	Багато	Набагато менше
Кількість хвороб	Дуже велика	Значно менша
Відмінності, зумовлені статтю	Рідкісні	Часті
Успадковуваність	Висока	Низька
Прогнозованість	Висока	Низька

Наприклад, із віком зменшується частота моногенних хвороб і збільшується частка мультифакторних (багаточинникових), вияв яких провокують впливи навколишнього середовища. Це можна пояснити тим, що з віком знижується значення спадкових чинників у розвитку патологій.

Резистентність до лікування, прогредієнтність та хронічність спадкових патологій

Спадкові патології мають спільні ознаки, зокрема резистентність до лікування, прогредієнтність і хронічність.

Резистентність (стійкість) спадкових патологій до лікування. Ця клінічна особливість пояснюється тим, що у багатьох випадках виправити первинні ланки патогенезу захворювань, навіть якщо відомий первин-

ний продукт мутантного гена, неможливо. Явище резистентності також часто спричинене тим, що симптоми спадкових захворювань сприймають як саме захворювання. Саме тому використання стандартних схем, підходів і методів терапії, як правило, безуспішне. Наприклад, лікування екземи, яка є шкірним проявом протокпропорфірії (спадкова хвороба крові), часто полягає у лікування симптому, тоді як для захворювання розроблено надійні методи профілактики та терапії, основані на закономірностях його патогенезу. За нерозпізаного синдрому Костмана інтенсивна антибіотикотерапія гнійничкових виразок слизових оболонок і шкіри не рятує дитини від прогресуючого перебігу хвороби, що проявляється у вигляді фурункулів, нагноєнь підшкірної клітковини, важких стоматитів, блефаритів (запалення країв повік) та ін.

Жодна окрема клінічна особливість не може бути абсолютним критерієм для визначення спадкового захворювання. Лише сукупність кількох характерних для певної спадкової патології ознак може стати основою для діагностування.

Прогредієнтність і хронічність спадкових патологій. Перебіг захворювання з постійним погіршенням загального стану та наростанням негативних симптомів у пацієнта називають прогредієнтним. Для багатьох спадкових хвороб характерне поступове наростання їх тяжкості з розвитком патологічного процесу. Наприклад, при фенілкетонурії у процесі росту дитини з'являються і посилюються симптоми затримки психомоторного та розумового розвитку, формується вторинна мікроцефалія. Хвороба Тея — Сакса починається із шестимісячного віку демієлінізацією нервових волокон, що поступово приводить до летального наслідку.

Спадкові хвороби, що починаються в будь-якому віці, мають хронічний характер. Наприклад, діти, хворі на спінальну аміотрофію Вердніга — Гофмана, поступово втрачають рухову активність унаслідок загибелі мотонейронів передніх рогів спинного мозку, а у хворих з легеневою формою муковісцидозу формується хронічна пневмонія через підвищену в'язкість секретів бронхіальних слизових залоз. За гомозиготної β -таласемії на фоні наростаючого недокрів'я поступово збільшуються

розміри печінки та селезінки, розвиваються аномалії кісткової та імунної систем. Численні форми спадкових патологій були виявлені саме при обстеженні пацієнтів з хронічним перебігом захворювання.

Генетичною основою прогредієнтності та хронічного перебігу спадкових хвороб є, як правило, безперервність дії патологічного гена та відсутність його нормального продукту, що призводить до порушення нормального функціонування клітин, тканин і органів.

Ступінь цих явищ для одного і того самого захворювання у різних пацієнтів різниться.

Симптоматичні особливості спадкових патологій

Спадковим хворобам властиві певні симптоматичні особливості.

Сімейний характер спадкових захворювань. Більшість спадкових хвороб наявна в осіб, які належать до однієї сім'ї. На відміну від інфекційних захворювань розподіл випадків спадкових патологій у поколіннях та залежно від статі підлягає закономірностям Г. Менделя.

Однак наявність захворювання тільки в одного з членів родоходу не виключає спадкового характеру цієї хвороби. Таку ситуацію може спричинити нова домінантна мутація, що відбулася в аутосомі чи статевій хромосомі одного з батьків; явище неповної пенетрантності домінантного гена; гетерозиготність обох батьків за патологічним рецесивним геном; наявність рецесивної Х-зчепленої патології.

Множинність ураження органів і систем при спадкових патологіях. Практично усім формам спадкової патології властива множинність ураження, зумовлена плейотропною дією гена, тобто його здатністю контролювати розвиток різних ознак організму. Наприклад, у разі синдрому Марфана потерпають кісткова, серцево-судинна системи та органи зору; синдрому Лоренса — Муна — кісткова, сечостатева, ендокринна системи та органи зору; галактоземії — печінка, ЦНС, органи зору.

Механізми первинної плейотропної дії генів за деяких спадкових захворювань уже відомі. Це, як прави-

ло, хвороби обміну речовин, у т. ч. хвороби накопичення. Так, за аутосомно-рецесивного захворювання Вестфаля — Вільсона — Коновалова дефект сироваткового білка церулоплазміну не забезпечує ефективного транспортування міді, що спричинює відкладення її надлишку в різних органах і тканинах, наслідком чого стають множинні ураження.

Поліморфізм спадкових патологій. Численність клінічних ознак та лабораторних показників будь-якого захворювання, а також різноманітність їх прояву називають *поліморфізмом*. Наприклад, у частини хворих на синдром Марфана діагностують випинання мітрального клапана серця, а в інших — аневризму (розслаблення та випинання стінки) аорти. Щодо органів зору може виявлятися підвивих кришталика або незначна короткозорість тощо.

Прикладом різноманітного прояву симптоматики за одного й того самого захворювання є також нейрофіброматоз I типу (наявність численних пігментних плям, шкірних та підшкірних пухлин). Відомі випадки, коли в одного хворого на нейрофіброматоз спостерігається повна клінічна картина, для якої характерні множинні пухлини, тоді як у іншого (навіть у родича) — лише пігментні плями.

Описані явища спричинені такими особливостями генів, у т. ч. і мутантних, як *пенетрантність* — вірогідність (частота) вияву захворювання (ознаки) у носіїв гена, і *експресивність* — ступінь вияву дії гена.

Якщо певна ознака визначена лише наявністю відповідного гена, то йдеться про стовідсоткову його пенетрантність. Коли за наявності гена хвороба проявляється не в усіх випадках, це свідчить про неповну пенетрантність.

Одне і те саме захворювання може неоднаково відбуватися у різних хворих, навіть у членів одного родо-вуду. Це свідчить про різну експресивність гена. Прикладом може бути різноманітність виявів симптоматики нейрофіброматозу. Іноді вияв гена настільки незначний, що ознаки його не можна діагностувати традиційними методами.

Клінічний поліморфізм спадкових хвороб, визначених одним геном, може проявитися різним часом початку захворювання або різною тяжкістю клінічних

проявів. Наприклад, хорея Гентингтона, середній вік початку якої приблизно 40 років, може початися в дитячому віці або лише після 60 років.

Специфічні симптоми спадкових патологій. Наявність рідкісних специфічних симптомів або їх поєднань у хворого може свідчити про спадкову або природжену природу його захворювання. Наприклад, у дитини з розщепленням піднебіння наявність симетричних заглибин або свищів на слизовій оболонці нижньої губи дає змогу підозрювати аутосомно-домінантний синдром Ван дер Вуда; наявність широкого першого пальця кистей та стоп у дитини з прогресуючою розумовою відсталістю — аутосомно-домінантний синдром Рубінштейна — Тейбі тощо.

У деяких випадках симптоми вияву генів, що не мають клінічного значення, опорні при визначенні патології. Наприклад, виявлення насічок на мочці вуха у дитини з надмірно великим язиком та розходженням прямих м'язів живота є вирішальним для визначення синдрому Беквіта — Відемана, отже, вибору відповідної терапії.

Генетична гетерогенність патологій

Дефекти різних генів можуть зумовити клінічно подібні хвороби у різних сім'ях, тобто генетичну гетерогенність спадкових патологій. Назви багатьох патологічних станів або навіть захворювань часто приховують властиву їм гетерогенність. Наприклад, кожна з таких назв, як «синдром кровоточивості», «м'язова дистрофія», «розумова відсталість», «глухота», «анемія», «глікогеноз» (аномальне накопичення глікогену), позначає кілька клінічно, біохімічно та генетично різних хвороб. Фенотипно (клінічно) однорідне захворювання може бути генетично гетерогенним, якщо ланцюг його біохімічних реакцій блокований у різних точках, як за адреногенітального синдрому (порушення біосинтезу гормонів). Відсутність або нестача однакового кінцевого продукту, наприклад гемоглобіну, що призводить до недокрів'я, також імовірний наслідок мутацій різних генів.

Гетерогенності спадкового захворювання властиві такі ознаки:

1. Наявність сімей із різними типами успадкування клінічно схожих захворювань. Наприклад, пігментний ретиніт (зниження нічного зору, звуження полів зору з подальшою прогресуючою втратою зору до повної сліпоти) може успадковуватися як аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний чи *X*-зчеплена рецесивна ознака. Ген аутосомно-домінантної форми локалізований на довгому плечі хромосоми 3 (*3q24*), ген аутосомно-рецесивної форми — на короткому плечі хромосоми 6 (*6p21.3*), а ген *X*-зчепленої форми — на короткому плечі *X*-хромосоми (*Xp11.3*) (рис. 5.1). Крім цих форм пігментного ретиніту, виявлено ще принаймні 9, аномальні гени яких локалізовані в хромосомах 1, 7 (2 гени), 8, 17, 19 та *X* (3 гени, крім названого).

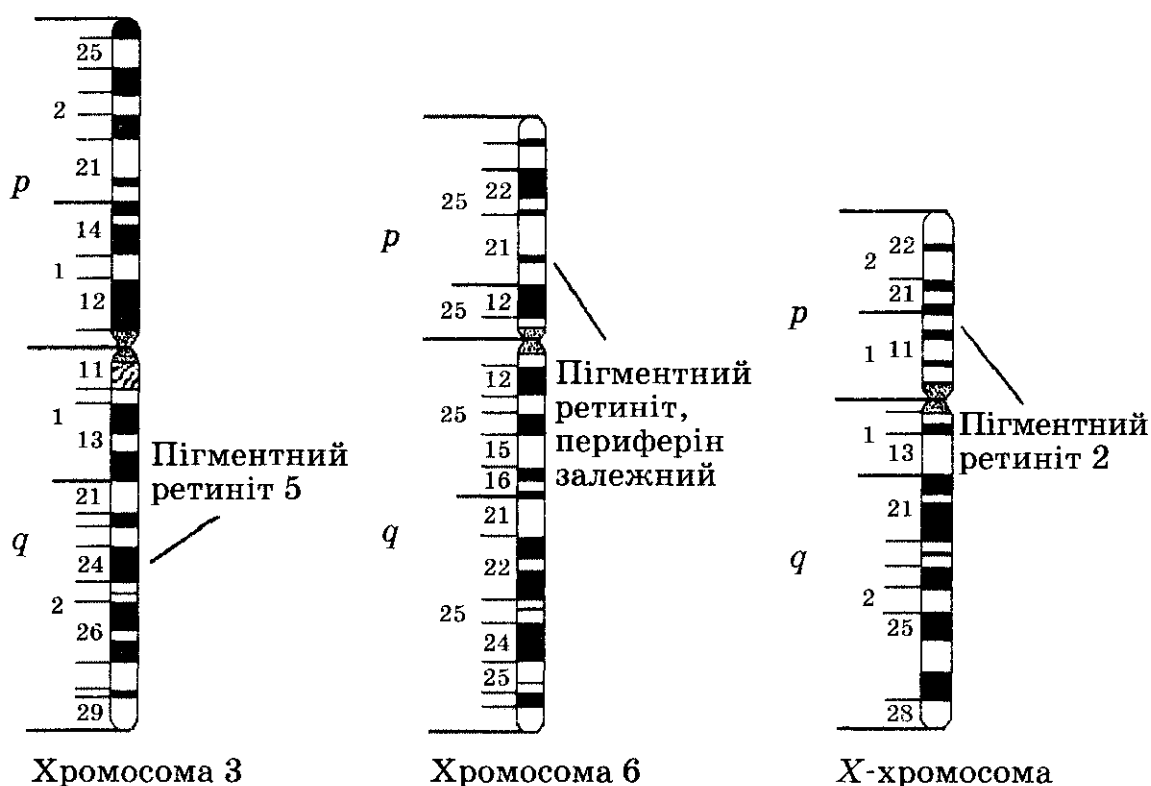


Рис. 5.1. Локалізація генів деяких форм пігментного ретиніту на хромосомах

2. Народження дітей з нормальним слухом від батьків, хворих на аутосомно-рецесивну глухоту різних форм. Виявлено багато форм глухоти з аутосомно-рецесивним типом успадкування, спричинених мутаціями у

генах, локалізованих, наприклад, у хромосомах 2, 3, 4, 7, 13, 14, 17, 21 та ін.

3. Наявність різних провідних біохімічних дефектів. Так, у разі синдрому Санфіліппо (порушення вуглеводного обміну, що супроводжується важкими фізичними вадами та розумовою відсталістю) виокремлюють чотири типи біохімічних дефектів. Кожний із них характеризується браком того чи іншого ферменту, який бере участь у вуглеводному обміні на певній його стадії.

На явище генетичної гетерогенності необхідно зважати у процесі медико-генетичного консультування.

5.4. Генні хвороби

Відомо приблизно чотири тисячі генних захворювань, характер успадкування яких визначається законами Менделя. Вони становлять численну та різноманітну за клінічною картиною групу патологій, основою яких є мутація одного гена.

Генні хвороби — спадкові патології, які спричинені мутацією одного гена і передаються наступним поколінням за законами Менделя.

Середня загальна частота новонароджених із такими хворобами становить 1%. Із них приблизно 50% уражені аутосомно-домінантними патологіями, 25% — аутосомно-рецесивними та 25% — зчепленими з X-хромосою. Захворювання, детерміновані генами, які містяться в Y-хромосомі чи мітохондріях, трапляються дуже рідко. Хворобу вважають досить поширеною, якщо її частота сягає 1:10 000 новонароджених. За частоти ураження 1:11 000—40 000 новонароджених патологія має середню поширеність.

Аутосомно-домінантні патології

Найвідомішими аутосомно-домінантними захворюваннями є хорія Гентингтона, синдром Марфана, синдром Холта — Орама, нейрофіброматоз, серпоподібно-клітинна анемія, періодичний параліч. Характерна ознака цих патологій — порушення синтезу структурних або специфічних білків (наприклад, гемоглобіну).

Дія мутантного гена виявляється практично завжди. Хворі хлопчики та дівчатка народжуються з однаковою частотою.

Хорея Гентингтона. Вона трапляється з частотою приблизно від 1 : 10 000 до 1 : 20 000. Мутантний ген *HD-huntingtin*, який спричинює це захворювання, локалізований у короткому плечі четвертої хромосоми (4-p16.3) (рис. 5.2). Мутація полягає у збільшенні кількості триплетних повторів (ЦАГ) ділянки гена, яка кодує кінцеву частину молекули білка хантингтину, функція якого поки що не відома. У нормі кількість повторів варіює в межах від 11 до 34 триплетів. У хворих вона може бути від 37 до 100 і більше. Чим більше повторів має мутантний ген, тим раніше починається хвороба. Чоловіки хворіють частіше, ніж жінки. Основною патології є прогресуюче ураження мозкових клітин, переважно базальних ядер (смугасте тіло), за якого мозок хворого за розмірами скорочується приблизно на 20—30%.

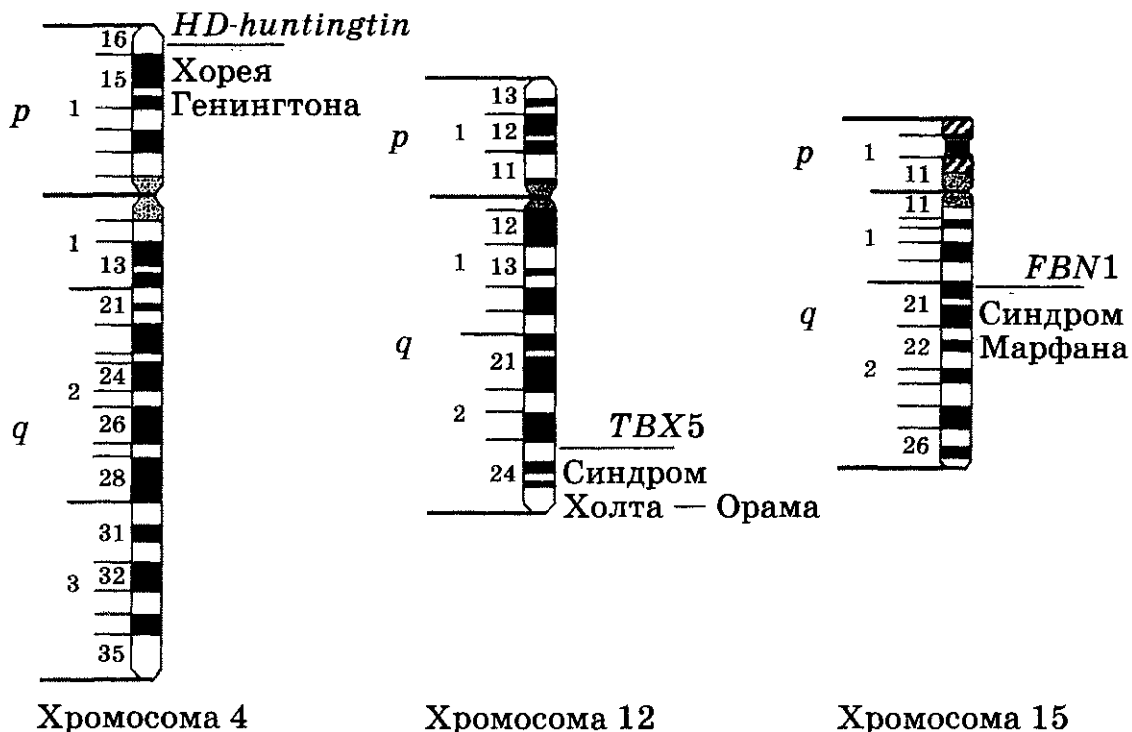


Рис. 5.2. Локалізація генів деяких аутосомно-домінантних патологій людини

Характерними ознаками хвороби є хаотичні мимовільні скорочення м'язів різних частин тіла та розлад поведінки. Захворювання може починатися з одного з цих

симптомів або з обох відразу в будь-якому віці, але найчастіше перші його ознаки з'являються в 30—50 років.

Хорея Гентингтона розвивається поступово. Першими симптомами можуть бути непосидючість, метушливість рухів, які ні хворий, ні його родичі не розцінюють як захворювання. Проте з часом аномалії прогресують і можуть призвести до інвалідності. Характерні часті, раптові, неритмічні судомні рухи кінцівок або тулуба, можливі спазми м'язів обличчя, схлипування, порушення мови. Погіршується координація рухів під час ходьби: вона стає танцювальною (хореїчною). Пам'ять не погіршується аж до пізніх стадій захворювання, проте увага, мислення та виконавські функції слабшають вже на самому початку. Часто спостерігаються пригніченість, байдужість, відчуженість, дратівливість, утрата контролю над поведінкою. У деяких випадках розвиваються маячня та нав'язливі стани, у зв'язку з чим помилково діагностують шизофренію.

Тривалість захворювання різна, але в середньому становить 15 років. У разі раннього початку (до 20 років) патологія супроводжується стійким підвищенням м'язового тону, порушеннями координації рухів та прогресує швидше (середня тривалість — вісім років), можливі часті епілептичні напади.

У більшості випадків хорея Гентингтона виявляється в 40—50-річному віці прогресуючими мимовільними рухами, які супроводжуються судомами м'язів, а також вираженими психічними розладами (порушеннями пам'яті, пригніченістю, спробами самогубства, втратою емоційного контролю з частими спалахами роздратування та агресії).

Хорея Гентингтона обтяжена тим, що ознаки патології звичайно виявляються в середньому віці, коли багато хворих уже мають дітей. Після появи симптомів тривалість життя становить до 15 років. Це повільне згасання є додатковим джерелом переживань для хворих та їх рідних. Ген, що кодує хорею Гентингтона, домінуючий, він завжди виявляється, тому якщо уражений один із батьків, вірогідність народження хворої дитини становить 50%.

Специфічне лікування захворювання відсутнє. Розлади рухової активності та поведінки зменшують застосуванням деяких медичних препаратів.

Синдром Марфана. Він полягає у системному ураженні сполучної тканини і характеризується високою пенетрантністю та різною експресивністю. Його частота становить 1 : 10 000—20 000. Хворобу зумовлює мутація гена *FBN1*, локалізованого у довгому плечі хромосоми 15 (15q21.1) (рис. 5.2). Виявлено велику кількість мутацій цього гена, що спричинює значну клінічну поліморфність захворювання. Ген *FBN1* кодує синтез білка фібриліну, що є складовою сполучної тканини і забезпечує її пружність. Блокування синтезу цього білка призводить до підвищеного розтягання сполучної тканини.

Синдром Марфана вражає опорно-рухову, серцево-судинну системи та органи зору. Хворі мають характерний зовнішній вигляд: високий зріст, астеничну (кволу, слабку) статуру (рис. 5.3). Порушення опорно-рухової системи — це непропорційно довгі пальці (арахнодактилія — «павукові» пальці), видовжений череп, деформація грудної клітки (воронкоподібна або кілеподібна), викривлення хребта, надмірна рухомість суглобів, плоскостопість. Характерними порушеннями серцево-судинної системи є випинання мітрального клапана в бік лівого передсердя, розширення аорти у висхідному або черевному відділі з розвитком анеризми (випинання). Патологія органів зору полягає у короткозорості високого ступеня внаслідок підвивиху (або зсуву) кришталика та різному кольорі райдужної оболонки. Можуть траплятися також пахові, стегнові, діафрагмальні грижі, іноді — опущення нирок, емфізема легенів, ослаблення слуху аж до повної глухоти. Попри всі ці порушення, психічний і розумовий розвиток хворих відповідає нормі.

Тривалість життя хворого на синдром Марфана зумовлена ступенем ураження серцево-судинної системи і сягає в середньому 35 років.

Лікування переважно симптоматичне: ліки для уповільнення руйнування аорти, гормональні препарати для стимуляції пропорційного статевого дозрівання дівчат. Позитивно впливають масаж, лікувальна гімнастика, інколи — реконструктивна серцево-судинна хірургія.



Рис. 5.3. Синдром Марфана: а) непропорціональна статура; б) арахнодактилія

Синдром Холта — Орама (синдром «рука—серце»). Він супроводжується множинними природженими вадами розвитку. Частоту захворювання поки що не визначено. Мутації гена *TBX5*, розташованого в довгому плечі хромосоми 12 (12q24.1), призводять до відсутності його продукту, внаслідок чого розвивається хвороба (рис. 5.2).

Клінічна картина синдрому Холта — Орама характеризується аномаліями верхніх кінцівок і природженими вадами серця. Дефекти розвитку рук варіюють від недорозвитку чи відсутності першого пальця кисті або його трьохфаланговості до недорозвитку або повної відсутності променевої кістки з формуванням променевої косорукусті. Частіше вражається ліва рука. Спостерігаються й інші скелетні зміни: недорозвиток лопаток і ключиць, сколіоз (бокове викривлення хребта), воронкоподібна деформація грудини, викривлення мізинця, зрощення пальців, недорозвиток інших пальців кисті. У 50% хворих перший палець не протиставлений решті пальців кисті (рис. 5.4).

У більшості хворих (до 85%) проявляються різні форми природжених вад серця: дефекти міжпередсердної та міжшлуночкової перегородок, відкрита артеріальна протока (за нормою наявна в кровоносній системі плоду), звуження аорти та легеневої артерії, випинання мітрального клапана в бік лівого передсердя тощо. Інтелект хворих на синдром Холта — Орама, як правило, зберігається. Прогноз життя залежить від тяжкості ураження серця.



Рис. 5.4. Аномалії великих пальців рук у хворого на синдром Холта — Орама

Лікування синдрому Холта — Орама полягає у медикаментозному запобіганні розвитку інфекційних хвороб серця (наприклад, ендокардиту) та реконструктивній хірургії серцевих перегородок чи клапанів.

Аутосомно-рецесивні патології

Відомо понад 150 аутосомно-рецесивних патологій, характерною ознакою яких є порушення функції одного чи кількох ферментів. Такі хвороби називають *ферментопатіями*, або *ензимопатіями*. Найпоширеніші серед них — муковісцидоз, фенілкетонурія, галактоземія, хвороба Гоше, адреногенітальний синдром та ін. Дія мутантного гена виявляється лише у гомозиготному стані. Хворі хлопчики та дівчатка народжуються з однаковою частотою.

Муковісцидоз. Спадкове захворювання, обумовлене системним ураженням усіх екзокринних залоз організму — бронхолегеневої і жовчної систем, кишківника, підшлункової залози, печінки, слинних, потових, слізних

залоз, що призводить до утворення в'язкого секрету. В'язкі виділення закупорюють протоки залоз, накопичуються там і утворюють кісти (патологічні порожнини), що спричиняє порушення їх функцій.

Це захворювання — одне з найтяжчих та найпоширеніших моногенних хвороб дитячого віку. Його частота для країн Європи та Північної Америки варіює в межах 1 на 2000—4000 новонароджених; у країнах Азії трапляється рідко.

Ген муковісцидозу *CFTR* локалізований в 32-му сегменті довгого плеча 7-ї хромосоми (7q32) і кодує білок-регулятор трансмембранної провідності йонів хлору (рис. 5.5). Нині відомо понад 900 патологічних мутацій цього гена, переважно делецій трьох пар основ. У разі гомозиготності мутантних алелей цього гена аніони хлору затримуються в епітеліальних клітинах, підсилюють поглинання катіонів натрію та води, спричинюючи «висушування» секретів екзокринних залоз.

Клінічні прояви хвороби розвиваються лише у гомозигот за аномальним геном. У гетерозиготних носіїв цього гена звичайно не проявляються симптоми захворювання.

Якщо обоє батьків є носіями дефектного алеля гена *CFTR*, то вірогідність народження дитини з муковісцидозом за кожної вагітності рівна 25%. При цьому половина дітей може стати носіями аномального гена.

Якщо носієм гена *CFTR* є тільки один із батьків, то половина дітей, вірогідно, будуть гетерозиготними носіями цього гена, а небезпека народження хворої дитини відсутня.

Дітям, ураженим муковісцидозом, притаманна схильність до повторних бронхітів, пневмоній, розвитку спадання частини легені, хронічних кишкових захворювань, запалення підшлункової залози, запорів, випадання прямої кишки. При цьому спостерігається погане сприймання жирної їжі, рідкі та часті випорожнення, затримка фізичного розвитку. У чоловіків із часом може проявитися безплідність. Середня тривалість життя хворих на муковісцидоз становить приблизно 30 років.

Для діагностування муковісцидозу користуються аналізом поту на підвищений уміст йонів натрію і хлору

та іншими клінічними показниками функціональних порушень дихальної та травної систем.

Лікування муковісцидозу переважно симптоматичне. Застосовують засоби, що розріджують мокротиння, ферментні препарати для поліпшення перетравлювання жирів їжі. Для боротьби з інфекцією використовують антибіотики з попереднім визначенням чутливості виділеного збудника. Можуть бути корисними фізіотерапевтичні методи. Одним із видів фізіотерапії є лікувальна фізкультура, яка охоплює цикл активного дихання, аутогенний та руховий дренаж легень у поєднанні з перкусивним масажем (постукування пальцями рук). Мета лікувальної фізкультури — видалення мокротиння з бронхіального дерева. Інколи за необхідності застосовують хірургічне втручання (кишкова непрохідність, накопичення повітря чи газів у порожнині плеври легень, пересаджування органів — легень, печінки, підшлункової залози).

Дієта хворого не повинна бути обмеженою. Калорійність харчування має досягати 120—150% від нормальної, причому 35% за рахунок жирів. Обов'язковим є додаткове вживання вітамінів *A, D, E, K*.

Нині активно розробляють методи генної терапії муковісцидозу. Освоєно технологію клонування ДНК нормального гена. Доведено, що її введення в культуру уражених клітин усуває дефект мембранних каналів. Найвірогіднішою тканиною-мішенню є епітелій дихальних шляхів.

Дослідники намагаються створити системи перенесення генів на основі векторів — аденовірусів та лізосом. До проблем, пов'язаних із генотерапією, належать: дуже низький рівень перенесення генної конструкції в епітеліальні клітини, низький рівень експресії упродовженого гена та її швидкоплинний характер, розвиток імунної відповіді на білок вектора антитілами і фагоцитами, розвиток місцевих і системних запальних реакцій.

Одним із ефективних способів профілактики муковісцидозу є молекулярно-генетична пренатальна діагностика в сім'ях високого ризику.

Фенілкетонурія. Серед новонароджених частота цієї хвороби становить приблизно 1 : 10 000, серед них розумово відсталих дітей — 1 : 1 000.

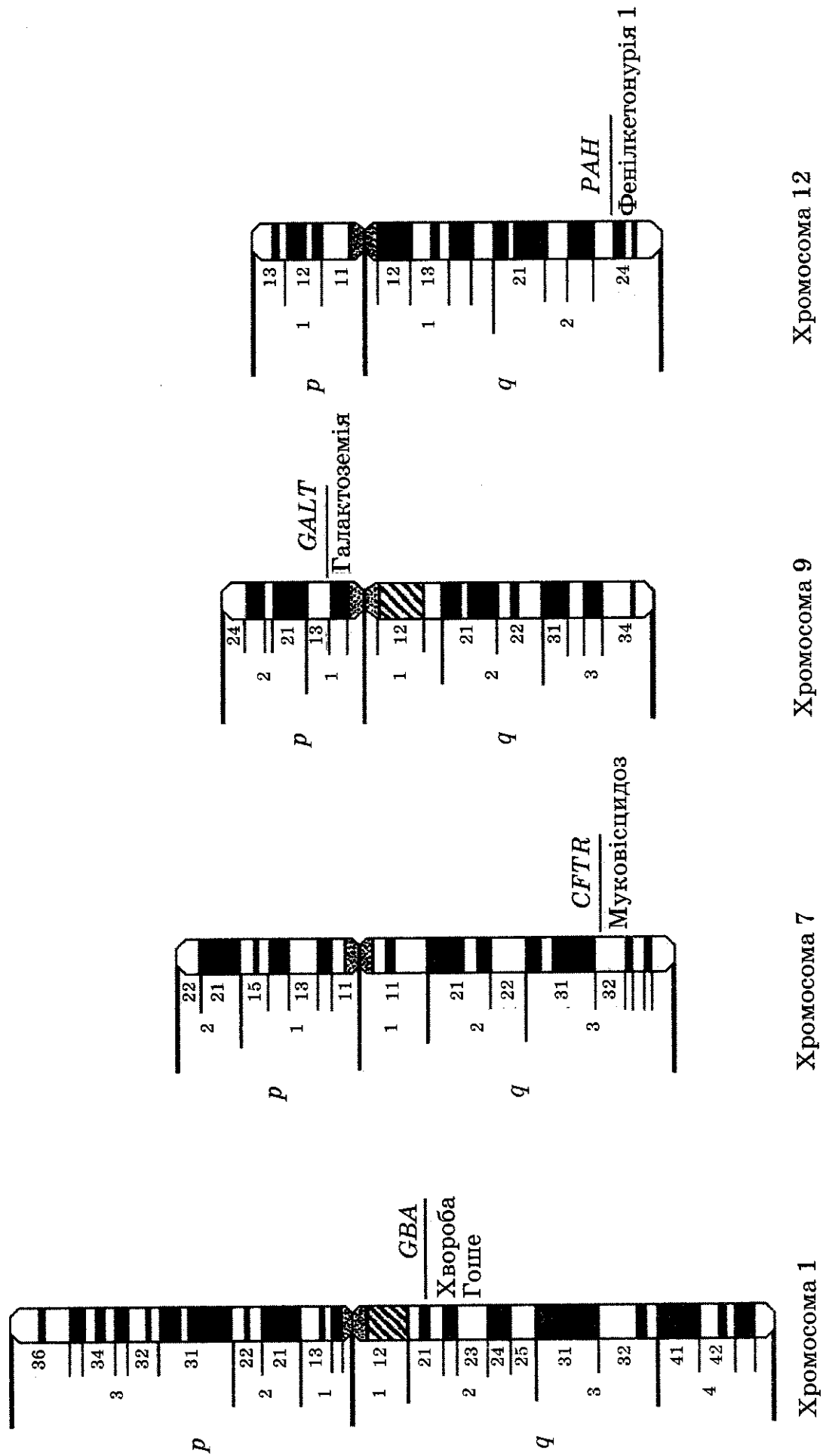


Рис. 5.5. Локалізація генів деяких аутосомно-рецесивних патологій

Білки їжі у шлунково-кишковому тракті розщеплюються до амінокислот, які всмоктуються в кров. За нормою амінокислота фенілаланін під впливом ферменту фенілаланін-4-гідроксилази, що утворюється в печінці, перетворюється на амінокислоту тирозин. Синтезує цей фермент ген *PAH*, який розташований у 24-му сегменті довгого плеча 12-ї хромосоми (12q24). Натепер відомо приблизно 200 мутацій цього гена, кожна з яких спричинює фенілкетонурію (рис. 5.5).

Інколи у подружній парі і чоловік, і жінка мають дефективний алель цього гена. Самі вони не страждають від нестачі цього ферменту, оскільки у кожного з них на гомологічній хромосомі знаходиться нормальний алель гена *PAH*. Однак коли дитина від кожного із таких батьків успадковує аномальний ген, у неї розвивається фенілкетонурія. При цьому необхідний фермент або не виробляється зовсім, або має дуже слабку активність. У крові хворого нагромаджується велика кількість амінокислоти фенілаланіну та продуктів її напіврозпаду (фенілпіровиноградна, фенілоцтова кислоти тощо), які токсичні для організму, отруюють нервову систему дитини, шкідливо діють на інші органи і тканини. Молекулярний механізм цієї патології досліджено досить ґрунтовно.

Хвороба супроводжується виразною затримкою психічного розвитку дитини, яка, як правило, не засвоює найпростіших понять, не може навчитися розмовляти і не розуміє мови. Перші ознаки з'являються у два-шість місяців. Ранніми симптомами є запах цвілі («мишачий» запах), який має сеча та шкіра хворого, напади блювання та загальне збудження. Характерними ознаками хвороби є також зниження м'язового тону, судомні напади. Зазвичай діти, хворі на фенілкетонурію, — блакитноокі блондини зі світлою шкірою та вираженими проявами алергії слизових оболонок. Із перших днів життя в крові такої дитини підвищений рівень фенілаланіну, а з сечею виділяється надмірна кількість фенілпіровиноградної та інших кислот. Саме ці показники використовують для діагностування фенілкетонурії.

Лікування захворювання здійснюють шляхом призначення малобілкової дієти, що обмежує надходження

фенілаланіну з їжею до мінімальної вікової потреби. У харчовий раціон хворих вводять овочі, фрукти, соки, а також спеціальні продукти з низьким умістом білка. Особливу увагу надають додатковому вживанню вітамінів, мінеральних речовин та мікроелементів. Дієтотерапію призначають на тривалий термін (мінімум до 8—10 років).

Під контролем лікаря проводиться лікування, спрямоване на стимуляцію розвитку нервової системи дитини. Якщо його почати не пізніше двомісячного віку, то в більшості випадків розвиток дитини відбувається практично нормально. У процесі дорослішання в організмі хворого формуються механізми, які протистоять патології, і він, при проведенні певної корекції в харчуванні, може вести звичайний спосіб життя.

Галактоземія. Вона є захворюванням, за якого дефект одного гена призводить до значних біохімічних змін в організмі, що спричинюють порушення розвитку і навіть загибель дитини, трапляється у 1 дитини на 15 000—20 000 новонароджених.

Хворобу спричинює гомозиготна комбінація аномальних алелей гена *GALT*, який локалізований в 13-му сегменті короткого плеча 9-ї хромосоми (9p13) (рис. 5.5). Відомо понад 50 аномальних мутацій цього гена, переважно у вигляді замін нуклеотидів.

Захворювання виявляється з перших місяців життя дитини і пов'язане з вигодовуванням грудним або коров'ячим молоком. Основним вуглеводом у молоці є молочний цукор — лактоза, яка в шлунково-кишковому тракті розщеплюється на два моносахариди — галактозу та глюкозу. Проте клітини організму використовують тільки глюкозу. Галактоза натомість (за нормальних умов) за допомогою ферменту галактозо-1-фосфатуриділтрансферази також перетворюється на глюкозу. При галактоземії цей фермент відсутній. У результаті в крові накопичується велика кількість галактози, яка отруйно діє практично на всі органи та тканини тіла дитини. Вигодовування дитини молоком досить швидко приводить до розладу травлення, збільшення печінки, затримки розумового та психічного розвитку. Вона жовтіє і різко худне, розвивається помутніння кришталика, що спричинює сліпоту. Гострі форми галактоземії призводять до смерті у перші місяці життя дитини.

Діагностується галактоземія через визначення активності ферменту галактозо-1-фосфат-урідилтрансферази в еритроцитах і концентрації галактози в крові та сечі.

Основний метод лікування хвороби полягає у призначенні низьколактозної дієти. Якщо хворій дитині з перших тижнів життя не давати молока, то вона розвиватиметься нормально. Для харчування таких дітей розроблені спеціальні безлактозні суміші на основі соєвого або мигдалевого молока. При цьому дієта повинна включати достатню кількість овочів, фруктів, а також м'ясо, сало, крупи тощо.

Крім дієти, використовуються ліки, які стимулюють функції нервової та кровоносної систем. За необхідності застосовують хірургічне втручання.

Хвороба Гоше (цереброзидоз). Вона не вважається розповсюдженою хворобою (частота її становить 1 : 40 000—60 000 новонароджених), але посідає серед спадкових ензимопатій особливе місце, бо є прикладом успішного розвитку досліджень таких патологій. Так, для хвороби Гоше визначено первинний біохімічний дефект, досліджені структури нормального білка і нормального гена, розроблені та впроваджені в практику методи ферментозамінної терапії, а в окремих випадках застосовують трансплантації кровотворних клітин, окреслено напрями генної терапії.

Ця хвороба зумовлена мутацією гена *GBA*, локалізованого в 21-му сегменті довгого плеча 1-ї хромосоми (1-q21) (рис. 5.5). Ген *GBA* контролює синтез ферменту бета-*D*-глюкоцереброзази, який бере участь у розщепленні глюкозилцераміду на глюкозу та церамід. Дослідження патології на генному рівні ускладнюється значною кількістю (понад 100) різноманітних мутацій гена, які відрізняються різною активністю ферменту глюкоцереброзази.

Наслідком мутації гена є недостатня активність глюкоцереброзази, що спричинює накопичення глюкозилцераміду в лізосомах лейкоцитів, здатних до фагоцитозу. Розміри таких клітин непомірно збільшуються (клітини Гоше). Клітини Гоше утворюються в тканинах головного мозку, печінки, селезінки, червоного кісткового мозку, лімфатичних вузлів та інших органів, що є характерною ознакою патології.

Нагромадження цереброзиду в клітинах нервової системи спричиняє її руйнування.

Розрізняють дитячу та юнацьку форми хвороби Гоше. Дитяча форма проявляється в перші місяці життя затримкою фізичного та розумового розвитку, збільшенням живота, печінки та селезінки, ускладненням ковтання, спазмами гортані. Можливі дихальна недостатність через ущільнення легеневої тканини, судоми. Смерть хворої дитини настає протягом першого року життя (рис. 5.6).

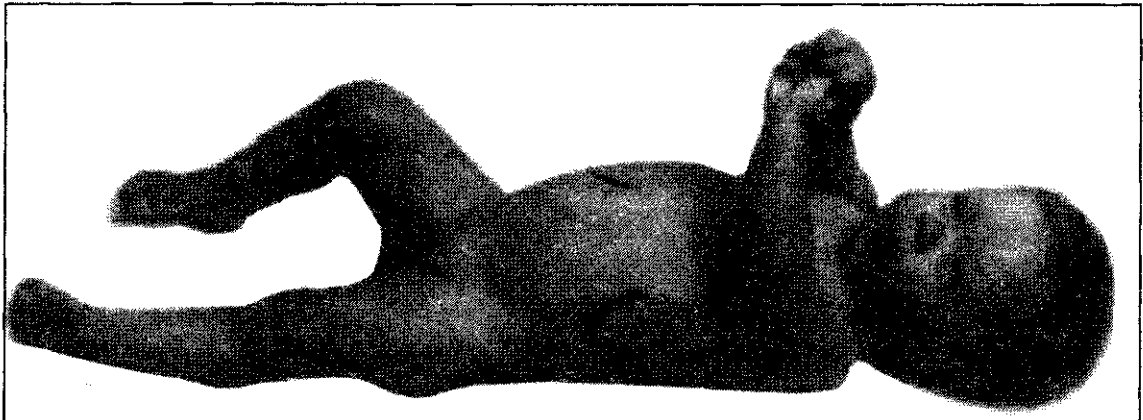


Рис. 5.6. Хвороба Гоше

Діагностують хворобу Гоше на підставі визначення активності ферменту бета-*D*-глюкоцереброзидази в лейкоцитах хворого та одного з батьків, а також у фібробластах (клітинах, що утворюють волокна) шкіри. Крім того, здійснюють аналіз ДНК лейкоцитів хворого та одного із батьків.

Донедавна не було ефективних засобів лікування уражених хворобою Гоше. Терапія мала переважно частковий характер (видалення селезінки, трансплантація кісткового мозку, обмеження рухової активності тощо).

Натепер це захворювання стало предметом міждисциплінарного вивчення генетики, ортопедії, гематології та молекулярної біології, що дало змогу обґрунтувати та використати нові методи лікування. Нині лікування хвороби Гоше, на відміну від інших генетичних захворювань, вважають високоефективним. Позитивні результати забезпечує ферментозамінна терапія — регулярне введення в кров ферменту бета-*D*-глюкоцереброзидази, який успішно виконує свою функцію.

Патології, зчеплені зі статтю

Відомо понад 370 хвороб, зчеплених (або ймовірно зчеплених) із X-хромосоною. Тяжкість захворювання залежить від статі. Повний прояв хвороби спостерігають переважно у чоловіків, оскільки вони гемізиготні (напівзиготні) за генами, локалізованими в X-хромосомі. Якщо патологічний ген є рецесивним, то гетерозиготні жінки здорові, але є носіями цього гена, а гомозиготні жіночі ембріони переважно летальні. У разі домінантності аномального гена гетерозиготні жінки вражені легкою формою хвороби, а гомозиготи летальні. У чоловіків тільки одна X-хромосома, тому у них X-зчеплена хвороба частіше виявляється повністю незалежно від того, домінантний патологічний алель чи рецесивний.

Отже, поняття домінантного та рецесивного X-зчеплення стосується звичайно вияву ознаки у жінок, хоча і в них часто відсутні чіткі визначення домінантності чи рецесивності багатьох хвороб.

Важливою особливістю X-зчепленого успадкування є те, що ознака не передається по чоловічій лінії, оскільки син одержує від батька Y-хромосому. Проте всі дочки батька, ураженого X-зчепленою хворобою, успадковуватимуть аномальний алель гена, оскільки вони обов'язково одержують від батька X-хромосому.

