

© Т. В. Кузнецова

ФАКТОРЫ СРЕДЫ И НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ ЧЕЛОВЕКА

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

✿ В курсе лекций суммированы современные представления о геноме человека и факторах среды. Даны классификации наследственных и врожденных болезней человека и рассмотрены методы их диагностики. Основное внимание уделено экогенетическим (мультифакториальным) болезням человека и профилактическим направлениям медицинской генетики.

✿ **Ключевые слова:** геном человека, факторы среды, наследственные болезни, врожденные пороки развития, генетическое тестирование, пренатальная диагностика, предиктивная медицина.

РАЗВЕРНУТАЯ АННОТАЦИЯ КУРСА

Лекционный курс в объеме 18 часов студенты-генетики слушают в начале второго года магистратуры. Для восприятия материала студентам необходимо предварительно прослушать курсы «Общей генетики», «Генетики человека» и другие общие и специальные курсы, в которых даются представления о наследственности и изменчивости, спонтанном и индуцированном мутагенезе, особенностях адаптации организмов к окружающей среде. Студенты должны знать основы мутационного процесса, наследственной, модификационной и онтогенетической изменчивости, располагать сведениями об эмбриогенезе человека и наследственных болезнях.

По мере прогресса в области биологических и медицинских наук в экологической генетике человека сформировалось несколько направлений, которые базируются на достижениях международной программы «Геном человека». Главными итогами программы являются секвенирование последовательности ДНК, идентификация новых генов, новая информация о структурных и функциональных характеристиках генома. Исследования в области фармакогенетики в сочетании с бурным прогрессом функциональной геномики привели к возникновению нового направления — фармакогеномике, в задачи которой входит разработка индивидуальных препаратов с учетом уникальности генома каждого человека; в области генетической токсикологии — к разработке подходов к прогнозированию токсических проявлений отдельных факторов среды у лиц с определенными генотипами на основе информационных технологий (токсикогеномике). Исследование реакций организма на пищевые продукты привело к возникновению нутригенетики, изучающей индивидуальные реакции на пищевые продукты, и нутригеномики, в задачи которой входит создание оптимальных диет с учетом индивидуальных особенностей генома. Другие фундаментальные и прикладные направления, возникшие в «постгеномную эру», включают социальную геномику, призванную решать этические, правовые и социальные проблемы, порожденные исследованиями генома человека; функциональную геномику, целью которой является комплексный анализ взаимодействия генов и их продуктов в онтогенезе; генетическое разнообразие человека, направленное на исследование генетического полиморфизма в геноме и популяциях человека. Закономерным итогом фундаментальных исследований генома человека стала молекулярная медицина, основу которой составляют молекулярные методы диагностики, профилактики и лечения наследственных и мультифакториальных болезней.

Огромный вклад исследований генома человека в современную медицинскую науку и их использование в современной медицинской практике позволяет рассматривать проблемы экологической генетики человека с позиций медицинской генетики, которая изучает роль наследственности в патологии человека и во всех своих разделах касается проблем взаимодействия между геномом человека и факторами внешней среды. При этом следует подчеркнуть, что любая патология у человека (различные болезни, нарушения репродуктивной функции, пороки развития, ранняя смертность) может быть обусловлена как мутациями, так и повреждающим действием на организм различных неблагоприятных внешних факторов на разных стадиях онтогенеза.

Не только возникновение болезней, но и их манифестация могут приходиться на разные периоды онтогенеза. Так, лишь около 50% наследственных болезней регистрируются при рождении, тогда как остальные проявляются в детском, зрелом и даже пожилом возрасте. Уместно отметить также, что термины «врожденные», «наследственные» и «семейные» болезни не являются синонимами.

В связи с многообразием и сложной природой наследственной и врожденной патологии человека предложено несколько вариантов ее классификации. Согласно одной из классификаций, построенной по принципу относительного вклада наследственности и среды в развитие патологии, все болезни человека можно подразделить на три группы: наследственные, с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные) и ненаследственные. Учитывая значительную долю наследственных болезней в общей структуре патологии, особое внимание уделяется механизмам возникновения генных, хромосомных и геномных мутаций, их роль в этиологии и патогенезе болезней человека.

Генетический груз определяется как часть наследственной изменчивости в популяциях человека. Следует отметить важность критериев оценки общей величины генетического груза и его отдельных составляющих для генетического мониторинга. В обобщенной форме представить современные данные об эффектах действия известных мутагенов и новых потенциально опасных для генома факторов среды, трудности дифференциации спонтанного и индуцированного мутагенеза в приложении к человеку. Необходимо подчеркнуть, что для генетического мониторинга разработаны различные методические подходы (лабораторные тесты, регистры наследственной и врожденной патологии), однако проследить динамику генетического груза и выявить реальную угрозу вредных факторов внешней среды для человека позволяет только комплексный подход с привлечением разнообразных методов сбора и оценки популяционных данных.