X-зчеплені домінантні захворювання. Ці патології трапляються рідше, ніж рецесивні. Найвідомішими є гіпофосфатемічний рахіт, синдром Блоха — Сульцбергера (пігментне нетримання), осередкова мезоектодермальна дисплазія, деякі форми нефрогенного нецукрового діабету, темна емаль зубів. Хворіють як чоловіки, так і жінки.

Гіпофосфатемічний рахіт I типу — найпоширеніше захворювання серед дитячих рахітів, частота якого становить 1 : 25 000. Воно зумовлене мутацією гена *PHEX*, локалізованого на короткому плечі X-хромосоми (Xp22.1), який контролює реабсорбцію (зворотне поглинання) фосфатів у ниркових канальцях та кишечнику (рис. 5.7). Патологія полягає у різкому зменшенні концентрації неорганічного фосфору в крові (гіпофосфатемія), що може призвести до порушення процесу перетворення неактивної форми вітаміну *D* на активну.

Хлопчики хворіють тяжче, ніж дівчатка, бо вони гомозиготні, а дівчатка гетерозиготні за цим геном. У матерів деяких хворих спостерігаються клінічні ознаки патології у вигляді деформації кісток або низького зросту, в інших виявляється лише гіпофосфатемія натщесерце.

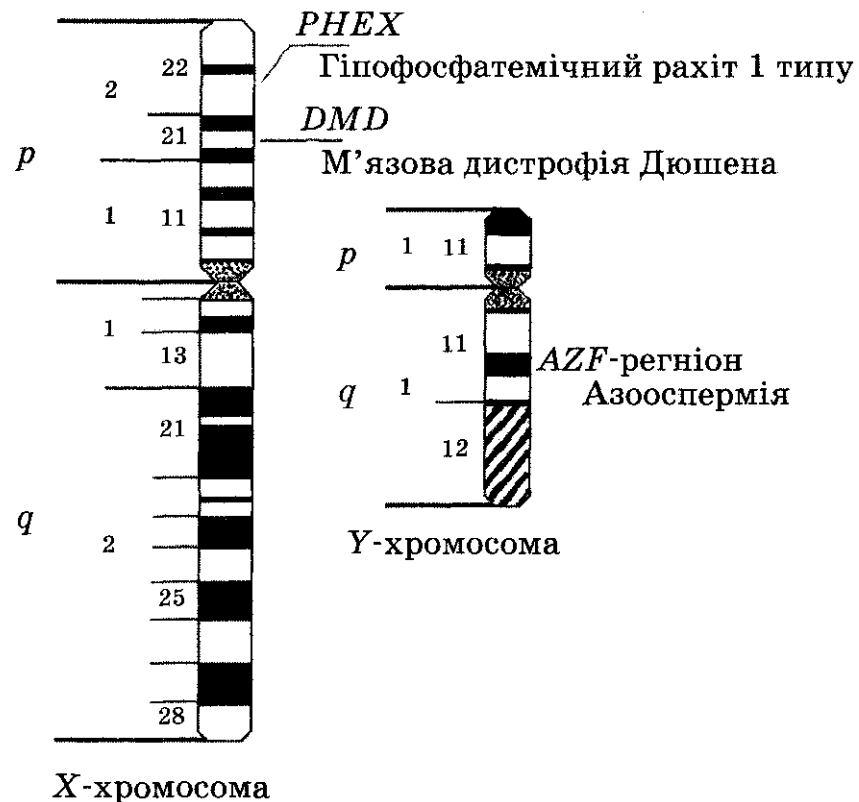


Рис. 5.7. Локалізація генів деяких патологій, зчеплених зі статтю

Перші ознаки хвороби стають помітні на початку другого року життя або пізніше, коли дитина вчиться ходити. Привертають увагу хитка («качина») хода, зменшення рухової активності, низькорослість, наростаюче (-або (-)-подібне викривлення гомілок і менш виражена деформація решти частин скелета (рис. 5.8). Іноді дитина перестає ходити через болі в кістках. У хворих можливі спонтанні переломи.

Психічно дитина розвивається нормально, але стає мовчазною, не спілкується з однолітками. У дівчаток хвороба виявляється у легкій формі — лише затримкою росту та гіпофосфатемією. Іноді захворювання проходить без лікування, але поновлюється в дорослому віці, наприклад у жінок під час вагітності та лактації.



Рис. 5.8. Гіпофосфатемічний рахіт I типу

Лікування загально визнаними дозами вітаміну *D* безуспішне. Хворобу можна частково подолати лише вживанням великих доз активних метаболітів цього вітаміну. Лікувальний комплекс передбачає також препарати кальцію та фосфору. У разі тяжких уражень скелета застосовують ортопедичні засоби, а за необхідності і хірургічне втручання. Із метою запобігання деформації кісток немовляті не дають надто рано ставати на ноги та ходити.

X-зчеплені рецесивні захворювання. На ці хвороби нездужають переважно чоловіки. Тяжкість таких патологій варіює в широких межах: у чоловіків — від безпліддя за синдрому Леша — Найхана до порівняно легких порушень у вигляді деяких форм облісіння. До X-зчеплених рецесивних захворювань належать міодистрофія Дюшена, гемофілія, ангідротична ектодермальна дисплазія, вроджена гіпоплазія надниркових залоз, адренолейкодистрофія, дальтонізм та ін.

М'язова дистрофія Дюшена є поширеною та тяжкою нервово-м'язовою хворобою. Її частота становить

1 : 3000—5000 новонароджених хлопчиків. Захворювання зумовлене порушенням синтезу білка дистрофіну, ген якого (*DMD*) локалізований у короткому плечі *X*-хромосоми (*Xp21.2*) (рис. 5.7).

Перші ознаки хвороби у вигляді утруднень при вставанні з підлоги чи після присідання з'являються у три—п'ять років. Хворі не вміють бігати та скакати. Захворювання полягає у прогресуючій дистрофії м'язів із поступовим до 14—15 років знерухомленням дитини. М'язову тканину замінює жирова та сполучна, починаючи з м'язів ніг. Ознаки хвороби проявляються на тілі поступово знизу вгору, порушується моторика шлунково-кишкового тракту. На завершальній стадії атрофія захоплює м'язи обличчя, глотки та дихальні м'язи, порушуються функції серця. У половини хворих можливе зниження інтелекту аж до дебільності. Вони гинуть протягом другого-третього десятиліття життя.

Лікування, спрямоване на підтримання фізичної активності (спеціальна лікувальна гімнастика), та покращення умов життя пацієнта малоефективні. Використовують протези, які допомагають хворим рухатися та уповільнюють формування сколіозу. За появи обмеження рухливості суглобів показане хірургічне втручання. Для уповільнення розвитку хвороби призначають медикаментозне лікування.

Y-зчеплені хвороби. Цих патологій відомо небагато, оскільки чоловіча статева хромосома має незначну кількість генів (до 100), із яких ідентифіковано приблизно 20. Гени, які визначають такі патології, не мають аналогів у *X*-хромосомі. Отже, Y-зчеплені хвороби зумовлені лише одним алелем, виявляються тільки у чоловіків і передаються від батька усім синам. До цих захворювань належать азооспермія, гіпертрихоз (волосятість країв вушних раковин), перетинки між пальцями ніг та іхтіоз (лускоподібна шкіра).

На Y-хромосомі людини розташовано кілька десятків генів, які контролюють формування статевих ознак, у т. ч. розвиток яєчок та процес сперматогенезу. Різні мутації в структурі цих генів, як правило, призводять до порушення розвитку статевої системи. Основні гени, які контролюють сперматогенез у чоловіків, розташова-

ні в певній ділянці довгого плеча Y -хромосоми ($Yq11$) (рис. 5.7). Цю ділянку називають *AZF*-region (англ. — azoospermic factor). Його поділяють на три субрегіони — *AZF_a*, *AZF_b* та *AZF_c*. У кожному з них містяться різні гени, мутації яких призводять до широкого спектра порушень сперматогенезу — від недостатньої кількості сперматозоонів у спермі (олігоспермії) до їх повної відсутності (азооспермії).

Частота поширення спадкової азооспермії варіює в межах 0,17—0,24%. Вона виникає внаслідок мікроделецій у локусі *AZF* Y -хромосоми. Найтяжчими є мікроделеції в субрегіонах *AZF_a* та *AZF_b*.

Ефективних засобів лікування спадкової азооспермії не існує, і вірогідність відновлення фертильності для хворих дуже мала. Однак це не означає, що їх сім'яники не здатні виробляти хоча б незначну кількість нормальних гамет. Проблема полягає в тому, що нині не існує технології, яка б забезпечила сепарацію зрілих сперматозоонів із їх загальної маси для штучного запліднення. Крім того, досить часто при заплідненні спермою чоловіків із порушеннями локуса *AZF* формуються нежиттєздатні ембріони.

Статеві хромосоми людини X та Y мають також гомологічні ділянки з алельними генами, які з однаковою вірогідністю наявні в обох статей. Ознаки, детерміновані цими генами, успадковуються за законами Менделя як звичайні аутосомні ознаки.

До рецесивних патологій, зумовлених алельними генами X - та Y -хромосом, належать одна із форм пігментної ксеродерми, гонадний дисгенез та загальна кольорова сліпота.

У результаті спадкового дефекту ферментів хеліказ, які беруть участь у репарації (відновленні) пошкоджень ДНК, спостерігається послаблення або повна відсутність репаративних процесів у випадку ушкоджувального впливу на ДНК різноманітних мутагенних чинників. Унаслідок цього у людини під дією УФ-променів сонячного світла розвивається рідкісна хвороба — *пігментна ксеродерма* (інші назви — пігментна атрофія шкіри Брокера, атрофія шкіри з меланозом і телеангіектазіями Нейсера, прогресуючий лентикулярний меланоз Піка). Її популяційна частота становить 1 : 250 000.

За пігментної ксеродерми на відкритих частинах тіла у дітей віком від трьох місяців до трьох років з'являються пігментні плями, які поступово перетворюються на пухлини (рис. 5.9). Хвороба має несприятливий прогноз, як правило, летальний.



Рис. 5.9. Пігментна ксеродерма

Ген цієї форми пігментної ксеродерми та його локалізацію поки що не визначено. Хворі повинні уникати потрапляння на шкіру сонячного проміння, використовувати сонцезахисні креми. Для лікування пігментної ксеродерми застосовують спеціальні ароматичні та клітинновідновлювальні ліки.

Мітохондріальні хвороби

У процесі утворення енергії завдяки окисненню вуглеводів, жирів та білків мітохондрії відіграють важливу роль. Дефект будь-якого з ферментів мітохондрій порушує їх функцію. Насамперед страждають найбільш енергозалежні тканини і органи — ЦНС, скелетні та серцевий м'язи, нирки, печінка, ендокринні залози. На фоні хронічного дефіциту енергії в них рано чи пізно виникають патологічні зміни і розвиваються захворювання, які отримали назву мітохондріальних. Сучасній медицині відомо майже 200 таких хвороб. В їх клініці трапляються різні патології, але домінують ураження ЦНС та м'язової тканини.

Симптомами, типовими для мітохондріальних захворювань, є м'язові болі, слабкість і атрофія мускула-

тури, нездатність до фізичних навантажень, опущення верхніх повік, ушкодження периферійних нервових волокон, судоми, відсутність рефлексів, атрофія зорового нерва, нейросенсорна глухуватість, мігрень, летаргійні стани, порушення психомоторного розвитку (рухові акти, трудова діяльність, навички та вміння), недоумкуватість, розлад пам'яті, уваги, мислення, мови та поведінки.

Мутації, що виникли в мітохондріальних генах, передаються в нові мітохондрії внаслідок поділу цих органел. Навіть у межах однієї клітини наявні мітохондрії з різними варіантами геномів. Отже, людина з мутацією в мітохондріальному гені несе суміш нормальної та мутантної ДНК. Співвідношення мітохондрій із мутантними та нормальними геномами може бути будь-яким, тому вияв мітохондріальних захворювань у різних хворих неоднаковий. У подібних випадках мутації спочатку можуть взагалі не мати зовнішніх ознак. Нормальні мітохондрії до певного часу забезпечують клітини енергією, компенсуючи недостатність функції мітохондрій із дефектами. Це проявляється різним за тривалістю безсимптомним періодом багатьох мітохондріальних захворювань. Проте рано чи пізно настає момент, коли дефектні мітохондрії нагромаджуються в кількості, достатній для прояву патологічних ознак. Вік манифестації захворювання варіює у різних хворих. Його ранній початок зумовлює тяжчий перебіг та несприятливий прогноз хвороби.

Успадкування мутацій у мітохондріальному геномі має особливий характер. Якщо гени, локалізовані в ядерній ДНК, дитина одержує порівну від обох батьків, то мітохондріальні гени передаються їй тільки від матері, оскільки всю цитоплазму з мітохондріями, що містяться в ній, нащадки успадковують разом із яйцеклітиною, а у сперматозоонах цитоплазма практично відсутня. Тому жінка з мітохондріальним захворюванням передає його всім своїм дітям, а хворий чоловік — ні.

Кожний із відомих синдромів, спричинених порушенням функціонування мітохондрій, визначається певною мутацією таких типів: нуклеотидні заміни в генах, втрати або вставки фрагментів мтДНК (мітохондріальної ДНК), зміна кількості копій мтДНК.

До спадкових мітохондріальних патологій належать спадкова атрофія зорових нервів Лебера (інші назви хвороби — пігментний ретиніт, нейропатія, атаксія), міоклональна епілепсія з надзвичайно червоними м'язовими волокнами, нейросенсорна глухота тощо.

Атрофія зорових нервів Лебера. Відомо принаймні десять точкових мутацій генів, пов'язаних із синдромом Лебера. Вони зумовлюють заміну тієї чи іншої амінокислоти в одному з ферментів — дегідрогеназ, що є причиною порушення його активності. Унаслідок цього захворювання люди у віці 20—30 років майже повністю втрачають центральний зір через атрофію зорових нервів та дегенерацію гангліозного шару клітин сітківки. Хворіють переважно чоловіки (80—85%). Виявлено, що у 95% випадків причиною патології є мутації в трьох мітохондріальних генах — *ND1* (мутація *LHON 3460 A*), *ND4* (мутація *LHON 11778 A*) та *ND6* (мутація *LHON 14484 C*) (рис. 5.10). Решту мутацій, пов'язаних із хворобою Лебера, вважають «вторинними». Вони можуть посилювати дію первинних мутацій, збільшуючи ризик вияву захворювання.

Синдром Лебера — найпоширеніше мітохондріальне спадкове захворювання, його частота в Європі становить приблизно 1 : 25 000.

Лікування здійснюють препаратами, які поліпшують обмін речовин, розширюють судини, та вітамінами, фізіотерапевтичними засобами (електростимуляція, магнітотерапія тощо).

Нейропатія, атаксія та пігментний ретиніт. Цю комплексну хворобу спричинює точкова мутація *NARP 8993 G* в гені *ATPase 6*, який кодує один із ферментів АТФ-синтетазного комплексу (рис. 5.10). За захворювання розвивається за наявності у клітинах 70—90% аномальної мтДНК. Ознаками патології є затримка розвитку, розумова відсталість, прогресуюче звуження зорових полів та нічна сліпота, біль та порушення чутливості у відповідних зонах іннервації, розлад координації довільних рухів і нейрогенна м'язова слабкість. Відомо принаймні 15 форм пігментного ретиніту (прогресуюче звуження зорових полів та нічна сліпота), спричинених домінантними та рецесивними мутаціями генів, локалізованих у низці аутосом та X-хромосомі.

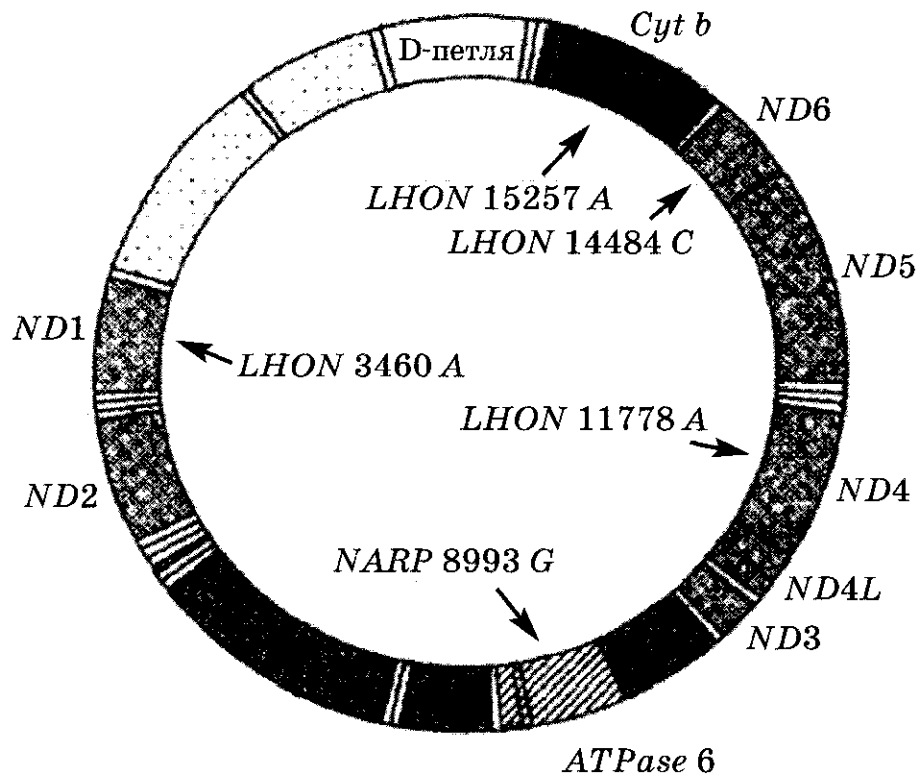


Рис. 5.10. Локалізація генів деяких мітохондріальних патологій (М-хромосома)

Якщо мутантна ДНК становить понад 90% усієї мтДНК, то розвивається інша патологія — хвороба Лея, яка характеризується ураженням головного мозку, атрофією зорових нервів, зниженням тону м'язів, розладом координації довільних рухів, мимовільними ритмічними рухами очних яблук та обмеженням їх довільної рухомості.

5.5. Хромосомні хвороби

Унаслідок порушень процесу утворення гамет в одного із батьків (нерозходження пари гомологічних хромосом у процесі мейозу) виникають хромосомні захворювання. Такі аномалії майже не успадковуються (всього 3—5%), а виникають щоразу заново. Хромосомні порушення зумовлюють приблизно половину всіх викиднів та 7% мертвонароджених.

Хромосомні захворювання — патології, спричинені структурними порушеннями (абераціями) певних хромосом або змінами їх кількості.

Загальною особливістю всіх хромосомних хвороб є множинність ураження. Це черепно-лицьові дефекти, вроджені вади розвитку внутрішніх органів і частин тіла, уповільнений внутрішньоутробний та постнатальний ріст і розвиток, відставання психічного розвитку, порушення функцій нервової, ендокринної та імунної систем. У разі кожної форми хромосомної хвороби спостерігається 30—80 різних відхилень від норми, які можуть бути наявні в інших формах. Деякі хромосомні захворювання характеризуються лише певним поєднанням відхилень у розвитку, а не специфічними вадами, що використовується в клінічній і патологоанатомічній діагностиці.

Патогенез хромосомних хвороб починається на ранній стадії ембріогенезу, тому при народженні всі основні дефекти розвитку вже наявні (окрім вад розвитку статевих органів). Найбільш специфічні для певного синдрому ознаки зумовлені порушеннями генетичного матеріалу порівняно невеликих сегментів хромосом. Так, специфічні клінічні симптоми синдрому Дауна спостерігаються при трисомії сегмента довгого плеча 21-ї хромосоми (21-q22.1). Для розвитку синдрому Лежена при делеціях короткого плеча 5-ї хромосоми найважливіша середня частина сегмента (5p15). Характерні ознаки синдрому Едвардса пов'язані з трисомією сегмента хромосоми 18-q11.

2/3 хромосомних аномалій становлять аномалії статевих хромосом. Частота синдромів, пов'язаних із порушеннями будови чи кількості хромосом X та Y, — 5:1000 новонароджених. Хромосомні ушкодження виявлені у 5—15% чоловіків з безпліддям або порушеннями сперматогенезу; 75% таких чоловіків мають аномалії статевих хромосом; 25% — аномалії аутосом.

У випадку аномалій статевих хромосом відсутні численні вади розвитку та розумової відсталості, типові для аномалій аутосом. За патології хромосом X та Y лише 1% хворих мають затримку розумового розвитку, виражену менше, ніж за аномалій аутосом.

Клінічний поліморфізм кожної хромосомної хвороби в загальній формі обумовлений генотипом організму і умовами середовища. Варіації виявів патології можуть бути дуже широкими: від летального ефекту до незначних відхилень у розвитку. Так, 60—70% випадків трисомії 21-ї хромосоми закінчуються загибеллю на ембріо-

нальній стадії, в 30% народжуються діти із синдромом Дауна з широковаріативними клінічними проявами. У разі моносомії за X-хромосоною (синдром Шерешевського — Тернера) розвивається лише 10% зародків (інші гинуть), а якщо враховувати ще доімплантаційну загибель зигот XO, то живі новонароджені з синдромом Шерешевського — Тернера становлять тільки 1%.

Хромосомні аберації

Патологій, спричинених порушеннями структури хромосом (переважно делеціями та дуплікаціями), клінічно і цитогенетично ідентифіковано понад 100, найвідоміші з них: синдром Вільямса — Бейрена, синдром Лежена, синдром Вольфа — Хіршхорна, міопатія Шарко — Марі — Тус та ін.

Синдром Лежена (синдром «котячого крику»). Він трапляється з частотою 1 : 40 000—50 000 живих новонароджених унаслідок делеції в короткому плечі 5-ї хромосоми (5p). Розмір утраченого фрагмента в різних випадках змінюється. Однак на розвиток клінічної картини хвороби впливає не розмір утраченого фрагмента, а конкретна незначна ділянка хромосоми. Більшість делецій виникає заново.

Виразним симптомом цієї хвороби є характерний плач дитини, який нагадує нявчання кішки і зумовлений аномальним розвитком гортані (її звуженням, м'якістю хрящів, набряклістю чи надзвичайною складчастістю слизової оболонки, зменшенням надгортанника) або голосових зв'язок. Захворювання супроводжується різкою затримкою фізичного та розумового розвитку, мікроцефалією (надто зменшена голова). Хворі мають своєрідний зовнішній вигляд: місяцеподібне лице з низькорозташованими та деформованими вухами, непропорційно мала верхня щелепа, збільшена відстань між очима, монголоїдний розріз очей та епікант (вертикальна складка шкіри у внутрішньому куті очної щілини), косоокість (рис. 5.11). Спостерігаються аномалії опорно-рухової системи, гіпотонія м'язів (зниження їх тону), клишоногість, плоскостопість, зрощення суміжних пальців ніг, численні вади серця. Більшість дітей помирає рано, лише до 10% досягають 10-річного віку.



Рис. 5.11. Синдром Лежена

Із віком такі діагностичні ознаки, як «котячий крик», місяцеподібне обличчя та гіпотонія м'язів, зникають, але мікроцефалія та розумова відсталість стають помітнішими.

Лікування лише симптоматичне: засоби, які стимулюють психомоторний розвиток, лікувальний масаж і гімнастика.

Синдром Вольфа — Хіршхорна. Його спричинює переважно делеція в короткому плечі 4-ї хромосоми (4p). Розмір делеції варіює від незначного до такого, що захоплює половину дистальної (крайньої) частини короткого плеча хромосоми. Виявлено, що більшість делецій виникає заново. Поряд із ними патологію у новонароджених можуть викликати інверсії та дуплікації. Частота захворювання не велика — 1 : 100 000 живих новонароджених.

Ознаками синдрому Вольфа—Хіршхорна є численні вроджені вади розвитку, затримка розумового та психічного розвитку. Вага хворих новонароджених не велика, незважаючи на нормальну тривалість вагітності. Характерні мікроцефалія, дзьобоподібний ніс, епікант, опущені зовнішні кути очних щілин, деформовані вушні раковини, розщеплена верхня губа та піднебіння, маленький рот, деформовані стопи тощо.

Хворі діти мають низьку життєздатність і помирають переважно до першого року життя.

Порушення кількості аутосом

Серед патологій, спричинених порушенням кількості аутосом, найвідомішими є синдром Дауна, синдром Патау, синдром Едвардса, трисомія по 8-ій хромосомі.

Синдром Дауна. Це всебічно вивчена хромосомна хвороба. Частота синдрому серед новонароджених досягає 1 : 700—800 (0,12—0,14%) і не варіює за часовою, етнічною або географічною ознакою у батьків однакового віку. Загальна популяційна частота патології значно вища, бо понад 2/3 уражених плодів гине до народження. Частота народження дітей із синдромом Дауна залежить від віку матері (приблизно 80% випадків) і меншою мірою від віку батька. Так, у матерів віком 20 років вона становить у середньому 0,06%, а віком 45 років — 3%, у дуже молодих матерів (до 18 років) досягає 2%. Співвідношення хлопчиків і дівчаток серед хворих становить 1 : 1.

У більшості випадків (до 94%) у хворих виявляється проста трисомія 21-ої хромосоми (каріотип 47, XX (XY) + 21). До 4% захворювань на синдром Дауна спричинені транслокаціями довгого плеча 21-ої хромосоми переважно на 14-ту хромосому. Невелика (до 2%) частка дітей із синдромом Дауна має мозаїчні форми (47 + 21/46).

Синдрому Дауна властиві такі основні діагностичні ознаки: монголоїдні очі (косо розміщені, з епікантом), широке перенісся, деформовані вушні раковини, напіввідкритий рот, збільшений язик, короткі шия, кисті та стопи тощо (рис. 5.12). Наявне також значне відставання у рості та статевому розвитку (хворі, як правило, безплідні). Хворобу часто супроводжують вади серця, органів травлення, неврологічні розлади (косоокість, мимовільні ритмічні коливальні рухи очних яблук, низький тонус м'язів та ін.).

Психічні розлади виявляються у вигляді олігофренії на рівні дебільності (IQ = 51 – 70) або імбецильності (IQ = 21 — 50).

Медична допомога дітям із синдромом Дауна не специфічна та різноманітна. Вроджені вади серця виправляють хірургічно. Хворі потребують постійного уважного догляду, загальнозміцнювального лікування,

повноцінного харчування. Профілактика полягає у запобіганні застудним та інфекційним захворюванням. За відсутності виражених вад розвитку прогноз для життя сприятливий.

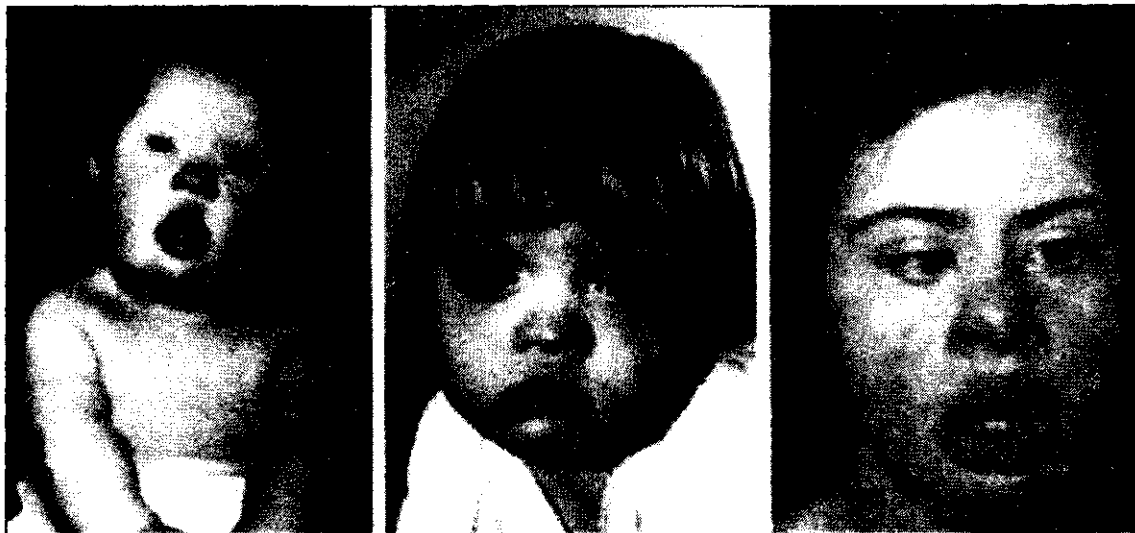


Рис. 5.12. Діти різного віку з характерними рисами синдрому Дауна

Багато хворих на синдром Дауна здатні вести самостійне життя, оволодівають нескладними професіями, створюють сім'ї.

Синдром Патау. За частотою (1 : 5000—7000 новонароджених) він посідає друге місце після синдрому Дауна серед аутосомних трисомій і також не залежить від статі. У більшості випадків (80—85%) його спричинює трисомія 13-ї хромосоми при каріотипі 47, XX (XY) + 13. Решта випадків зумовлена транслокаціями її фрагментів на інші аутосоми.

Зовнішні ознаки синдрому настільки характерні, що дають змогу відразу після народження виявити це захворювання. Насамперед звертають на себе увагу мікроцефалія, скошений лоб, вузькі очні щілини, запале перенісся, низько розташовані та деформовані вушні раковини тощо. Найхарактернішими зовнішніми вадами розвитку є розщеплення верхньої губи та піднебіння, а також полідактилія (рис. 5.13).

У більшості хворих проявляються вроджені вади серця, органів травлення, нирок, статевих органів, органів зору. Ураження ЦНС наявне в 100% випадків, унаслідок чого всі діти з синдромом Патау відзначаються глибокою ідіотією (IQ = 0—21).

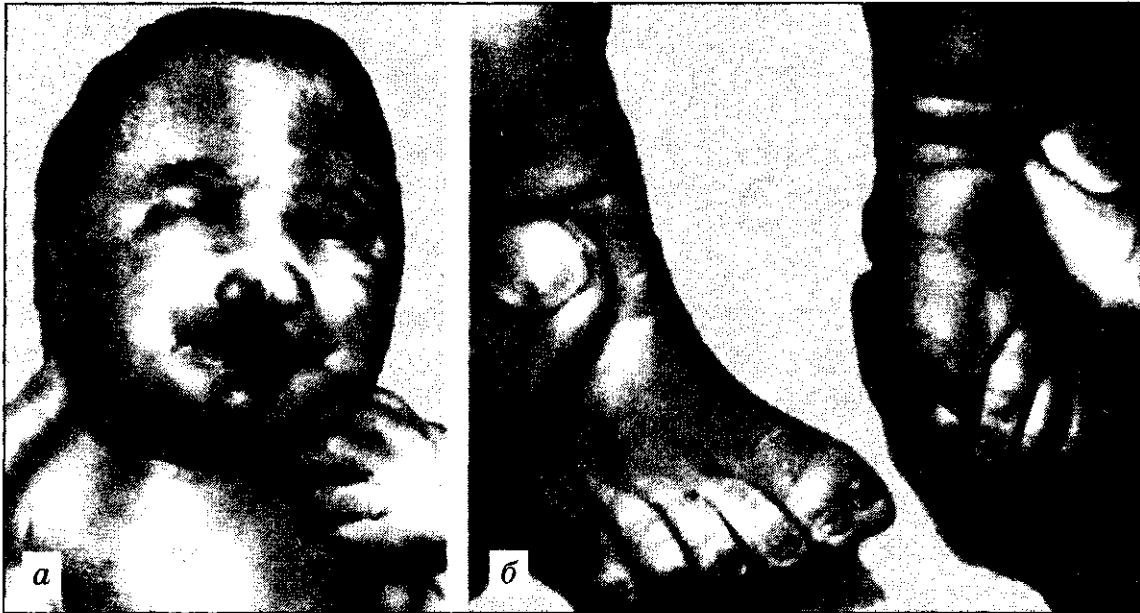


Рис. 5.13. Аномалії за синдрому Патау: а) обличчя; б) стопи

Лікування дітей, хворих на синдром Патау, неспецифічне: хірургічне втручання у разі вроджених вад розвитку, загальнозміцнювальні заходи, ретельний догляд, профілактика застудних та інфекційних захворювань.

Тривалість життя хворих дітей не значна — на першому році помирає 95%. До трьох років доживають одиниці.

Порушення кількості статевих хромосом

Серед хвороб, зумовлених порушеннями кількості статевих хромосом, найвідоміші синдром Клайнфельтера, синдром дисомії Y-хромосоми, синдром Шерешевського — Тернера, синдром трисомії X-хромосоми.

Синдром Клайнфельтера. Його причиною є каріотип 47, XXУ. Зайву X-хромосому хворий з однаковою вірогідністю може отримати як від батька, так і від матері. Частота патології варіює в межах 0,5—2,0 : 1000 новонароджених хлопчиків. Трапляються варіанти з більшою кількістю X- чи Y-хромосом, які також стосуються синдрому Клайнфельтера.

Основні клінічні ознаки з'являються в період настання статевої зрілості. Класичними проявами цієї хвороби є високий зріст, євнухоподібна статура з вузькими плечима та широким тазом, гінекомастія (збільшення молочних залоз), але ці симптоми у комплексі трапляються лише в

половині випадків. Крім того, у хворих спостерігається слабкий ріст волосся на обличчі, у пахвових западинах, на лобку, гіпогонадизм (недорозвиненість яєчок), який призводить до азооспермії та статевого інфантилізму (дитяча поведінка) (рис. 5.14).

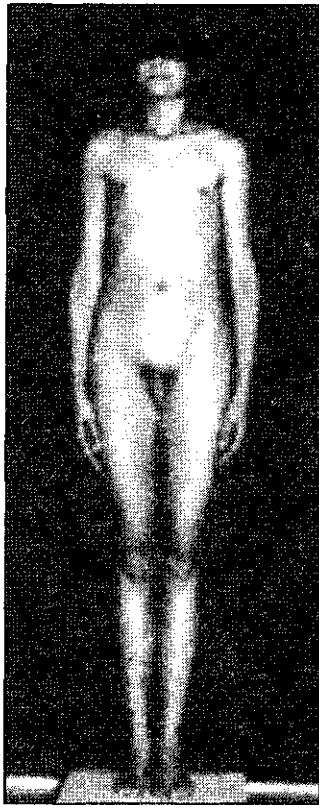


Рис. 5.14. Синдром Клайнфельтера

Супутніми ознаками є деформація вушних раковин, алопеція (плішивість), катаракта, надмірний розвиток верхньої щелепи, вади серця тощо. Однак вони не мають діагностичного значення.

До 15% хворих на синдром Клайнфельтера мають ознаки легкої дебільності. У разі значнішого порушення інтелекту спостерігається аутизм, недовірливість, схильність до алкоголізму, асоціальна поведінка.

Лікування симптоматичне гормональними препаратами.

Синдром Шерешевського — Тернера. Його частота становить 1 : 2000—5000 новонароджених дівчаток.

Найчастіше при цитогенетичному дослідженні виявляється каріотип 45, X0, проте трапляються інші форми аномалій X-хромосоми — делеції короткого або довгого плеча, ізохромосома (моноцентрична хромосома з обома гомологічними плечима), а також різні варіанти мозаїчності.

Дитина з синдромом Шерешевського — Тернера народжується тільки у разі неохоронення X-хромосоми від батька. За неохоронення X-хромосоми від матері ембріон гине на ранніх стадіях розвитку.

Основними діагностичними ознаками цієї хвороби є низький зріст, набряк кистей та стоп, двостороння шкірна складка на шиї, низьке розташування та деформація вушних раковин, широка грудна клітка з широкорозміщеними сосками, вроджені вади серця та нирок, недорозвиненість молочних залоз та яєчників, відсутність менструацій, статевий інфантилізм (рис. 5.15). Інколи спостерігаються розумова відсталість і психопатія (неадекватна поведінка та недостатня соціальна адаптація). При мозаїчних формах клінічні прояви хвороби мінімальні.

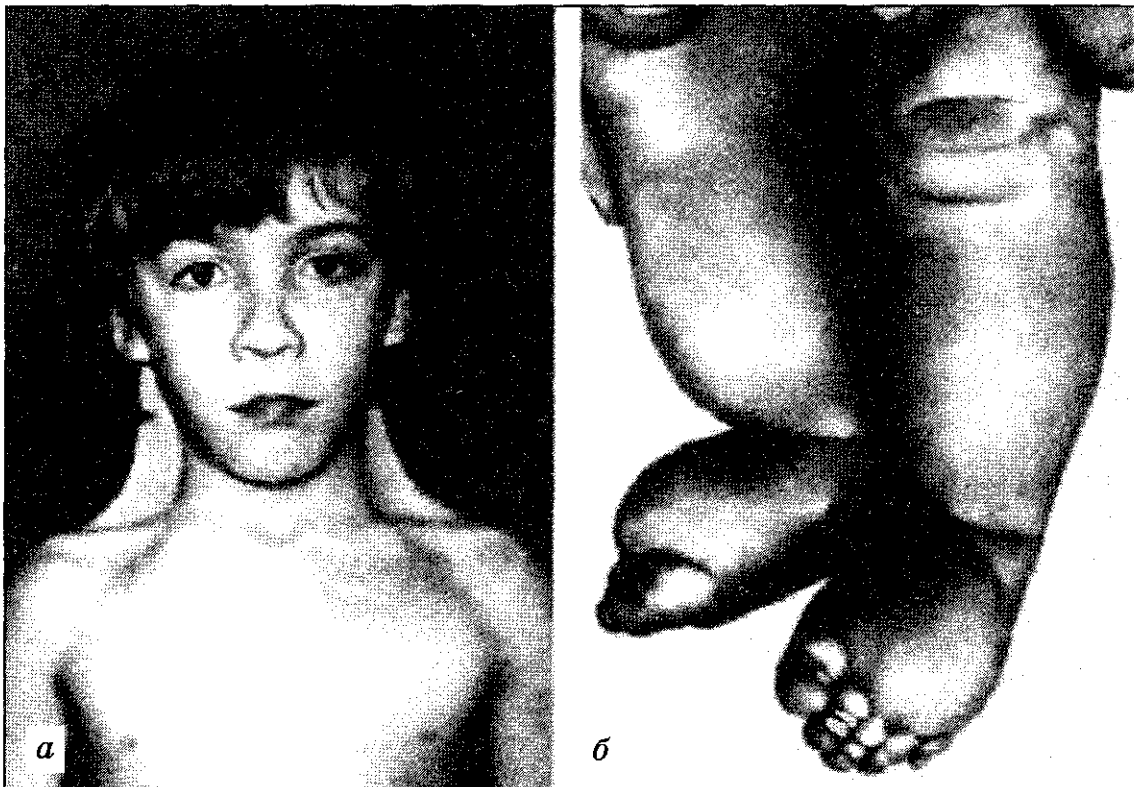


Рис. 5.15. Синдром Шерешевського — Тернера: а) крилоподібні складки шкіри на шиї; б) характерні лімфатичні набряки на ногах

Тривалість життя хворих на синдром Шерешевського — Тернера наближена до норми.

Лікування цього синдрому комплексне: хірургія реконструктивна (вроджені вади внутрішніх органів) та пластична (крилоподібні складки тощо), гормональні препарати, психотерапія.

5.6. Спадкові хвороби з неklasичним типом успадкування

Розвиток молекулярної генетики останнім часом дав змогу відкрити нові групи спадкових хвороб, причини та перебіг яких суттєво відрізняються від розглянутих вище. Серед них виокремлюють захворювання, пов'язані з особливостями батьківського походження мутацій: геномний імпринтинг, однобатьківську дисомію, хвороби експансії, соматичні рекомбінації тощо.

Хвороби імпринтингу

Деякі гени, передані потомству, несуть специфічний «відбиток» статі одного з батьків, тобто певні гени батька та матері виявляються у нащадків по-різному. Це явище називають *геномним імпринтингом* (залишення сліду).

Дитина одержує один набір хромосом із батьківським «позначенням» деяких генів, інший набір — із материнським «позначенням». Під час утворення у нащадка статевих клітин попереднє «позначення» стирається, а гени визначаються заново відповідно до статі нового організму. Унаслідок цього деякі гени, отримані від одного з батьків, перебувають у неактивному (імпринтинговому) стані.

У людини вже знайдено до 30 генів, які по-різному виявляються в чоловічому та жіночому організмі. Очікують, що геном людини може містити до 200 подібних генів.

Класичним прикладом хвороб імпринтингу є спадкові синдроми Прадера — Віллі та Ангельмана, основними клінічними проявами яких є розумова відсталість різного ступеня тяжкості у поєднанні з глибокими неврологічними розладами.

Найчастішою причиною виникнення цих захворювань є мікроделеція критичного регіону хромосоми

15 (15q11-q13), що виявляється у 2/3 хворих. Синдром Прадера — Віллі розвивається, коли дитина успадковує делецію від батька, а причиною синдрому Ангельмана стає така сама делеція, одержана від матері. Отже, виникнення цих двох спадкових синдромів, що клінічно розрізняються, визначається тим, від кого з батьків було отримано хромосомне ушкодження.

Синдром Прадера — Віллі. Основними клінічними проявами хвороби є низький тонус м'язів, недорозвиненість статевих органів, ожиріння, розумова відсталість, зменшені розміри кистей і стоп, а також множинні вади розвитку частин тіла. Частота захворювання становить 1 : 10 000—120 000 новонароджених незалежно від статі.

Нездужання починає проявлятися з перших днів життя дитини проблемами з годуванням через слабкість смоктального та ковтального рефлексів. Тримати голову хворе немовля починає після шести місяців, сидіти — після року, а ходити — на третьому-четвертому році життя.

По досягненні півтора-двох років м'язовий тонус міцніє, розвивається відчуття постійного голоду — хворий може їсти практично безперервно, внаслідок чого швидко розвивається тяжке ожиріння. Серед вад морфогенезу часто спостерігається видовжена голова, збільшена відстань між симетричними органами, епікант, мигдалеподібний розріз очей, «риб'ячий» рот (рис. 5.16).



Рис. 5.16. Синдром Прадера — Віллі

Майже всі хворі на синдром Прадера — Віллі відзначаються розумовою відсталістю різного ступеня аж до крайньої імбецильності.

Лікування симптоматичне: дієта з обмеженням жирів та вуглеводів, гормональні препарати.

Тривалість життя хворих у середньому становить 25—30 років.

Синдром Ангельмана. Початкова назва цієї хвороби — синдром «щасливої ляльки» — виникла через характерні клінічні прояви: напади неконтрольованого сміху, різкі судомні рухи рук, незвичайну ходу, плескання долонями і специфічний вираз обличчя. До основних клінічних проявів синдрому Ангельмана належать також затримка розумового та фізичного розвитку (мала голова, пласка потилиця, велика нижня щелепа, надто широкий рот, рідкі зуби, часте висовування язика, недостатня пігментація шкірних покривів та волосся (рис. 5.17). Частота хвороби становить 1 : 20 000 новонароджених.



Рис. 5.17. Синдром Ангельмана

Із віком у дитини більш помітними стають мовні вади, нервові розлади і розумова відсталість, яка може досягти рівня ідіотії.

Лікування симптоматичне.

Хвороби експансії

Різде збільшення кількості копій певних ділянок молекули ДНК (повтори) в наступних поколіннях родо-воду в генетиці називають *експансією*. До хвороб експансії належать синдром Мартіна — Белла, хорія Гентингтона, міотонічна дистрофія та ін.

Синдром Мартіна — Белла (синдром ламкої X-хромосоми). Ламкість X-хромосоми спричинена значним збільшенням в її молекулі ДНК (ген *FMR-1*; локалізація *Xq27.3*) кількості триплетних повторів *ЦГГ (CGG)*. У здорових людей число цих повторів коливається від 5 до 50, а їх збільшення понад 200 призводить до пошкодження X-хромосоми та розвитку захворювання. Експансія тринуклеотидних повторів відбувається під час овогенезу, тому розвиток хвороби можливий лише при передаванні аномального гена від матері.

Ця патологія успадковується за X-зчепленим рецесивним типом і трапляється переважно у хлопчиків, хоча виявляється також у третини жінок — носіїв аномального гена. Частота його становить 1 : 1250 — 1 : 5000 осіб чоловічої статі.

Зовнішніми ознаками хвороби є видовжена голова, великі відстовбурчені вушні раковини, виступаючий лоб, великий ніс, товсті губи, масивне підборіддя, збільшені яечка, кисті та стопи (рис. 5.18).



Рис. 5.18. Синдром Мартіна — Белла

Неврологічні порушення найчастіше виявляються низьким м'язовим тонусом, водянкою головного мозку, порушеннями довільної моторики губ та язика. У всіх випадках спостерігаються розумова відсталість і мовні вади різного рівня.

Лікування симптоматичне. Непогані результати забезпечує поетапна педагогічна корекція.

5.7. Спадкова схильність до хвороб

Поряд із хворобами, чітко детермінованими спадковістю (генами та хромосомами) або чинниками середовища (травми, опіки), є велика і різноманітна група захворювань, розвиток яких зумовлений взаємодією певних спадкових впливів (мутацій або поєднань алелей) і середовища. Цю групу хвороб називають *хворобами зі спадковою схильністю*.

Причини та особливості розвитку цих захворювань дуже складні, багаторівневі, остаточно не з'ясовані і різні для кожної хвороби. Однак загальноновизнано, що існують спільні особливості розвитку таких захворювань.

Основою спадкової схильності до хвороб є широкий генетично збалансований поліморфізм популяцій людини за ферментами, структурними і транспортними білками, а також за антигенними системами. У популяціях людини принаймні 25—30% локусів (із приблизно 40 000) представлено двома і більше алелями. Отже, індивідуальні комбінації алелей неймовірно різноманітні. Вони забезпечують генетичну унікальність кожної людини, виражену не тільки у здібностях, фізичних відмінностях, а й у реакціях організму на патогенні чинники навколишнього середовища. Хвороби зі спадковою схильністю виникають в осіб із відповідним генотипом (поєднання «приваблюючих» алелей) у разі провокувальної дії середовища.

Захворювання зі спадковою схильністю умовно поділяють на такі основні групи: вроджені вади розвитку; поширені психічні та нервові хвороби; поширені хвороби середнього віку.

Найпоширенішими вродженими вадами розвитку є розщеплення верхньої губи та піднебіння, вивих стегна, клишоногість тощо. До психічних і нервових хвороб зі спадковою схильністю належать шизофренія, епілепсія, маніакально-депресивні циркулярні психози, розсіяний склероз та ін. Серед соматичних хвороб середнього віку часто трапляються псоріаз, бронхіальна астма, виразка шлунку та 12-палої кишки, ішемічна хвороба серця, гіпертензія, цукровий діабет тощо.

У зв'язку з успіхами розшифрування геному людини новими науковими досягненнями розширилися можливості генетичного аналізу механізмів виникнення хвороб зі спадковою схильністю, незважаючи на їх складність. Патогенез такої хвороби — складний, багатогранний і багаторівневий процес, тому значення спадкових чинників неможливо з'ясувати однозначно у всіх випадках. Часто важко відокремити чинники один від одного як стосовно інтенсивності, так і тривалості їх дії. Розуміння причин і перебігу хвороб зі спадковою схильністю ускладнюється ще й тим, що їх розвиток — результат взаємодії генетичних чинників (моногенних чи полігенних) із чинниками середовища, дуже специфічними чи менш специфічними. Лише найновіші досягнення у вивченні геному та складанні генних карт хромосом людини дають змогу наблизитися до виявлення ефектів головного аномального гена.

Кожне захворювання зі спадковою схильністю — це генетично гетерогенна група з однаковими клінічними кінцевими проявами. У кожній групі є кілька різновидів, обумовлених генетичними та негенетичними причинами. Наприклад, групу ішемічних хвороб серця можна поділити на кілька моногенних форм гіперхолестеринемій (підвищений уміст холестерину в крові).

Причини розвитку хвороб зі спадковою схильністю схематично наведено на рис. 5.19. Їх кількісні поєднання у розвитку захворювань можуть бути неоднаковими у різних людей.

Для вияву хвороб зі спадковою схильністю необхідне конкретне поєднання спадкових і зовнішніх чинників. Чим вираженіша спадкова схильність і більший вплив середовища, тим для індивіда вища вірогідність захворіти (у більш ранньому віці та у важчій формі).

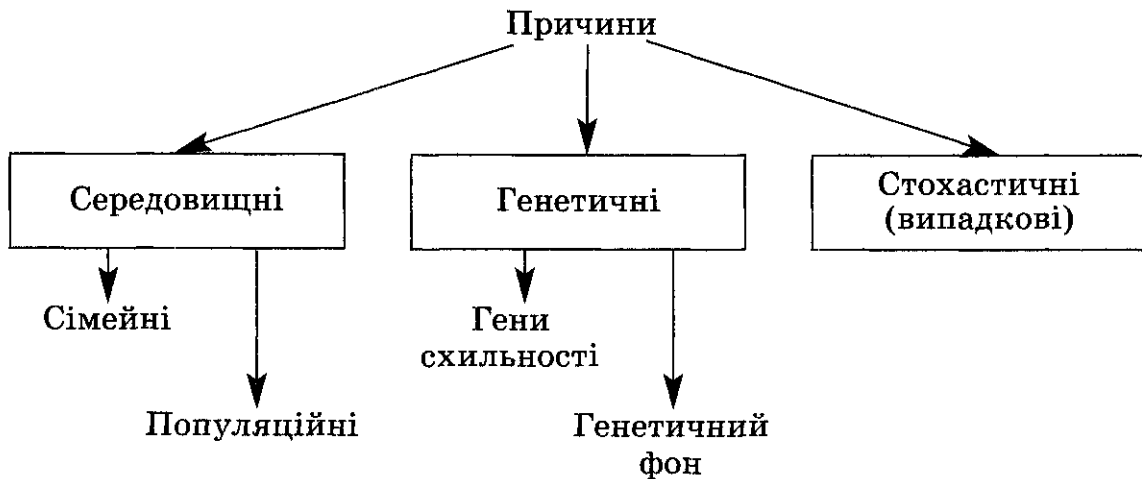


Рис. 5.19. Причини хвороб зі спадковою схильністю

Порівняльне значення зовнішніх і спадкових чинників у розвитку хвороб схематично показано на рис. 5.20.

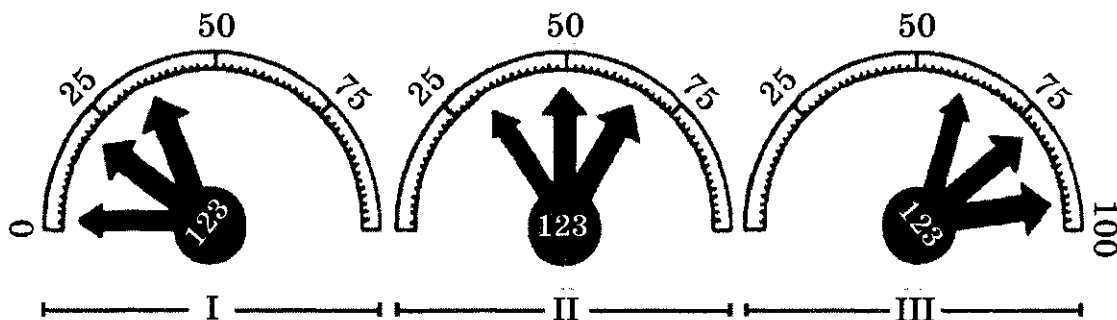


Рис. 5.20. Співвідношення ролі генетичних і зовнішніх чинників у розвитку хвороб зі спадковою схильністю: I, II, III — ступені спадкової схильності (слабка, помірна, сильна відповідно); 1, 2, 3 — провокаційні чинники середовища різної сили; по шкалі — частка хворих (%)

На умовно визначено три рівні спадкової схильності та три ступені впливу середовища: слабкий, помірний та сильний. За слабкої спадкової схильності та незначного впливу середовища організм підтримує гомеостаз і хвороба не розвивається. Однак у разі посилення дії шкідливих чинників у певної частини осіб вона проявиться. За умови значної спадкової схильності до патології одні й ті самі чинники середовища спричиняють нездужання у більшій кількості людей.

Хвороби зі спадковою схильністю відрізняються від інших форм спадкової патології (генних і хромосомних) клінічною картиною. На відміну від генних, за яких усіх членів сім'ї пробанда можна поділити на хворих і здорових, клінічна картина хвороб із спадковою схиль-

ністю має безперервні переходи в межах однієї і тієї самої форми патології.

Захворюванням зі спадковою схильністю властиві відмінності в їх вияві і тяжкості перебігу залежно від статі та віку. Механізми поширення таких хвороб за часом достатньо складні, оскільки в популяціях як генетичні характеристики схильності, так і чинники середовища можуть змінюватися у різному напрямі.

Особливістю хвороб зі спадковою схильністю є підвищена частота (накопичення) у певних сім'ях, обумовлена їх генетичною конституцією. На рис. 5.21 наведено приклади родоводів, обтяжених гіпертензією (а) та алергічними захворюваннями (б). Генеалогічний аналіз таких родоводів дає змогу точніше визначити прогноз перебігу патології в сім'ї, а також лікувальні та профілактичні заходи проти неї.

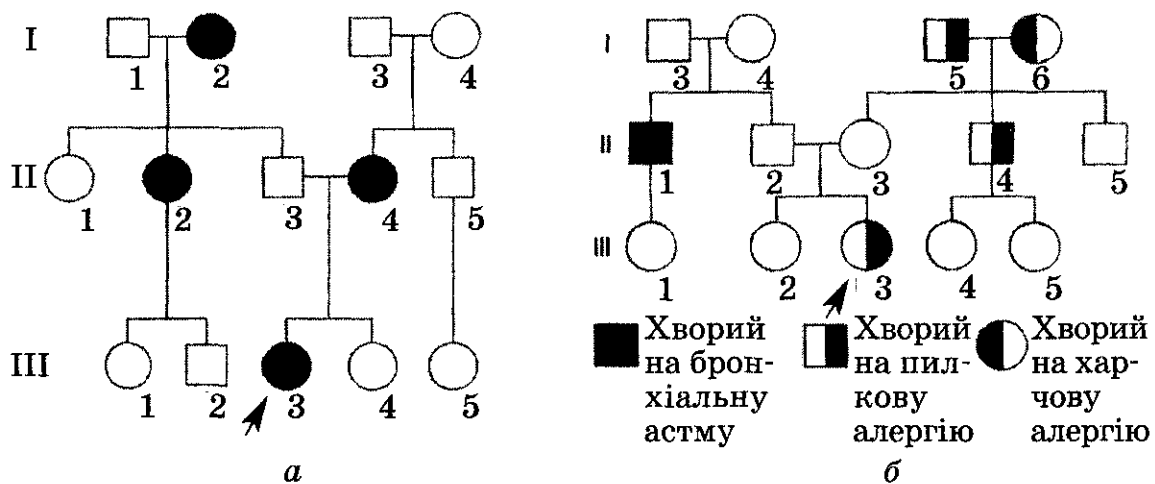


Рис. 5.21. Родоводи: а) гіпертензія; б) алергічні патології

Спадкова схильність до хвороби може мати моногенну або полігенну основу.

Моногенно зумовлена схильність до хвороб

Мутації окремих генів спричиняють моногенно обумовлені форми спадкової схильності до хвороб. Вона, як правило, успадковується за аутосомно-рецесивним або X-зчепленим рецесивним типом. Проте розщеплення за патологічною ознакою в поколіннях не відповідає Менделевим законам, оскільки носій аномального гена протягом життя контактує з провокувальними

чинниками середовища, які можуть мати мінливий характер.

Виявлено понад 40 генів, які беруть участь у біотрансформації сторонніх або шкідливих речовин, що надходять в організм із навколишнього середовища. У нормі вони продукують такі ферменти: цитохром *P450*, *N*-ацетилтрансферазу, пароксоназу сироватки, холінестеразу сироватки, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу, лактазу, інгібітори протеаз та ін. Патологічні реакції організму на сторонні речовини спричинені мутантними алелями цих генів. Кожному гену відповідає конкретний специфічний провокувальний чинник. Варіабельність «концентрації» таких чинників (найчастіше хімічних речовин у складі їжі, води, повітря) призводить до того, що одна й та сама хвороба виявляється по-різному навіть у межах однієї сім'ї.

Джерелом провокаційних чинників можуть бути забруднена атмосфера, продукти харчування та харчові добавки, фізичні впливи, біологічні агенти тощо.

Забруднення атмосфери. До атмосфери потрапляють вихлопні гази, газоподібні речовини тощо. З одними з цих шкідливих чинників людина стикається постійно, з іншими — зрідка. Хімічні сполуки та пилові частинки з повітря, потрапляючи в організм через легені, шкіру і слизові оболонки, можуть спричинити певні реакції спадкового характеру.

Всебічно вивчена мутація, що обумовлює реакцію на забруднення атмосфери, — недостатність α_1 -антитрипсину (білка сироватки крові), який є інгібітором (стримувачем) протеаз (ферментів, що розщеплюють білки та пептиди). Цей білок продукується геном *PI*, розташованим у довгому плечі 14-ї хромосоми (14-q32). У нормі концентрація α_1 -антитрипсину підвищується за різних фізіологічних і патологічних станів (вагітність, запалення тощо). Його форми (продукти алелей *PI^M*, *PI^S*, *PI^Z*) розрізняються за антитрипсиноювою активністю. Неактивна форма білка спричинена алелем *PI^Z* і є рецесивною ознакою. Частота гомозигот *PI^ZPI^Z* в європейців становить 0,05%, гетерозигот — 4,5%.

Особи зі спадковою недостатністю інгібітора протеаз, якщо вони гомозиготні за мутантним алелем (*PI^ZPI^Z*), в віці 30—40 років схильні до розвитку хронічних

запальних захворювань і емфіземи легенів, яка у них виникає в 30 разів частіше, ніж у популяції, і протікає дуже важко. Куріння та запилене повітря істотно прискорюють розвиток емфіземи. Навіть в осіб, гетерозиготних за геном недостатності інгібітора протеаз (генотип *PIMPIZ*), частота яких в деяких популяціях перевищує 10%, наявні патологічні реакції на підвищену запиленість повітря та куріння, тобто підвищений ризик розвитку емфіземи легенів. Отже, цій групі осіб необхідно уникати впливу виробничих пилових чинників, щоб запобігти розвитку хвороби. Методи визначення недостатності α_1 -антитрипсина розроблено, їх можна застосовувати при професійних оглядах і відборах для роботи на відповідних підприємствах.

За наявності у вдихуваному повітрі вуглеводнів (куріння та відповідні виробництва) особи, в організмі яких високий вміст арилгідрокарбонгідроксилази (домінантна гомозигота за алелем *Val* гена *CYP1A1*; локалізація *5q22-q24*), також ризикують захворіти на рак легенів.

З'ясовано, що є генетична схильність до раку сечового міхура. Вона пов'язана з мутаціями в локусі *N*-ацетилтрансферази печінки (ген *NAT2*; локалізація *8p23.1-p21.3*). Під дією цього ферменту канцерогенні речовини розкладаються та виводяться з організму. За швидкістю знешкодження канцерогенів розрізняють три фенотипи: швидкі (гомозиготи за нормальним алелем), повільні (гомозиготи за мутантним алелем) та проміжні (гетерозиготи). Рак сечового міхура частіше розвивається у повільних фенотипів. Ризик особливо підвищується у разі впливу чинників середовища (куріння, виробництво гумових виробів, фарби).

Продукти харчування і харчові добавки. Певні харчові продукти можуть спричинити небажані реакції у генетично чутливих індивідів.

Одним із відомих захворювань цієї групи є непереносимість лактози (молочного цукру). В осіб з цією вадою після вживання молока виникає розлад травлення. Дефект зумовлений відсутністю в кишковому синтезу лактази (фермент, що розщеплює лактозу), унаслідок якої нерозщеплена лактоза стає сприятливим субстра-

том для розмноження гнильної мікрофлори. Мутантні алелі *R* гена лактази (ген *LAC*, мутантний алель позначається *LAC*R*; локалізація *2q21*) поширені у східних народів (до 95—100%) та американських індіанців і афроамериканців (70—75%). Серед європейців частота гомозигот за цими мутаціями не велика (5—10%).

Іншими прикладами захворювань цієї групи є целіакія (непереносимість білків злаків), спадкова недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (непереносимість зерен кінських бобів, деяких ліків, промислових окислювачів; ген *G6PD*; локалізація *Xq28*), гемікранія, або мігрень (непереносимість твердих сирів та шоколаду), відсутність одного з двох генів альдегіддегідрогенази печінки (токсична реакція на алкоголь; ген *ALDH2*; локалізація *12q24.2*).

Фізичні чинники і метали. Характерним прикладом спадкової чутливості до фізичних чинників (УФ-промені) є одна із форм пігментної ксеродерми, яка успадковується за аутосомно-рецесивним типом.

У науковій літературі описано також різну чутливість до солей важких металів (свинець, ртуть, кадмій тощо). Наприклад, отруєння органічними сполуками ртуті спричинює нейропсихічні розлади різного рівня у різних осіб. Гетерозиготні носії генів цистинозу та анемії Фанконі бувають вразливі до токсичного впливу металів або інших ниркових токсинів. Підвищена, хоча і не «токсична» присутність свинцю може спровокувати гіперактивну поведінку у дітей зі спадковою схильністю.

Біологічні агенти. Імунітет зумовлений генетичними механізмами і має неоднаковий рівень вияву у різних осіб. Відомо про різну чутливість людей до вакцин при введенні однакових доз препаратів. У деякого з'являються виражені клінічні прояви хвороби, в інших реакція на імунізацію абсолютно відсутня. Це наслідок генетичного поліморфізму реакцій на дію зовнішніх біологічних чинників.

Класичним прикладом спадкової стійкості до біологічних агентів є деякі спадкові хвороби, наприклад серпоподібно-клітинна анемія (мутація гена *HBB*; локалізація *11p15.5*) та недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. У цих випадках малярійний плазмодій не може розмножуватися в еритроцитах мутантних гомо-

зигот і гетерозигот. Характерно, що в регіонах із високою захворюваністю на малярію (Африка, Греція, Італія, Філіппіни, Азербайджан, Узбекистан) спостерігається висока частота мутантних алелей генів, які спричинюють серпоподібно-клітинну анемію та недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Полігенно зумовлена схильність до хвороб

Поєднанням алелей кількох генів визначається полігенна спадкова схильність до хвороб. Кожний алель окремо швидше нормальний, ніж патологічний, але певна їх комбінація спричинює хворобу. Ідентифікувати ці гени та їх алелі складно. Свій патологічний потенціал вони виявляють разом із комплексом кількох чинників навколишнього середовища. Патології, зумовлені такими ситуаціями, називають *мультифакторними хворобами*. Співвідношення значень генетичних і середовищних чинників різне не лише для хвороби, а й для кожного хворого.

Із метою визначення полігенної спадкової схильності до хвороб застосовують, як і у разі моногенної схильності, три основні методи: генеалогічний, близнюковий та популяційно-статистичний. Кожен метод має певні обмеження (порівняно з вивченням моногенних форм), які слід ураховувати у процесі дослідження, а для їх проведення потрібно охопити набагато більше рододів чи близнюкових пар, ніж для вивчення моногенних ознак. Інколи для розв'язання однієї задачі необхідно проаналізувати кілька сотень і навіть тисяч рододів.

Полігенні патології характеризуються такими властивостями:

— чим рідше трапляється хвороба в популяції, тим вищий ризик для родичів пробанда і тим більша різниця у величині ризику між родичами 1—2 та 2—3 ступенів спорідненості;

— чим сильніше виражена хвороба у пробанда, тим вищий ризик захворювання для його родичів;

— ризик для родичів пробанда буде вищим, якщо є інший хворий кровний родич;

— якщо частота хвороби варіює залежно від статі, то ризик для родичів буде вищим, якщо пробанд належить до статі, що менше уражена.

Мультифакторні хвороби, як і будь-які інші подібні ознаки, можуть бути неперервними та перервними.

Неперервні мультифакторні ознаки. Велика кількість нормальних і патологічних ознак людини є неперервними мультифакторними. Їм властивий поступовий, плавний перехід від мінімальних до максимальних значень, тобто *нормальний розподіл ознаки*. У цьому разі більшість особин знаходиться поблизу її середнього значення (рис. 5.22).

Крім морфологічних характеристик людини, нормальний розподіл притаманний також таким ознакам, як артеріальний тиск крові, кількість лейкоцитів у крові, температура тіла, емоційність, пам'ять, інтелект та багато інших.

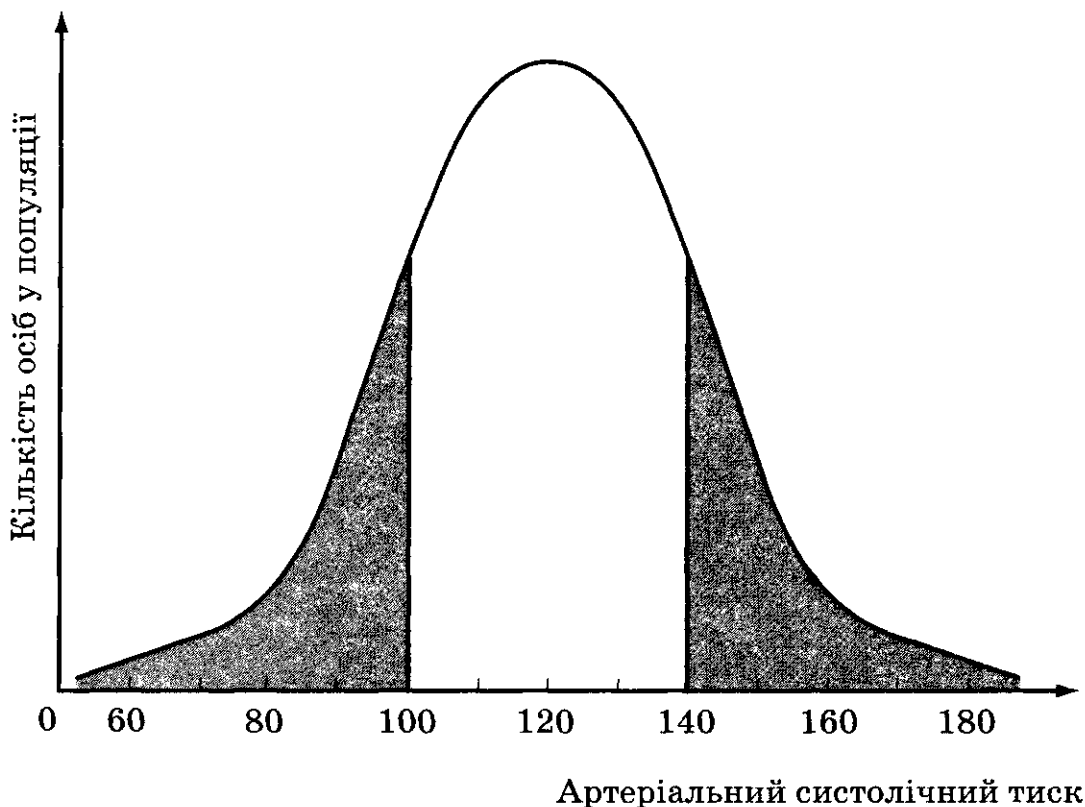


Рис. 5.22. Крива розподілу значень артеріального тиску крові в популяції людини

Середнє значення цих ознак вважають нормальним, а його зменшення чи збільшення — аномальним. Так, нормальний артеріальний тиск крові (у мм ртутного

стовпчика) знаходиться в межах 100—140 (систоличний тиск) та 60—90 (діастолічний тиск) (рис. 5.22). Якщо людина має кров'яний тиск, нижчий від цих показників, то вона страждає на гіпотензію, а якщо вищий — на гіпертензію. Вони обидві є складними патологіями. Гіпотензія супроводжується головним болем, слабкістю, іноді — втратою свідомості. Перебіг гіпертензії за відсутності ускладнень звичайно безсимптомний і виявляється лише при вимірюванні тиску. Можливі симптоми цієї аномалії — періодичний головний біль, запаморочення, миготіння «мух» перед очима, шум у вухах, біль у зоні серця, прискорення серцебиття. Із часом гіпертензія спричинює патологічні зміни кровоносних судин, порушення функцій серця, мозку, нирок, зору. 10—20% людей старшого віку страждають на гіпертензію.

Перервні мультифакторні ознаки. Найвідомішими перервними мультифакторними патологіями є такі вроджені вади розвитку, як клишоногість, вивих стегна, звуження воротаря шлунку, розщеплення верхньої губи та піднебіння, а також аномалії серця, ревматоїдний артрит, виразкова хвороба, бронхіальна астма, цукровий діабет, шизофренія, епілепсія та ін.

Особливості успадкування патологій демонструє така вроджена вада розвитку як розщеплена верхня губа та піднебіння (рис. 5.23). Батьки дитини з такою вадою, як правило, здорові. Проте народження хворої дитини свідчить, що кожний з них є носієм багатьох умовно аномальних алелей, кількість яких недостатня, щоб дефект сформувався у батьків. Якщо дитина випадково успадкує критичну кількість «аномальних» алелей, тобто певну межу буде перевищено, виникне вада розвитку — розщеплення верхньої губи та піднебіння.

Схильність до цієї патології визначається як генотипом, так і чинниками середовища та характеризується кривою нормального розподілу. Частина популяції, розташована праворуч від межового рівня, показує частоту захворювання в популяції — 0,1%. Однак для батьків хворої дитини крива схильності зміщується вправо. Це означає, що для родичів першого ступеня спорідненості частота (або ризик) захворювання становить уже 4%. Наближеність до патологічної межі

конкретних індивідів у популяції відзначається накопиченням у них певних незначних аномалій (розщеплення язичка, дефекти зубів і прикусу, асиметрія прикріплення крил носа), які перебувають у зоні розвитку вади.

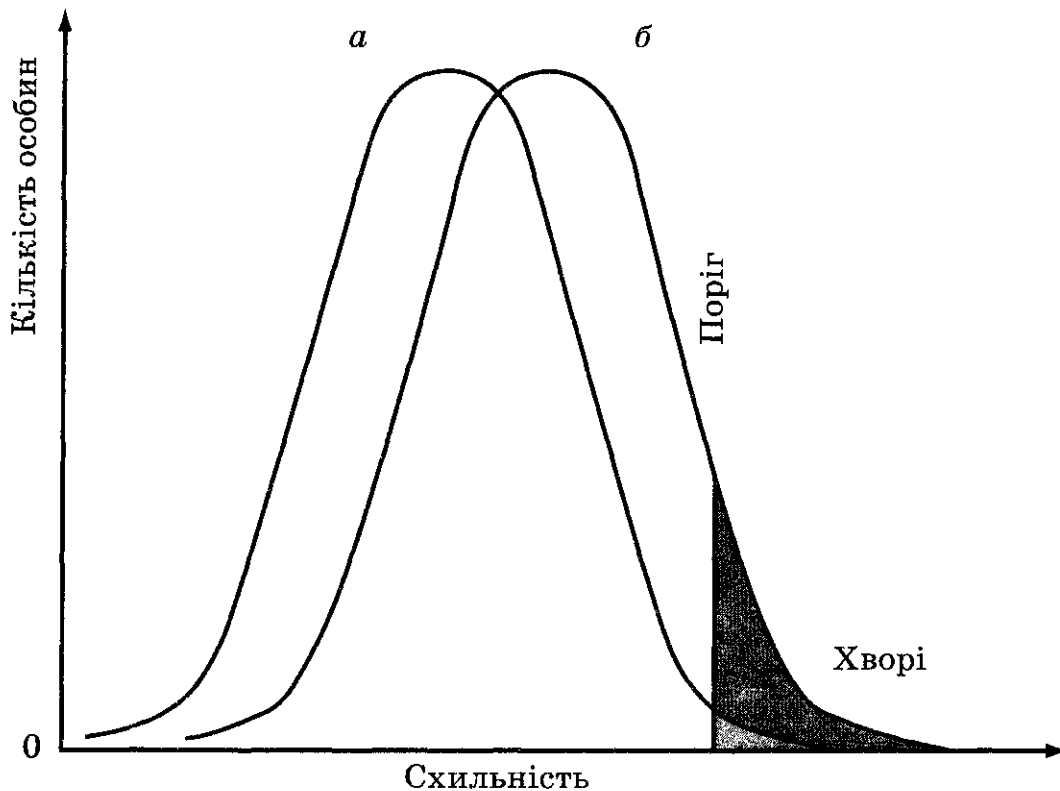


Рис. 5.23. Розподіл схильності до розщеплення верхньої губи та піднебіння: а) в популяції; б) в родичів пробанда

Якщо серед особин лівої частини популяції хворі трапляються рідко, то з рухом вправо частота хворих зростає аж до переважної більшості в крайній правій частині кривої. Це означає, що за низької генетичної схильності до патології необхідне дуже несприятливе поєднання багатьох чинників навколишнього середовища, щоб хвороба проявилася. Однак за високої генетичної схильності захворювання здатне розвинутиися і без видимих впливів середовища.

Генетика онкологічних патологій

Онкологічні хвороби є одними з найпоширеніших мультифакторних спадкових патологій як за різноманітністю форм, так і за популяційною частотою. Генетичний та близнюковий методи дослідження вияви-

ли помітний вплив генетичних чинників на розвиток онкопатологій. Також було доведено, що не менше значення мають впливи навколишнього середовища. Зокрема, поширені: професійні форми раку у рентгенологів, рак шкіри в осіб, що контактують із кам'яновугільною смолою, рак сечового міхура у працівників анілінових виробництв, первинний рак печінки як наслідок вірусного гепатиту, рак легенів у працівників азбестових заводів тощо. Однак попри великі успіхи молекулярної генетики, досі не досліджено численні процеси взаємодії генетичних і середовищних чинників у розвитку злоякісних новоутворень.

Пухлини є генетичними хворобами соматичних клітин. Їх механізми дуже складні, тому ці хвороби важко класифікувати. Мутації, що спричинюють розвиток злоякісних новоутворень, можуть трапитися в статевих або соматичних клітинах. У першому випадку вони існували вже в гаметі, а отже, присутні у всіх клітинах організму, в другому — виникають у соматичній клітині як результат постійного мимовільного або спровокованого мутаційного процесу. Виникнення пухлини часто починається в соматичних клітинах з мутації того самого локуса, в якому вже є мутація гаметного походження.

Неможливо чітко розмежувати етапи формування злоякісних новоутворень людини, обумовлені спадковістю або чинниками середовища. Однак у деяких випадках це вдається зробити за допомогою комплексу методів дослідження: популяційно-статистичного, генеалогічного, близнюкового, генетичних маркерів, біохімічного та в дослідях на тваринах.

Популяційні дослідження свідчать, що поширеність таких форм злоякісних новоутворень, як рак молочної залози, рак шлунку, в різних популяціях різниться. Наприклад, частота раку молочної залози у жінок Західної Європи та Північної Америки у вісім разів вища, ніж у японок чи китаянок, а ризик виникнення раку шлунку в японців і китайців у 10 разів нижчий, ніж в європейців. Проте різниця зменшується, хоча і не ліквідовується, через два—три покоління за умови проживання китайців і японців у країнах Західної Європи та Північної Америки.

Вивчення родоводів свідчать, що коли жінка хвора на рак молочної залози, то в її родичок I ступеня спорідненості ризик виникнення тієї самої форми раку зростає в два-три рази. Подібні результати одержані також у випадку раку шлунку.

Спадкова схильність до злоякісних новоутворень меншою мірою виявляється у близнюкових дослідженнях. Тут теж наявна різниця в рівні конкордантності монозиготних та дизиготних близнюків, але вона незначна.

Провокаційними чинниками розвитку злоякісних пухлин є деякі форми вірусів, які інтегруються в геном клітин. Вивчення їх ролі привело до відкриття т. зв. онкогенів у клітинах ссавців. У нормальних клітинах цих тварин може бути два типи послідовностей ДНК, гомологічних вірусним онкогенам. Назву *протоонкогенів* отримали ті, що фактично є нормальними генами. *Клітинними онкогенами* називають гени з онкогенними властивостями. Виявлено понад 100 онкогенів: *ras*, *myc*, *fos*, *mos* та ін.

У нормальному стані протоонкоген бере участь у контролі клітинного циклу, а за підвищення його експресії перетворюється на клітинний онкоген, провокуючи розвиток злоякісної пухлини одним із чотирьох способів:

1. Унаслідок інтеграції ДНК, комплементарної РНК ретровіруса (т. зв. кДНК) у хромосому поблизу онкогена може розпочатися його неконтрольована експресія.

2. Збільшення кількості копій онкогена в сотні разів призводить до значного зростання концентрації онкопротеїнів у клітині. Такий механізм характерний для певних пухлин, наприклад, дрібноклітинного раку легень, зумовленого неконтрольованим копіюванням онкогенів *C-myc*, *N-myc* та *L-myc*.

3. Мутації протоонкогенів, які спричинюють їх активацію та накопичення онкогенних білків, а також неконтрольоване копіювання мутантного онкогена, що посилює онкогенні властивості клітини.

4. Хромосомні транслокації, які можуть порушувати біохімічну функцію або рівень активності протоонкогена через інше його «оточення». Прикладом цього є хронічний мієлоїдний лейкоз, за якого ділянка довгого

плеча хромосоми 22 переміщена на довге плече хромосоми 9, а зовсім невелика частина хромосоми 9 відповідно приєднана до хромосоми 22. Унаслідок цієї транслокації, яка позначається $t(9;22)(q34;q11)$, клітинний онкоген *C-abl* з хромосоми 9 переноситься у регіон гена *bcr* хромосоми 22, що призводить до синтезу химерного продукту, який має онкогенні властивості.

В експериментах з гібридизації злоякісних та нормальних клітин було виявлено особливі аутосомно-домінантні гени, названі *антионкогенами* — генами-супресорами (генами-пригнічувачами) онкогенів. Відомо понад 40 таких генів (*Rb*, *Wtl*, *BRCA1*, *BRCA2* тощо), але припускають, кількість що їх у нормальній клітині відповідає кількості онкогенів. Антионкогени пригнічують неконтрольований поділ клітин. Якщо обидва алелі антионкогена (один — батьківського походження, а інший — материнського) виявляться мутантними або втраченими внаслідок делеції, то в такому організмі починається неконтрольований поділ клітин. Виявлено певні закономірності дії генів-супресорів пухлин.

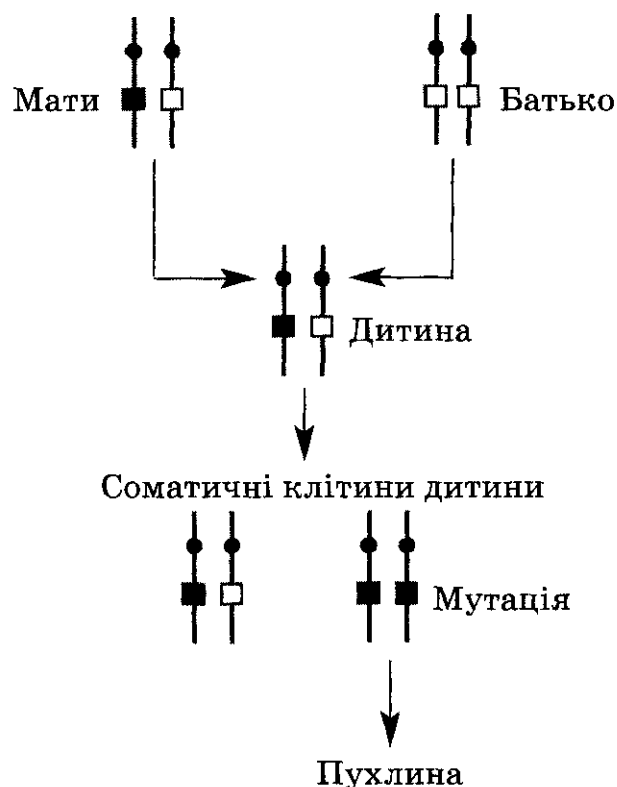


Рис. 5.24. Втрата гетерозиготності за геном-супресором пухлини: □ — нормальний алель гена-супресора; ■ — аномальний алель гена-супресора

Людина може успадкувати від одного з батьків аномальний алель гена-супресора, також можлива мутація або мікроделеція цього гена. Гетерозиготність індивіда за цим локусом убезпечує його від виникнення пухлини, оскільки ген-супресор є домінантним.

Проте у процесі життя в соматичних клітинах постійно відбувається мутаційний процес, який може зачепити і нормальний алель антионкогена. У такому разі клітина стає гомозиготною за аномальним геном, унаслідок чого припиняється пригнічення онкогена і розвивається злоякісна пухлина (рис. 5.24).

У людини виявлено та описано дуже багато онкопатологій, спричинених утратою гетерозиготності за геном-супресором пухлин. Для більшості з них відомі не тільки локалізація гена, а й його структура, первинні продукти та можливі мутації. Виникнення певних злоякісних пухлин спричинене втратою гетерозиготності не в одному, а в кількох локусах. Крім того, потрібні мутації в самих онкогенах. Прикладами можуть бути рак нирки (локалізація $3p$), рак легень ($3p$, $13q$, $17p$), рак молочної залози ($1q$, $3p$, $13q$, $17p$), рак печінки ($11-p$), рак товстої кишки ($5q$, $17p$, $18q$) та ін. Це свідчить про полікомпонентність генетичного механізму розвитку онкопатології.

На рис. 5.25 показано роль генетичних подій у патогенезі раку товстої кишки. До них належать гетерозиготність за локусом $5q$ (норма), втрата цієї гетерозиготності, мутація онкогена *K-ras* та ін. Перетворення доброякісної пухлини (аденоми) на злоякісну (карциному) здійснюється за рахунок накопичення мутацій та втрати гетерозиготності. Послідовність генетичних подій не має принципового значення для кінцевого ефекту (пухлини). Важливо, щоб у клітині відбулися всі події. Наприклад, за втрати гетерозиготності $18q$ і $17q$ до того, як виникне мутація *K-ras*, не може початися формування аденоми. Проте як тільки ген *K-ras* зазнає мутації, стадія аденоми пройде дуже швидко, оскільки в тканині вже є передумови для інтенсивного розмноження клітин із причини втрати гетерозиготності $18q$ та $17q$.

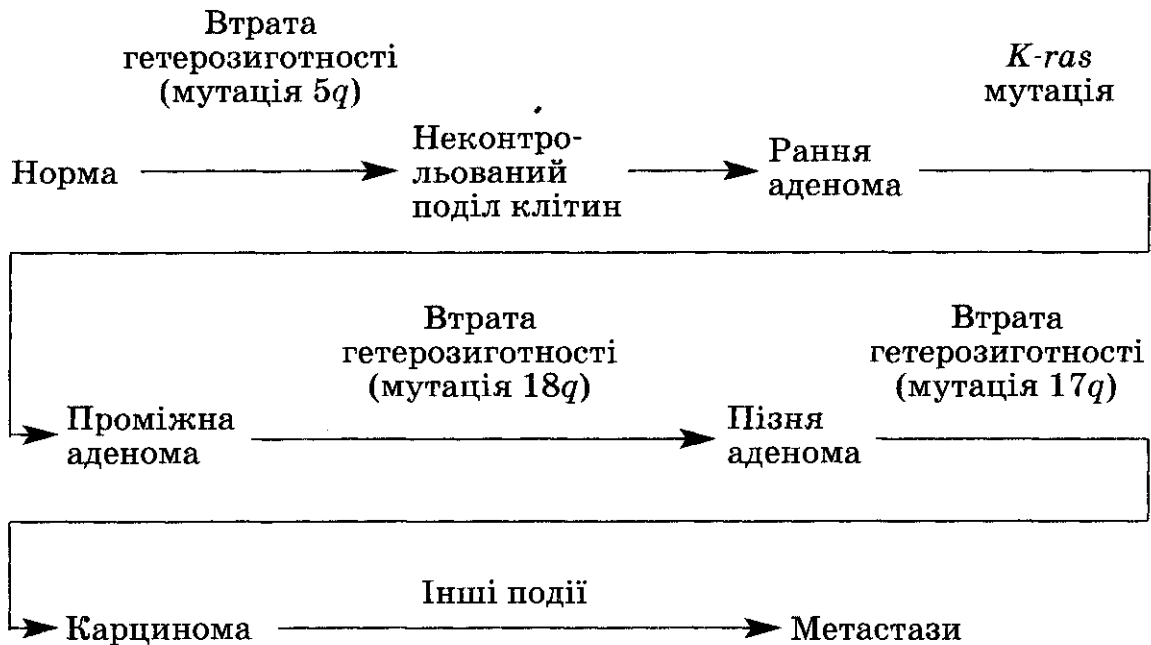


Рис. 5.25. Роль генетичних процесів у розвитку раку товстої кишки

Поряд з формами злоякісних новоутворень, що розвиваються на основі успадкованих мутацій (до 5% випадків раку молочної залози та товстої кишки), діють також сімейні синдроми, які схиляють до раку. Є ціла низка ознак наявності таких синдромів у родоводі:

- наявність злоякісних пухлин у родичів I та II ступенів спорідненості;
- випадки схожих форм раку у близьких родичів (наприклад, молочної залози та яєчника, кишечника та матки);
- наявність двох членів сім'ї зі схожими рідкісними формами раку;
- незвичайно ранній вік розвитку онкопатології;
- двосторонні пухлини парних органів;
- синхронність або безперервність виникнення пухлин;
- пухлини в органах двох різних систем в одного індивіда.

На рис. 5.26 наведено три родоводи, обтяжені злоякісними новоутвореннями.

Описано вже до 20 спадкових синдромів, які виявляють сімейну схильність до онкопатологій, зокрема неполіпозний рак товстої кишки, аденоматозний поліпоз, ретинобластома, рак молочної залози та ін. Для цих захворювань відома локалізація гена, а для деяких із них і його структура, що дає змогу проводити їх генетичну діагностику задовго до розвитку пухлин.

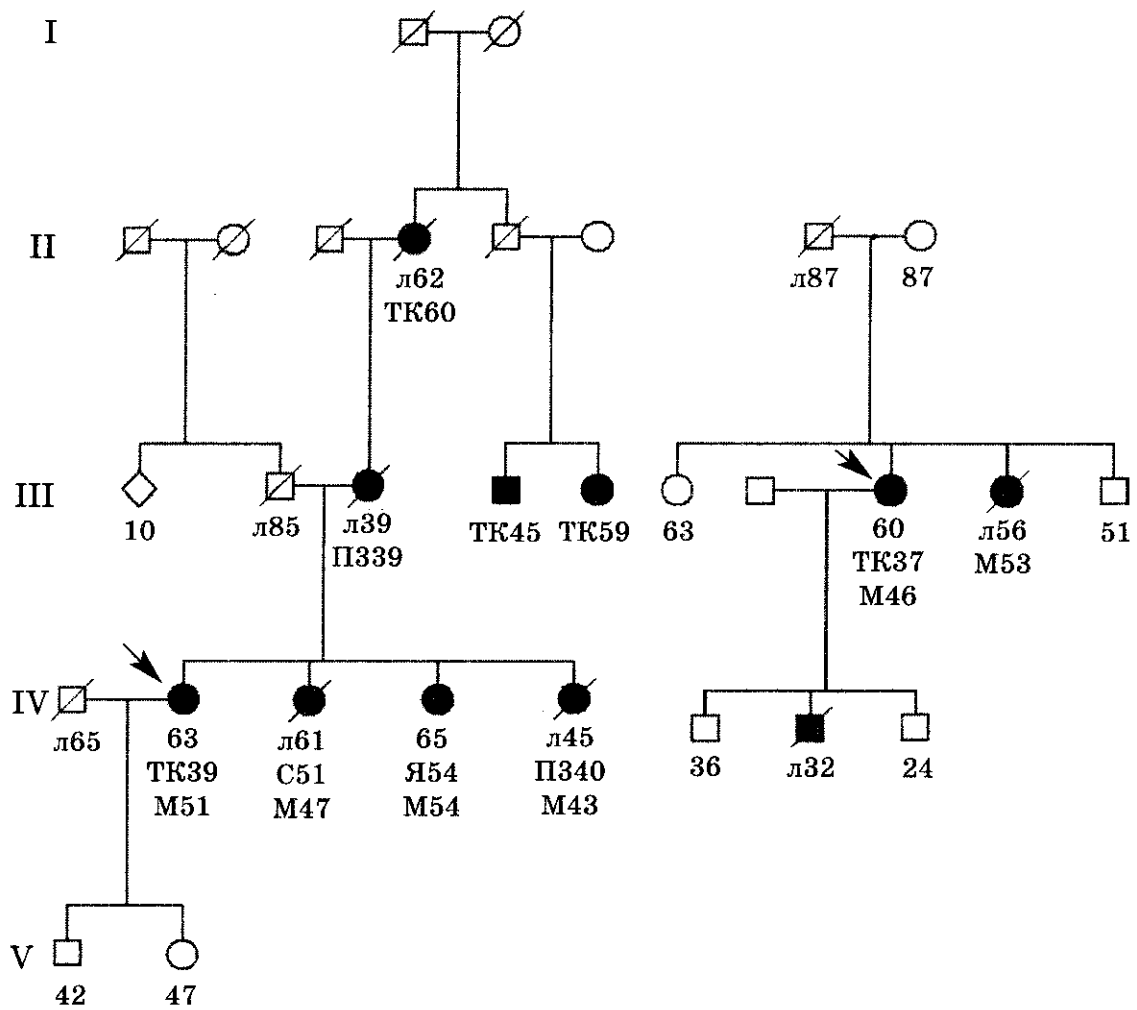
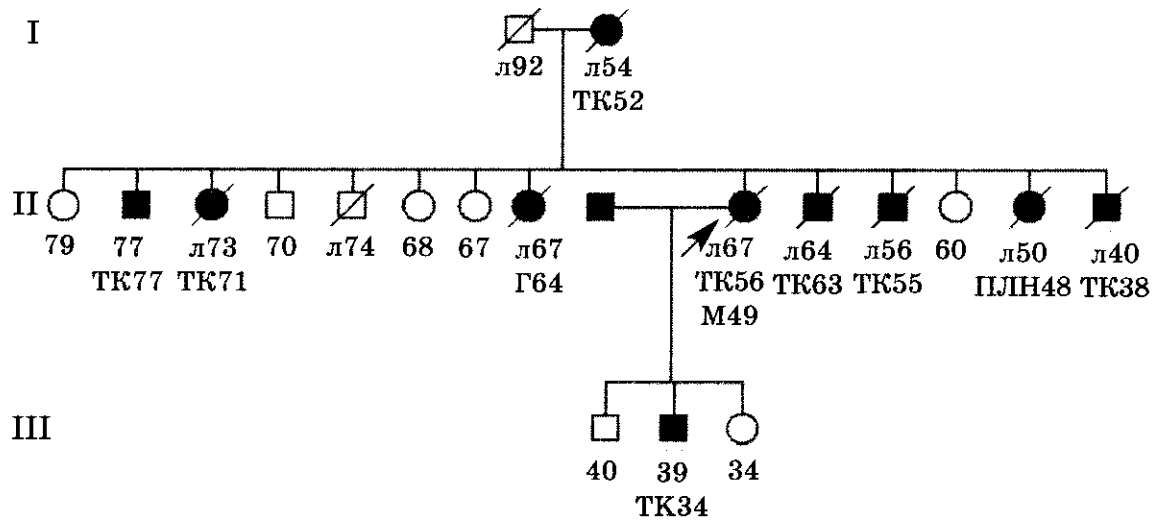


Рис. 5.26. Родоводи трьох онкологічних сімей: ТК — рак товстої кишки, ПЗ — рак підшлункової залози, С — рак сечівника, Я — рак яєчника, Г — рак горла, ПЛН — початкова локалізація пухлини невідома, М — рак матки, л — смерть; числа показують вік виявлення патології, смерті або обстеження.

Складові канцерогенезу (протоонкогени, клітинні онкогени, антионкогени, втрата гетерозиготності за генами-супресорами, зчеплення з генетичними маркерами) не вичерпують усієї різноманітності компонентів генетичної схильності до раку та причин пухлинного процесу. Можна визначити щонайменше ще дві групи спадкових характеристик індивіда, які стосуються канцерогенезу, — особливості репаративних (відновлювальних) процесів і біохімічних систем в організмі.

У підтримці динамічної стабільності генетичних структур клітини, які визначають їх нормальну поведінку, істотну роль відіграють *репаративні процеси*. Організм людини має природну здатність до репарації пошкоджень ДНК (мутацій генів), які виникають спонтанно або під впливом сторонніх чинників. Спадкові аномалії в системах репарації ДНК призводять до злоякісних новоутворень — пігментної ксеродерми, спадкового неполіпозного раку товстої кишки тощо.

Біохімічні системи організму людини дуже складні та розгалужені. Деякі з них представлені генетично поліморфними формами. Різноманітність ферментів, які активізують (естерази, оксигенази, цитохром P450) або знешкоджують (різноманітні трансферази) сторонні для організму сполуки, визначає індивідуальну чутливість до канцерогенних факторів.

Ці особливості розвитку та перебігу онкологічних захворювань свідчать про те, що аналіз родоводів та надання медико-генетичної консультації з приводу онкологічних патологій є надзвичайно складною справою.

5.8. Основи фармакогенетики

На межі медичної генетики і клінічної фармакології в середині ХХ ст. сформувалася фармакогенетика.

Фармакогенетика (грец. *pharmakon* — ліки і *genētikos* — той, що народжує) — наука, що вивчає залежність реакцій організму на лікувальні засоби від спадкових чинників, а також генетичні особливості пацієнта, що впливають на його фармакологічну реакцію.

Біотрансформація лікувальних засобів в організмі людини відбувається під впливом певних ферментів, які за допомогою активних центрів зв'язуються з

лікувальними речовинами та прискорюють їх хімічне перетворення. Біотрансформацію ліків може здійснювати не один фермент, а їх група, особливо коли хімічне перетворення речовини в організмі відбувається у кілька етапів. Кожному ферменту властива висока специфічність, він каталізує певну ланку хімічного процесу.

Генетичний контроль синтезу ферментів

Синтез ферментів перебуває під генетичним контролем. Мутації відповідних генів спричинюють спадкові порушення структури та властивостей ферментів — т. зв. *ферментопатії*. Залежно від характеру мутації гена змінюється швидкість синтезу ферменту або синтезується атиповий фермент.

Гени, які контролюють синтез ферментів, поділяють на дві групи:

1) гени, що кодують ферменти біотрансформації, та гени речовин-транспортерів, які беруть участь в усмоктуванні, розподілі та виведенні лікувальних засобів з організму. Сучасна наука активно вивчає роль генів, які контролюють синтез і роботу ферментів біотрансформації ліків, наприклад ізоферментів цитохрому P-450, а також вплив на фармакокінетику лікувальних засобів поліморфізму генів речовин-транспортерів лікувальних засобів;

2) гени, що кодують «молекули-мішені» лікувальних засобів (рецептори, ферменти, іонні канали), а також гени, продукти яких беруть участь у патогенетичних процесах (чинники згортання крові, аполіпропротеїни тощо). Виявлення конкретних алельних варіантів цих генів і є метою фармакогенетичних тестів. Застосування таких тестів дає змогу заздалегідь визначити фармакологічну відповідь на лікувальні засоби, а отже, індивідуалізовано обирати ліки та режим їх дозування, а у деяких випадках і тактики ведення пацієнтів. Завданням клінічної фармакогенетики є також розроблення методів діагностики, профілактики та корекції нетипових реакцій організму на ліки.

Спадкові фактори, що визначають нетипові реакції на лікувальні засоби, переважно мають біохімічну природу. Найчастіше це недостатність ферментів, які ката-

лізують біотрансформацію препаратів. Атипові реакції на лікувальні речовини можуть спостерігатися також за спадкових порушень обміну речовин.

Медицина стикається з різноманітними ускладненнями медикаментозної терапії:

— підвищена чутливість пацієнта до ліків на зразок передозування, хоча йому призначено дозу, що відповідає його віку та масі тіла;

— повна або часткова відсутність дії ліків на деяких хворих навіть за умови збільшення дози;

— нехарактерні реакції на ліки всупереч очікувань з огляду на механізм дії цих ліків.

Зважаючи на те що генетичні особливості пацієнта більш ніж на 50% можуть зумовлювати неадекватну фармакологічну реакцію (неефективність або розвиток небажаних наслідків), персоналізація застосування ліків на основі генетичних досліджень є найперспективнішою.

Перелік лікувальних засобів, щодо яких необхідне фармакогенетичне тестування, швидко розширюється. Розробляють фармакогенетичні тести, що допоможуть обрати найефективніші у мінімальних дозах для конкретного пацієнта засоби для зниження артеріального тиску або протиатеросклеротичні. Застосування такого тестування підвищує впевненість лікаря стосовно зроблених призначень. Наприклад, деякі антикоагулянти зрідка призначають не тільки через неможливість повноцінного контролювання зсідання крові, а й через побоювання розвитку кровотеч. Якщо антикоагулянт призначають з використанням фармакогенетичного тестування, то лікар більш упевнений у безпеці пацієнта. Фармакогенетичне тестування допомагає виробити у хворого довіру до лікування, оскільки переконує, що йому дібрали необхідний препарат в оптимальній дозі.

Фармакогенетичні аспекти спадкових патологій

Натепер виявлено численні мутації, які спричинюють патологічні реакції людини на ліки, вивчено типи їх успадкування, а стосовно декотрих — і первинний

біохімічний дефект. Всебічно досліджено значущі у клінічній патології реакції у випадку атипової псевдохолінестерази, недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, *N*-ацетилтрансферази, каталази та ін.

Атипова псевдохолінестераза. У сироватці крові та різних тканинах міститься фермент псевдохолінестераза.

У більшості людей під час проведення хірургічних операцій після внутрішньовенного введення розчину певних ліків (міорелаксантів) настає розслаблення скелетних м'язів, що призводить до зупинки дихання. Ця реакція триває протягом двох-трьох хвилин, бо під впливом псевдохолінестерази міорелаксанти швидко руйнуються.

Однак у деякого параліч мускулатури та зупинка дихання тривають одну-дві години і більше внаслідок різкого зниження активності сироваткової псевдохолінестерази. Обстеження родичів хворих з атиповою псевдохолінестеразою допомогло встановити, що в багатьох із них також знижена активність цього ферменту та відповідно підвищена чутливість до міорелаксанту. У такий спосіб було доведено спадковий характер цієї патології.

Вважають, що структурний ген *EU* забезпечує синтез білкової частини молекули псевдохолінестерази. Відомо два мутантних алелі цього гена — *ES* та *EF*, які спричиняють утворення атипових молекул ферменту, що відрізняються від нормальних своїм амінокислотним складом. Дефект успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Аномальні алелі відрізняються за силою вияву. У гомозигот *ESES* та *EFEF* і гетерозигот *ESEF* патологічний ефект виявляється повністю. Гетерозиготи *EUES* та *EUEF* мають нормальну активність псевдохолінестерази.

Частота патології у популяціях Європи становить приблизно 1 : 3500 новонароджених. У популяціях Азії та Африки аномальні алелі псевдохолінестерази трапляються дуже рідко.

Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Вона належить до поширених спадкових аномалій фармакорекцій. Кількість людей з таким дефектом варіює в різних популяціях від 0 до 15%.

Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа відіграє важливу роль в обміні вуглеводів, у т. ч. в еритроцитах, де вона забезпечує нормальну проникність мембран еритро-

цитів, уберігаючи їх від окисної дії різних речовин, зокрема ліків.

За недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази прийом деяких лікувальних засобів призводить до масового руйнування еритроцитів (гемолізу) внаслідок дестабілізації їх мембран.

Гострий гемоліз уперше спостерігали в американських чорношкірих після прийому одного з протималарійних препаратів. Гемолітична криза розвивалася у 10% пацієнтів. Подальші біохімічні та генетичні дослідження показали, що у таких хворих активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази не перевищує 15%. Виявилося, що контроль за синтезом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази здійснює ген *Y6PD*, локалізований у довгому плечі X-хромосоми (*XQ28*). Аномальний алель успадковується рецесивно. Серед жінок хворіють лише гомозиготи за аномальним алелем, а серед чоловіків — усі носії цього алеля.

Як правило, хвороба починається раптово: з'являються озноб і різка слабкість, знижується кількість еритроцитів і розвивається стан, загрозливий для життя. Зрідка першими симптомами є головний біль, сонливість, блювання, жовтяниця, які пов'язані з гемолізом.

Людей з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази слід попереджати про небезпеку застосування відповідних препаратів, а також про необхідність вилучення з харчового раціону кінських бобів, агрусу, червоної смородини.

Недостатність *N*-ацетилтрансферази. Невдовзі після впровадження в медичну практику протитуберкульозного препарату ізоніазиду (тубазиду) було виявлено, що переносимість цих ліків у хворих не однакова. Одні пацієнти переносять препарат добре, а в інших виникають тяжкі побічні реакції — головний біль, запаморочення, нудота, блювання, болі за грудиною, дратівливість, безсоння, прискорене серцебиття тощо. Причиною індивідуальної чутливості організму до ізоніазиду є неоднакова інтенсивність його засвоєння. Біотрансформація цього препарату здійснюється за участі *N*-ацетилтрансферази — ферменту, що міститься в печінці людини. Його активність генетично обумовлена і у різних людей неоднакова. Було виявлено, що після одноразового прийому ізоніазиду в одних хворих виділяється із

сечею 6—7% похідних цього препарату, а в інших — удвічі більше. У повільних інактиваторів концентрація ізоніазиду в крові завжди значно вища, ніж у швидких. Відсоткове співвідношення між повільними та швидкими інактиваторами ізоніазиду серед населення коливається у великих межах. Наприклад, повільними інактиваторами є 5% ескімосів та 45% американців, інші інактивують ізоніазид швидко. Кількість швидких інактиваторів у Західній Європі та Індії досягає 50%, а в Японії — 90—95%.

Недостатність *N*-ацетилтрансферази успадковується за аутосомно-рецесивним типом.

Розбіжності у швидкості метаболізму ізоніазиду мало впливають на результати лікування туберкульозу, але помітно позначаються на частоті побічних реакцій препарату. У повільних інактиваторів вони виникають набагато частіше.

Під час призначення ізоніазиду хворим на туберкульоз необхідно враховувати швидкість його метаболізму. За інших однакових умов у швидких інактиваторів ізоніазид застосовують у більших дозах, ніж у повільних.

Швидкість засвоєння може бути різною не тільки для ізоніазиду, а й для інших лікарських препаратів — сульфадимезину, гідралазину, празозину.

Недостатність каталази. Цей фермент руйнує перекиси, що утворюються в організмі, а також бере участь у метаболізмі етилового та метилового спиртів. Під дією каталази утворюється величезна кількість дрібних пухирців молекулярного кисню. На цьому основано застосування розчинів перекису водню в медичній практиці для оброблення ран, виразок тощо. За нормальної активності каталази перекиси, які утворюються в організмі, не встигають окисляти ендogenous речовини, у т. ч. гемоглобін.

Повна відсутність цього ферменту у крові та тканинах організму спричинює хворобу акаталазію, яка успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Вона, як правило, виявляється у підлітковому віці повторними виразками ясен, які важко загоюються. У важчих випадках виникають альвеолярна гангрена, атрофія ясен, випадіння зубів. Злоякісна форма акаталазії характеризується поширенням гангрен на м'які тка-

нини та кістки щелеп. Виражених змін в еритроцитах не відбувається, тому що у крові дефіцит каталази компенсується іншими ферментами. Люди з акаталазією мають високу чутливість до спиртних напоїв через зменшення швидкості окислювання етилового спирту.

Лікування акаталазії симптоматичне.

Крім перерахованих вище, досліджено багато інших аномальних реакцій на ліки за наявності різних спадкових хвороб. Так, наприклад, печінкова порфірія загострюється у разі прийому протисудомних препаратів, деяких снодійних (барбітуратів) та знеболювальних (амідопірину та антипірину); первинна подагра — при вживанні алкоголю, сечогінних засобів. За спадкових захворювань обміну білірубину — синдромах Жильбера та Криглера — Наяра — протизаплідні засоби з естрогенами викликають загострення з проявами у вигляді жовтяниці.

5.9. Профілактика спадкових патологій

Усі спадкові патології людини визначаються сукупністю мутацій, отриманих від попередніх поколінь та новоутворених. Наслідками такого мутаційного навантаження є важкий стан та знижена тривалість життя хворих, що зумовлюють потребу в оцінці і допомозі.

Соціальні та медичні аспекти спадкових патологій

Медичну допомогу особам зі спадковими патологіями надають у п'ять-шість разів частіше, ніж іншим хворим. Спадкова хвороба потребує великого обсягу медичної допомоги, а іноді й постійного лікування. Крім того, наявність спадкової аномалії значно підвищує ризик інфекційних захворювань, отримання опіків, травм тощо. Вони виникають частіше, протікають важче і довше у зв'язку з меншими можливостями підтримання біохімічного, імунного та гормонального гомеостазу у хворих на спадкову хворобу (табл. 5.2).

Для хворих на спадкові патології передбачено такі види допомоги:

- 1) у разі вроджених вад розвитку — дитяча хірургія;
- 2) за хромосомних хвороб — соціальна підтримка;
- 3) за генних хвороб — медичне лікування та соціальна підтримка.

Таблиця 5.2

**Наслідки спадкових аномалій у розвинутих країнах
(за даними ВООЗ)**

Аномалії	Середня частота на 1000 новонароджених	Наслідки (%)		
		Рання смерть	Хронічний стан	Успішне лікування
Тяжкі вроджені вади розвитку	30	22	24	54
Хромосомні хвороби	4	34	64	2
Генні хвороби	10	58	31	11
Разом	44	31,3	29,2	39,5

Тривалість життя хворих зі спадковою патологією залежить від форми хвороби і рівня медичної допомоги. Навіть у країнах із розвинутою системою охорони здоров'я не менше 50% усіх спадково хворих помирає в дитячому віці. Середня тривалість їх життя на 20 років нижча від середнього показника (50 років замість 70).

Про соціальне значення профілактики спадкових хвороб свідчить інвалідність хворих та економічні витрати на їх утримання. Протягом багатьох років такі хворі не можуть себе обслуговувати. Із 1000 новонароджених приблизно п'ятеро є «кандидатами» на багаторічну важку інвалідність із дитинства.

Крім медично-соціальної профілактики спадкових хвороб, не менш важливим є психологічний клімат у сім'ї за наявності хворої дитини. Тяжкість захворювання та прогресуюче погіршення стану хворого створюють атмосферу психологічної напруженості навіть у

дуже дружних родин. Подружжя або родичі з'ясовують (або підозрюють), хто «винен» у його народженні. Непросто вирішити також питання про передання дитини до інтернату, якщо вона живе з батьками. Постійний догляд вимагає великих матеріальних, моральних та фізичних затрат, що теж спричинює конфлікти.

Необхідність профілактики спадкових хвороб зумовлена також і закономірностями їх розповсюдження в популяції. Ці захворювання передаються з покоління в покоління. За поліпшення медичної допомоги такі хворі не тільки довше житимуть, що автоматично збільшує кількість хворих зі спадковою патологією в популяції, а й передаватимуть мутації наступним поколінням.

У зв'язку з планованим розміром сім'ї (переважно одна — три дитини) різниця в кількості дітей між здоровими та спадково обтяженими подружжями нівелюється. Природний добір перестає регулювати кількість потомства. У спадково обтяжених сім'ях буває більше вагітностей. Хоча деякі з них закінчуються загибеллю потомства на різних стадіях пренатального розвитку, кількість живих дітей у спадково обтяжених сім'ях така сама, як і в здорових. Частина цих дітей є гетерозиготними носіями аномального алеля і передаватимуть його своїм нащадкам. Унаслідок цього буде підтримуватися підвищена частота патологічного алеля в популяції.

Загальні принципи профілактики спадкових патологій

З погляду профілактики спадкові патології доцільно поділити на три категорії:

1) заново виникаючі мутації (насамперед порушення кількості хромосом та тяжкі форми домінантних мутацій);

2) хвороби, успадковані від попередніх поколінь (як генні, так і хромосомні);

3) хвороби зі спадковою схильністю.

Профілактика спадкових патологій може бути первинною, вторинною та третинною.

Первинна профілактика передбачає попередження зачаття хворої дитини, яке забезпечують плануванням

народження дітей та поліпшенням життєвого середовища людини.

Планування народження дітей здійснюють за такими принципами:

— обрання оптимального репродуктивного віку, який для жінок становить 21—35 років. Надто ранні або пізні вагітності збільшують ризик народження дитини з вродженою патологією;

— відмова від дітородіння у випадках високого ризику спадкової чи вродженої патології, особливо за умови відсутності надійних методів пренатальної діагностики, лікування, адаптації та реабілітації хворих;

— відмова від дітородіння в близькоспоріднених шлюбах або шлюбах між двома гетерозиготними носіями аномального гена.

Поліпшення життєвого середовища людини має бути спрямоване переважно на попередження виникнення нових мутацій. Здійснюється це шляхом жорсткого контролю вмісту мутагенів і тератогенів (речовин, які спричиняють народження дітей із вадами розвитку) у навколишньому середовищі.

Мутаційний процес у людських популяціях протікає досить інтенсивно. Так, приблизно 20% усіх спадкових хвороб у кожному поколінні зумовлені новими мутаціями.

Вторинну профілактику здійснюють шляхом припинення вагітності в разі високої вірогідності захворювання плоду або пренатально діагностованої хвороби. Його можна проводити тільки у відповідні терміни та за згодою жінки. Звичайно, припинення вагітності — не найкраще рішення, але лише воно можливе за більшої частини тяжких і смертельних генетичних дефектів.

Третинна профілактика полягає в корекції вияву аномальних генів, особливо успішна в разі хвороб зі спадковою схильністю. З її допомогою можна досягнути повної нормалізації або зниження ступеню вияву патологічного процесу. Для деяких форм спадкової патології вона може збігатися. Здійснюють третинну профілактику як пренатально (наприклад, резус-несумісність, галактоземія тощо), так і після народження (галактоземія, фенілкетонурія, гіпотиреоз, целиакія та ін.).

Основою сучасної профілактики спадкової патології є теоретичні засади генетики людини та медицини, які дають змогу усвідомити:

1) молекулярну природу спадкових захворювань, механізми і процеси їх розвитку протягом пренатального і постнатального періодів;

2) закономірності збереження мутацій (а іноді й поширення) у сім'ях та популяціях;

3) механізми виникнення мутацій у зародкових і соматичних клітинах.

У профілактиці спадкової патології виокремлюють такі генетичні підходи: управління експресією генів, видалення ембріонів і плодів зі спадковою патологією, генна інженерія зародкових клітин, планування сім'ї, охорона навколишнього середовища.

Управління експресією генів. Знаючи первинні продукти того чи іншого патологічного гена та молекулярні механізми патогенезу спадкової хвороби, можна здійснювати фенотипічну корекцію вияву цих генів, тобто керувати їх пенетрантністю та експресивністю.

Прикладом управління експресією генів, що вже пройшли тривалу перевірку практикою, є попередження розвитку таких спадкових захворювань, як фенілкетонурія, галактоземія та вроджений гіпотиреоз. Клінічна картина цих хвороб формується в ранньому дитинстві. Щоб відразу розпочати профілактичне лікування, яке здійснюють дієтичними (фенілкетонурія, галактоземія) або лікарськими (гіпотиреоз) засобами, хворобу потрібно визначити протягом кількох днів після народження.

Корекція вияву патологічних генів також може починатися за кілька місяців до зачаття і закінчуватися пологами. Наприклад, бідна на амінокислоту фенілаланін дієта для матері під час вагітності зменшує прояви фенілкетонурії в народженій дитини. А вроджена аномалія спинного мозку, що відзначається полігенним характером, рідше трапляється в дітей жінок, які протягом трьох—шести місяців до зачаття та перших місяців вагітності дотримувалися дієти з підвищеним умістом вітамінів (С, Е, фолієва кислота). Це має значення для сімей, у яких вже є хворі діти, а також для популяцій із високою частотою такого аномального гена, наприклад для населення Ірландії.

Засоби профілактики на основі управління експресією генів особливо важливі та ефективні для попередження хвороб зі спадковою схильністю моногенної природи. У цьому разі профілактичні заходи починаються з видалення із середовища чинників, які спричинюють розвиток захворювання. Для хворих на недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, *N*-ацетилтрансферази та подібні аномалії — це певні лікарські препарати; для носіїв певних аномальних алелей — важкі метали (свинець, мідь тощо), окислювачі та отрутохімікати, які використовують на деяких виробництвах. Тому перед прийомом на роботу на такі виробництва необхідно здійснювати медично-генетичне тестування.

Профілактика хвороб зі спадковою мультифакторною схильністю значно складніша, оскільки вони мають полігенну природу і їх провокують кілька чинників довкілля. Однак за допомогою генеалогічного методу можна досягти помітного уповільнення розвитку захворювання та зменшення його клінічних виявів завдяки уникненню провокаційних чинників. Саме на цьому принципі ґрунтується профілактика гіпертонічної хвороби, атеросклерозу, раку легенів.

Видалення ембріонів та плодів зі спадковою патологією. Механізми природного видалення нежиттєздатних ембріонів та плодів поширені у тваринному світі. У людини цей процес виражений спонтанними абортами та передчасними пологами. Не всі вони відбуваються через неповноцінності ембріона чи плода; деякі з них пов'язані з умовами виношування, тобто зі станом жіночого організму. Проте не менше 50% випадків перерваних вагітностей трапляються через вроджені вади розвитку чи спадкову хворобу плода. Унаслідок цього свідоме видалення ембріонів та плодів із вродженими дефектами є етично виправданим і набуває все більшого поширення. Сучасні методи пренатальної діагностики досить розвинуті, щоб установити факт наявності спадкової хвороби ненародженої дитини. Процедури пренатальної діагностики і переривання вагітності повинні проводитися за згодою жінки.

Генна інженерія зародкових клітин. Профілактика спадкових хвороб може бути повною та ефективною,

якщо в зиготу вбудовано нормальний алель гена, який функціонально замінить мутантний алель. Серед інших способів запобігання розвитку спадкової хвороби виокремлюють такі: зворотна мутація патологічного алеля; відновлення дії нормального гена, якщо він блокований; «вимкнення» аномального алеля. Це дуже складні завдання, але результати сучасних досліджень у галузі генної інженерії свідчать про принципову можливість їх розв'язання.

Передумови для корекції генів людини в зародкових клітинах уже створено. Їх можна узагальнити в таких положеннях:

1) первинне розшифрування генома людини завершено. Можна сподіватися, що найближчим часом буде визначено послідовність нуклеотидів для більшості мутантних генів, які спричинюють спадкові хвороби. Інтенсивно розвивається функціональна геноміка — нова галузь біології, яка вивчає міжгенні взаємодії;

2) сучасна молекулярна генетика спроможна створювати будь-які гени людини на основі біологічного і навіть хімічного синтезу;

3) розроблено методи введення генів у геном людини за допомогою різних векторів (певних вірусів або плазмід бактерій) чи шляхом трансфекції (введення в клітину самих генів);

4) існуючі методи спрямованого хімічного мутагенезу дають змогу індукувати специфічні мутації в чітко визначеному локусі, зумовлюючи зворотні мутації патологічних алелей;

5) в експериментах на різних тваринах одержано докази трансфекції окремих генів на стадії зиготи (дрозофіла, миша, коза, свиня тощо). Введені гени функціонують в організмі, що розвинувся з такої зиготи, та передаються наступному поколінню. Наприклад, ген гормону росту щурів був уведений у геном зигот мишей. Такі трансгенні миші значно більші за розмірами та масою порівняно з нормальними.

Генно-інженерну профілактику спадкових хвороб людини на рівні зигот розроблено ще недостатньо, також наявні етичні проблеми, адже йдеться про «композицію» нових геномів, створених не природним шляхом, а людиною. Ці геноми увіллються в генофонд людства. Яка буде їхня доля з генетичного та соціального

погляду? Чи будуть вони функціонувати як нормальні геноми? Чи готове суспільство прийняти наслідки невдалих результатів? Відповісти на ці питання складно, а без відповіді на них не варто починати клінічні випробування, тобто безповоротне втручання в геном людини. Без об'єктивної оцінки майбутніх наслідків генної інженерії не можна застосовувати ці методи на людині (навіть із медичною метою на стадії зигот). Генетика людини ще далека від повного розуміння всіх особливостей функціонування генома. Не відомо, як геном працюватиме після введення в нього додаткової генетичної інформації, як здійснювати гаметогенез у такому організмі тощо.

Міжнародні організації (ВООЗ, ЮНЕСКО, Рада Європи) прийняли рішення тимчасово утриматися від проведення подібних експериментів, а тим більше клінічних випробувань із трансгенезу зародкових клітин людини.

Планування сім'ї. Якщо ризик народження хворої дитини перевищує 20% та відсутня можливість пренатальної діагностики, рекомендовано відмовитися від дітородіння.

Підвищують вірогідність народження дитини зі спадковою хворобою споріднені шлюби, тому одним із способів профілактики спадкових патологій є відмова від них. Наслідки такого підходу можуть бути достатньо ефективними. Про це свідчать певні факти.

Не менше 20% населення світу віддає перевагу близькоспорідненим одруженням на рівні двоюрідних сибсів. Від таких шлюбів народжується більше 8% дітей. Цей звичай поширений у країнах Східного Середземномор'я та Південній Індії, а також серед багатьох популяцій, які ведуть племінний спосіб життя протягом тисячоліть. У минулому він навіть був необхідним елементом формування поселень.

Близькоспоріднені одруження підвищують частоту народження дітей з рецесивними хворобами. У батьків-неродичів загальний ризик мертвонароджень, немовлячої та дитячої смертності або важких природжених вад розвитку становить приблизно 2,5%. Наявний також певний ризик (у межах 3%) порушення розумового розвитку. Однак для подружніх пар двоюрідних сибсів ці показники подвоюються. Якщо дитяча смертність у

регіоні висока, то цей ефект ледве помітний, а якщо низька — яскраво виражений і виявляється у вигляді зростання кількості природжених вад розвитку та хронічних інвалідогенних захворювань.

Якщо в популяціях із високою частотою певної хвороби проводиться діагностика на виявлення гетерозиготних носіїв патології, можна рекомендувати відмову від шлюбів між носіями однакових аномальних генів.

Із віком (після 30—35 років) зростає вірогідність народження дитини з хромосомною хворобою в жінок або з деякими генними хворобами в чоловіків (табл. 5.3).

Різниця у віці батьків пробандів та контрольній вибірці становить у середньому п'ять років. Хоча причини цього явища ще не відомі, але для профілактики спадкових хвороб на це варто зважати.

Таблиця 5.3

**Середній вік батька на момент народження дітей
з аутосомно-домінантними патологіями**

Хвороби	Вік батька (роки)	
	пробанда	здорової дитини
Синдром Марфана	36,6	29,8
Синдром Апера	34,8	30,2
Нейрофіброматоз 1-го типу	34,2	30,7
Ахондроплазія	36,4	29,9
Синдром Ваарденбурга	34,8	29,9

Закінчення дітородіння до 30—35 років є одним із чинників профілактики спадкових хвороб. При плануванні народження двох—трьох дітей такий віковий період цілком достатній для більшості сімей.

Охорона навколишнього середовища. Генотип людини постійно поповнюють нові спонтанні мутації. До 20% усіх спадкових патологій зумовлені саме ними, а для деяких тяжких домінантних хвороб цей показник сягає 90% і більше. Спадкові хвороби, обумовлені новими мутаціями, неможливо передбачити, бо вони є випадковими і рідкісними для кожного гена.

Поки що немає змоги втручатися у процес спонтанного мутагенезу людини. Однак інтенсивні дослідження в цій галузі з часом дадуть змогу розробити нові методи профілактики спадкових хвороб і природжених вад розвитку.

Також у людини можливий *індукований мутагенез* (радіаційний, хімічний, біологічний), який є додатковим джерелом спадкових захворювань. З огляду на профілактику спадкової патології його потрібно повністю видалити.

Індукований мутаційний процес небезпечний не стільки щодо індивідуального прогнозу, скільки щодо популяційного. Отже, видалення мутагенних чинників із життєвого середовища людини є заходом популяційної профілактики спадкових хвороб.

Методи перевірки зовнішніх чинників на мутагенність розроблені і можуть бути запроваджені в гігієнічні регламентації з охорони довкілля. Це дуже важливо, бо мутагенні ефекти навколишнього середовища виявляються не лише в певній популяції, а в кількох наступних поколіннях.

Охорона життєвого середовища людини передбачає усунення чинників, що спричинюють екогенетичні патологічні реакції. Наприклад, гомозиготним особам із пігментною ксеродермою необхідно уникати впливу ультрафіолетового проміння, особам із недостатністю інгібітора протеаз — пилу, носіям мутації гена порфірину — снодійних препаратів.

Медико-генетичне консультування

Спеціалізований вид медичної допомоги населенню, спрямований на профілактику спадкових хвороб, називають *медико-генетичним консультуванням*. Його суть полягає у визначенні прогнозу народження дитини зі спадковою патологією, поясненні ймовірності цієї події та допомозі родині, що консультиється, в ухваленні рішення про дітородіння.

Вдаватися до медико-генетичного консультування бажано всім подружнім парам, що планують дітородіння, але в більшості країн сім'ї звертаються до лікаря-генетика тільки за наявності очевидних чинників ризику —

особливостей родоводу, поганого стану власного здоров'я тощо.

Ризик народження дитини зі спадковою хворобою або вродженою вадою розвитку є в будь-якого подружжя за кожної вагітності. Його формують багато чинників:

— спадковий вантаж, отриманий від багатьох поколінь предків;

— нові мутації, що відбуваються в ДНК за утворення яйцеклітин і сперматозоонів;

— несприятливі фізичні, хімічні та інші впливи зовнішнього середовища на організм протягом ембріонального розвитку;

— несприятливі впливи на ембріон із боку материнського організму (інфекційні, ендокринні та інші хвороби матері).

Один або кілька вказаних чинників ризику можуть стосуватися кожної сімейної пари. Тому потрібно кількісно оцінити цей ризик для потомства конкретної родини. У більшості випадків ризик народження дитини зі спадковою хворобою низький і не перевищує 5%, але переконатися в цьому дає змогу тільки медико-генетичне консультування. Як правило, за консультацією звертаються подружжя, у яких вже є дитина зі спадковою патологією або хворі родичі.

Медико-генетичне: консультування передбачає такі етапи: діагностування, прогнозування та висновок.

1. Діагностування. Консультування завжди починають з уточнення діагнозу спадкової хвороби, оскільки він є необхідною передумовою будь-якої консультації. Відбувається це за допомогою генетичного аналізу з обов'язковим застосуванням генеалогічного методу дослідження. За умови ретельного складання родоводу він дає змогу отримати цінну інформацію для визначення діагнозу спадкової хвороби. Приблизно в 10% випадків застосовують цитогенетичне дослідження для вироблення прогнозу за встановленого діагнозу хромосомної хвороби, а також для уточнення діагнозу в сумнівних випадках у разі вроджених вад розвитку. Біохімічний та імунологічний методи не є специфічними для генетичної консультації, але використовують їх так само широко, як і за діагностики неспадкових захворювань. Крім того, у процесі генетичного консультування іноді

виникає потреба додаткового обстеження у відповідних спеціалізованих установах.

2. Прогнозування. На цьому етапі визначають прогноз для майбутніх дітей. Генетичний ризик можна з'ясувати або шляхом теоретичних розрахунків із використанням методів генетичного аналізу і варіаційної статистики, або за допомогою спеціальних таблиць емпіричного ризику. За моногенних (менделюючих) хвороб прогноз ґрунтується на розрахунку ймовірності появи потомства відповідно до генетичних закономірностей. Якщо відомий тип успадкування захворювання і за родоводом можна визначити генотип батьків, оцінка ризику зводиться до аналізу менделєвого розщеплення.

Якщо в пробанда виявлено вперше виниклу мутацію, то ризик народження в нього дитини з такою самою патологією не значний.

За наявності хромосомних хвороб визначення ризику повторного народження потомства з хромосомними аномаліями залежить від того, які каріотипи властиві батькам (мозаїцизм, структурні аномалії хромосом). У разі відсутності порушень у каріотипі батьків імовірність повторного народження дитини з хромосомною аномалією оцінюють за емпіричними даними для кожного виду аномалії з урахуванням віку батьків.

За мультифакторних захворювань основою оцінювання ризику є емпіричні дані про популяційну та сімейну частоту кожного з них. Специфічний генетичний ризик до 5% прийнято вважати низьким, до 10% — підвищеним у легкому ступені, до 20% — середнім, вище 20% — високим. Уже за генетичного ризику середнього ступеня зачаття чи продовження вже наявної вагітності не рекомендовано. Можливість проведення пренатальної діагностики є визначальною для ухвалення позитивного рішення стосовно припинення вагітності.

3. Висновок. Завершальний етап консультування передбачає формулювання висновку і надання поради батькам. Консультування не забезпечить бажаного результату, якщо пацієнти неправильно зрозуміють пояснення лікаря-генетика. Тому під час спілкування з ними варто зважати на рівень їх освіти, соціально-економічний стан, риси особистості та взаємини в родині. Тлумачення ризику пристосовують до кожного випадку

індивідуально, а лікар повинен не лише пояснити його сутність, а й допомогти в ухваленні рішення.

Медичні завдання консультування розв'язати легше, ніж соціально-етичні проблеми. Наприклад, чим тяжча спадкова хвороба, тим наполегливіше лікар повинен рекомендувати відмовитися від дітородіння, але всі родини різні, тому необхідно знаходити до кожної з них індивідуальний підхід. У будь-якому разі рішення щодо дітородіння приймає подружжя.

Отже, метою генетичного консультування в загальнопопуляційному сенсі є зниження вантажу патологічної спадковості, а метою індивідуального консультування — допомога родині в ухваленні правильного рішення з питань планування сім'ї.

Бажано, щоб кожна подружня пара проходила медико-генетичне консультування до планування дітородіння.

Ефективним є *проспективне медико-генетичне консультування*, за якого ризик народження хворої дитини визначають до настання вагітності чи в ранні її терміни. Такі консультації проводять у разі близькоспорідненого шлюбу, за обтяженої спадковості по лінії чоловіка або дружини, ризику впливу можливих чи відомих тератогенів у перші три місяці вагітності.

Ретроспективне консультування проводять після народження хворої дитини (вроджені вади розвитку, затримка фізичного розвитку і розумова відсталість) стосовно здоров'я наступних дітей.

На прийомі в лікаря-генетика враховують усі основні складові вказаного ризику. Найбільш трудомісткий процес — оцінювання генетичного вантажу, тобто несприятливої спадковості, отриманої від сотень поколінь предків. Такий вантаж у кожного, оскільки мутаційний процес зачепив гени всіх прабатьків. Кожна людина — носій у середньому трьох—чотирьох генів спадкових хвороб. Це приблизний підрахунок, бо фактична кількість патологічних мутацій у геномі людини істотно більша.

Виявити носіїв усіх аномальних генів майже неможливо. Визначено локалізацію понад 500 таких генів, але цей список постійно поповнюється. Насамперед необхідно з'ясувати частоту найпоширеніших у популяції патологічних алелей.

Крім складання родоводу, лікар-генетик може запропонувати пацієнту генетичне тестування на наявність найпоширеніших і тяжких спадкових захворювань. Такими хворобами в європейській популяції людей є муковісцидоз, спінальна м'язова атрофія та фенілкетонурія. Відсутність у родоводі випадків цих захворювань не є гарантією відсутності відповідних алелей. Зазвичай діти з такими хворобами народжуються в родинях із необтяженою спадковістю, якщо в шлюбі зустрілися носії однакового патологічного гена. При цьому ризик народження хворої дитини становить 25%.

Для профілактики вказаних захворювань достатньо обстежити одного з партнерів подружньої пари. Якщо в нього виявлено носійство аномального алеля гена, то необхідно обстежити іншого партнера на носійство цього самого алеля. Проводити обстеження потрібно до запліднення або на ранніх термінах вагітності (до 10—14 тижнів).

Крім тягаря патологічної спадковості, лікар-генетик визначає чинники зовнішнього середовища, що можуть негативно вплинути на геном статевих клітин, а також на розвиток плода. При цьому враховують такі обставини: виробничі та побутові шкідливі чинники; стан здоров'я подружжя; наявні хвороби та вживання шлюбними партнерами різних медикаментів у період, що передує зачаттю, чи безпосередньо під час вагітності тощо.

Якщо консультування проводять до настання вагітності, то після з'ясування кількісної оцінки ризику спадкової та вродженої патології у майбутніх дітей родина одержує такі рекомендації:

- оптимальні заходи підготовки до вагітності;
- індивідуальне спостереження за майбутньою матір'ю в період вагітності;
- можливі способи підтвердження чи спростування конкретного спадкового захворювання плода в першому-другому триместрах вагітності.

Якщо консультування проводять уже під час вагітності, то йдеться лише про рекомендації стосовно спостереження та пренатальної діагностики. Однак оптимальним часом для звертання до медико-генетичної консультації є період, коли родина ще тільки планує народження первістка.

Для точного визначення того, які алелі генів одержала дитина (цей процес випадковий і керувати ним неможливо), під час вагітності проводять процедуру забору зразків навколоплідних вод (амніоцентез) чи ворсинок епітелію хоріона, що є попередником плаценти (біопсія хоріона).

Важливо, щоб при цьому не здійснювалося ніяких маніпуляцій безпосередньо з плодом. Біопсію хоріона проводять між дев'ятим і десятим тижнями вагітності. Амніоцентез здійснюють на 15—17 тижні.

У разі виявлення захворювання батьки мають змогу прийняти рішення про припинення чи продовження вагітності. Останнім часом з'явилася можливість за допомогою технології запліднення «у пробірці» поставити діагноз ембріону ще до перенесення його в порожнину матки.

Критерієм ефективності медико-генетичного консультування в широкому розумінні є зменшення частоти патологічних алелей, а окремої консультації — зміна поведінки подружніх пар, що звертаються з питань дітородіння. За широкого впровадження медико-генетичного консультування можна досягнути деякого зниження частоти спадкових хвороб, а також смертності (особливо дитячої) у популяції.

Запитання. Завдання

1. Обґрунтуйте класифікацію спадкових захворювань на основі первинного патогенетичного механізму.
2. Які причини зумовлюють виникнення моногенних патологій? Назвіть приклади.
3. Чим обумовлене ураження багатьох органів і систем при моногенних спадкових патологіях?
4. Назвіть аутосомно-домінантні захворювання, які ви знаєте.
5. Які аутосомно-рецесивні патології є найпоширенішими?
6. У чому полягає основна особливість успадкування Х-зчеплених патологій?
7. Наведіть приклади Y-зчеплених захворювань. Яка характерна особливість їх успадкування?
8. Дайте коротку характеристику мітохондріальних патологій (у т. ч. особливості успадкування) на прикладі атрофії зорового нерва Лебера.
9. Назвіть загальні особливості прояву хромосомних патологій.
10. Які хвороби, спричинені порушеннями структури хромосом, ви знаєте?

11. Які хвороби, зумовлені зміною кількості аутосом, ви знаєте?
12. Які ви знаєте хвороби, спричинені порушеннями кількості статевих хромосом?
13. Поясніть явище генетичного імпринтингу. Наведіть приклади.
14. Поясніть явище генетичної експансії. Наведіть приклади.
15. Поясніть загальний механізм хвороб зі спадковою схильністю. Наведіть приклади.
16. Назвіть можливі шляхи розвитку злоякісної пухлини.
17. Дайте визначення фармакогенетики як науки.
18. Назвіть основні соціальні засади профілактики спадкових захворювань.
19. У чому полягає первинна профілактика спадкових патологій?
20. Обґрунтуйте необхідність заходів вторинної профілактики спадкових захворювань.
21. У чому полягає третинна профілактика спадкових хвороб?
22. Які завдання стоять перед медико-генетичним консультуванням та з якими соціально-етичними проблемами стикається клінічний генетик? Укажіть шляхи їх вирішення.

6.

Спадкові порушення розвитку

6.1. Причини та загальні механізми вроджених вад розвитку

Тривалий час вважали, що причинами стійких відхилень у розумовому та фізичному розвитку є пренатальні тератогенні чинники, патологія пологів, травми, інфекції чи інтоксикації у ранньому віці. Новітні досягнення в біології та медицині зумовили корінне переосмислення цих уявлень. Доведено, що значна частина стійких вад розвитку є наслідком спадкових захворювань. Це відкриття має не лише теоретичне, а й велике практичне значення. Коли спадковість порушення розвитку безумовно визначена, то це дає змогу сформулювати більш точні та повні уявлення про його клінічну картину (наприклад, про ймовірні ускладнення), можливі варіанти динаміки і прогнози хвороби. Такі знання важливі не тільки для розроблення медичних лікувально-профілактичних заходів. Вони можуть і повинні стати основою для визначення стратегії і тактики психолого-педагогічної корекційної роботи,

розроблення науково обґрунтованих критеріїв медико-генетичного консультування та планування сім'ї.

Вроджені вади розвитку

Одне з перших місць за частотою виявлення у структурі дитячих патологій, перинатальної (пологової) та ранньої дитячої смертності посідають вроджені вади розвитку.

Вроджені вади розвитку — стійкі морфологічні зміни органів, їх частин або ділянок тіла, що виходять за межі нормальних варіацій будови та порушують їх функції.

Причини розвитку вад різноманітні — як зовнішні, так і внутрішні. Ними можуть бути мутації, провокуючі впливи на вразливий організм, а також тератогенні чинники — чинники навколишнього середовища, які порушують ембріональний розвиток.

Внутрішні чинники порушень розвитку. До них належать мутації, ендокринні хвороби, метаболічні дефекти, перезрівання статевих клітин, вік батьків.

Мутації. На них припадає понад 30% усіх вад розвитку. Залежно від рівня, на якому відбулися мутації, їх поділяють на генні, хромосомні (порушення структури хромосом) та геномні (порушення кількості хромосом). Генні мутації становлять до 20% усіх вад. Прикладом може бути розщеплення верхньої губи та піднебіння як один із клінічних проявів синдрому Ван дер Вуда. Вади розвитку, спричинені хромосомними та геномними мутаціями, охоплюють приблизно 10% (наприклад, вади серця при синдромі Дауна).

Ендокринні хвороби та метаболічні дефекти. Ці патологічні відхилення можуть призводити до мимовільних викиднів або порушувати морфологічну диференціацію органів плоду. Такі явища виявлено при цукровому діабеті, деяких пухлинах, фенілкетонурії, інших порушеннях обміну речовин у матері.

Перезрівання статевих клітин. У разі десинхронізації процесів овуляції та запліднення виникає перезрівання статевих клітин — як яйцеклітин, так і сперматозоонів. Перезрівання гамет може призвести

до порушень кількості хромосом, що спричиняє розвиток ембріона з важкими спадковими порушеннями.

Вік батьків. На багато спадкових патологій впливає вік батьків. Встановлено залежність частоти впливу деяких вад (наприклад, розщеплення верхньої губи і піднебіння) та аутосомно-домінантних спадкових захворювань (наприклад, ахондроплазії) від віку батька. Дефекти дихальної системи частіше проявляються у дітей, народжених юними матерями. У жінок старших вікових груп збільшена вірогідність народження дитини з геномними мутаціями, наприклад синдромом Дауна.

Зовнішні чинники порушень розвитку. До них належать тератогенні чинники, які діють безпосередньо на ембріон чи плід. На їх частку припадає менше 5% усіх вад розвитку. Серед них виокремлюють фізичні, хімічні та біологічні чинники.

Фізичні чинники. До них зараховують радіаційні, вібраційні, шумові, температурні чинники зовнішнього середовища, а особливо помітно впливають на ембріон чи плід механічні.

Однією з причин порушення вагітності можуть бути амніотичні тяжі, які призводять до перетяжок на кінцівках, спричинюючи їх гіпоплазію (значну затримку розвитку) і навіть ампутацію. Мала кількість амніотичної рідини може стати передумовою розвитку вад кінцівок, гіпоплазії нижньої щелепи тощо. Перешкоджають нормальному розвитку ембріона або плода великі міоми матки (незлоякісна пухлина м'язового шару матки).

Хімічні чинники. До них насамперед належать деякі лікарські препарати. Наприклад, у разі вживання майбутньою матір'ю протисудомного препарату у дитини може виникнути розщеплення губи та піднебіння, мікроцефалія, гіпоплазія нігтів і кінцевих фаланг пальців або деформація носа. Відомі наслідки вживання талідоміду (транквілізатор, який знімає напруження, тривогу, страх) — виникнення тяжких вад кінцівок, розщеплення губи та піднебіння.

Хімічні речовини, які використовують у побуті або на виробництві, теж можуть бути тератогенами. Наприклад, вживання алкоголю вагітною жінкою може спричинити тяжкі порушення розвитку плода. Ембріотоксичними властивостями відзначаються широко

використовувані у промисловості речовини — бензин, бензол, фенол, солі важких металів.

Біологічні чинники. До них належать віруси. Відомі тератогенні ефекти вірусів краснухи та цитомегалії. Наприклад, вірус кірної краснухи спричиняє ураження ЦНС, вади органів зору та слуху.

Спільна дія генетичних і зовнішніх чинників. У випадках спільної дії геному та чинників навколишнього середовища виникають порушення розвитку, які мають мультифакторний характер. Їх частка становить приблизно 50%.

Залежно від об'єкта та часу дії вражаючих чинників розрізняють гаметопатії, бластопатії, ембріопатії та фетопатії.

Гаметопатії. Вони є наслідком ураження статевих клітин, що призводить до порушення генетичних структур. До гаметопатій зараховують усі генетично зумовлені вроджені вади, основою яких є мутації у статевих клітинах батьків хворого.

Бластопатії. Це ураження ембріона протягом перших 15 днів розвитку (стадія бластоцисти). Їх наслідком можуть бути зрощення близнят, наявність одного чи двох очних яблук, що злилися і розташовані посередині. Частину мозаїчних форм хромосомних хвороб також спричиняє бластопатія.

Ембріопатії. Їх зумовлює дія тератогенного чинника на ембріон у період з 16-го дня до восьмого-дев'ятого тижня вагітності. До цієї групи належать алкогольні, діабетичні, медикаментозні та вірусні ембріопатії.

Фетопатії. Це результат пошкодження плода в період з дев'ятого тижня до моменту народження. Вади цієї групи (затримка переміщення сім'яника в мошонку, відкрита артеріальна протока, пренатальна гіпоплазія певного органа чи всього плода тощо) порівняно рідкісні.

Механізми тератогенезу

Певні часові проміжки періоду органогенезу, протягом яких дія тератогенних чинників може спричинити порушення нормального формування органів, називають *тератогенними термінаційними періодами*.

Вплив шкідливого чинника на плід часом призводить до порушення розвитку органа тільки в тому разі, коли він відбувся до закінчення періоду його формування. Якщо тератогенний чинник виник після закінчення відповідного часового періоду, то він не буде причиною вади. Чутливість закладання різних органів до дії ушкоджувальних чинників не однакова (рис. 6.1), першими виникають вади розвитку ЦНС та серця, а природжені дефекти практично всіх органів формуються в перші сім-дев'ять тижнів пренатального розвитку.

Природжені вади розвитку, що виникають після закінчення основного періоду формування, мають різні типи прояву: гіпоплазія (зупинка розвитку), затримка переміщення органа (наприклад, сім'яника в мошонку), вторинна зміна органа (наприклад, деформація кінцівки за недостатньої кількості амніотичної рідини).

До найпоширеніших природжених порушень розвитку належать повна відсутність органа (наприклад, нирки, ока) або значне зменшення його розмірів (наприклад, однієї нирки, селезінки, кінцівки); повна відсутність протоки або природного отвору (наприклад, зовнішнього слухового проходу, ануса); переміщення клітин, тканин або частини органа в іншу тканину або орган (наприклад, клітин підшлункової залози в товстий кишечник); збереження ембріональних структур, які в нормі зникають на певній стадії розвитку (наприклад, відкрита артеріальна протока в однорічної дитини); звуження просвіту отвору або каналу (наприклад, клапанного отвору серця); збільшення кількості органів або їх частин (наприклад, подвоєння матки, сечоводів); незвичайне розташування органа (наприклад, нирки в малому тазі, серця — зовні грудної клітки).

Основою тератогенезу є порушення поділу, міграції та диференціювання клітин.

Порушення поділу клітин може проявлятися у гальмуванні цього процесу аж до повної зупинки. Наслідком таких порушень може бути гіпоплазія або відсутність будь-якого органа або його частини, а також затримка злиття ембріональних структур (розщеплення губи та піднебіння, спинномозкова або черепномозкова грижа тощо).

Преорганогенез		Ембріональний період (тижні)						Період плоду (тижні)					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	20	38
Від запліднення до утворення двошарового диска		центральна нервова система											
		серце		вуха		очі		руки		ноги		зуби	
Загибель		Вроджені вади розвитку						Функціональні дефекти та мікроаномалії					

Рис. 6.1. Тератогенні термінаційні періоди для різних органів людини

Ще один вид порушення контролю поділу клітин проявляється на тканинному рівні, коли не настає природна загибель ембріональних клітин. Такий механізм становить основу збереження ембріональних структур та відсутності природної протоки чи отвору.

Наслідком порушення міграції клітин може бути розташування органа в незвичайному для нього місці.

Порушення диференціювання на будь-якому етапі розвитку може спричинити утворення маси недиференційованих клітин, відсутність органа, морфологічну та функціональну незрілість, а також збереження ембріональних структур.

6.2. Розумова відсталість

Нині розумову відсталість вважають однією з поширених вад розвитку, бо її популяційна частота у різних країнах становить 0,4—2,7% і має тенденцію до зростання.

Розумова відсталість (інтелектуальна недостатність) — стійке порушення пізнавальної діяльності внаслідок ураження головного мозку.

Ця вада неоднорідна за багатьма показниками — причинами, клінічною картиною, динамікою, психологічною структурою порушення тощо.

Приблизно 80% розумово відсталих дітей страждають на *олігофренію* — хворобливий стан, що характеризується загальним недорозвиненням психіки з переважанням інтелектуальної недостатності. У більшості із них значення коефіцієнта інтелекту коливається в межах 51—70 балів, їх кваліфікують як дебілів. Тяжчі порушення інтелекту (21—50 балів) зафіксовано в імбецилів, значення коефіцієнта інтелекту в межах 0—20 балів свідчить про ідіотію.

Олігофренія характеризується комплексом таких патологічних ознак: затримка загального розвитку; недостатність абстрактного мислення; еволютивний (повільний) характер динаміки хвороби; ранній (до двох-двох з половиною років — домовний період) початок патологічних змін.

Набута недоумкуватість (деменція) виникає пізніше ніж олігофренія внаслідок зовнішніх органічних уражень головного мозку, несприятливих перебігів шизофренії та епілепсії, деяких спадкових дегенеративних хвороб.

У клінічній картині деменції (на відміну від олігофренії) переважають явища порушення вже сформованих (хоча б частково) функцій. Якщо ознаки затримки розвитку і наявні, то вони мають другорядне значення. Віддалений прогноз динаміки деменції, що особливо важливо для корекційної педагогіки, може бути різним — від еволютивного до чітко прогресивного.

Однозначне розмежування деменції та олігофренії можливе не завжди. Особливо важко це зробити у віці двох — чотирьох років, коли ознаки затримки розвитку та пошкодження цілком зіставні за своїми впливами на структуру клінічних проявів. Проте розмежування таких патологічних явищ бажане навіть із практичних позицій, оскільки кожний із цих видів розумової відсталості вимагає особливої стратегії корекційних заходів і може різнитися за прогнозом. Три чверті випадків розумової відсталості генетично обумовлені і лише чверть виникла внаслідок впливу зовнішніх чинників.

Розумова відсталість за спадкових хвороб є, як правило, одним із симптомів у складній клінічній картині захворювання, для деяких хвороб вона обов'язкова, а для інших — ні.

Розумова відсталість унаслідок порушення кількості хромосом

Обумовлена хромосомними порушеннями олігофренія становить приблизно 10—12% усіх випадків розумової відсталості. Основна клінічна особливість хромосомних хвороб — розумова відсталість і множинні вади розвитку. Серед дітей із множинними вадами розвитку хромосомні хвороби трапляються у 43% випадків.

Кількісні порушення аутосом. Серед хвороб, які вони спричиняють, найпоширенішим є *синдром Дауна*. Усі хворі характеризуються інтелектуальною недостатністю різного рівня: 5% — легкою, 75% — помірною та вираженою, 20% — важкою. Хворі діти мають мляве

мислення, не здатні до абстрагування, їм важко зрозуміти прості арифметичні дії. У часі вони орієнтуються гірше, ніж у просторі. Читання їм дається легше, ніж письмо: більшість читає швидко і навіть виразно, копіюючи модуляції голосу дорослих. Переказувати прочитане діти з синдромом Дауна можуть тільки відповідаючи на поставлені запитання, самостійний переказ їм дається з великими труднощами або неможливий.

Мовлення розвивається пізно: перші слова за типового перебігу хвороби з'являються на п'ятий рік, а прості фрази — на восьмий. Особливо слабкою є активна спонтанна мовна діяльність. Запас слів бідний, з багатьох причин (недорозвинена верхня щелепа, патологія зубних рядів, надто великий язик) порушене звукоутворення.

Емоції у хворих на синдром Дауна обмежені, діти несамотійні, не виявляють ініціативи, надто піддаються навіюванням, схильні до наслідування, імпульсивні (поривисті, непередбачувані), невмотивовано вперті, часто демонструють негативізм (особливо до нового). Порівняно з інтелектом емоційна сфера розвинена краще. Такі діти добре усвідомлюють ставлення до них, можуть бути чуйними та дбайливими, їм властиві відчуття сорому, образи, збентеження, співпереживання.

У хворих на синдром Дауна спостерігається різноманітний темперамент. Одні з них метушливі, неспокійні, дуже допитливі, в усе втручаються, товариські, але полохливі, особливо побоюються всього нового, незнайомого. У відносинах з людьми часто ласкаві, охоче розмовляють, спроможні користуватися жестами. Радісно сприймають похвалу, ревниві, вимагають уваги і не люблять, щоб її спрямовували на інших. Іноді вони дратівливі та злі, здатні нишком образити слабшого, однак у більшості випадків дружні та доброзичливі. Інші діти малорухливі, незграбні, замкнуті, байдужі, за спроби залучити їх до розмови відповідають односкладово і часто невлад («забув», «не знаю», «не пам'ятаю» тощо). У роботу включаються поволі, але якщо це відбувається, працюють старанно і терпляче. Емоційні особливості таких дітей можуть бути дуже різними.

Синдрому Дауна приділяють велику увагу не тільки тому, що він трапляється частіше, ніж інші хромосомні порушення. Це приклад того, як знання клінічних особливостей (схильність до наслідування, цікавість, у деяких — посидючість, значне збереження емоційної сфери тощо) дає змогу вибрати опорні позиції для побудови навчально-корекційного процесу, а також прогнозувати поведінку учня, особливо у період статевого дозрівання, який характеризується проявами дратівливості, грубості, підвищеної сексуальності, нестійкого настрою в поєднанні з деяким зростанням інтелектуального потенціалу.

Порушення кількості статевих хромосом. За цих порушень розумові та психічні аномалії відзначаються меншою тяжкістю, ніж за порушень кількості аутосом. У таких випадках часто відсутня або виявляється в легких формах розумова відсталість, зате порушення емоційно-вольової сфери досить виразні і нерідко належать до провідних діагностичних ознак захворювання.

Прикладами хвороб, спричинених порушеннями кількості статевих хромосом, є синдроми Шерешевського — Тернера та Клайнфельтера.

Синдром Шерешевського — Тернера (хворіють лише жінки) супроводжується незначним відставанням розумового розвитку лише у 16—25% випадків. Решта хворих відзначається вузькістю життєвих зацікавлень, низьким потенціалом мислення, прагненням до підлеглості та своєрідним життєвим практицизмом. Дівчатка з синдромом Шерешевського — Тернера добрі, працелюбні, нерідко схильні до повчання, люблять опікати молодших, поратися вдома. Під час настання статевої зрілості у них часто виникають невротичні реакції, пов'язані з усвідомленням своєї неповноцінності. Хворі стають замкнутими, дратівливими, іноді поведуться брутально.

Синдром Клайнфельтера трапляється тільки у хлопчиків. Розумова відсталість виявляється у 25—50% випадків і варіює від межових станів до дебільності. У хворих, як правило, переважає не порушення інтелекту, а відхилення в емоційно-вольовій сфері за типом інфантилізму (дитячості). Їм властиві незрілість думок, нестійка увага, низька працездатність через стомлюваність, підвищена навіюваність, слабка ініціативність,

нездатність до тривалої вольової дії. Хворі на синдром Клайнфельтера схильні до повчальних, часто пустих розмірковувань, карикатурної дорослості мови і майже постійного незадоволення, бурчання тощо.

Як і за синдрому Шерешевського — Тернера, протягом періоду статевого дозрівання виявляються невротичні реакції (найчастіше через усвідомлення своєї патології), що мають виражений та стійкий характер. Поведінка хворих на синдром Клайнфельтера характеризується поганим настроєм аж до депресивного стану, дратівливістю, нав'язливістю думок. Нерідко у них виявляють статеві збочення (гомосексуалізм).

Розумова відсталість, спричинена хромосомними абераціями

Спадкові хвороби, зумовлені порушеннями будови хромосом, теж супроводжуються вадами розумового розвитку. Серед них найвідомішими є синдром Вільямса — Бейрена, синдром Лежена, синдром Вольфа — Хіршхорна та ін.

До найхарактерніших ознак *синдрому Вільямса — Бейрена (синдрому «обличчя ельфа»)* належать незвичайне обличчя, звуження надклапанної частини аорти або легеневої артерії, підвищений вміст кальцію в плазмі крові.

Популяційна частота захворювання варіює в межах 1 : 10 000—25 000 новонароджених незалежно від статі. Патологія спричинена делецією в довгому плечі 7-ї хромосоми (7q11.23), яка охоплює приблизно 15 генів.

Основними клінічними ознаками синдрому Вільямса — Бейрена є короткий ніс із відкритими вперед ніздрями, широка верхня і вузька нижня щелепи, надто широкий рот, повні щоки, відстовбурчені вуха, епікант, малий зріст (рис. 6.2).

Майже всім хворим властива інтелектуальна недостатність на рівні імбецильності (IQ у межах 30—50 балів). Вони балакучі, користуються великим словниковим запасом, але послуговуються набором мовних штампів, які часто вживають невпопад. Більшість хворих має гарний музичний слух. Діти із синдромом Вільямса — Бейрена, як правило, доброзичливі, привітні, слухняні. У них бувають різноманітні неврозоподібні розлади — страхи, нав'язливі думки, енурез тощо.



Рис. 6.2. Синдром Вільямса — Бейрена

Специфічної терапії цього захворювання не існує, тому основними заходами є симптоматичне лікування та корекційно-виховна робота.

У шкільному навчанні хворі діти менш успішні, ніж можна сподіватися, зважаючи на їх особистісні риси та рівень інтелекту. Причинами цього є труднощі організації навчально-трудоного процесу, підвищена стомлюваність та пересичення цих дітей.

Хворі на *синдром Лежена* та *синдром Вольфа — Хіршхорна* страждають тяжкою розумовою відсталістю і живуть дуже недовго.

До спадкових патологій, спричинених хромосомними абераціями, можна зарахувати також хвороби імпринтингу, серед яких найвідомішими є спадкові синдроми *Прадера — Віллі* та *Ангельмана*.

Майже всі хворі на *синдром Прадера — Віллі* розумово відсталі, але значення їх коефіцієнта інтелекту може варіювати в широкому діапазоні — від 20 до 90. Мовлення утруднене, словниковий запас невеликий. Часто через підвищену пересиченість і стомлюваність хворих інтелектуальне відставання здається більш вираженим, ніж насправді. Якщо враховувати ці особливості, то можна досягти значних успіхів у навчанні і

соціалізації. Хворі на синдром Прадера — Віллі, як правило, доброзичливі, але безініціативні, з частими різкими невмотивованими змінами настрою. У деяких випадках у них виявляються аутичні риси характеру, що може призвести до помилкового діагнозу «аутизм».

Дорослим хворим на фоні розумової відсталості різного ступеня тяжкості властиві емоційна нестійкість та низька пізнавальна здатність.

Хворі на *синдром Ангельмана* страждають тяжкою розумовою відсталістю аж до рівня ідіотії, невмотивованою веселістю, затримкою мовного розвитку.

Розумова відсталість за моногенних хвороб

До групи моногенних патологій з розумовою відсталістю належать певні спадкові хвороби обміну речовин, хвороби сполучних тканин, деякі форми мікроцефалії, гідроцефалії та інші захворювання.

Серед моногенних захворювань численну групу становлять спадкові дефекти обміну речовин, зокрема *ензимопатії*, або *ферментопатії*. Відомо понад 100 ензимопатій, із яких майже для половини розроблено методи медикаментозного чи дієтологічного лікування. Рання діагностика і своєчасно почате лікування в більшості випадків забезпечують попередження ураження мозку, а отже, розумової відсталості на найуразливіших етапах його формування. Успадковуються ензимопатії за аутосомно-рецесивним або Х-зчепленим рецесивним типами. Їх популяційна частота варіює в широких межах — від 1 : 1000 до 1 : 1 000 000 новонароджених.

Причиною ензимопатії є відсутність або значне зниження активності певного ферменту, що блокує або істотно порушує той чи інший біохімічний процес. Оскільки більшість ферментних систем багатокомпонентна, ензимопатії представлені кількома генетичними формами. Фермент практично завжди бере участь у кількох метаболічних ланцюгах, унаслідок чого захворювання вражає кілька систем органів, тобто є полісимптомним. У таких випадках ізольовані порушення інтелекту трапляються рідко, але часто вражається зір (при галактоземії, гомоцистинурії, мукополісахаридозах, амавротичній ідіотії тощо).

Однією з поширених і вивчених ензимопатій є *фенілкетонурія*. Основний наслідок цього захворювання полягає в розумовій відсталості: у 65% — глибокій, в 32% — значній та помірній і лише в 3% — легкій. Це корелює з такими морфологічними ознаками, як вторинна мікроцефалія, мала маса мозку, дефекти мієлінізації в корі великих півкуль (особливо в лобових і скроне-невих зонах) та інших нервових структурах (наприклад, у зорових провідних шляхах). У дітей, хворих на фенілкетонурію, проявляються значні порушення у розвитку мовлення: вони або зовсім нездатні говорити, або вживають окремі слова, не пов'язані з об'єктами, які вони позначають. Звуковідтворення та розуміння мовлення співрозмовників порушені. Хворим дітям властива погана координація рухів, у них часто трапляються епілептиформні напади. Їх поведінка різна. В одних дітей її характеризують руховий неспокій, безцільні маніпуляції з предметами тощо, в інших — пасивність, млявість, відсутність прихильності до близьких. Такі діти поживляються лише при згадці про їжу.

Порушення інтелектуального розвитку виявлено також у деяких гетерозигот — носіїв аномального гена: у 4% випадків — легка інтелектуальна недостатність; у 6,5% — нижня межа норми за інтелектом з відповідним невисоким рівнем освіти, професійної та соціальної адаптації.

Вчасна дієтотерапія допомагає приблизно в 90% випадків попередити розвиток розумової відсталості. Якщо лікування починається у старшому віці, розвиток інтелектуальної недостатності попередити не вдається, але поведінка дещо нормалізується, рідше трапляються епілептоподібні напади.

За деяких захворювань (їх називають «хворобами накопичення») ушкоджуються ферменти розпаду певних речовин, а накопичення цих речовин у клітинах порушує їх життєдіяльність. Прикладом таких патологій є хвороба Німана — Піка, мукополісахаридози та ін.

За *хвороби Німана — Піка* спостерігається дефіцит ферменту розпаду ліпиду сфінгомієліну. Продукти неповного розпаду цього ліпиду накопичуються в клітинах печінки, селезінки, головного мозку, лімфатичних вузлах, лімфоцитах. Цю хворобу спричинює мутація гена сфінгомієлінази (*SMPD1*), що локалізований у

короткому плечі 11-ї хромосоми (11p15.4-15.1) і успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Виокремлюють кілька форм захворювання, але всі вони характеризуються швидким наростанням тяжких неврологічних розладів і порушень фізичного та розумового розвитку. Хворі помирають у віці трьох-п'яти років. Поширеність хвороби Німана — Піка становить 1 : 250 000 новонароджених. Лікування симптоматичне.

До спадкових захворювань із розумовою відсталістю належить і синдром *Мартіна — Белла* — X-зчеплена рецесивна патологія, яка проявляється переважно у хлопчиків.

У всіх випадках цього синдрому спостерігається розумова відсталість, проте глибина її різна. Так, у хворих хлопчиків ступінь розумової аномалії може варіювати від помірного до глибокого (коефіцієнт інтелекту 70—35), а в осіб жіночої статі з цією патологією проявляється лише легка інтелектуальна недостатність.

Мовлення хворих на синдром Мартіна — Белла часто поспішне, неритмічне, перекручене, з порушенням наголосів, нерозбірливе, з частими повторами, їм важко підбирати слова.

Трапляються окремі симптоми дитячого аутизму та шизофренії. Навіть у тих випадках, коли в клінічній картині провідною ознакою є інтелектуальні порушення, деякі з властивих аутизму особливостей (вразливість, схильність до пересичення, низька спроможність до спілкування, іноді наявність особливих інтересів) вельми істотні, на них необхідно зважати у психолого-педагогічній роботі.

Динаміка хвороби інколи демонструє тенденцію до зниження інтелектуального рівня, що потребує спеціального вивчення. Адже, крім біологічних причин, на перебіг патології можуть суттєво впливати неадекватні методи навчання та виховання, використовувані протягом кількох років. У зв'язку з цим суттєве значення у роботі з хворими на синдром Мартіна — Белла має поетапна педагогічна корекція.

Серед різноманітних форм розумової відсталості моногенної природи виокремлюють т. зв. *ксеродермні форми*, коли інтелектуальний дефект поєднаний з ураженням шкіри. Прикладами таких патологій можуть бути нейрофіброматоз і туберозний склероз.

Для *нейрофіброматозу* характерна наявність множинних пухлин центральної та периферійної нервової системи, органів зору, внутрішніх органів, аномалії кісток та пігментації шкіри, родимих плям. Виразна форма нейрофіброматозу трапляється з частотою 1 : 2500 — 1 : 3000 новонароджених, успадковується за аутосомно-домінантним типом.

Виокремлюють дві форми нейрофіброматозу: класичну периферійну (нейрофіброматоз I типу, або хвороба Реклінгаузена), ген якої (*NF1*) локалізований у 17-й хромосомі (17q11.2), та центральну форму (нейрофіброматоз II типу), ген якої (*NF2*) міститься в 22-й хромосомі (22q12.2).

Захворювання на *нейрофіброматоз I типу* проявляється з моменту народження або в перше десятиріччя життя. Визначальною діагностичною ознакою цієї хвороби є висипання дрібних плям кольору кави у пахових западинах. Для хворих характерні вади будови обличчя та тіла: голова, як правило, велика і деформована, риси обличчя грубі, збільшена відстань між парними органами, очні щілини та вушні раковини деформовані, кисті рук і стопи великі та широкі, шия коротка, грудна клітка дуже спотворена.

Ураження нервової системи різноманітні за спектром, проявом і динамікою, що визначається локалізацією та розміром новоутворень. Вони проявляються у зниженні інтелекту, порушеннях пам'яті, уваги, іноді судомач. Ці ознаки спостерігаються не в усіх хворих. Починаються вони із незначних симптомів, але, поступово наростаючи, спричинюють розлади мови, ослаблення певних вищих психічних функцій і, як наслідок, труднощі у навчанні. З часом у багатьох випадках це ускладнюється індивідуальними аномаліями і може призвести до переведення на нижчий або індивідуальний рівень навчання.

Характерною особливістю *нейрофіброматозу II типу* є утворення пухлин черепно-мозкових нервів і спинного мозку. В клінічній картині насамперед проявляються різні неврологічні розлади, прогресуюче зниження інтелекту та повний розлад психіки. При цьому, як правило, пухлини на шкірі та периферійних нервах не розвиваються. Для корекційної

педагогіки цей тип захворювання істотного значення не має.

Лікування нейрофіброматозу симптоматичне, пухлини видаляють хірургічним шляхом.

Мультифакторно зумовлена розумова відсталість

Унаслідок адитивної (сумарної) дії багатьох генів (спадкова складова, або схильність) і чинників середовища (неспадкова складова) проявляється *мультифакторно зумовлена розумова відсталість*. Вона досить поширена, однак вивчена недостатньо. Така розумова відсталість, як правило, не супроводжується неврологічними розладами та виразними морфологічними відхиленнями. При цьому інтелектуальна недостатність практично завжди легка та неускладнена за структурою.

Спадково зумовлена розумова відсталість різноманітна за клінічними проявами та генетичною природою. При цьому зовнішні чинники втричі рідше, ніж генетичні, є безпосередньою причиною порушень інтелектуального розвитку, однак вони можуть ініціювати прояв генетичної патології.

Реабілітація хворих із розумовою відсталістю

Лікування та реабілітація розумово відсталих дітей тісно взаємопов'язані та охоплюють медичні, педагогічні і соціальні заходи. Організацію всебічної допомоги таким дітям повинні здійснювати установи охорони здоров'я, соціального забезпечення, загальної та професійної освіти.

Найважливішою умовою реабілітації розумово відсталих дітей є раннє виявлення недуги, своєчасне і поетапне надання лікувальної та корегувально-педагогічної допомоги, яку має надавати мережа відповідних установ, диференційованих з урахуванням віку та ступеня розумових вад. Ця мережа охоплює спеціалізовані дошкільні заклади, допоміжні школи та школи-інтернати для виховання і навчання олігофренів шкільного віку, спеціалізовані професійно-технічні училища для розумово відсталих підлітків, а також інтернати соціального забезпечення для хворих із глибокою розумовою відсталістю.

Лікувально-педагогічні заходи добирають для кожного конкретного випадку індивідуально, з урахуванням клінічної картини захворювання, структури інтелектуального дефекту, темпераменту, мови та моторики хворих. Важливе значення в поліпшенні нервово-психічного розвитку дітей-олігофренів мають логопедичні заходи, спрямовані на формування мовних функцій та усунення дефектів мови. За інтелектуальної недостатності, що супроводжується соматичними, неврологічними та руховими аномаліями, корисною буде лікувальна фізкультура, що сприяє розвитку моторики, координації рухів, уваги, емоційної сфери, зміцненню загального фізичного стану хворих.

Навчально-виховна робота у допоміжній школі-інтернаті охоплює початкові етапи трудового навчання, яке посідає одне з основних місць у процесі підготовки розумово відсталих дітей до самостійної суспільно корисної діяльності. Соціально-трудова адаптація осіб з вадами розумового розвитку має специфічні особливості, вимагає спеціальних послідовних прийомів і методів професійного навчання з подальшим поступовим включенням підлітків у самостійну трудову діяльність.

6.3. Затримка психічного розвитку

Як окремі групи станів з патологією розвитку або як симптоми неврологічних, психічних або соматичних захворювань розглядають вади психічного розвитку (рис. 6.3).

Вади психічного розвитку — проміжні між дебільністю та нормою форми інтелектуальної недостатності.

Поширеність затримок психічного розвитку як окремої групи станів у дитячих популяціях може досягати 10% від усіх випадків психічних вад. Якщо розглядати вади психічного розвитку як симптоми різних захворювань, то вони трапляються значно частіше.

Психічні вади проявляються у вигляді затримки розвитку різних сфер психічної діяльності (моторної, пізнавальної, емоційно-вольової, мовної) з раннього віку внаслідок уповільнення дозрівання відповідних структур головного мозку.

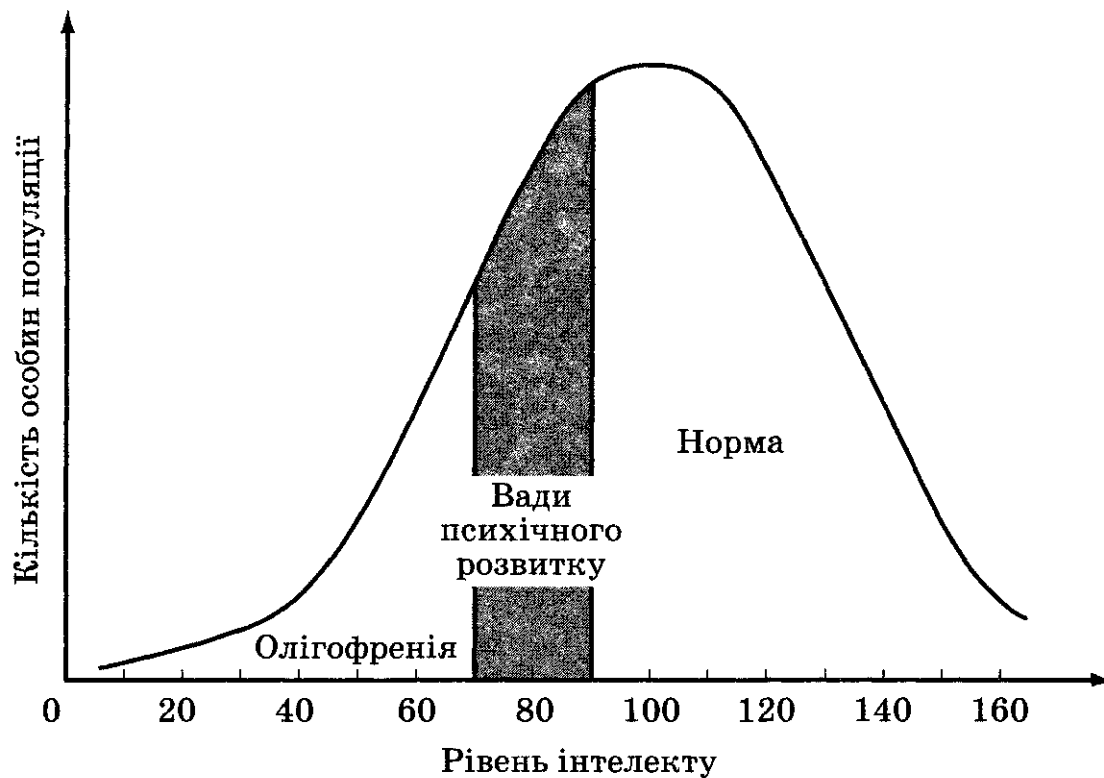


Рис. 6.3. Місце вад психічного розвитку на графіку розподілу інтелекту в популяції

Діагностування затримки психічного розвитку можливе з перших місяців життя. В одних випадках яскравіше проявляється затримка розвитку емоційної сфери, в інших — незначна затримка розвитку інтелекту.

Уповільнення дозрівання психічних функцій може варіювати від легкого ступеня до вираженого. За легкого ступеня затримки психічного розвитку формування вікових рухових і мовних навичок, емоційних реакцій, ручних умінь, комунікативних взаємодій та інших нервово-психічних функцій запізнюється в межах одного вікового періоду, за середнього — більш ніж на один віковий період, а за тяжкого — перевищує два вікові періоди.

Причини затримки психічного розвитку гетерогенні. На основі загальноновизнаної класифікації виокремлюють конституціональну, соматогенну, психогенну та залишково-органічну форми цієї групи спадкових патологій.

Конституціональна форма затримки психічного розвитку характеризується обмеженістю психіки з інфантильним, шаблонним, примітивним мисленням. Однак такі хворі нерідко мають гарну пам'ять, великий

запас уривчастих знань, ведуть себе правильно за звичних ситуацій.

Соматогенні психічні розлади (астенія та ін.) супроводжують хронічні соматичні хвороби, наприклад, гіпертонічну хворобу, черепно-мозкову травму, інфекцію тощо.

Психогенні розлади психіки спричинені дією психічних травм. До них належать неврози та реактивні психози.

Залишково-органічними вадами психіки вважають стійкі залишкові явища перенесеної психічної хвороби, наприклад афазію — розлад мови, який полягає в утраті здатності користуватися словами та реченнями для вираження думок та почуттів. Вона виникає внаслідок ураження певних зон кори та підкіркових структур головного мозку.

Дослідження, присвячені ролі генетичних чинників в етіології затримки психічного розвитку, практично відсутні, бо ці патології позбавлені тяжкого, грубого характеру, трапляються в найрізноманітніших за добром і ступенем вияву поєднаннях. Вони належать переважно до вищих психічних функцій, механізми передавання яких від покоління до покоління вивчені недостатньо.

Генетичні чинники істотно позначаються на конституціональних формах затримки психічного розвитку. Це підтверджує повторення у низці поколінь характерних ознак статури та особистості.

Значення спадкових чинників за соматогенної психічної патології, як правило, залежить від основних соматичних захворювань.

Найбільшу роль генетичні чинники відіграють в етіології залишково-органічних порушень психіки.

Розглянуті вади психічного розвитку характеризуються оборотністю багатьох розладів, тобто відносно сприятливим прогнозом. В одних випадках затримка з часом повністю зникає, в інших — можливе деяке недорозвинення тієї або іншої функції або її компенсація іншими. Іноді зберігаються вияви мінімальної мозкової дисфункції, а також такі розлади як синдром дефіциту уваги, специфічні розлади шкільних навичок.

6.4. Дитячий аутизм

Дитячий аутизм є поширеною патологією: два-чотири випадки на 10 000 новонароджених, а з урахуванням легких форм — чотири-вісім на 10 000. Хлопчики хворіють у два-два з половиною рази частіше, ніж дівчатка. Приблизно 70% аутичних дітей мають недорозвинену розумову діяльність (IQ нижче 70) і 30% — низьку (IQ нижче 50). Незважаючи на значну поширеність розумової відсталості серед дітей з аутизмом, характер порушення пізнавальних функцій при цьому інший, ніж у неаутичних випадках.

Дитячий аутизм (синдром Каннера) — захворювання, ознаками якого є порушення спілкування дитини з навколишнім світом, насамперед з іншими людьми, мимовільна самоізоляція, що призводить до порушення розвитку емоційної сфери, мови, пізнавальних функцій та поведінки загалом.

Перші ознаки аутизму можуть проявлятися вже в немовлят у вигляді відсутності комплексу пожвавлення при контакті з матір'ю та іншими близькими людьми. У старшому віці виявами аутизму є «занурення у себе», зниження або повне ігнорування контактів з навколишнім світом. Зовнішній вигляд хворих на аутизм дітей характеризується застиглим виразом обличчя, спрямованим у пустоту або немовби всередину себе поглядом, відсутністю реакції «очі в очі». Однак їм властива підвищена чутливість до світлових, звукових та інших подразників.

Деякі аутичні діти можуть активно уникати однолітків, бути до них байдужими, відчувати страх. Їх ставлення до близьких суперечливе. Хоча вони перебувають у симбіотичній залежності від рідних, такі діти не виявляють належної реакції на їх присутність або відсутність. Вони можуть тривожитися через відсутність матері і при цьому не реагувати на її появу. Інколи хворі недобррозичливі, проганяють матір. Ці форми спілкування можуть чергуватися.

Емоційна сфера хворих на аутизм різноманітна. Одним дітям властивий відносно рівний настрій, інші можуть бути веселі, про що свідчить задоволений вираз обличчя, миттєва усмішка, треті не виявляють ні незадоволення, ні радості.

У хворих на синдром Каннера особливо різко змінена ігрова діяльність. Вона нерідко зводиться до одномаїтного пересипання, перекладання предметів, постукування ними, торкання ними обличчя, обнюхування, облизування. Звертають на себе увагу то надто швидко пересичення будь-якою грою, то зациклення на одній і тій самій маніпуляції, відсутність сюжетності, ускладнення гри, її стереотипність. Замість гри діти можуть повзати, ходити, іноді підстрибувати, крутитися. Після трьох років така поведінка іноді поєднується зі ставленням до певних предметів (іграшок, стрічок, коліс тощо) як до особливої цінності.

Мовлення розвивається слабо. Порушені вимова звуків, ритм і темп мовлення, відсутні виразність та інтонаційне забарвлення, жестикуляція, наявне мимовільне беззмістовне повторення слів та фраз, почутих від інших людей, вживання фраз-штампів. Голос то гучний, то несподівано стає тихим, дитина переходить на шепіт. Хворі практично нездатні до діалогу. Дитина позбавлена активного прагнення до засвоєння нових фраз та їх використання.

Однією з особливостей дитячого аутизму є часткове збереження абстрактних способів пізнання дійсності, які полягають у використанні переважно тактильного, нюхового та смакового аналізаторів, зокрема, в первинних орієнтовних реакціях. Однак хворі діти погано розрізняють живі та неживі об'єкти.

Хворим на синдром Каннера властиві негативні реакції на будь-які спроби змінити звичний життєвий стереотип: вивести на прогулянку в нове місце, поміняти одяг, запропонувати нову їжу. Все це незмінно викликає протест, негативне ставлення, примхливість, тривогу. Таке поєднання психічної байдужості та відсталості з надзвичайною чутливістю та емоційною нестійкістю піддається повільному, частковому пом'якшенню, але позбавити дитину від них неможливо.

Етіологія (причини розвитку) раннього дитячого аутизму недостатньо досліджена, але очевидно, що вона гетерогенна. Виявлено, що певну роль у розвитку хвороби відіграють органічні ураження головного мозку, але їх локалізація не відома. Невідомо також, є вони причиною хвороби, провокуючим фактором чи супроводжувальною ознакою.

Можливо, що деяку роль відіграють і психогенні впливи, але вони або є одним із провокуючих чинників, або формують комплекс супровідних ознак як за самого аутизму, так і за вторинної аутизації у дітей з іншими вадами розвитку — сенсорними порушеннями, дитячим церебральним паралічем, деякими мовними розладами (відсутність або обмеження мови, гугнявість, важкі форми заїкання), зрідка — за затримки психічного розвитку.

Роль генетичних чинників у розвитку раннього дитячого аутизму загальноновизнана. Дослідники переконані, що значна частина випадків цієї аномалії спадково обумовлена, що засвідчують численні спостереження.

Зафіксовано випадки аутизму, зумовлені порушеннями кількості хромосом. Достатньо часті поєднання його з генними хворобами (фенілкетонурія, туберозний склероз, нейрофіброматоз та ін.). За даними деяких дослідників, у середньому з чотирьох-п'яти хлопчиків з аутизмом один страждає на синдром Мартіна — Белла.

Про вплив генетичних чинників на розвиток аутизму свідчать і результати досліджень близнюків. Згідно з їх даними, при аутизмі проявляються значні відмінності за конкордантністю між монозиготними та дизиготними близнятами. Для монозиготних конкордантність становить 90—93%, а для дизиготних — лише 0—10%, що вказує на досить значну роль спадкового чинника. Той факт, що конкордантність монозиготних близнят не досягає 100%, свідчить про певний вплив на перебіг хвороби середовищних чинників та вірогідність полігенного характеру патології (дослідження проводили не на контингенті спеціальних шкіл для аутичних дітей, а охоплювали всіх близнят скандинавських країн).

Механізм успадкування раннього дитячого аутизму не з'ясований, але найвірогіднішим вважають мультифакторний механізм (генний комплекс забезпечує передавання схильності до розвитку патології, але реалізується вона лише за наявності неспецифічного зовнішнього або внутрішнього чинника). Такий підхід дає змогу пояснити зв'язок аномалії з різноманітними зовнішніми чинниками, а також велику кількість клінічних форм синдрому раннього дитячого аутизму. Не з'ясованими є причини зростання кількості хворих у

популяціях, незважаючи на те що вони не залишають потомства.

Генетичні механізми раннього дитячого аутизму вивчені недостатньо. У деяких дослідженнях виявлено зв'язок аутичних розладів з локалізованим у короткому плечі 11-ї хромосоми (11p15.5) геном *c-Harvey-ras* (*HRAS*). Нині вчені звертають увагу на можливий зв'язок аутизму з мікродуплікацією гена *GABRB3*, локалізованого в короткому плечі 15-ї хромосоми (15p+).

6.5. Стійкі вади слуху

До стійких порушень слуху належать глухота і туговухість.

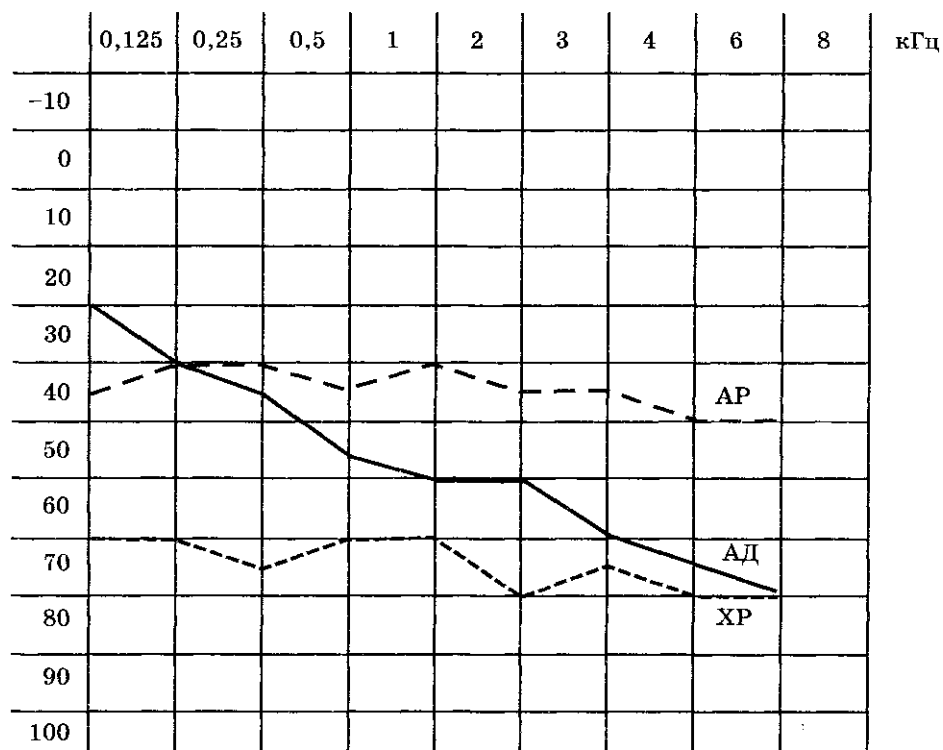
За *глухоти* через порушення нейросенсорних систем (рецепторного та/або нервового апарату слухового аналізатора) сприйняття звичних звуків при вербальному спілкуванні на слух неможливе, оскільки не тільки істотно підвищений поріг слухового сприйняття, а й обмежений частотний діапазон сприйманих звуків (до 3,5—4 кГц і менше). Залежно від тяжкості ураження за таких порушень хворі можуть сприймати деякі немовні звуки, окремі фонемі, знайомі слова і навіть фрази, але звуки мовлення загалом — ні. Тотальна глухота, за якої не сприймаються жодні звуки, становить не більше 2—3% від усіх випадків цієї патології.

За *туговухості* сприйняття мови на слух утруднене, але за спеціальних умов (посилення звуку) можливе, оскільки звуження тон-шкали не зачіпає мовленнєвого діапазону частот, хоча поріг слухового сприйняття підвищується на 30—80 дБ.

У медицині іноді діагностують тимчасову глухоту або тимчасову туговухість, але корекційна педагогіка розглядає їх як стійкі, невиліковні порушення. Якщо ці патології розвиваються в дитячому віці, то неминуче негативно позначаються на розвитку мовлення, формуванні особистості та психіки загалом. Виникає стан, зумовлений не тільки порушеннями слуху, а й численними неврологічними та психопатологічними симптомами, більшість із яких піддається корекції лише за умови своєчасної та адекватної роботи. Приблизно 60% усіх порушень слуху, за даними російських дослідни-

ків, обумовлено генетичними чинниками. Успадкування найчастіше має моногенний характер, причому за аутосомно-рецесивним типом успадковується приблизно 80% випадків нейросенсорних порушень слуху, 19% — за аутосомно-домінантним типом і 1% — за X-зчепленим рецесивним типом.

За аутосомно-рецесивного типу успадкування порушень слуху проявляється характерне рівномірне підвищення порога слухового сприйняття на 45—50 дБ у межах мовного діапазону частот. У разі аутосомно-домінантного типу успадкування аудіограма має низхідний характер, коли в низькочастотній ділянці мовного діапазону слуховий поріг підвищений на 30—35 дБ, а у високочастотній (3—5 кГц) — на 80 дБ і більше. X-зчеплений рецесивний тип успадкування характеризується рівномірним зниженням порога чутливості до 70—80 дБ і більше протягом всієї тон-шкали (рис. 6.4).



Зниження слуху, дБ

Рис. 6.4. Типові аудіограми для моногенної туговухості різних типів успадкування: АД — аутосомно-домінантного, АР — аутосомно-рецесивного та ХР — X-зчепеного рецесивного

Значна кількість схожих за клінічною картиною стійких порушень слуху генетично гетерогенні. Так, отосклероз, який розвивається в людини в молодому

віці та характеризується прогресуючим зниженням слуху у зв'язку з обмеженням рухливості стремінця, шумом у вухах, іноді запамороченням, успадковується в більшості випадків за аутосомно-домінантним типом з неповною пенетрантністю. Проте зафіксовано й інші типи успадкування цієї хвороби.

Для класифікації численних та різноманітних форм спадкових уражень слуху використовують певну основну супроводжувальну ознаку. За таким принципом виділяють вісім груп стійких порушень слуху, які супроводжуються такими спадковими патологіями:

1) аномалії зовнішнього вуха (деформація або відсутність вушної раковини, іноді відсутність зовнішнього слухового проходу); таке поєднання симптомів характерне для синдрому мікродотії (недорозвиненість вуха) з відсутністю зовнішнього слухового проходу та провідною глухотою; імовірно, аутосомно-рецесивного типу успадкування;

2) хвороби та вади органів зору (пігментний ретиніт, дегенерація сітківки, катаракта, іноді глаукома, розумова відсталість, іноді шизофренія); поєднання симптомів характерне для синдрому Ушера; аутосомно-рецесивний тип успадкування;

3) вади розвитку скелета і хвороби сполучних тканин (деформації черепа, випинання очних яблук, дефекти нижніх повік, недорозвиненість верхньої або нижньої щелепи, збільшення відстані між парними органами тощо); поєднання симптомів характерне для синдрому Крузона та синдрому Трічера — Коллінза; тип успадкування аутосомно-домінантний;

4) порушення функції нирок (наявність у сечі білка та крові); поєднання симптомів характерне для синдрому Альпорта, який є гетерогенним захворюванням; типи успадкування — аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний, Х-зчеплений рецесивний;

5) розростання щитовидної залози та підвищення її функції; поєднання симптомів характерне для синдрому Пендреда, або базедової хвороби; тип успадкування аутосомно-рецесивний;

6) патології нервової системи (розлад координації рухів, розумова відсталість, атрофія м'язів); поєднання симптомів характерне для синдрому Річардса — Рандля; тип успадкування аутосомно-рецесивний;

7) хвороби серцево-судинної системи (серцева аритмія внаслідок порушення функцій провідної системи серця); поєднання симптомів характерне для синдрому Жервелла та Ланге — Нільсена; тип успадкування аутосомно-рецесивний;

8) ураження шкіри та порушення пігментації; поєднання густого ластовиння з глухотою характерне для синдрому множинного лентиго (сочевицеподібного ластовиння); тип успадкування аутосомно-домінантний з високою пенетрантністю; поєднання часткового альбінізму з глухотою характерне для синдрому Ваарденбурга, тип успадкування аутосомно-домінантний з неповною пенетрантністю.

Така класифікація дає змогу в кожному конкретному випадку визначити не лише особливості патогенезу та комплекс цілеспрямованих терапевтичних заходів, а й генетичний прогноз у процесі медико-генетичного консультування.

6.6. Стійкі вади зору

До стійких порушень зору належать сліпота та слабозорість.

Сліпими (незрячими) вважають осіб з такими порушеннями зору, за яких зорові відчуття або повністю відсутні, або є відчуття світла чи залишковий зір (до 0,04 для ока, що краще бачить, з корекцією окулярами), а також осіб із прогресуючими захворюваннями та звуженням поля зору (до 10—15%) з гостротою зору до 0,08.

За *слабозорості* гострота зору для ока, що краще бачить, становить від 0,5 до 0,2 з корекцією звичайними окулярами. Крім зниженої гостроти зору, при цьому можуть бути порушення сприймання кольорів, периферійного та бінокулярного зору.

Ранній розвиток сліпоти або слабозорості спричинює відхилення в руховій сфері та нервово-психічному розвитку. Більшість із цих вад досить добре піддається корекційним заходам.

Обстеження спеціальних шкіл для сліпих та слабозорих дітей продемонструвало, що понад 80% захворювань мають переважно спадковий характер. Вважають,

що генетично обумовлені порушення зору становлять 60—80% усіх випадків цієї патології, причому 80—90% з них — аутосомно-рецесивні форми.

Нерідко стійка зорова патологія є компонентом спадкових синдромів (приблизно 16% випадків спадкової сліпоти та слабозорості).

Різні порушення зору та аномалії очей супроводжують *синдром Рігера*. До основних симптомів цієї хвороби належить косоокість, дефекти сітківки, різні порушення або відсутність райдужки, помутніння рогівки чи кришталика тощо. У хворого широке перенісся, широко поставлені очі, вивернута нижня губа, деформовані вушні раковини; характерна також загальна недорозвиненість зубів та конічна форма передніх зубів. Синдром Рігера успадковується за аутосомно-домінантним типом.

За *синдрому Альстрема* на першому році життя з'являються мимовільні ритмічні коливання очей, розвиваються запалення сітківки та світлобоязнь. Спостерігається прогресуюче зниження центрального та периферійного зору, що приблизно до семи років зумовлює сліпоту. Для хворих характерне прогресуюче зниження слуху. З раннього дитинства спостерігається ожиріння.

Після настання статевої зрілості з'являються ознаки цукрового діабету, незалежного від інсуліну, та ниркової недостатності. Статевий розвиток зовні нормальний, але наявні значні вади внутрішніх статевих органів. Інтелект звичайно збережений. Тип успадкування аутосомно-рецесивний.

Основним клінічним проявом *синдрому Ленца* є, як правило, зменшення розмірів або відсутність одного із очних яблук. Крім того, характерні також аномалії кисті (зрощення пальців, подвоєння великих пальців тощо), помірна мікроцефалія, деформовані, відстовбурчені, низько посаджені вушні раковини.

Хворі мають астенічну статуру з вузькими плечима та стегнами. У них бувають вади серця, шлунково-кишкового тракту, нирок. Виявляється також відсутність деяких зубів і порушення прикусу. Вади розумового розвитку незначні. Успадковується синдром Ленца Х-зчеплено рецесивно. У гетерозиготних носіїв можливі легкі прояви хвороби (аномалії кисті та зубів, вузьке обличчя та ін.).

Катаракти вроджені групують за ознакою помутніння кришталика, від інтенсивності та локалізації якого залежить клінічна картина хвороби. Приблизно 25% випадків природжених катаракт становить повна катаракта, що спричинює зниження гостроти зору, іноді значне. Шарувата катаракта (до 40% усіх випадків) прогресує поступово і вражає, як правило, обидва ока, що призводить до інвалідності. Природжені катаракти в 30% випадків супроводжуються косоокістю та мимовільними ритмічними коливаннями очних яблук. У 25% випадків одностороння та в 11% випадків двостороння катаракта поєднується зі зменшенням розмірів ока. Природжені катаракти мають різноманітні форми і успадковуються за різними типами — аутосомно-домінантним, аутосомно-рецесивним та Х-зчепленим рецесивним.

Порушення зору є симптомом також спадкових синдромів Ушера, Альпорта, Марфана, Крузона та інших, а також різних спадково зумовлених порушень обміну речовин.

6.7. Аномалії поведінки

У суспільному житті значну проблему становлять випадки аномальної поведінки людини.

Аномалії поведінки — дії та вчинки людей або соціальних груп, що суперечать соціальним нормам або визнаним правилам поведінки.

Найпоширенішими видами аномальної поведінки є наркоманійна залежність, сексуальні збочення, злочинність і самогубство.

Генетика людини приділяє значну увагу вивченню спадкової природи цього явища.

Наркоманійна залежність

Термін «*наркоманійна залежність*», запроваджений Всесвітньою організацією охорони здоров'я, означає залежність стану хворого від наявності або відсутності в його організмі наркотичної речовини. Розрізняють психічний і фізичний види наркоманійної залежності,

швидкість формування яких визначається не тільки видом наркотичних речовин, частотою та дозами їх вживання, а й індивідуальними особливостями, віком, статтю, тривалістю наркоманії, наявністю супутніх захворювань (у т. ч. психічних), соціальними умовами та іншими чинниками.

Психічна наркоманійна залежність полягає в тому, що вживання наркотичної речовини набуває основного значення в житті, на цьому зосереджуються всі думки хворого. Заради нього він нехтує роботою, навчанням, розвагами, уподобаннями, соціальними контактами (крім пов'язаних з наркоманією). На наркотики хворий витрачає всі гроші; щоб добути їх, не зупиняється навіть перед протизаконними діями. Прагнення отримати наркотики набуває понадціннісного характеру.

Основою *фізичної наркоманійної залежності* є стійкі біохімічні зміни в організмі, що розвиваються внаслідок регулярного і достатньо тривалого вживання наркотичних речовин. Регулярне надходження наркотику в організм стає необхідною умовою збереження гомеостазу та відчуття фізичного комфорту, а його відсутність викликає хворобливий стан — абстинентний синдром, у якому яскраво виражається фізична залежність.

Найпоширенішим видом наркоманійної залежності є хронічний алкоголізм, багато людей страждають наркоманією та тютюнокурінням.

Алкоголізм. Вживання алкоголю поширене всюди, за винятком країн, де воно заборонене релігією.

Унаслідок систематичного зловживання спиртними напоями розвивається захворювання на алкоголізм. Популяційна частота алкоголізму становить у середньому 3—5% серед чоловіків та 0,1—1,0% серед жінок. Деякі дослідники вважають ці показники заниженими, бо вони ґрунтуються лише на випадках звернення до медичного закладу, і подають інші дані — до 10% алкоголіків серед чоловіків та 3—5% серед жінок.

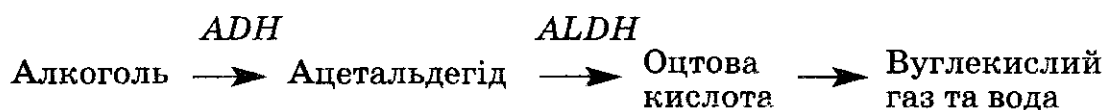
Хвороба характеризується фізичною та психічною залежностями від алкоголю, ураженням внутрішніх органів (печінки, серця, шлунка тощо), центральної та периферійної нервової систем, психічною і соціальною деградацією. На пізніх стадіях алкоголізму розвиваються алкогольні психози. Хвороба згубно діє на спадковість: серед нащадків алкоголіків епілепсія, оліго-

френія, різні вади розвитку трапляються набагато частіше, ніж серед нащадків здорових людей. Ефективність лікування залежить від стадії хвороби, особливостей її перебігу, дії соціальних та інших чинників.

До алкоголізму призводять різні причини. Для визначення природи спадкової схильності до алкоголю здійснювали дослідження родоходів, близнюкових пар, прийомних дітей тощо. Часто ця патологія має сімейний характер подібно до таких психічних захворювань, як маніакально-депресивний психоз, депресія та шизофренія. Порівняння залежності від алкоголю у близнят засвідчило, що роль спадковості досить значна. Наприклад, за тяжких форм алкоголізму конкордантність монозиготних близнят становила 71%, а дизиготних — тільки 32%. Усиновлені діти схильністю до розвитку алкоголізму більше схожі на своїх біологічних батьків, ніж на прийомних. Отже, схильність до алкоголізму значною мірою зумовлена спадковістю.

Не існує єдиного гена, який визначав би залежність від алкоголю. Виявлено кілька генів «ризик», прояв яких різною мірою залежить від чинників навколишнього середовища — ситуації в сім'ї, колі товаришів та суспільстві. З них виокремлюють дві групи генів: гени, які контролюють метаболізм алкоголю в організмі, та гени, що визначають нейропсихічні функції.

Процес метаболізму алкоголю в організмі людини можна зобразити спрощено у вигляді такої схеми:



Алкоголь в організмі людини зазнає перетворень. Першу реакцію (перетворення алкоголю на ацетальдегід) контролює печінковий фермент алкогольдегідрогеназа (ген *ADH2*; локалізація *4q21-q23*), другу (перетворення ацетальдегіду на оцтову кислоту) — фермент ацетальдегіддегідрогеназа (ген *ALDH2*; локалізація *12-q24.2*). Ацетальдегід є токсичною речовиною. Його накопичення в крові призводить до інтоксикації організму, яке супроводжується неприємними відчуттями, т. зв. похмільним синдромом. Швидкість роботи цих ферментів

генетично детермінована і на неї неоднаково впливають різні алелі обох генів.

Виявлено алель *ALDH2*2*, який кодує структуру ацетальдегіддегідрогенази зі зниженою активністю. Цей нетиповий фермент уповільнює перетворення оцтового альдегіду на оцтову кислоту. У результаті у людей з цим варіантом ацетальдегіддегідрогенази вживання алкоголю супроводжується неприємними відчуттями. У різних європейських популяціях частка людей з таким варіантом ферменту коливається від 5 до 20%, але в Азії він трапляється набагато частіше (наприклад, у 90% японців). Особи, гомозиготні за цим алелем, практично не хворіють на алкоголізм. Жителі Японії, гомозиготні за цим алелем, споживають у 10 разів менше алкоголю на місяць, ніж особи, в генотипі яких немає алеля *ALDH2*2*. У разі гетерозиготності за таким алелем споживання алкоголю в три рази нижче, ніж за його відсутності в генотипі. Подібні дослідження, проведені в середовищі представників різних етнічних груп у США, підтвердили, що схильність до споживання алкоголю визначають не західні культурні цінності та стиль життя, а особливості фізіології, які мають генетичну природу.

Внаслідок вживання алкоголю в мозку активується система позитивного підкріплення, до якої належать структури лімбічної системи мозку та префронтальної кори. Активація цієї системи заохочує до повторення дій, що приносять задоволення. Структури мозку, що є складовими системи позитивного підкріплення, активуються і при вживанні наркотиків, наприклад, кокаїну, амфетамінів, марихуани, але алкоголь діє ширше, залучаючи й інші зони мозку, у т. ч. мозочок, що виконує функції збереження рівноваги і координації рухів.

У формуванні алкогольної залежності беруть участь також гени, які контролюють передавання нервового імпульсу від одного нейрона до іншого: гени синтезу та дезактивації таких нейротрансмітерів, як дофамін, серотонін, гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), гени їх рецепторів та переносників. Усі вони здійснюють вплив, хоча роль кожного окремого гена при цьому незначна. Наприклад, було доведено, що алель *TaqA1* гена рецептора дофаміну *DRD2* (локалізація 11q23) частіше трапляється в алкоголіків. Цей алель спричинює змен-

шення густини рецепторів на мембранах клітин, унаслідок чого накопичується зайвий дофамін. Аномалію поглиблює мутація гена моноаміноксидази А (МАО; локалізація *Xp11.4-p11.23*) — ферменту, що є супресором (пригнічувачем) дофаміну. Вона полягає у заміні лише одного нуклеотиду на інший і призводить до низької активності ферменту. Надмірна кількість дофаміну в організмі людини робить її поведінку нестійкою, а згодом іноді й асоціальною.

Усі ці ознаки особливо проявляються в неблагополучних сім'ях, однак, якщо виховний процес відбувається правильно, вплив аномальних алелей корегується, і їх носії виявляють асоціальну поведінку не частіше, ніж носії нормальних алелей.

Подібне явище може трапитися також із геном білка-транспортера серотоніну. Один із алелей цього гена, при якому утворюється недостатня кількість білка-транспортера, пов'язаний зі схильністю до депресії і, відповідно, алкоголізму. Однак такий аномальний алель проявляється лише за несприятливих умов виховання. Якщо дитина оточена любов'ю та розумінням, хибні ознаки не виявляються.

На схильність до алкоголізму впливають також гени, що забезпечують контакти між клітинами, формування йонних каналів тощо. Наукові дослідження виявляють усе нові гени, причетні до цих явищ. Наприклад, при вивченні електричної активності мозку виявили, що у людей із нерегулярним альфа-ритмом (основний ритм електроенцефалограми людини в спокійному стані) після прийому алкоголю він ставав вираженішим. Це супроводжувалося релаксацією, яка у таких осіб без алкоголю не наступала. Зумовлює цей ефект група генів субодиниць рецептора гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) (*GABRA1, GABRA6, GABRB2, GABRG2*; локалізація *5q34*) та ін.

Нові методи дослідження мозку (функціональне магнітно-резонансне сканування, позитронно-емісійна томографія) є джерелом нових знань про процеси, які відбуваються під дією алкоголю і допомагають виявляти нові гени, пов'язані з цими процесами й алкоголізмом.

Знайдено десятки генів, унаслідок порушення роботи котрих, як припускають, підвищується ризик розвитку алкоголізму. Однак спадкова схильність до

захворювання виявляється лише в тому випадку, коли і гени, і середовище діють в одному напрямі. Гени не можна корегувати, але людина здатна змінювати умови середовища, щоб понизити ризик появи та поширення алкоголізму.

Генетичні дослідження алкоголізму є основою вироблення заходів із профілактики цієї патології. Це насамперед педагогічні заходи. Наприклад, при дослідженні носіїв «ризикового» алеля гена рецептора дофаміну (*DRD2 TaqA1*) встановлено, що вони менш чутливі до негативного підкріплення, ніж носії нормального алеля. У них не працюють структури, що відповідають за запам'ятовування негативних наслідків певних дій, а отже, не формується установка уникати того, що призводить до неприємних відчуттів. Можна припустити, що у вихованні таких дітей ефективною буде похвала за гарну поведінку, повторювана послідовно і терпляче, а покарання за погану може не діяти, або давати негативні результати.

Програми профілактики алкоголізму мають ґрунтуватися на виробленні відповідної самооцінки у дітей та молоді, на умінні розпізнавати і оцінювати наслідки ризикової поведінки.

Наркоманія. Це сукупність хронічних патологій, спричинених зловживанням лікувальних або інших наркотичних речовин, які викликають фізичну та психічну залежність. Наркоманія — дуже складна соціальна проблема. Вона спричинює глибокі зміни особистості, розлади психіки та порушення функцій внутрішніх органів.

Залежно від наркотичного засобу розрізняють наркоманію опійну (морфінізм, кодеїнізм, героїнізм тощо), гашишну (гашишизм), барбітурову (барбітуратизм), кокаїнову (кокаїнізм) та ін. Трапляється комбінована наркоманія (полінаркоманія). Усі різновиди наркоманії мають характерні особливості прояву, перебігу та лікування. До розвитку наркоманії причетні як середовищні, так і генетичні чинники. Як середовищні можуть подіяти незадоволення життям, утруднена соціальна адаптація, стреси, депресії тощо.

Серед генетичних чинників виявлено зниження експресії генів певних регуляторних пептидів. Одні з цих пептидів (ендорфіни, енкефаліни) блокують опіатні

рецептори, забезпечуючи хороший настрій, інші (серотонін) — забезпечують нормальну уяву, підтимує загальнолюдських цінностей, здатність позитивно сприймати радісні події, усвідомлювати сенс життя. Якщо таких гормонів виробляється недостатньо, це спричинює психічний та фізичний дискомфорт, підштовхує до пошуку засобів і речовин, які б могли його усунути.

Близнюкові дослідження продемонстрували, що успадковуваність наркоманії становить приблизно 30%. Пристрасть до різних наркотиків має неоднакові генетичні компоненти. Так, успадковуваність схильності до героїнової залежності досягає 50%, а до психоделічних засобів — 26%.

Одним із важливих чинників схильності до наркоманії є така психологічна властивість людини як пошук новизни.

Лікування хворих на наркоманію здійснюють у психіатричних стаціонарах. Воно передбачає протидію абстиненції, загальнозміцнювальні, дезінтоксикаційні та підтримувальні заходи. Оскільки фармакологічне втручання не розв'язує психосоціальних проблем хворого, лікування має бути комплексним і спиратися на реабілітаційні заходи, тобто психо-, трудо- та культуротерапію.

Тютюнокуріння. Вдихання диму тліючого тютюну — це найпоширеніший вид токсикоманії. Мішенню токсичної дії при цьому є нервова система. Виявлено залежність схильності до тютюнокуріння від нервово-психічного складу людини. Причинами популярності цієї шкідливої звички є тимчасова тонізуюча дія нікотину, адаптація до нього організму і сила звички.

Згідно зі статистичними даними, тютюнокуріння скорочує тривалість життя і підвищує смертність населення, ступінь ризику розвитку раку легенів, спричинює розвиток захворювань дихальної, травної та кровоносної систем.

Небезпечно також пасивне куріння — вимушене вдихання некурцями накопичених у приміщенні продуктів тютюнокуріння. У дітей, які багато часу проводять у накурених приміщеннях, частіше розвиваються хвороби дихальних шляхів (аденоїди, тонзиліти, пневмонії тощо).

Виявлено помірний генетичний вплив (коефіцієнт успадковуваності приблизно 60%) на пристрасть до тютюнокуріння.

Останнім часом у затятих курців виявлено алелі генів (*CHRNA3*, *CHRNA5*, *CHRNA4*), які кодують білки, що є складовими ацетилхолінових рецепторів. Визначено, що вони містяться у хромосомі 15 (точніша локалізація невідома). Нікотин, частина тютюнового диму, здатен імітувати дію ацетилхоліну, тому ці рецептори дістали назву нікотинових. Зв'язуючи молекули нікотину з нервовими клітинами, ці білки спричинюють нікотинову залежність.

Результати досліджень кількох тисяч близнюкових пар довели, що сильний і легкий ступені тютюнокуріння зумовлюють різні генетичні чинники. Легка залежність від нікотину (за день викурюють менше сигарет) більшою мірою визначається генетичними, а не середовищними чинниками порівняно з сильною залежністю.

Для лікування залежності від тютюнокуріння використовують різноманітні терапевтичні методики (навіювання, формування відрази та ін.), однак жодна з них не є ефективною у всіх випадках. Успішному лікуванню сприяє підтримка рідних та близьких, а також психотерапія.

Гомосексуальність

За даними різних дослідників, від 1 до 10% чоловіків і від 1 до 3% жінок є гомосексуальними. *Гомосексуальність* — статеве ваблення до людей своєї статі.

Суспільство протягом усієї історії по-різному ставилося до цього явища. Стародавні юдейські традиції засуджували гомосексуальність. Деякі форми гомосексуальності вважали цілком природними. Католицька Європа спочатку не проявляла до гомосексуалістів ворожості. Однак у Середньовіччі звинувачення в гомосексуалізмі були підставою для переслідування інквізицією. На початок ХХ ст. у наукових колах сформувалося уявлення про те, що гомосексуальність — це хвороба, з якою людина народжується. Було багато спроб лікування гомосексуальності, які інколи межували з варварською жорстокістю (наприклад, пересадка сім'яників, електрошокова терапія тощо), але вони завершилися безрезультатно.

За даними близнюкових досліджень, у монозиготних близнят виявлена лише 50% конкордантність за гомосексуальністю. Це свідчить про значний вплив середовища на формування такого типу поведінки.

Вплив спадкових чинників на жіночу гомосексуальність ще менший. Дослідження близнят жіночої статі, які вирости нарізно, показало, що всі вивчені пари були дискордантні за цією ознакою. Тому можна вважати, що ця особливість поведінки є набутою, а не успадкованою.

Наукові дебати щодо природи гомосексуальності продовжуються, але ставлення суспільства до цього явища стало терпимішим.

Генетичні дослідження останніх років довели, що на статеву орієнтацію людини впливають гени, розташовані не лише в X-хромосомі, як вважали раніше. На хромосомах 7, 8 та 10 виявлено локуси, де можуть міститися ці гени. Потужним може бути і вплив умов навколишнього середовища. Отже, сексуальна орієнтація є мультифакторною ознакою.

Натепер лікування гомосексуалізму не практикують, окрім випадків, коли пацієнт сам бажає змінити статеву орієнтацію. У цьому разі застосовують групову та поведінкову психотерапію.

Злочинність

Генетики не полишають спроб визначити спадкові та середовищні механізми такого складного і поліморфного соціального явища як злочинність. Злочинами вважають і порушення фінансових законів, і крадіжку, і вбивство (навмисне чи в стані афекту). Крім того, існують проблеми обліку злочинних дій. Якщо, наприклад, у разі хвороби пацієнти самі шукають лікарів, які ведуть ретельний облік медичних даних, то щодо злочинності ситуація протилежна — багато злочинів залишається нерозкритими, адже злочинці докладають для цього максимальних зусиль. Отже, справжня картина злочинності дослідникам практично невідома.

За різними даними, середня конкордантність монозиготних близнят за ознаками злочинності у півтора раза вища, ніж дизиготних (75 та 50% відповідно).

Проте відносно висока конкордантність у дизиготних близнят свідчить про те, що вплив чинників середовища на вияв ознаки досить потужний.

Характерно, що з віком роль дії середовища знижується. Тривалі дослідження довели, що успадковуваність антисоціальної поведінки у підлітків становить 0,07, а вплив навколишнього середовища — 0,31. При повторних обстеженнях дорослих успадковуваність зростає до 0,43, тоді як дія середовища падає до 0,05.

Причиною злочинності може бути аномальний розвиток особи, як пов'язаний із спадковою схильністю, так і зумовлений дією середовища (хвороби, травми тощо). Серед злочинців багато осіб із психопатіями та різними патологіями, одним із симптомів яких є агресивність.

Генетичні експерименти на тваринах, у результаті яких було створено лінії щурів і мишей з підвищеною або зниженою агресивністю, свідчать про можливий зв'язок певного генотипу з цією властивістю поведінки. У людини виявлено кореляцію між агресивністю та гіпоглікемією. Під гіпоглікемією у цьому разі розуміють знижений вміст глюкози в крові, що спричинює підвищену дратівливість і прояви антисоціальної поведінки.

У деяких випадках достатньо однієї генної мутації, щоб зумовити підвищену агресивність. Описано ситуацію характерного порушення нормальної поведінки чоловіків, яке полягало в несподіваних спалахах агресивності та імпульсивній сексуальній поведінці. Причиною цього була мутація гена, який кодує структуру ферменту моноаміноксидази А і міститься у Х-хромосомі.

Отже, вивчаючи питання успадкування злочинності, слід пам'ятати, що всі дослідження, проведені в цьому напрямі, ще недосконалі. Фенотип злочинця досі не визначений. Сучасні науковці досліджують не саму злочинність, а типи поведінки, характеристики осіб, які скоюють злочини, біологічні показники схильності до агресії тощо. Це лише перший етап на шляху до пізнання істинних причин злочинності.

Твердження, що схильність до кримінальної поведінки закладена в генах, є помилковим. Існує багато свідчень про те, що сприятливе середовище здатне компенсувати небажані особливості темпераменту та особистості, які можуть призвести до розвитку аномальної

поведінки. І навпаки, несприятливе середовище може поглибити наслідки навіть невеликих відхилень розвитку, якими, наприклад, є неспецифічні порушення навчання, і спричинити відхилення в поведінці та конфлікт із соціальним середовищем.

Самогубство

Щорічно у світі люди здійснюють приблизно 1 млн самогубств і майже 10 млн спроб самогубства. *Самогубство (суїцид)* — це навмисне самоушкодження зі смертельним наслідком. Суїцидом вважають не всі дії людини, які призводять до її смерті. Встановити відмінність самогубства від автоагресивних форм поведінки дає змогу аналіз мотивації вчинків індивіда. Замах людини на власне життя кваліфікують як самогубство за умови, що вона усвідомлює значення своїх вчинків і керує ними. Скоєння суїцидальних дій під впливом ускладнень психічних захворювань (переважно маніакально-депресивних психозів та шизофренії) слід розуміти як нещасний випадок.

Суїцидальна поведінка, як правило, формується унаслідок взаємодії чинників схильності до нього та чинників довкілля. Їх комплексний вплив спричинює відчуття безвиході на тлі імпульсивного стану, що і може призвести до самогубства.

Про визначальну роль у цих процесах генетичних чинників свідчать дослідження сімей та близнюкових пар за умови виключення впливу інших спадкових хвороб, що можуть провокувати суїцид. На основі результатів цих досліджень виявлено механізми успадкування суїцидальності. Так, у першому поколінні нащадків самогубців частота суїцидних спроб і суїцидів приблизно у чотири рази вища, ніж у контрольній групі. Із психічними захворюваннями, наявними в родині, це не пов'язано. У ряду «батьки — діти» ймовірність спадкового передавання суїцидної поведінки становить 12—18%.

На повторюваність суїциду в межах родини впливають і соціально-психологічні чинники — наслідування, самонавіювання, навіювання, емоційне зараження тощо. Однак з'ясовано, що діти, у сім'ях яких були суїцидальні випадки і котрих з раннього дитинства виховували в

інших сім'ях, де їх не було, скоюють самогубство, вдаються до суїцидальних спроб приблизно у шість разів частіше, ніж усиновлені, біологічні батьки яких не належать до суїцидальних родин.

Про визначальний вплив на суїцидальну поведінку генетичних чинників свідчить і те, що вірогідність скоєння суїциду обома монозиготними близнюками приблизно у 20 разів вища, ніж обома дизиготними. Водночас частота вчинення самогубства другим дизиготним близнюком, якщо це здійснив один із них, у три з половиною рази вища, ніж середній рівень суїциду в суспільстві, до якого вони належать.

Під час досліджень протягом останніх 20—30 років було доведено, що суїцидальна поведінка пов'язана з порушеннями функціонування нейротрансмітерів (насамперед серотоніну та норадреналіну), регуляції активності нервової системи, зі змінами у функціонуванні гіпоталамуса, гіпофіза, надниркових залоз, імунної системи, з порушеннями метаболізму жирів. Виявлено кандидатні гени, мутації яких можуть провокувати суїцидальну поведінку: *TPH2* (ген ферменту триптофангідроксилази; локалізація 12q21), *SLC6A4* (ген білка-транспортера серотоніну; локалізація 17q11.1-q12), чотири гени серотонінового рецептора (наприклад, ген *HTR2A*; локалізація 13q14-q21), *MAOA* (ген ферменту моноаміноксидази А — супресора дофаміну; локалізація Xp11).

Отже, генетично зумовлені патогенні зміни в обміні речовин, а відтак, і у функціонуванні нервової системи людини спричинюють агресивність, імпульсивність, зниження опору стресогенам, втрату здатності одержувати задоволення від життя, депресію тощо. У разі доповнення зовнішніми стресогенними впливами та гормональними зрушеннями такі передумови можуть призвести до самогубства.

Запитання. Завдання

1. Запропонуйте визначення вроджених вад розвитку.
2. Назвіть внутрішні та зовнішні чинники порушення розвитку.
3. Дайте визначення поняття «тератогенез».
4. У чому полягає розумова відсталість?
5. Вкажіть симптоми олігофренії. Наведіть її класифікацію.

6. Назвіть засади реабілітації розумово відсталих дітей.
7. Охарактеризуйте легкий, середній та тяжкий ступені затримки психічного розвитку.
8. Яку роль відіграють генетичні чинники у розвитку порушень психіки?
9. Визначте основні ознаки раннього дитячого аутизму.
10. Опишіть сучасні уявлення про роль генетичних чинників у розвитку аутизму.
11. Назвіть наслідки впливу глухоти і туговухості на розвиток мови та психіки у дитини.
12. Охарактеризуйте генетичні механізми порушення слуху.
13. Які аномалії належать до стійких порушень зору?
14. Вкажіть форми наркоманійної залежності.
15. Поясніть дію генетичного механізму алкогольної залежності.
16. Вкажіть генетичні чинники наркоманії.
17. Охарактеризуйте генетичні фактори пристрасності до тютюнокуріння?
18. Чи позначаються генетичні механізми на схильності до гомосексуалізму?
19. У чому полягають проблеми вивчення генетики злочинності?
20. Які експериментальні дані підтверджують генетичну природу схильності до самогубства?

7.

Генетика особистості

7.1. Роль темпераменту у психічній діяльності і поведінці людини

Така важлива складова індивідуальності людини як темперамент завжди була об'єктом досліджень. Темперамент вивчають психологи, зосереджені на віковій та особистісній психології, індивідуальних відмінностях людей та їх психофізіологічних основах, а генетики намагаються розкрити спадкові механізми формування темпераменту у людини.

Темперамент — відносно стійке закономірне співвідношення індивідуально-психологічних особливостей людини і тварин, яке характеризує динамічну складову їх психічної діяльності та поведінки.

Найважливішими аспектами темпераменту є активність і емоційність. *Активність* характеризує ступінь швидкості, енергійності чи повільності, млявості індивіда в діях і вчинках, а *емоційність* — особливості пере-

бігу його емоційних переживань (позитивних або негативних) та ставлення до явищ чи предметів дійсності (радість, сум, гнів тощо).

Сутність темпераменту

Різні вчені робили спроби розкрити природу темпераменту та визначити його показники на основі морфологічних особливостей людської голови, товщини нервових волокон, будови тіла тощо. У пострадянській психології поширена теорія І. Павлова, яка пов'язує типи темпераменту з діяльністю центральної нервової системи. Подальші дослідження, проведені російськими фізіологами, показали, що структура основних властивостей нервової системи є складною. Це спричинює значну кількість їх поєднань, а не чотири, як вважав І. Павлов. Крім того, встановлено, що кожна властивість темпераменту залежить не від однієї, а від кількох властивостей нервової системи і виявляється не в одному, а в усіх типах темпераменту.

Тип темпераменту відносно стійкий і мало змінюється під впливом середовища та виховання, але зазнає певних змін у процесі онтогенезу. Він не визначає інші властивості особистості (наприклад, характер, здібності), а лише впливає на їх динамічні вияви. На основі темпераменту формується *індивідуальний стиль діяльності* — сукупність варіантів діяльності, які є найприйнятнішими для людини певного типу темпераменту.

У генетичних дослідженнях темпераменту необхідно зважати на кілька його особливостей:

1) залежність компонентного складу темпераменту від віку людини. Деякі особливості поведінки, характерні для маленьких дітей (наприклад, регулярність відправлення фізіологічних функцій, тривалість сну тощо), у дорослих або відсутні, або мають зовсім інше значення;

2) менша статистична надійність методів діагностики динамічних характеристик (анкети, основані на самооцінці, експертні оцінки, проєктивні методики, спостереження), порівняно наприклад, з тестами IQ тощо;

3) наявність традиційної для психології проблеми співвідношення темпераменту і характеру.

Незважаючи на те що характер, на відміну від темпераменту, часто пов'язують зі змістовною складовою особи, це не дає змоги надійно розрізнити їх вияви. Адже динамічні характеристики діяльності можуть у конкретних випадках визначатися не тільки рисами темпераменту, а й, наприклад, високою мотивацією такої діяльності, тобто власне особистісною рисою.

Складною є проблема співвідношення темпераменту і характеру, яка зводиться до проблеми «індивід та особистість». Цю дилему оптимально може розв'язати генетика. Розуміючи особистість як систему, що має соціокультурне наповнення та втілює і відображає суспільні відносини, у яких задіяна людина, не можна вважати, що її формують спадково задані властивості, які заковані в геномі та належать до структури індивідуальності. Отже, при вирішенні питання про належність тієї чи іншої психологічної риси до темпераменту необхідно обов'язково враховувати коефіцієнт успадкованості.

Однак у зарубіжних психологічних дослідженнях практично відсутнє розмежування індивіда та особистості. Тому в змісті анкет і тестів, в інших діагностичних процедурах та одержуваних потім даних західні автори часто об'єднують риси і властивості, які було б логічно зарахувати до різних підструктур індивідуальності.

Навіть у тих випадках, коли терміни «темперамент» і «особистість» різняться, швидше йдеться про обсяги понять, ніж про різні підструктури або рівні інтегральної індивідуальності.

Труднощі, пов'язані з проблемою розмежування темпераменту і характеру, дають підставу дослідникам вважати, що риси темпераменту як такі можна визначити лише в немовлят, соціальний досвід яких мінімальний.

Темперамент у дітей

Під час досліджень, проведених на парах монозиготних та дизиготних близнюків перших днів життя, одержані низькі внутрішньопарні кореляції за основними рисами темпераменту (збудливість, здатність заспокоюватися тощо) і характеристиками активності протягом

сну та неспання. Кореляції у монозиготних близнят варіювали в межах 0,06—0,31, в одностатевих дизиготних — 0,06—0,59, у різностатевих дизиготних — 0,13—0,30. Причинами цього можуть бути умови пренатального розвитку та особливості пологів, що підтверджено поведінковими характеристиками, вагою новонароджених та спеціальним тестом, який засвідчує рівень їх фізіологічної зрілості. Отже, у цьому віці гени ще не здійснюють вирішального впливу на індивідуальні відмінності дітей за темпераментом.

У перші місяці життя ситуація істотно змінюється. У дослідженнях, проведених на близнюках віком 3—12 місяців за допомогою різних методик оцінювання поведінки дітей, показники внутрішньопарних кореляцій у монозиготних близнят були суттєво вищими, ніж у дизиготних. Хоча коефіцієнти успадкованості при цьому становили в середньому 30%, однак це свідчить про виразні генетичні впливи на темперамент.

Це підтверджують і результати досліджень прийомних дітей. Так, біологічні брати та сестри у віці одного року мали кореляцію за особливостями поведінки в межах 0,09—0,20, але на другому році життя тут теж виразно виявилися впливи генотипу.

Спостереження за поведінкою близнят віком півтора-два роки засвідчили, що коефіцієнти успадкованості вже достатньо високі: $h^2 = 0,42 - 0,56$, майже такі, як і показники генетичного впливу на складові темпераменту в дорослих. Крім того, ці дослідження продемонстрували виразний вплив на деякі складові темпераменту (наприклад, емоційність та активність) певних умов домашнього середовища (наявність бабусі, систематичні ігри батьків із дітьми, гарний побут тощо). Проте внутрішньопарна подібність, а отже, й коефіцієнт успадкованості від цих обставин не залежать. Індивідуальні відмінності за активністю повністю визначаються середовищем, причому в обох випадках значну роль відіграє індивідуальне середовище. Однак емоційність і активність виявилися взаємопов'язаними генетичною кореляцією ($r_g = 0,45$), що свідчить про наявність у них системи спільних генів, які визначають їх варіативність.

Отже, починаючи приблизно з дев'яти місяців життя, у дітей виявляється генетично задана індивідуальність

стосовно динамічних характеристик темпераменту — активності (переважно рухової), регулярності (ритмічності появи поведінкових реакцій, наприклад голоду, здійснення фізіологічних функцій, чергування сну та неспання тощо), пристосовуваності (реакції на нову ситуацію), порогу активності, домінувального настрою, гнучкості (легкості зміни поведінки за нової ситуації), уваги/наполегливості (тривалості певної діяльності та здатності продовжувати її всупереч перешкодам) та ін.

Під час подальших досліджень поведінки дітей було виявлено т. зв. *синдром тяжкого темпераменту*, ознаками якого є низька ритмічність, переважання негативного настрою, слабка реакція на нові стимули, погана пристосовуваність і висока інтенсивність реакцій. Цей синдром стійкий у перші роки життя. У вікових парах одержані позитивні кореляції: один і два роки — 0,48; два і три роки — 0,49; три і чотири роки — 0,42.

Ознаки тяжкого темпераменту трирічок корелюють з ознаками людини 17—24 років — 0,34. Між дітьми одного-двох років та дорослими така кореляція відсутня. Важкий темперамент дитинства впливає на пристосовуваність дорослої людини до різних сфер діяльності — навчальної, соціальної, сімейної тощо.

За даними близнюкових досліджень із п'яти компонентів синдрому тяжкого темпераменту шестирічних дітей високу генетичну складову мають три: слабка реакція на нові стимули ($h^2 = 0,94$), висока інтенсивність реакцій ($h^2 = 0,82$), низька ритмічність ($h^2 = 0,68$). Погана пристосовуваність визначається здебільшого загальносімейним середовищем ($c^2 = 0,55$), переважання негативного настрою — індивідуальним середовищем ($e^2 = 0,63$). Незначний вплив спадковості спостерігається щодо поганої пристосовуваності ($h^2 = 0,26$) та ($h^2 = 0,37$).

Темперамент у дорослих

Більшість досліджень темпераменту дорослих зосереджена на вивченні таких властивостей, як екстраверсія — інтроверсія та невротизм. Психотицизм досліджений менше.

Екстраверсія об'єднує такі характеристики особистості: комунікабельність, активність, жвавість, ініціативність, гнучкість у діях та вчинках тощо. *Інтроверсія* характеризується схильністю до уникнення соціальних контактів, здатністю в діях та вчинках керуватись власними думками і внутрішніми переживаннями, а не зовнішніми враженнями та впливами.

Основним показником *невротизму* (не плутати з клінічним невротизмом) є рівень емоційних процесів (стабільність, нестабільність), який обмежується здатністю до самооцінки та обережністю. Крайня нижня межа цієї властивості темпераменту дорослих — емоційна стабільність.

Психотицизм характеризується агресивністю, холодністю, егоцентризмом, нездатністю до співпереживання тощо, однак психотицистам властивий творчий потенціал. На його нижній межі домінує контроль із боку самосвідомості.

В онтогенезі вказані риси темпераменту є досить стабільними як за змістом, так і за індивідуальним виявом. Наприклад, невротизм і соціальна екстраверсія, визначені в одних і тих самих людей з інтервалом у 45 років, корелюють на рівні 0,30 та 0,60. В іншому продовженому дослідженні (інтервал 30 років), яке проводили серед людей від середнього до старечого віку, міжвікова кореляція соціальної інтроверсії становила 0,74. Багато дослідницьких робіт (використання різноманітних методик, вікових груп та інтервалів) підтверджують наявність вікової стабільності цих характеристик індивідуальності людини.

Психогенетичні дослідження дорослих засвідчили виразний, хоча і не дуже високий вплив спадкових чинників на темперамент. У широкомасштабних близнюкових дослідженнях одержано такі показники внутріпарної кореляції: за екстраверсією — $r_{мз} = 0,52$, $r_{дз} = 0,19$; за невротизмом — $r_{мз} = 0,50$ та $r_{дз} = 0,23$. При цьому успадковуваність за екстраверсією становила 0,4, а за невротизмом — 0,3, тобто відмінності не значні. Крім того, з віком вплив спадковості на варіативність цих індивідуальних властивостей зменшується.

Існують також складніші схеми опису темпераменту. Найпопулярнішою є п'ятифакторна шкала особистісних рис, яка ґрунтується на судженнях людей про

себе та інших. Риси темпераменту згруповані у п'ять факторів:

1) екстраверсія. Визначають співвідношення в межах пар: екстраверсія — інтроверсія, товарицькість — відлюдкуватість, впевненість — сором'язливість;

2) здатність до згоди. Визначають співвідношення в межах пар: поступливість — непоступливість, доброзичливість — байдужість, слухняність — ворожість;

3) сумлінність, відповідальність. Невизначений фактор;

4) невротизм. Визначають рівень емоційної стабільності, а також співвідношення в межах пар: пристосовуваність — тривожність, залежність — незалежність;

5) відвертість, щирість. Визначають співвідношення в межах пар: легкість пристосовуваності — підлеглість, непослух — покірність.

Під час аналізу успадковуваності окремих компонентів цих факторів найвищі значення були отримані для екстраверсії (0,49) та відвертості (0,45), а найменші — для здатності до згоди (0,35) та сумлінності (0,38). Для всіх показників значення впливу загального середовища на мінливість виявилось близьким до нуля (0,02—0,11).

Дослідження складових невротизму дало змогу з'ясувати, що приблизно половина спостережуваної мінливості визначена генетичними факторами. Ці результати одержали на основі опитування вихованих разом і розлучених монозиготних близнюків. У дослідженнях, в яких, крім самозвітів, користувалися оцінками поведінки з боку одноліток, були отримані подібні результати.

Отже, мінливість особистісних характеристик темпераменту визначається переважно умовами індивідуального середовища або генотип-середовищними взаємодіями.

Більш специфічними властивостями темпераменту є рівень радикалізму та консерватизму в мисленні. Цим рисам властиві досить високі показники успадковуваності (відповідно 0,65 та 0,54). Навіть авторитарність (владність) має значення 0,62. За цією характеристикою спостерігається несподівано високе значення асортативності (відповідності) одружень (0,68).

У межах дослідження близнюків, які виростили нарізно, було проведено різноманітні тести властивостей осо-

бистості та темпераменту, а також таких якостей, як професійні інтереси, заняття на дозвіллі, соціальні стосунки. Було з'ясовано, що монозиготні близнюки, котрі вирости разом, показали приблизно такий самий рівень подібності, як і розлучені.

7.2. Інтелект

Інтелектуальна діяльність людини найскладніша для генетичного аналізу.

Інтелект — загальна здатність людини розв'язувати різноманітні проблеми.

Основою такої здатності є спроможність розпізнавати зв'язки між явищами, предметами, ідеями, концепціями тощо. Особами з високим інтелектом вважають тих, хто здатний формувати багато зв'язків і проявив свої здібності в процесі навчання чи професійної діяльності. Таке визначення інтелекту дає змогу зробити важливі висновки: високий інтелект властивий людям, зайнятим у найрізноманітніших сферах діяльності, а в кожній із цих сфер можливе формування інтелектуальної еліти. Якість і кількість такої еліти визначають рівень розвитку суспільства. Високорозвинутим називають суспільство, у якому наявна інтелектуальна еліта серед політичних діячів, учених, лікарів, педагогів, юристів, військових, релігійних діячів, робітників, фермерів та ін.

Коефіцієнт розумового розвитку

Рівень інтелекту визначають різними способами, одним із яких є обчислення *показника розумового розвитку (коефіцієнта інтелектуальності)*, який позначають IQ (англ. intelligence quotient). Для цього використовують відповідні тести та математичні розрахунки.

IQ великої кількості людей розподілили за нормальною кривою з амплітудою від 0 до понад 140. Найбільше значень припадає на нормальний інтелект, а в обидва напрями їх кількість прогресивно зменшується. Так, результати дослідження, проведеного в США, показали,

що половина населення країни (приблизно 125 млн осіб) має коефіцієнт інтелекту в межах норми ($IQ = 90 - 110$), а чверть жителів (приблизно 62,5 млн) належить до категорії олігофренів.

Серед населення планети найвищі показники середнього рівня інтелекту мають представники семітського етносу; друге місце посідають вихідці з Азії, від яких дещо відстають європейці. Порівняно найнижчий середній IQ у темношкірих та вихідців з Латинської Америки.

Наука ще не здатна чітко визначити всі компоненти інтелекту людини. Дослідити можна т. зв. «психометричний інтелект», що показує лише відмінності між людьми стосовно виконання тестів, які по-різному відображають різноманітні аспекти поведінки та охоплюють не всі її ментальні особливості. Однак результати використовуваних тестів мають велику прогностичну цінність у деяких сферах людської діяльності.

Генетичний контроль інтелекту

Дослідження монозиготних близнюків, які вирости нарізно, дали змогу виявити високий рівень кореляції коефіцієнтів інтелекту (0,64—0,78). При цьому значення успадкованості з урахуванням усіх генетичних факторів було досить суттєвим (0,75), а вплив середовища незначним (0,20—0,30). Ці результати підтвердили спостереження за прийомними дітьми. Кореляція IQ між дітьми та їх біологічними батьками була істотно вищою, ніж між прийомними дітьми та нерідними батьками (0,35—0,40 порівняно з 0,15).

Отже, коефіцієнт інтелекту відзначається високою успадкованістю, вплив на нього умов середовища незначний.

У продовжених близнюкових дослідженнях інтелекту було виявлено цікаву закономірність: з віком кореляція за IQ зростає особливо суттєво в монозиготних близнюків — практично від нуля до 0,81—0,86 (для порівняння: цей кінцевий показник у дизиготних близнюків становив лише 0,39—0,54). Така закономірність абсолютно спростовує уявлення про те, що з віком все більше значення для формування індивідуальних відмінностей має середовище.

Із дорослішанням вплив загального середовища на мінливість IQ поступово зменшується майже до нуля, а рівень впливу індивідуального середовища практично зберігається.

Пошуки факторів середовища, які можуть впливати на коефіцієнт розумового розвитку, не дали суттєвих результатів. Більшість досліджень засвідчила незначний вплив загального середовища на вияв інтелекту. Однак ті чинники індивідуального середовища, що впливають на інтелект, належать до умов, які забезпечують нормальний розвиток організму та нервової системи, особливо в період раннього онтогенезу. Наприклад, пренатальні тератогенні фактори (вірусні інфекції, отруйні хімічні речовини, куріння, алкоголь, наркотики тощо) можуть спричинити тяжкі порушення фізичного та розумового розвитку, які призводять до зниження коефіцієнта інтелекту. Недостатнє чи неповноцінне харчування, нестача вітамінів, хвороби, що порушують нормальний розвиток дитини, знижують розумові здібності, а отже, і коефіцієнт інтелекту. Негативно впливають на нього несприятливі умови життя, недостатній рівень медичного обслуговування, незадовільні санітарно-гігієнічні умови.

Порушення нормального розвитку можливе в монозиготних близнюків, унаслідок чого їх коефіцієнт інтелекту буде дещо зниженим (у середньому 90 балів). Якщо один із них помирає після народження, то інший розвивається майже нормально і його IQ зростає до 99 балів. Це явище називають «близнюковим ефектом».

Численні експерименти з продовженого тренування пам'яті, уваги, планування засвідчили, що IQ можна підвищити, особливо в дітей, навіть на 30 балів, однак після припинення тренувань він знижується до рівня контрольної групи. Отже, мозок зберігає величезний потенціал пластичності майже протягом усього життя. Тому принцип «або використовуєш, або втрачаєш» відіграє значну роль у розвитку чи деградації ментальних здібностей людини.

На підставі наведених даних психогенетика вважає визначення успадкованості для все нових складових інтелекту недостатнім і у дослідженнях акцент переносить на виявлення способів впливу на ті чи інші риси людини за допомогою умов середовища.

Отже, інтелект і коефіцієнт інтелекту не збігаються і навчена людина суттєво відрізняється від ненавченої, навіть якщо в них однаковий IQ. Тому особи з низьким коефіцієнтом розумового розвитку потребують ретельного та методичного навчання, щоб компенсувати брак здібностей.

Генетика обдарованості

Талановитість та геніальність визначити важче, ніж інтелект. Зазвичай критеріями обдарованості вважають інтелект, здатність до творчості та наявність мотивації.

Концепцію вродженого таланту досить важко довести або спростувати звичайними методами, однак аналіз біографій обдарованих людей дає підстави для сумнівів в її істинності. Якщо обдарованість ґрунтується на певних генетичних засадах і має природжений характер, то мають бути певні ознаки, за якими її можна помітити ще до того, як вона виявиться повною мірою, передбачити, у якій сфері діяльності дитина досягне успіху в майбутньому. Однак цього не спостерігається. Більше того, існує багато свідчень того, що діти, які виявили в ранньому дитинстві надзвичайні здібності, ставши дорослими, нічого видатного не зробили.

Аналіз біографій відомих композиторів показав, що всі вони з раннього дитинства регулярно та інтенсивно тренувалися під керівництвом дорослих протягом кількох років. Складається враження, що поява незвичайних здібностей швидше була наслідком глибокої і всебічної підтримки батьків, заохочення, сприятливих умов для розвитку навичок. Навіть наявність абсолютного музичного слуху не є прикладом природженої якості, бо його можна розвинути за допомогою спеціальних музичних вправ, про що свідчить навчання музиці дітей п'яти-шестирічного віку.

Отже, є достатньо підстав для думки, що ранні ознаки природженого таланту відсутні.

Існує й інше трактування цього питання, за яким наявність генетично зумовлених здібностей підтверджується легкістю набуття певними особами тих чи інших навичок. Проте спеціальні дослідження довели хибність таких уявлень.

Спростовує концепцію природженого таланту наявність у пересічних людей незвичайних здібностей, розвинених у дорослому віці внаслідок довготривалих тренувань певних навичок та умінь. Прикладами можуть бути запам'ятовування офіціантами великої кількості замовлень, здатність таксистів орієнтуватися у великих містах, а дітей австралійських аборигенів — на відкритій місцевості. Однак за зміни умов середовища та виду діяльності ці здібності втрачаються.

У генетиці обдарованості склалася досить парадоксальна ситуація. З одного боку, концепція успадкованості здібностей не має переконливого підтвердження, бо нащадки геніїв нічим не вирізняються серед звичайних людей; з іншого — не вдається виявити вплив навколишнього середовища, пов'язаний із виникненням особливої обдарованості.

Одним із найвірогідніших пояснень талановитості чи геніальності в людини є *емергенез* — явище, коли ознака визначається особливою сукупністю генів або комплексом властивостей, кожна з яких зумовлена генетично. Будь-яка зміна цієї специфічної сукупності генів призводить до зникнення ознаки. Саме тому в монозиготних близнюків емергенні ознаки, наприклад творчі здібності, виявляються подібно ($r_{\text{мз}} = 0,54$). У звичайних родичів геноми вже не ідентичні, вони змінені, що порушує унікальну сукупність генів. Унаслідок цього подібність у вияві емергенної ознаки трапляється не частіше, ніж у випадкових людей.

Запитання. Завдання

1. Розкрийте сутність поняття «темперамент» з огляду сучасної психогенетики
2. Охарактеризуйте аспекти темпераменту.
3. Поясніть проблему співвідношення темпераменту та характеру в сучасній психогенетиці.
4. Чи має генотип вирішальний вплив на темперамент у немовлят? Відповідь обґрунтуйте.
5. У якому віці в дітей починають проявлятися генетичні складові темпераменту?
6. Поясніть поняття «синдром тяжкого характеру».
7. Укажіть генетичні складові компонентів синдрому тяжкого темпераменту.

8. Які властивості темпераменту використовують у психогенетичних дослідженнях дорослих?
9. Визначте сутність поняття «екстраверсія», «невротизм» і «психотицизм».
10. Які дані психогенетичних досліджень підтверджують виразний вплив генотипу на темперамент у дорослих?
11. Поясніть сучасну п'ятифакторну схему опису темпераменту.
12. Які показники успадкованості були одержані в психогенетичних дослідженнях темпераменту за п'ятифакторною схемою?
13. Запропонуйте визначення поняття «інтелект».
14. Які висновки можна зробити із сучасного розуміння інтелекту?
15. Розкрийте сутність поняття «коефіцієнт інтелектуальності».
16. Який розподіл значень коефіцієнта інтелекту в популяції людей? Наведіть приклади.
17. У яких випадках доцільно використовувати інтелектуальне тестування?
18. Обґрунтуйте високу успадкованість коефіцієнта розумового розвитку та незначний вплив на нього умов середовища.
19. Укажіть фактори навколишнього середовища, які можуть знизити коефіцієнт інтелекту. Поясніть ці випадки.
20. Охарактеризуйте основні критерії обдарованості.
21. Про що свідчить аналіз численних біографій видатних людей стосовно генетики обдарованості?
22. У чому полягає парадоксальна ситуація в генетиці обдарованості?
23. Поясніть сутність явища емергенезу.

Термінологічний словник

Аберація (лат. *aberratio* — відхилення) — структурна зміна хромосоми або хроматиди, що виникає внаслідок розриву, після якого, як правило, розірвані кінці з'єднуються у нове сполучення.

Абстинентний синдром (лат. *abstinentia* — стримування, невживання) — стан, який розвивається після раптового припинення вживання речовин, які викликали наркоманійну залежність.

Агенезія (грец. *a* — без і *genesis* — утворення) — вроджена відсутність будь-якого органа.

Аденін — одна з двох пуринових основ нуклеотидів ДНК та РНК.

Аденома (грец. *adēn* — залоза і *oma* — пухлина) — незлоякісна пухлина молочної, щитоподібної та інших залоз, а також залоз слизової оболонки, наприклад шлунка.

Аденоматозний поліпоз (грец. *polys* — численний, *pus* — нога і *osis* — процес, результат) — множинні аденоми різноманітних форм та розмірів, які розвиваються всередині порожнистого органа, розташовані найчастіше на слизовій оболонці та пов'язані з нею широкою основою або ніжкою, через яку проходять кровоносні та лімфатичні судини.

Адреногенітальний синдром — група спадкових патологій, що полягають у підвищеному виділенні гормонів кори надниркових залоз, що призводить до прискороного соматичного розвитку та прогресуючого розвитку вторинних чоловічих статевих ознак.

Адренолейкодистрофія — Х-зчеплене рецесивне захворювання, що полягає у руйнуванні мієлінової оболонки нервових

волокон і призводить до поступового розвитку недоумства, атрофії зорових нервів, паралічу, розладу координації рухів, мови, ковтання, туговухості та епілептичних нападів і закінчується смертю.

Алелі (грец. *allēlōn* — взаємно, один одного) — форми стану гена, які займають ідентичні локуси гомологічних хромосом і зумовлюють різні фенотипи.

Алкаптонурия (лат. *alkali* — попел, сода, грец. *kapτō* — ковтати і *urōn* — сеча) — спадкова хвороба, спричинена порушенням обміну амінокислоти тирозину, що проявляється у дітей темним забарвленням сечі та вушної сірки, у дорослих — пігментацією різних тканин та прогресуючим дегенеративно-дистрофічним ураженням суглобів.

Алопеція (грец. *alōpekia* — випадіння волосся, як у лисиці, що линяє; *alōrēx* — лисиця) — стійке або тимчасове, повне або часткове випадіння волосся.

Альбінізм (лат. *albus* — білий) — генетично зумовлена відсутність пігменту меланіну в шкірі, волоссі, райдужній оболонці ока.

Амінокислоти — органічні сполуки, що містять як карбоксильну ($-\text{COOH}$), так і амінну групи ($-\text{NH}_2$), основні складові частини молекул білків.

Амніоцентез (гр. *amnion* — зародкова оболонка і *kentēsis* — проколювання) — процедура отримання навколоплідної рідини і клітин, що в ній містяться, для пренатальної діагностики деяких спадкових захворювань.

Ангідротична ектодермальна дисплазія — патологічне порушення розвитку шкіри з частковою або повною відсутністю потовиділення.

Аневризма (грец. *aneurisma* — розширення) — розширення просвіту та випинання стінки кровоносної судини (переважно артерії) або порожнини серця внаслідок патологічних змін чи аномалій розвитку.

Антикодон — ділянка молекули тРНК, що має три нуклеотиди, впізнає відповідну ділянку з трьох нуклеотидів (кодон) у молекулі іРНК (мРНК) і комплементарно взаємодіє з нею.

Апера синдром — аутосомно-домінантна хвороба, що характеризується помітними порушеннями розвитку кісток черепа та пальців кінцівок: череп високий, конічної форми, приплюснутий спереду і ззаду, перенісся запале; верхня щелепа надто висунута вперед; відстань між очима збільшена, очні яблука розташовані перед очними западинами; II—V пальці кінцівок зрослися.

Арахнодактилія (грец. *arachnē* — павук і *daktylos* — палець) — незвичайно довгі й тонкі пальці кистей та стоп.

Артрит (грец. *arthron* — суглоб і *itis* — запальний процес) — загальна назва запальних патологій суглобів, які супроводжуються виділеннями рідини в порожнину суглоба.

Атеросклероз (грец. *athēr* — кашка і *sclerosis* — затвердіння) — поширене хронічне серцево-судинне захворювання пере-

важно літніх осіб, яке спричинює ущільнення артеріальних стінок внаслідок розростання сполучної тканини, утворення т. зв. атеросклеротичних бляшок, зменшення просвіту судини, зниження кровопостачання органів та часто ускладнюється тромбозом (закупоркою) судин.

Атрезія (грец. *a* — без і *trēsis* — отвір) — 1) відсутність природного проходу чи отвору (наприклад, атрезія прямої кишки та задньопрхідного отвору); 2) заростання природного проходу чи отвору внаслідок запалення або травми (наприклад, після хімічного опіку стравоходу); 3) зворотний розвиток органу, який не досяг зрілості (наприклад, кістозна атрезія яєчника).

Атрофія (грец. *a* — без і *trophē* — живлення) — зменшення обсягу органів, тканин та клітин, яке супроводжується зниженням їх функцій.

Аутосома — звичайна, нестатева хромосома.

Аутосомно-домінантне успадкування — тип успадкування ознаки, контрольованої доміантним алелем, розміщеним у нестатевій хромосомі.

Аутосомно-рецесивне успадкування — тип успадкування ознаки, контрольованої рецесивним алелем, розміщеним у нестатевій хромосомі.

Афазія (грец. *a* — без і *phasis* — висловлювання) — розлад мови, що полягає в утраті здатності користуватися словами та реченнями для вираження думок та почуттів.

Ахондроплазія (грец. *a* — без, *chondros* — хрящ і *plasis* — процес чи результат розвитку) — аутосомно-домінантне захворювання, за якого порушення розвитку хрящової тканини спричинює недостатній ріст кінцівок, довжина тулуба є нормальною, а голова великою з випуклим лобом та запалим переніссям.

Ашера синдром — аутосомно-рецесивне захворювання, що полягає у нейросенсорній глухоті та пігментному ретинітові; основні симптоми хвороби: туговухість, повільно прогресуюча дегенерація сітківки з втратою зору (починається після 10-літнього віку), вестибулярні розлади, розумова відсталість, психози.

Беквіта — Відемана синдром — аутосомно-домінантна патологія, що розвивається внаслідок мікродуплікації сегмента *p15 11-ої* хромосоми і зумовлює велику довжину та вагу новонародженого, а також великий язик, зміщення очних яблук вперед за межі очних западин, гідроцефалію, аномалії передньої стінки живота, асиметрію тіла.

Бівалент (лат. *bi* — подвійний і *valens* — сильний) — пара кон'югуючих гомологічних хромосом у профазі I мейозу.

Біохімічні методи — визначення наявності певних речовин (переважно первинних продуктів генів — ферментів та патологічних метаболітів) з метою діагностування спадкових хвороб.

Близнюки дизиготні (двойяцеві) — організми, що розвиваються з двох різних зигот унаслідок запліднення двох різних

яйцеклітин; мають різні генотипи, а тому можуть бути однієї чи різної статей.

Близнюки монозиготні (однойяцеві) — організми, які розвиваються з однієї зиготи; мають однакові генотипи, а тому належать до однієї статі.

Близнюковий метод — обстеження близнюкових пар з метою визначення ролі спадковості та середовища у розвитку ознак.

Блоха — Сульцбергера синдром — X-зчеплена домінантна патологія з пренатальною летальністю плодів чоловічої статі; основні симптоми: характерні запальні дефекти шкіри, що виникають уже на пізній стадії ембріогенезу, ймовірні ураження зубів, плямиста алопеція, аномалії зору, судоми, розумова відсталість.

Брахідактилія (грец. *brachys* — короткий і *daktilos* — палець) — короткопалість рук та (або) ніг.

Брахіцефалія (грец. *brachys* — короткий і *kephalē* — голова) — короткоголовість, тобто збільшення поперечного розміру голови за відносного зменшення її поздовжнього розміру.

Бронхіальна астма (грец. *asthma* — ядуха) — хронічна запальна хвороба дихальних шляхів, спричинена спадковою схильністю до алергічних реакцій, супроводжується постійною підвищеною чутливістю бронхів, що призводить до набряку їх слизової оболонки та нападів ядухи.

Ваарденбурга синдром — аутосомно-домінантна хвороба з неповною пенетрантністю та мінливою експресивністю, спричинена аномаліями розвитку нервових структур завитки внутрішнього вуха; основні симптоми: широке виступаюче перенісся, з'єднані брови, псевдокосоокість, асиметричне забарвлення райдужки, туговухість, знижене відчуття рівноваги, частковий альбінізм (сивий локон над лобом, білуваті вії, депігментовані ділянки шкіри).

Вади психічного розвитку — проміжні між дебільністю та нормою форми інтелектуальної недостатності.

Ван дер Вуда синдром — аутосомно-домінантна хвороба з неповною пенетрантністю та різною експресивністю; основні симптоми: розщеплення верхньої губи або/та піднебіння, на слизовій оболонці нижньої губи одна або дві ямки та фістула, яка виділяє невелику кількість слизу.

Вектори (лат. *vector* — несучий) (в генетиці) — види вірусів (як правило бактеріофаги) та плазміди, що використовуються для перенесення генів із генома одного організму в геном іншого.

Вестфалія — Вільсона — Коновалова хвороба — аутосомно-рецесивне захворювання з ураженням нервової системи та печінки внаслідок порушення метаболізму міді; основні симптоми: хорея, тремтіння голови, кінцівок або всього тіла, розлад координації рухів, недоумкуватість, розлад функцій печінки, нирок, підшлункової залози, серця.

Виразкова хвороба — хронічна хвороба із циклічним перебігом та спадковою схильністю, що розвивається внаслідок порушення рівноваги між факторами захисту слизової оболонки (шлунковий слиз тощо) та агресивним впливом шлункового соку (соляна кислота, фермент пепсин тощо); на стадії загострення виникає виразкове ураження слизової оболонки шлунка або/та 12-палої кишки.

Вроджені вади розвитку — стійкі морфологічні зміни органів, їх частин або ділянок тіла, що виходять за межі нормальних варіацій будови та порушують їх функції.

Галактоземія (грец. *gala* — молоко і *osis* — процес чи результат) — спадкове моногенне, аутосомно-рецесивне захворювання, що супроводжується накопиченням у крові моносахариду галактози внаслідок відсутності одного із ферментів, які перетворюють галактозу на глюкозу.

Гамета (грец. *gamos* — шлюб) — зріла статеві клітина, яка містить гаплоїдний набір (n) хромосом і здатна до запліднення.

Гаметогенез (грец. *gamos* — шлюб і *genesis* — виникнення) — процес утворення статевих клітин.

Гаплоїд (грец. *haploos* — одинарний) — клітина чи особина з одинарним набором хромосом (кожна хромосома представлена тільки один раз).

Гаплоїдний набір хромосом — сукупність хромосом гаплоїда.

Гемізіготність (грец. *hēmi* — напів- і *zygōtē* — з'єднаний у пару) — стан, за якого певні гени у диплоїдній клітині представлені одним алелем. Термін використовують для позначення генотипу чоловіка стосовно ознак, зчеплених зі статтю і визначених алелями, розташованих лише в Y- або X-хромосомі.

Гемоглобінопатії — група спадкових захворювань, зумовлених присутністю в еритроцитах аномального гемоглобіну, що призводить до їх руйнування та потрапляння гемоглобіну у плазму крові.

Гемофілія (грец. *haima* — кров і *philia* — любити) — спадкове захворювання чоловіків, спричинене відсутністю одного із факторів згортання крові, що призводить до кровоточивості; жінки, як правило, не хворіють, оскільки є лише носіями мутантного алеля.

Ген (грец. *genos* — рід, походження) — певна ділянка молекули ДНК (у деяких вірусів РНК), що кодує первинну структуру поліпептиду, молекул рРНК та тРНК або взаємодіє з регуляторним білком; одиниця спадкової інформації, яка визначає формування певної елементарної ознаки організму.

Генеалогічний метод (грец. *genealogia* — родовід) — аналіз закономірностей успадкування ознак людини на основі складання її родоводу.

Генетика (грец. *genos* — рід, походження) — біологічна наука, яка вивчає явища спадковості та мінливості живих організмів.

Генетика людини (антропогенетика) — біологічна наука, зосереджена на дослідженні особливостей спадковості і мінливості людських організмів, з'ясуванні генетичних механізмів спадкових захворювань та розробленні технологій генної терапії.

Ген-модифікатор (лат. *modificatio* — визначення міри) — ген, функцією якого є посилення або ослаблення дії основного гена.

Генна інженерія — сукупність методів і технологій, спрямованих на отримання нових комбінацій генетичного матеріалу в клітині чи організмі штучним шляхом (без традиційної гібридизації).

Генна терапія — лікування спадкових моногенних хвороб методами генної інженерії.

Генні хвороби — спадкові патології, які спричинені мутацією одного гена і передаються наступним поколінням за законами Г. Менделя.

Генокопії — подібні фенотипи, сформовані під впливом різних генів та мутацій.

Геном — гаплоїдний набір хромосом організму з локалізованими в них генами.

Генотип — сукупність усіх локалізованих у хромосомах генів, чи, у широкому розумінні, всіх спадкових факторів організму, які розташовані у хромосомах та інших компонентах клітини (наприклад мітохондріях).

Генофонд — сукупність генів, що трапляються в межах однієї популяції з певною частотою.

Ген-супресор (лат. *sub* — частково і *pressare* — тиснути) — ген, що пригнічує дію основного гена.

Гетерогенність (грец. *heteros* — інший і *genos* — походження) патологій — зумовленість клінічно схожих хвороб у різних сім'ях дефектами різних генів.

Гетерозигота (грец. *heteros* — інший і *zygōtē* — з'єднаний у пару) — особина чи клітина, що містить різні алелі в ідентичних локусах гомологічних хромосом і продукує генетично різні гамети.

Гетерохроматинові (грец. *heteros* — інший і *chrōma* — забарвлення) ділянки хромосом — ділянки хромосом, що інтенсивно фарбуються цитологічними фарбниками та генетично інертні.

Гібрид (лат. *hibrida* — помісь) — гетерозиготна особина, яка виникла внаслідок схрещування двох генетично різних організмів.

Гідроцефалія (грец. *hyder* — рідина і *kephalē* — голова) — патологічне накопичення спинномозкової рідини в порожнині черепа, що супроводжується розширенням мозкових шлуночків та високим внутрічерепним тиском.

Гінекомастія (грец. *gynē* — жінка і *mastos* — груди) — збільшення однієї чи обох молочних залоз у чоловіків.

Гіпертензія (грец. *hyper* — надмірний і лат. *tensio* — напруження) — підвищений тиск в судинах, порожнистих органах та порожнинах тіла.

Гіпертрихоз (грец. *hyper* — надмірний і *thrichos* — волосся) — надмірна кількість волосся на ділянках шкіри, що, як правило, чисті або покриті лише пушком (наприклад, на обличчі у жінок).

Гіпогонадізм (грец. *hypo* — нижче, під і *gonad* — породжую) — аномалія, зумовлена зниженням гормональних функцій статевих залоз чоловіка чи жінки; основний симптом: відсутність або нерозвиненість вторинних статевих ознак.

Гіпоплазія (грец. *hypo* — нижче, під і *plasis* — утворення) — вроджений недорозвиток будь-якого органа.

Гіпотензія (грец. *hypo* — нижче, під і лат. *tensio* — напруження) — знижений артеріальний тиск.

Гіпотиреоз (грец. *hypo* — нижче, під, анат. *glandula thyroidea* — щитоподібна залоза і грец. *osis* — процес, результат) — захворювання, зумовлене недостатністю функції щитоподібної залози; основні симптоми: млявість, загальмованість, сонливість, ослаблення пам'яті, одутле бліде обличчя, мерзлякуватість, нудота тощо.

Гістидінемія — аутосомно-рецесивна патологія, що спричинює помірну затримку психічного розвитку, нестійкість настрою та поведінки, значні порушення моторики мови аж до повної німоти, тремтіння, судоми, розлад координації рухів тощо.

Голандричне (грец. *holos* — увесь і *andros* — чоловік) **успадкування** — успадкування ознак, визначених генами Y-хромосоми людини, що передаються від батька тільки синам і наявні в усіх поколіннях у кожного чоловіка.

Гомеостаз (грец. *homoios* — подібний, однаковий і *stasis* — стан) — здатність біологічної системи протистояти змінам і зберігати відносну динамічну сталість свого складу та властивостей.

Гомозигота (грец. *homos* — однаковий і *zygōtē* — з'єднаний у пару) — особина або клітина, що містить однакові алелі в ідентичних локусах гомологічних хромосом і продукує генетично рівноцінні гамети.

Гомологічні (грец. *homologia* — згода) **хромосоми** — структурно ідентичні хромосоми, тобто такі, в яких аналогічні локуси розташовані в однаковій послідовності.

Гонадний (грец. *gonad* — породжую) **дисгенез** (грец. *dys* — розлад і *genesis* — виникнення) — порушення розвитку статевих органів.

Гуанін — одна з двох пуринових основ нуклеотидів ДНК та РНК.

Дальтонізм — спадкове порушення кольорового зору, що полягає в нездатності розрізняти кольори (переважно червоний та зелений) і спостерігається переважно у чоловіків; ген, що спричинює хворобу, локалізований в X-хромосомі.

Дебільність (лат. *debilis* — розслаблений) — легка ступінь олігофренії; основні симптоми: примітивність суджень та висновків,

недостатня диференціація емоцій, обмежені здібності до навчання, знижена здатність до соціальної адаптації.

Дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК) — складний біополімер, що міститься в хромосомах, мітохондріях та інших органоїдах клітини і є носієм спадкової інформації.

Делеція (лат. *dēlētio* — знищення) — втрата певної ділянки хромосоми, хроматиди чи гена.

Деменція (лат. *de* — без і *mens* — розум) — зниження інтелекту внаслідок органічного ураження головного мозку, що порушує здатність до побутової та соціальної адаптації.

Диплоїд (грец. *diploos* — подвійний) — клітина чи організм, які мають диплоїдний (подвійний) набір хромосом.

Дискордантність (лат. *discordia* — розлад) — несхожість близнюків за певною ознакою.

Дисплазія (грец. *dys* — розлад і *plasis* — утворення) — загальна назва наслідків неправильного формування частин, органів чи тканин організму.

Дистрофія (грец. *dys* — розлад і *trophē* — живлення) — розлад живлення тканин, органів або всього організму, що розвивається внаслідок спадкового чи набутого порушення регуляторних механізмів і супроводжується утворенням та накопиченням аномальних продуктів обміну в клітинах і тканинах.

Дитячий аутизм (синдром Каннера) — захворювання, ознаками якого є порушення спілкування дитини з навколишнім світом, насамперед з іншими людьми, мимовільна самоізоляція, що призводить до порушення розвитку емоційної сфери, мови, пізнавальних функцій та поведінки загалом.

Диференціювання (лат. *differentia* — відмінність) — виникнення відмінностей між однорідними клітинами та тканинами, змінювання їх у процесі розвитку організму, яке забезпечує формування спеціалізованих клітин, тканин та органів.

Діабет (грец. *diabētēs* — прохідний) **цукровий** — хронічна ендокринна хвороба зі спадковою схильністю, зумовлена порушенням секреції або низькою біологічною активністю інсуліну (гормону, що забезпечує проникнення глюкози в клітини периферійних тканин), що супроводжується підвищенням вмісту глюкози в крові та сечі, порушенням усіх ланок обміну речовин, ураженням судинної системи.

Доліхоцефалія (грец. *dolichos* — довгий і *kephalē* — голова) — форма голови, за якої поздовжні розміри помітно переважають над поперечними.

Домінантна (лат. *dominari* — панувати, переважати) **ознака** — ознака, яка проявляється за гетерозиготного стану алелей гена, який визначає цю ознаку.

Домінантний (лат. *dominari* — панувати, переважати) **алель** — алель гена, що проявляється у гетерозиготному стані.

Домінування (лат. *dominari* — панувати, переважати) — явище, коли один із алелей гена гетерозиготи помітніше впливає на певну ознаку особини, ніж інший алель цього самого гена.

Дуплікація (лат. *duplicatio* — подвоєння) — подвоєння певної ділянки хромосоми, хроматиди чи гена.

Едвардса синдром — хвороба, спричинена трисомією 18-ої хромосоми, що призводить до аномалій черепа, обличчя, дефектів опорно-рухового апарату, порушень серцево-судинної, травної та сечостатевої систем; основні симптоми: маленький рот, вузькі та короткі очні щілини, косоокість, низько розташовані та деформовані вуха, вивернута нижня губа, коротка і складчаста шия, видовжений череп, клишоногість тощо.

Екзони (грец. *ekhō* — зовні) — кодовані ділянки гена, що несуть інформацію для синтезу специфічного білка.

Експансія (лат. *expansio* — розповсюдження) — різке збільшення кількості копій певних ділянок молекули ДНК (повтори) у наступних поколіннях родоvodu.

Експресивність (лат. *expressio* — вираження, вияв) — ступінь фенотипного прояву гена як вимір сили його дії, що визначається інтенсивністю ознаки.

Емергенез (англ. *emergent* — той, що раптово виникає) — спричинення ознаки певною конфігурацією генів або комплексом властивостей, кожна з яких визначена генетично.

Емфізема (грец. *emphysēma* — роздуття) — збільшення розмірів тканини або органа внаслідок накопичення повітря чи газу.

Ензими (грец. *en* — в, всередині і *zymē* — закваска) (**ферменти**) — біологічно активні речовини, що регулюють і спрямовують обмін речовин в усіх живих організмах.

Ензимопатії (грец. *en* — в, всередині, *zymē* — закваска і *pathos* — хвороба) (**ферментопатії**) — хвороби, що розвиваються за відсутності або недостатньої активності певних ензимів.

Епікант (грец. *epi* — над і *kanthos* — кут ока) — вертикальна складка шкіри у формі півмісяця, що прикриває внутрішній кут очної щілини.

Епілепсія (грец. *epilēpsia* — схоплювання) — група патологічно та клінічно близьких захворювань головного мозку, основним виявом яких є регулярні епілептичні напади — судоми з втратою свідомості.

Епістаз (грец. *epistasis* — зупинка, перешкода) — тип взаємодії неалельних генів, за якого одна пара алельних генів пригнічує дію іншої пари; за домінантного епістазу комбінація алелей AA чи Aa пригнічує комбінацію алелей BB чи Bb і bb; за рецесивного комбінація алелей aa — будь-яку комбінацію алелей B та b.

Етіологія (грец. *aitia* — причина і *logos* — поняття) — 1) наука про причини хвороб; 2) причина виникнення хвороби.

Еухроматинові (грец. *eu* — тут без і *chrōma* — забарвлення) ділянки хромосом — ділянки хромосом, що містять активні гени,

менше спіралізовані, ніж гетерохроматинові ділянки, майже не фарбуються цитологічними фарбниками.

Жервелла та Ланге — Нільсена синдром — аутосомно-рецесивна патологія, що має такі основні симптоми: напади запаморочення, раптова втрата свідомості у віці трьох — п'яти років, які провокуються нервозністю або фізичним напруженням; вроджена двостороння глибока нейросенсорна глухота; більшість хворих гине у віці 3 — 14 років життя внаслідок розладів серцевої діяльності.

Жовтяниця гемолітична — забарвлення шкіри та слизових оболонок у лимонно-жовтий колір внаслідок інтенсивного розпаду еритроцитів (гемолізу) за деяких захворювань.

Зчеплення — зв'язок між генами, що зумовлений їх локалізацією в одній хромосомі та унеможливорює їх незалежне успадкування.

Ідіограма (грец. *idios* — своєрідний і *gramma* — запис) — схематичне зображення хромосомного набору, яке показує відносний розмір та форму хромосом.

Ідіотія (грец. *idiōteia* — невігластво) — найтяжча форма олігофренії, що характеризується майже повною відсутністю відповідних психічних реакцій на зовнішнє середовище.

Імбецильність (лат. *imbecillus* — слабкий) — середня ступінь олігофренії, що характеризується примітивністю, конкретністю та уповільненістю мислення, нездатністю до навчання і засвоєння абстрактних понять, грубими аномаліями мови, руховою незграбністю, примітивністю емоцій.

Імпринтинг (англ. *imprinting* — слід, відбиток) — явище, коли дитина одержує один набір хромосом з батьківським «позначенням» деяких генів, інший набір хромосом — з материнським «позначенням». Під час утворення у нащадка статевих клітин попереднє «позначення» стирається, а гени визначаються заново, відповідно до статі організму. Тому деякі гени, отримані від одного з батьків, перебувають в неактивному, або імпринтинговому стані.

Інбридинг (англ. *inbreeding* — розведення всередині) — схрещування між близько спорідненими особами організмів у природі.

Інверсія (лат. *inversio* — перестановка) — вид хромосомної аберації, за якої певна ділянка хромосоми повернута на 180°.

Інтерфаза — період між двома клітинними поділами.

Інтрони (лат. *intro* — всередину) — ділянки гена, що не несуть генетичної інформації.

Інфантилізм (лат. *infantilis* — дитячий) — 1) збереження у дорослих фізичних та психічних ознак, характерних для дитячого віку; 2) поведінка дорослого, подібна до поведінки дитини.

іРНК — інформаційна рибонуклеїнова кислота (інша назва — матрична рибонуклеїнова кислота, мРНК), що переносить інформацію від ДНК генів до рибосом, де відбувається синтез білка.

Істерія (грец. *hystera* — матка) — нервово-психічне захворювання, яке характеризується демонстративними емоційними реакціями, судомами, затьмаренням свідомості тощо.

Каріотип (грец. *karyon* — ядро і *typos* — зразок) — диплоїдна сукупність хромосом організму, визначена їх кількістю, розміром і формою.

Карцинома (грец. *karkinoma* — роз'їдаюча виразка, рак) — злоякісна пухлина, рак.

Катаракта (грец. *katarrhaktēs* — спадаючий, водоспад) — захворювання очей, що характеризується частковим чи повним помутнінням кришталика, що знижує гостроту зору аж до втрати.

Кернса — Сейра синдром — спадкова прогресуюча мітохондріальна хвороба, яка розвивається до 20-річного віку; основні симптоми: міопатія, обмежена рухливість очей, ураження сітківки, неврологічні порушення функцій серця і координації рухів, затримка росту, нейросенсорна туговухість, судоми, недоумкуватість тощо.

Кількісні ознаки — ознаки, які виявляються у вигляді неперервної мінливості від мінімального до максимального їх вираження, зокрема зріст, маса, колір шкіри та волосся, інтелект, темперамент тощо.

Клон (грец. *klōn* — гілка, нащадок) — генетично однорідне потомство однієї особини, утворене нестатевим шляхом.

Код генетичний — система запису та збереження генетичної інформації в молекулах нуклеїнових кислот у вигляді послідовності нуклеотидів.

Кодон — три суміжні нуклеотиди у молекулі ДНК чи іРНК (мРНК), що кодують одну з амінокислот або ініціюють початок (закінчення) біосинтезу білка.

Кольорова сліпота загальна — вроджена недостатність кольоросприйняття, спричинена гомозиготним станом рецесивних алельних генів X- та Y-хромосом, за якої чорно-біле сприйняття зберігається.

Комплементарні (лат. *complementum* — доповнення) **гени** — два доміантні неалельні гени, які нарізно не діють, а разом спричиняють розвиток певної ознаки.

Комплементарність — просторова відповідність поверхонь взаємодіючих молекул чи їхніх частин, що забезпечує утворення вторинних зв'язків.

Кон'югація (лат. *conjugatio* — з'єднання) — попарне тимчасове зближення гомологічних хромосом у мейозі, під час якого можливий обмін гомологічними ділянками між ними.

Конкордантність (лат. *concordare* — узгоджуватися) — подібність близнюкових пар за певною ознакою.

Кровноспоріднений шлюб — шлюб між родичами, які мають спільного предка.

Кросинговер (англ. *crossing-over* — пересічне схрещування) — обмін ідентичними ділянками між хроматидами гомологічних хромосом, які кон'югують у профазі I мейозу.

Крузона синдром — аутосомно-домінантний синдром, який полягає у передчасному закритті швів черепа, що обмежує його ріст та призводить до деформації; основні симптоми: короткоголовість, високий череп конічної форми, зміщення очних яблук за межі очних западин, широко розташовані очі, косоокість, мимовільні ритмічні коливальні рухи очей, дзьобоподібний ніс, мала верхня щелепа, рідкі шилоподібні зуби, ймовірні глухота, вроджені вади серця, розумова відсталість.

Леша — Найхана синдром — X-зчеплене рецесивне захворювання, пов'язане з дефіцитом ферменту, що спричинює надмірний вміст сечової кислоти в сечі; основні симптоми: утворення сечових каменів, мимовільні хореїчні рухи, паралічі, розумова відсталість, самопошкодження пальців та губ унаслідок їх кусання.

Локус (лат. *locus* — місце) — місце розташування гена в хромосомі.

Лоренса — Муна синдром — спадкова хвороба (здогадно аутосомно-рецесивна), що має такі основні симптоми: ожиріння, вади розвитку головного мозку, що спричинюють розумову відсталість, порушення зору з поступовою його втратою, дефекти серця та великих судин.

Мезоектодермальна дисплазія — X-зчеплена доміантна патологія, яка полягає у порушенні розвитку середнього шару шкіри.

Мейоз (грец. *meiosis* — зменшення) — процес подвійного поділу ядра диплоїдної клітини, коли хромосоми подвоюються лише один раз, внаслідок чого утворюється чотири гаплоїдні клітини.

Менделюючі ознаки — властивості живого організму, які визначаються лише парою алелей одного гена і успадковуються за законами Г. Менделя.

Метод прийомних дітей — обстеження прийомних дітей, їх біологічних та прийомних батьків з метою визначення впливу спадковості та середовища на розвиток ознак.

Мігрень (фр. *migraine*, грец. *hemicrania* — біль у половині голови) — захворювання, що виявляється в повторюваних нападах сильного головного болю (від кількох разів на день до одного разу на рік).

Міоклональна (грец. *mys* — м'яз і *klonos* — безладний рух, метушня) **епілепсія з «рваними» червоними м'язовими волокнами** — спадкова форма мітохондріальних патологій головного мозку, що проявляється в молодому віці і за тяжкого перебігу призводить до смерті внаслідок епілептичного стану або дихальної недостатності.

Міопатії (грец. *mys* — м'яз і *pathos* — хвороба) — різномірна група захворювань, що вражають переважно волокна скелетних м'язів: м'язові дистрофії, вроджені, запальні, метаболічні та токсичні міопатії.

Міотонічна (грец. *mys* — м'яз і *tonos* — напруження) **дистрофія** (хвороба Штейнерта) — поширена форма спадкової м'язової дистрофії у дорослих, яка успадковується за аутосомно-домінантним типом і належить до хвороб експансії; проявляється в 20—30 років ураженням різних систем органів: зменшенням маси м'язів кінцівок, обличчя, глотки та дихальних м'язів; прогресуючою слабкістю та уповільненням рухів; функціональними вадами серця; порушеннями моторики шлунково-кишкового тракту; психічними аномаліями (байдужість, депресія, падіння рівня інтелекту); вадами зору, слуху, цукровим діабетом та ін.

Мітоз (грец. *mitos* — нитка) — основний спосіб поділу еукариотичних клітин, що супроводжується подвоєнням хромосом і точним їх розподілом між дочірніми клітинами, внаслідок чого з однієї диплоїдної клітини утворюється дві.

Мітохондріальні енцефаломіопатії — група спадкових хвороб (*синдром Кернса — Сейра, хвороба Лебера, хвороба Лея та ін.*), що спричиняють порушення дихальних функцій мітохондрій і ураження численних систем органів організму внаслідок мутації генів мітохондріального геному; виявляються переважно в дитячому віці; основні симптоми: обмеженість рухливості очей, порушення функцій серця, нейросенсорна туговухість, вади зору через ураження сітківки, порушення координації рухів, раптові судоми тощо.

Множинний алелізм — явище, коли певний ген має більше, ніж два алеля, прикладом чого може слугувати генетичний контроль груп крові у людини, кожна з яких визначається комбінацією двох алелей із трьох існуючих — *IA, IB, IO*.

Мозаїчний об'єкт (фр. *mosaique* — картина із барвистих камінців) — об'єкт, що складається з клітин, які відрізняються генетично.

Молекулярно-генетичний метод — використання біохімічних реакцій з відповідними ферментами з метою визначення структури генів, їх ідентифікації та локалізації, а також характеру мутацій.

Мономерія (грец. *monos* — один, єдиний і *meros* — частина) — залежність ознаки від однієї пари алелей.

Моносомик (грец. *monos* — один, єдиний і *soma* — тіло) — організм або клітина, у каріотипі яких відсутня одна хромосома ($2n - 1$).

Мукополісахаридози — спадкові хвороби, зумовлені дефектом одного з лізосомних ферментів, що беруть участь в обміні мукополісахаридів, з їх накопиченням в органах і тканинах (кістках, суглобах, печінці, очах, серці, центральній нервовій системі);

основні симптоми: тяжкі деформації скелета (голови, тулуба, кінцівок), обмежена рухливість суглобів, вади зору, слуху, внутрішніх органів (серця, печінки тощо), затримка фізичного та психічного розвитку.

Мутагени (лат. *mutatio* — переміна, зміна і грец. *genēs* — породжуючий) — фактори хімічної, фізичної чи біологічної природи, які здатні спричинювати мутації.

Мутація (лат. *mutatio* — переміна, зміна) — спадкова зміна гена, структури або кількості хромосом, що впливає на прояв певної ознаки чи кількох ознак.

Неалельні гени — гени, розташовані в нетотожних локусах гомологічних хромосом чи взагалі в різних хромосомах.

Нейротрансмітери (грец. *neuron* — нерв і лат. *transmittere* — передавати) — біологічно активні речовини (переважно гормони), що беруть участь у передаванні збудження між нервовими клітинами, а також від нервової клітини до «робочого» органа (м'яза, залози тощо).

Норма реакції — фенотипна реакція генотипу організму на конкретні умови середовища.

Нуклеїнові кислоти — фосфоровмісні біополімери, що складаються з нуклеотидів; розрізняють дезоксирибонуклеїнову (ДНК) та рибонуклеїнові кислоти (РНК).

Нуклеотиди — мономери нуклеїнових кислот (ДНК, РНК), які складаються із азотної основи (пуринової чи піримідинової), вуглеводного компонента (рибози чи дезоксирибози) та залишку фосфорної кислоти.

Овогенез (лат. *ovum* — яйце і грец. *genesis* — виникнення) — процес розвитку та дозрівання жіночих гамет.

Ознаки, зчеплені зі статтю — ознаки, контрольовані генами, що розташовані в статевих хромосомах.

Ознаки, не зчеплені зі статтю — ознаки, контрольовані генами, що розташовані в аутосомах; їх фенотипний прояв не залежить від статі.

Олбрайта синдром — спадкова патологія, яка полягає у порушенні функцій ендокринної системи, аномаліях розвитку кісткової тканини з частковою заміною її на хрящову, що спричинює деформацію та переломи кісток скелета; супроводжується пігментацією окремих ділянок шкіри, у хворих дівчаток спостерігається передчасне статеве дозрівання; тип успадкування не визначено.

Олігофренія (грец. *oligos* — малий і *phrēn* — розум) — група хворобливих станів, набутих чи спадкових, що характеризуються загальним недорозвиненням психіки з переважанням інтелектуальної недостатності.

Оперон (лат. *operatio* — дія) — сукупність структурних та регуляторних генів, що функціонують як єдине ціле.

Ортова ацидурія (лат. *acidus* — кислий і *urina* — сеча) — спадкове порушення піримідинового обміну внаслідок втрати

функцій двох ферментів, причетних до синтезу оротової кислоти (вітаміну B_{13}), через що у сечі хворого накопичується оротова кислота, особливо у разі вживання м'ясних продуктів, що призводить до відставання у рості, розвитку мегалобластичної анемії, пухлин, туговухості, атрофії зорових нервів, зміщення внутрішніх органів, набряків, вад серця тощо.

Осередкова мезоектодермальна дисплазія (синдром Гольца) — X-зчеплена аутосомно-домінантна хвороба з летальністю для плодів чоловічої статі. Основні симптоми: численні лінійні або сітчасті ділянки тонкої шкіри з випинаннями жирової клітковини; відсутність шкіри на деяких ділянках тіла; порушення пігментації шкіри; множинні папіломи на слизових оболонках, на шкірі пахвових ямок, паху та навколо пупка; зроговіння ділянок шкіри у вигляді бульбочок; рідке, ламке волосся; дистрофія або відсутність нігтів. Хвороба спричинює низький зріст, асиметрію обличчя, тулуба та кінцівок, зменшення чи збільшення кількості пальців та їх зрощення, аномалії очей та зубів, вади серця та сечовидільної системи, глухоту, розумову відсталість.

Остеогенез (грец. *osteon* — кістка і *genesis* — виникнення) — процес формування кісткової тканини та скелету.

Папілома (лат. *papilla* — сосок і грец. *oma* — пухлина) — незлоякісна пухлина шкіри або слизової оболонки, що виступає над її поверхнею у вигляді сосочка; родимка.

Патогенез (грец. *pathos* — хвороба і *genesis* — виникнення) — сукупність процесів, що визначають виникнення, перебіг та завершення хвороби.

Пендреда синдром — аутосомно-рецесивна патологія, що має такі основні симптоми: прогресуюча нейросенсорна туговухість (виявляється від народження або в ранньому дитинстві), збільшення щитоподібної залози (починається з п'яти—восьми років) зі збереженням функцій у більшості випадків, зрідка — розумова відсталість.

Пенетрантність (лат. *penetrantis* — досягаючий) — частота фенотипного прояву гена, що визначається кількістю особин з такою ознакою порівняно з кількістю усіх особин, які несуть цей ген.

Перинатальний (грец. *peri* — навколо, біля і *natalis* — той, що стосується народження) — такий, що стосується періоду безпосередньо перед народженням, народження та першого тижня життя.

Періодичний параліч — загальна назва метаболічних міопатій, що проявляються повторними нападами м'язової слабкості, спричиненими змінами вмісту іонів калію в крові; первинна форма має аутосомно-домінантну спадкову природу та виявляється у віці до 20 років, вторинну можуть спричинити різні патологічні стани.

Пігментний ретиніт — спадкові дефекти сітківки, що спричинюють зниження нічного зору, звуження зорових полів з подальшою прогресуючою втратою зору до повної сліпоти.

Піримідинові основи — похідні органічної циклічної сполуки піримідину — цитозин, урацил і тимін, що належать до складу нуклеїнових кислот, вітамінів та інших біологічно важливих речовин.

Плазмід (грец. *plasma* — утвір) — позахромосомні чинники спадковості, генетичні елементи, здатні стабільно існувати у клітині в автономному, не пов'язаному з хромосомами стані (генетичний апарат клітинних органоїдів (мітохондрій та пластид), групи зчеплення).

Плейотропія (грец. *pleiōn* — більш численний і *tropos* — напрямок, спрямування) — множинна дія гена, здатність його впливати на низку ознак.

Полігенна ознака (грец. *polys* — багато) — ознака, контрольована багатьма неалельними генами.

Полідактилія (грец. *polys* — багато і *daktilos* — палець) — явище спадкового збільшення кількості пальців на кистях та/або стопах.

Полімерія (грец. *polys* — багато і *meros* — частина) — визначеність певної (переважно кількісної) ознаки кількома неалельними генами, індивідуальна дія яких незначна, у комплексі посилюється.

Поліморфізм (грец. *poly* — багато і *morphē* — форма) (**поліморфність**) **хвороби** — численність клінічних ознак та лабораторних показників будь-якого захворювання, а також різноманітність їх прояву.

Поліпептиди (грец. *poly* — багато і грец. *peptos* — перетравлений) — азотовмісні речовини, які складаються з невеликої кількості амінокислотних залишків і структурно посідають проміжне місце між амінокислотами та білками; входять до складу білків, виявлені також у вільному стані.

Поліплоїдія (грец. *polyploos* — багато разів і *eidos* — вид) — явище кратного збільшення кількості хромосом у каріотипі організму чи клітини.

Популяційний метод — сукупність математичних засобів для визначення частоти генів у популяціях людини та прогнозування динаміки ознак, які контролюються цими генами, у наступних поколіннях.

Популяція (лат. *populus* — населення, народ) — сукупність особин одного виду, яка тривалий час існує у певному просторі та відтворює себе протягом численних поколінь.

Порфірія — група спадкових патологій, що полягають у порушенні кровотворення і характеризуються різноманітними тяжкими ураженнями шкіри внаслідок її підвищеної чутливості до сонячного світла, розладами травлення, неврологічними аномаліями.

Пренатальна (лат. *prae* — до, перед і *natalis* — пов'язаний з народженням) **діагностика** (грец. *diagnostikos* — здатний розпізнавати) — застосування спеціальних методів для визначення

наявності спадкової хвороби або природженої вади розвитку плоду.

Пренатальний (лат. *prae* — до, перед і *natalis* — пов'язаний з народженням) **період** — період внутріутробного розвитку людини і тварин.

Прикладна генетика — наука, що вивчає спадковість і мінливість різних форм живих організмів з метою використання одержаних даних у селекції рослин, тварин і мікроорганізмів, а також для розроблення методів лікування спадкових хвороб людини і тварин.

Пробанд (нім. *Proband* — вихідна особа в родоводі) — особа, від якої починається складання родоводу.

Прогредієнтність (лат. *pro* — вперед і *gradientis* — крокуючий) **хвороби** — перебіг захворювання з постійним погіршенням загального стану та з наростанням негативних симптомів.

Психоз (грец. *psychē* — душа) — глибокий розлад психіки, який полягає у невідповідному сприйнятті реального світу з порушенням поведінки та змінами психічних процесів, що супроводжуються галюцинаціями, маячнею, судомою, затьмаренням свідомості тощо.

Психопатія (грец. *psychē* — душа і *pathos* — хвороба) — аномалії характеру, спричинені вродженими або набутими (внаслідок фізичних чи психічних травм, отруєнь, хвороб тощо) порушеннями нервової системи, що утруднюють соціальну адаптацію хворого.

Психотицизм (грец. *psychē* — душа) — складова темпераменту, яка характеризується агресивністю, егоцентризмом, нездатністю до співпереживання, холодністю, здатністю до творчої діяльності.

Псоріаз (грец. *psōriasis* — короста) — поширене захворювання шкіри; можливе ураження нігтів та суглобів; виникає, як правило, у віці до 30 років незалежно від статі.

Пуринові основи — похідні органічної циклічної сполуки пурину — аденін та гуанін, які входять до складу нуклеїнових кислот та численних ферментів.

Реабілітація (лат. *re* — знову і *habilitas* — здатність) — сукупність заходів, спрямованих на відновлення порушених функцій організму та працездатності хворих чи інвалідів.

Ревматоїдний артрит — мультифакторна хвороба зі спадковою схильністю, яка полягає у запальному ураженні сполучних тканин насамперед дрібних суглобів кистей та стоп.

Регенерація (лат. *regeneratio* — відновлення) — відновлення організмом втрачених чи пошкоджених органів і тканин чи цілого організму із його частини.

Регуляторні білки — білки, які контролюють ступінь прояву генів.

Редуплікація (лат. *reduplicatio* — подвоєння), **реплікація** (лат. *replicatio* — повторення, розмноження) — самовідтворення

макромолекул нуклеїнових кислот, що забезпечує точне копіювання генетичної інформації та передачу її наступним поколінням.

Резистентність (лат. *resistentia* — протидія, спротив) — стійкість організму проти дії ушкоджувальних чинників.

Рекомбінація (лат. *recombinatio* — нове сполучення) — поява нових поєднань генів, що призводить до нових комбінацій ознак у потомства.

Рестриктази (лат. *restrictē* — ретельно, точно) — ферменти, здатні розділяти молекулу ДНК на фрагменти у визначених місцях.

Ретинобластома (анат. *retina* — сітківка і *blastoma* — пухлина) — злоякісна пухлина сітківки ока, яка трапляється у дітей раннього віку і часто вражає обидва ока; її ранньою клінічною ознакою є косоокість.

Рецесивна (лат. *recessus* — відступ) **ознака** — ознака організму, яка пригнічується за гетерозиготного стану алелей гена, що визначає цю ознаку, а проявляється в гомозиготному чи гемізіготному стані.

Рецесивний алель — алель гена, який не проявляється у гетерозиготному стані.

Річардса — Рандля синдром — аутосомно-рецесивна хвороба, що має такі основні симптоми: затримка психорухового розвитку, прогресуюча недоумкуватість, яка до 30 років досягає рівня імбецильності; розлад координації рухів; прогресуюча нейросенсорна туговухість; недорозвиток статевої сфери (первинних та вторинних статевих ознак; прогресуюча м'язова атрофія; деформації хребта і стоп.

РНК — рибонуклеїнова кислота, яка може бути інформаційною (іРНК — див.), рибосомною (рРНК — див.), транспортною (тРНК — див.) та ін.

Родовід — схема, яка відображує біологічні зв'язки між членами однієї родини в поколіннях.

Розумова відсталість (інтелектуальна недостатність) — стійке порушення пізнавальної діяльності внаслідок ураження головного мозку.

рРНК — рибосомна рибонуклеїнова кислота, що становить основну масу (до 80%) РНК клітини і разом з певними білками рРНК формує рибосоми.

Рубінштейна — Тейбі синдром — ймовірно аутосомно-домінантна патологія, що має такі сновні симптоми: затримка психорухового та мовного розвитку, виражена розумова відсталість, малий зріст, черепно-лицеві дефекти (зменшена коротка голова, косоокість, широке перенісся, усмішкоподібна гримаса, аномалії зубів, деформовані вушні раковини), часткове зрощення пальців рук та ніг, багатопалість ніг, аномалії грудини та ребер, деформації хребта, вади внутрішніх органів (серця, легенів, нирок, сечового міхура тощо).

Серпоподібноклітинна анемія — спадкова анемія, форма гемоглобінопатії, спричинена порушенням структури гемоглобіну, що характеризується серпоподібною деформацією еритроцитів, підвищеною в'язкістю крові, закупорюванням дрібних судин і успадковується за аутосомно-домінантним типом. Гомозиготна форма патології має тяжкий перебіг, симптоми якого: недокрів'я, вади кісток скелету, низький зріст, напади болю в спині, ребрах, кінцівках, схильність до інфекційних захворювань тощо. За гетерозиготних форм анемічні напади виникають переважно за умов кисневої недостатності.

Сибси (англ. *sibs* — діти одного подружжя) — рідні брати та сестри.

Симптом (грец. *symptōma* — ознака) — клінічна ознака будь-якої хвороби.

Синдактилія (грец. *syn* — разом і *daktilos* — палець) — вроджена вада розвитку, яка полягає в повному або частковому зрощенні двох чи більше пальців рук або ніг.

Синдром (грец. *syndromē* — скупчення) — стійка сукупність симптомів захворювання, об'єднаних єдиним патогенезом.

Склероз (грец. *sclērōsis* — затвердіння) — ущільнення тканини чи органа внаслідок руйнування їх функціональних елементів та заміни на сполучну тканину.

Сколіоз (грец. *skolios* — кривий, зігнутий і *osis* — процес, результат) — вроджене чи набуте бічне викривлення хребта.

Скринінг (англ. *screening* — просіювання) (в медицині) — масове обстеження населення для виявлення осіб з певною хворобою.

Соматичні клітини (грец. *sōma* — тіло) — диференційовані, звичайно диплоїдні чи поліплоїдні клітини тіла організму, які не беруть участі в статевому розмноженні.

Спектроскопія (лат. *spectrum* — видиме і грец. *skopeō* — дивитися) (у біології та хімії) — метод вивчення атомної і просторової структури молекул та інших їх характеристик.

Сперматогенез (грец. *sperma* — сім'я і *genesis* — виникнення) — процес розвитку та дозрівання чоловічих гамет.

Спінальні аміотрофії — група спадкових захворювань різноманітних типів успадкування (аутосомно-домінантного, аутосомно-рецесивного та Х-зчепленого рецесивного), які полягають у дегенерації рухових нейронів передніх рогів спинного мозку; проявляється у поступовій атрофії м'язів

Статеві хромосоми — пара хромосом (у людини Х та Y), які відрізняються від решти за структурою та функціями і визначають стать організму.

Таласемія (грец. *thalassa* — Середземне море) — спадкове аутосомно-рецесивне недокрів'я, одна із форм гемоглобінопатій, що полягає в порушенні утворення гемоглобіну і має такі

основні симптоми: руйнування еритроцитів, збільшення селезінки, жовтяниця шкіри та слизових оболонок, ураження кісток скелета тощо. Тривалість життя (від кількох місяців до дорослого віку) залежить від тяжкості захворювання.

Тахікардія (грец. *tachys* — швидкий і *kardia* — серце) — збільшення частоти серцевих скорочень до 100—180 за хвилину у разі фізичних та нервових навантажень, захворювань серцево-судинної, ендокринної та нервової систем, отруєнь та підвищеної температури тіла.

Темперамент (лат. *temperamentum* — відповідне співвідношення частин) — порівняно стійке закономірне співвідношення індивідуально-психологічних особливостей людини і тварин, яке характеризує динамічний аспект їх психічної діяльності та поведінки.

Тератогени (грец. *teratos* — потвора і *genesis* — походження) — фізичні, хімічні, біологічні чинники, які зумовлюють порушення процесу ембріогенезу та виникнення вад розвитку.

Термінаційний (лат. *terminus* — межа) (в ембріології) — часовий проміжок органогенезу, протягом якого дія тератогенних чинників може спричинити порушення нормального формування органів.

Тея — Сакса хвороба — аутосомно-рецесивне порушення ліпідного обміну, що призводить до руйнування аксонів нервових клітин і має такі основні симптоми: млявість, малорухливість, байдужість, затримка психічного розвитку, що спричинює різке зниження інтелекту до ідіотії; падіння м'язового тону, судоми; на кінець першого року життя внаслідок атрофії зорових нервів розвивається сліпота, згодом нерухомість, у три-чотири роки хвора дитина гине.

Трансгенез (лат. *trans* — через і грец. *genesis* — виникнення) — технологія перенесення окремих генів чи їх груп із одного організму в інший.

Транскрипція (лат. *transcriptio* — переписування) — перший етап біосинтезу білка, за якого в ядрі зчитується послідовність нуклеотидів з ділянки одного ланцюга молекули ДНК на молекулу іРНК.

Транслокація (лат. *translocatio* — розташування в іншому місці) — обмін ділянками між негомологічними хромосомами.

Трансляція (лат. *translatio* — передача) — другий етап біосинтезу білка, у процесі якого на рибосомах відбувається переведення послідовності нуклеотидів іРНК у відповідну послідовність амінокислот поліпептидного ланцюга білка.

Трансформований організм (лат. *transformatio* — перетворення) — організм, генетично змінений за допомогою технологій генної інженерії.

Трисомія — наявність у каріотипі диплоїдної клітини чи організму зайвих хромосом ($2n + 1$, $2n + 1 + 1$ і т. п.).

Трічера — Коллінза синдром — аутосомно-домінантна патологія розвитку, що має такі основні симптоми: антимонголоїдний розріз очей, недорозвиток виличних кісток та очних западин, малі розміри нижньої щелепи, великий рот, відсутність вий, дефекти нижніх повік, «пташине обличчя», деформація вушних раковин, порушення слуху аж до відсутності зовнішнього слухового проходу, вади серця, іноді розумова відсталість.

тРНК — транспортна рибонуклеїнова кислота, що переносить амінокислоти до відповідних ділянок іРНК, яка слугує матрицею для синтезу білкової молекули.

Фанконі анемія — рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, яке характеризується порушеннями розвитку кісткового мозку, що спричинює анемію, недостатню кількість у крові лейкоцитів та тромбоцитів, і має такі основні симптоми: аномалії шкіри (надмірна пігментація), скелету (недорозвиненість окремих кісток, у т. ч. черепа), внутрішніх органів (частіше — нирок) тощо.

Фармакогенетика (грец. *pharmakon* — ліки і *geneticos* — той, що народжує) — наука, що вивчає залежність реакцій організму на лікувальні засоби від спадкових чинників, а також генетичні особливості пацієнта, що впливають на його фармакологічну реакцію.

Фенілкетонурія — спадкове порушення перетворення незамінної амінокислоти фенілаланіну на тирозин через недостатність специфічного ферменту фенілаланінгідроксидази, що успадковується за аутосомно-рецесивним типом і проявляється протягом перших місяців життя дитини. Основні симптоми: «мишачий» запах сечі та тіла немовляти, блювання, надмірна збудливість, недостатня пігментація шкіри, волосся, згодом недоумкуватість, епілептичні напади, рухові порушення.

Фенокопія (грец. *phainō* — показую і лат. *copia* — множина) — неспадкова зміна організму під впливом умов існування, яка імітує фенотип організму з іншим генотипом.

Фенотип (грец. *phainō* — показую і *typos* — зразок) — сукупність усіх зовнішніх та внутрішніх ознак організму та його властивостей, які формуються внаслідок взаємодії генотипу з умовами середовища.

Ферментопатії (лат. *fermentum* — закваска, бродіння і грец. *pathos* — хвороба) — те саме, що й ензимопатії.

Фетопатії (лат. *fetus* — породження, потомство і грец. *pathos* — хвороба) — результат ушкодження плоду в період з дев'ятого тижня вагітності до моменту народження.

Фібробласти (лат. *fibra* — волокно і *blastos* — зародок) — найпоширеніша клітинна форма сполучної тканини тваринних організмів, яка синтезує основні компоненти міжклітинної речовини сполучної тканини — колаген, еластин та ін., бере участь у закритті ран, формуванні рубцевої тканини та утворенні сполучнотканинної капсули навколо чужорідного тіла.

Хорея (грец. *choreia* — *танець*) — клінічний синдром кількох захворювань, який характеризується постійними неритмічними хаотичними швидкими скороченнями різних м'язів кінцівок, обличчя, глотки, тулуба.

Хроматиди (грец. *chrōma* — *забарвлення*) — структурні елементи хромосоми, що формуються внаслідок її подвоєння в інтерфазі ядра клітини.

Хроматин (грец. *chrōmatos* — *забарвлення*) — невиразний, змішаний клубочок хромосом в інтерфазі клітинного циклу.

Хроматографія (грец. *chrōmatos* — *забарвлення* і *graphō* — *писати*) — технологія розділення та аналізу близьких за хімічними властивостями речовин (нуклеїнових кислот, амінокислот, пептидів, білків, вуглеводів тощо), яка ґрунтується на різному розподілі їх компонентів у процесі проходження крізь рідку або газоподібну речовину-поглинач.

Хромосоми (грец. *chrōma* — *фарба* і *sōma* — *тіло*) — особливі структури ядра клітини, які містять гени та здатні самовідтворюватися.

Хромосоми 8 трисомії синдром — тяжка вроджена патологія, що має такі основні симптоми: дефекти опорно-рухової системи (коротка шия, велика голова, асиметрично спотворене обличчя, косоокість, великі відстовбурчені вуха, вивернута нижня губа, довгі тулуб та кінцівки, довгі викривлені пальці, вузькі таз і плечі, обмеження рухливості суглобів); вроджені вади мозку, серцево-судинної та сечостатевої систем, помірна затримка рухового та мовного розвитку, розумова відсталість різного рівня.

Хромосомний набір — гаплоїдна сукупність хромосом, характерна для певного виду організмів.

Хромосомні захворювання — патології, спричинені структурними порушеннями (абераціями) певних хромосом або змінами їх кількості.

Центромера (грец. *kentron* — *центр* і *meros* — *частина*) — звужена коротка ділянка хромосоми, яка з'єднує її хроматиди та контролює їх рух до протилежних полюсів клітини під час її поділу.

Цистатионіурія — спадкова ферментопатія, зумовлена мутацією гена, який продукує фермент цистатионіназу, що успадковується за аутосомно-рецесивним типом і має такі основні симптоми: затримка розумового та психічного розвитку в один—два роки, схильність до істерії та невмотивованих вчинків, нав'язливі страхи, сомнамбулізм (ходіння уві сні), судоми, алергічні стани.

Цистиноз (грец. *kystis* — *сечовий міхур* і *osis* — *процес, результат*) (**синдром Абдергальдена—Фанконі**) — аутосомно-рецесивне захворювання, яке характеризується порушенням амінокислотного обміну, що призводить до накопичення амінокислоти цистину в кістковому мозку, печінці, селезінці, лейкоцитах, рогівці; має такі основні симптоми: затримка росту, рахітоподібні зміни кісток, порушення зору, прогресуюча ниркова недостатність.

Цитогенетичні методи — вивчення клітин під мікроскопом з метою визначення кількості хромосом та їх будови у нормі та патології, а також локалізації генів у хромосомах.

Цитоплазматична спадковість — явище, коли певна ознака організму визначається генами, розташованими в органоїдах цитоплазми, насамперед у мітохондріях; успадковується тільки по материнській лінії.

Шарко — Марі — Туса хвороба — група спадкових захворювань, спричинених порушеннями структури хромосом, що зумовлюють дегенерацію периферійних нервових волокон; має такі основні симптоми: зміна ходи, утруднення під час бігу або підйому східцями, прогресуюча слабкість та деформація стоп протягом першого десятиліття життя або на початку другого; атрофія м'язів ніг та рук зі збереженням здатності до самостійного пересування.

Шизофренія (грец. *schizein* — розділяти і *phrēn* — розум) — психічне захворювання невизначеної природи, яке полягає в порушенні психічних процесів, прогресуючій зміні особистості та супроводжується маячнею, зниженням активності, емоційним спустошенням тощо.

Література

Александров А. А. Психогенетика : уч. пособие для вузов / А. А. Александров. — М., СПб. : Питер, 2004. — 192 с.

Аносов І. П. Начала педагогічної генетики : навч. посіб. для ВНЗ / І. П. Аносов, Р. Л. Кулинич. — К. : Акцент, 2005. — 352 с.

Асанов А. Ю. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей : уч. пособие для педвузов / Н. С. Демикова, С. А. Морозов. — М. : Академия, 2003. — 224 с.

Барнаков Н. В. О воспитании таланта и других качеств человека в раннем и дошкольном детстве / Барнаков Н. В. — Улан-Уде : БГСХА, 2004. — 112 с.

Бочков Н. П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков. — М. : ГЕОТАР-МЕД, 2002. — 448 с.

Бужієвська Т. І. Основы медичної генетики : навч. посіб. для ВМЗО / Т. І. Бужієвська. — К. : Здоров'я, 2001.

Голинська Є. Л. Основы генетики : навч. посіб. для ВНЗ / Є. Л. Голинська. — К. : ВКУ, 1968.

Дегтерев Н. Д. Генная инженерия: спасение или гибель человечества / Н. Д. Дегтерев.— СПб. : Невский проспект, 2002. — 128 с.

Дубинин Н. П. Общая генетика / Н. П. Дубинин. — М. : Наука, 1970. — 488 с.

Егорова Т. А. Основы биотехнологии : уч. пособие для педвузов / Т. А. Егорова, С. М. Клунова, Е. А. Живухина. — М. : Академия, 2006. — 208 с.

Зорина З. А. Основы этологии и генетика поведения : учебник для студентов вузов / З. А. Зорина, И. И. Полетаева, Ж. И. Резникова. — М. : Высшая школа, 2002. — 383 с.

Канаев И. И. Близнецы и генетика / И. И. Канаев. — М. : Наука, 1968.

Корочкин Л. И. Введение в нейрогенетику / Л. И. Корочкин, А. Т. Михайлов. — М. : Наука, 2000. — 274 с.

Лалаянц И. Э. Тайны генетики. Люди и клоны / И. Э. Лалаянц. — М. : Вече, 2005. — 416 с.

Лобашев М. Е. Генетика : уч. пособие для университетов / М. Е. Лобашев. — 2 изд. — Л. : ЛГУ, 1967. — 752 с.

Лобашев М. Е. Генетика с основами селекции : учебник для пединститутов / М. Е. Лобашев, К. В. Ватти, М. М. Тихомирова. — М. : Просвещение, 1970. — 432 с.

Льюин Б. Гены / Б. Льюин; пер. с англ. — М. : Мир, 1987. — 544 с.

Мазер К. Биометрическая генетика / К. Мазер; пер. с англ. — М. : Мир, 1985. — 463 с.

Маккюсик В. Генетика человека / В. Маккюсик; пер. с англ. — М. : Мир, 1967.

Малых С. Б. Психогенетика : учебник для вузов. / С. Б. Малых, М. С. Егорова, Т. А. Мешкова. — СПб. : Питер, 2008. — Т. 1. — 408 с.

Малых С. Б. Психогенетика : учебник для вузов. / С. Б. Малых, М. С. Егорова, Т. А. Мешкова. — СПб. : Питер, 2008. — Т. 2. — 356 с.

Мешкова Т. А. Психогенетика / Т. А. Мешкова, Н. О. Николаева. — Режим доступа : <http://www.ido.edu.ru/psychology/psychogenetic.html>

Мютцинг А. Генетика. Общая и прикладная / А. Мютцинг; пер. с англ. — М. : Мир, 1967. — 612 с.

Попова Л. А. Основы генетики в коррекционной педагогике / Л. А. Попова, Т. П. Степанова. — СПб. : Корона-Век, 2006. — 176 с.

Психологія суїциду : посібник / за ред. В. П. Москальця. — К. : Академвидав, 2004. — 288 с.

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

Путинцева Г. Й. Медична генетика : підручник для мед. училищ / Г. Й. Путинцева, Т. А. Решетняк. — К. : Здоров'я, 2002.

Равич-Щербо И. В. Психогенетика : учебник для вузов / И. В. Равич-Щербо, Т. М. Марютина, Е. А. Григоренко. — М. : Аспект Пресс, 2000. — 447 с.

Рокицкий П. Ф. Введение в статистическую генетику : уч. пособие для университетов / П. Ф. Рокицкий. — Минск : Выш. школа, 1974. — 448 с.

Сассон А. Биотехнология: свершения и надежды / А. Сассон; пер. с англ. — М. : Мир, 1987. — 411 с.

Селиванова Е. А. Наследственные болезни. Справочник практического врача / Е. А. Селиванова. — М. : РИПОЛ классик, 2007. — 544 с.

Тейлор Д. Биология : в 3-х т. / Д. Тейлор, Н. Грин, У. Стаут; пер. с англ. — М. : Мир, 2006. — Т. 3 — 451 с.

Фогель Ф. Генетика человека : в 3-х т. / Ф. Фогель, А. Мотульски / пер. с англ. — М. : Мир, 1989. — Т. 1. — 312 с.

Фогель Ф. Генетика человека : в 3-х т. / Ф. Фогель, А. Мотульски / пер. с англ. — М. : Мир, 1989. — Т. 2. — 312 с.

Фогель Ф. Генетика человека : в 3-х т. / Ф. Фогель, А. Мотульски / пер. с англ. — М. : Мир, 1989. — Т. 3. — 312 с.

Фукуяма Ф. Наше постчеловеческое будущее : последствия биотехнологической революции / Ф. Фукуяма; пер. с англ. — М. : АСТ — Люкс, 2004. — 349 с.

Чемерис А. В. Новая старая ДНК / А. В. Чемерис, В. А. Вахитов. — Уфа : ИБиГ УНЦ РАН, 2002. — 80 с.

Шевченко В. А. Генетика человека : учебник для вузов / В. А. Шевченко, Н. А. Топорнина, С. С. Стволинская. — М. : ВЛАДОС, 2004. — 240 с.

Штерн К. Основы генетики человека / К. Штерн; пер. с англ. — М. : Медицина, 1965.

Эфроимсон В. П. Генетика гениальности / В. П. Эфроимсон. — М. : Тайдекс КО, 2002. — 376 с.

Эфроимсон В. П. Педагогическая генетика / В. П. Эфроимсон. — М. : Тайдекс КО, 2003. — 238 с.

Эфроимсон В. П. Генетика этики и эстетики / В. П. Эфроимсон. — М. : Тайдекс КО, 2004. — 304 с.

Навчальне видання

Серія «Альма-матер»
Заснована в 1999 році

ПОМОГАЙБО Валентин Михайлович
ПЕТРУШОВ Андрій Васильович

Генетика людини

Навчальний посібник

Спільний проект із видавництвом «Академвидав»

Редактор Г. Т. Сенькович
Коректор О. І. Назарчук
Комп'ютерна верстка Є. М. Байдюка

Формат 84×108/32. Ум. друк. арк. 14,7. Зам. 11-208.

Видавничий центр «Академія»,
м. Київ, вул. Дегтярівська, 38—44.
Тел./факс: (044) 483-19-24; 456-84-63.
E-mail: academia-pc@svitonline.com; academia.book@gmail.com
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 555 від 03.08.2001 р.

Видруковано у ПрАТ «Поліграфкнига»
корпоративне підприємство ДАК «Укрвидавполіграфія»,
вул. Довженка, 3, м. Київ, 03680.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3089 від 23.01.2008 р.

Помогайбо В. М.

П55 Генетика людини : навч. посіб. / В. М. Помогайбо, А. В. Петрушов. — К. : ВЦ «Академія», 2011. — 280 с. — (Серія «Альма-матер»).

ISBN 978-966-580-310-2 (серія)

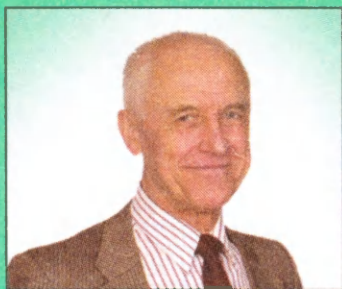
ISBN 978-966-580-363-8

Генетика відкрила шлях до пізнання і розуміння біологічних закономірностей у природі, джерел генетичної рівноваги в популяціях, чинників успадкованості, причин спадкової і неспадкової мінливостей, спадкових порушень розвитку і захворювань, способів запобігання спадковим патологіям і їх подолання. Ці питання, а також загальні засади генетики людини, прикладної генетики розкриті у пропонованому навчальному посібнику.

Адресований студентам вищих навчальних закладів.

УДК 575(075.8)

ББК 28.04я73



Помогайбо Валентин Михайлович

Народився у 1934 р. у м. Черкаси. Закінчив Уманський сільськогосподарський інститут, аспірантуру Інституту молекулярної біології та генетики АН УРСР (м. Київ). Кандидат біологічних наук зі спеціальності «Генетика», доцент кафедри природничих і математичних дисциплін Полтавського національного педагогічного університету імені В. Г. Короленка. Автор понад 90 наукових і науково-методичних публікацій, серед яких кілька навчальних посібників. Сфера наукових інтересів — інтеграція змісту біологічної освіти студентів вищих навчальних закладів, філософія освіти.



Петрушов Андрій Васильович

Народився у 1975 р. у м. Кременчук. Закінчив медичний факультет Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава). Кандидат медичних наук зі спеціальності «Внутрішні хвороби», доцент кафедри природничих і математичних дисциплін Полтавського національного педагогічного університету імені В. Г. Короленка. Автор понад 40 наукових та науково-методичних публікацій, посібника «Невідкладна допомога та догляд за хворими» (2009) та співавтор кількох посібників. Сфера наукових інтересів — інтеграція медико-біологічної освіти у вищих педагогічних навчальних закладах, фармакогенетичні дослідження у діагностуванні та лікуванні захворювань внутрішніх органів.

альма-матер



Видавничий центр «Академія»

Дізнайтеся про нас більше

Видавничий центр «Академія»
04119, Київ-119, а/с 37

Тел./факси:

редакція
483 1924

відділ збуту
456 8463

E-mail:

academia.book@gmail.com
academia-pc@svitonline.com

Web-сайт:

www.academia-pc.com.ua

ISBN 978-966-580-363-8



9 789665 803638 >