Значимость медико-биологических последствий индуцированного мутагенеза на современном этапе рассматривается через триаду: мутагенез → канцерогенез → тератогенез. При рассмотрении экзогенных (физических, химических, биотических) и эндогенных факторов обсуждается проблема дискриминации факторов среды в возникновении различной патологии у человека. Особенно это касается врожденных пороков развития, которые могут возникать как в результате мутаций, так и вследствие нарушений процессов морфогенеза на любом этапе реализации генетической информации в клетках, тканях, органах под повреждающим действием факторов экзогенной природы (тератогенов). Не менее сложными являются также вопросы репродуктивного здоровья, которое рассматривается как наиболее чувствительный показатель повреждающего действия окружающей среды на организм человека, а нарушения репродуктивной функции имеют различные проявления (бесплодие, самопроизвольные аборт и др.).

Особого внимания заслуживают мультифакториальные болезни. Эти полигенные со сложным типом наследования болезни служат наиболее наглядным примером экогенетических болезней, так как их развитие провоцируется неблагоприятными факторами среды у лиц с определенным генотипом. Гены, мутантные аллели

ли которых совместимы с внутриутробным развитием и жизнью в постнатальном периоде, но при определенных условиях способствуют развитию болезни, получили название генов «предрасположенности», а их специфические ансамбли, определяющие тот или иной процесс в норме и при патологии — «генные сети». Для каждого заболевания характерен свой набор аллельных вариантов таких генов, своя «генная сеть». Вместе с тем, выделяются несколько «универсальных» групп генов предрасположенности, входящих в сети многих болезней: гены системы детоксикации (метаболизма), ответственные за деградацию и выведение из организма всех инородных веществ (ксенобиотиков), включая лекарственные препараты; гены-рецепторы, определяющие поступление веществ в клетки, их транспорт, характер и типы межклеточных взаимодействий; гены-«триггеры», продукты которых играют роль метаболических шунтов сразу в нескольких ключевых биохимических реакциях; гены эндокринной и иммунной систем; гены, ответственные за воспалительные реакции и др. Все эти гены характеризуются значительным полиморфизмом первичной молекулярной структуры, обнаруживают существенные популяционные, этнические и расовые вариации, связанные с историческими сложившимися традициями, различиями продуктов питания, географической среды обитания, эпидемиями инфекционных заболеваний и пр.

Обсуждается новое направление в области молекулярной генетики — тестирование аллельного полиморфизма «генов предрасположенности», его преимущества и недостатки. Обосновывается целесообразность создания «генетического паспорта», который представляет собой индивидуальную базу данных о геноме человека, а также специализированных «генетических карт здоровья», основу которых составляет тестирование генов предрасположенности к определенным заболеваниям. Рассматриваются медицинские и социально-экономические проблемы их внедрения в практику.

Заключительный раздел курса посвящен профилактике наследственных и врожденных болезней человека. Рассматриваются генетические основы 3-х уровней профилактики. Первичная профилактика включает комплекс мероприятий и рекомендаций, связанных с улучшением среды обитания и с планированием деторождения (преконцепционная профилактика, медико-генетическое консультирование, генетическая карта репродуктивного здоровья). Вторичная профилактика включает в себя весь комплекс методов пренатальной диагностики (скринирующие программы, неинвазивные и инвазивные методы исследования, дополненные анализом плодного материала цитогенетическими, молекулярными и биохимическими методами). Основой пренатальной диагностики, по сути, является искусственный внутриутробный отбор (элиминация) плодов с тяжелыми, не поддающимися лечению врожденными пороками развития, хромосомными и генными болезнями. Третичная профилактика направлена на

предупреждение или коррекцию проявления патологии, обусловленную генотипом. Для этих целей обычно используются различные варианты лечения. Особенно важное значение имеет досимптоматическая (доклиническая) диагностика болезней с поздней манифестацией и мультифакториальных (экогенетических) болезней. Логичным завершением этого раздела является ознакомление с основами предиктивной (предсказательной) медицины, в задачи которой входит тестирование аллельного полиморфизма с целью выявления повышенной чувствительности к тому или иному заболеванию, адекватная интерпретация полученных результатов и разработка на основании полученных данных эффективных схем индивидуальной профилактики и лечения.

ПРОГРАММА КУРСА

(18 часов, 11 семестр)

Введение.

Предмет и задачи экогенетики человека. Концептуальные основы экогенетики человека (Г. Брюэр). Краткая история возникновения и развития экогенетики человека. Методические основы исследований в области экогенетики человека. Взаимоотношения генома человека и внешней среды (общие положения). Медико-генетические и клинические проблемы экологии человека. Медико-биологические последствия влияния окружающей среды на наследственность человека. Современные направления исследований в экогенетике человека (фармакогенетика, фармакогеномика, токсикогенетика, токсикогеномика, нутригенетика, нутригеномика, тератология, экологическая репродуктология).

Геном человека и внешняя среда.

Краткий обзор методов изучения генома человека. Основные итоги программы «Геном человека». Структурные и функциональные характеристики генома человека. Стратегические направления исследований в «пот-геномную эру».

Экзогенные (биотические и абиотические) и эндогенные факторы и их роль в патологии человека. Определения и основные классификации мутагенов, канцерогенов, тератогенов. Влияние новых факторов среды на наследственность человека. Механизмы мутагенеза, канцерогенеза и тератогенеза у человека.

Генные, хромосомные и геномные мутации в свете современных представлений о геноме человека. Роль мутаций в этиологии и патогенезе наиболее распространенных болезней человека.

Врожденные и наследственные болезни человека.

Определения и классификации врожденных и наследственных болезней.

Хромосомные, генные и мультифакториальные болезни человека. Вклад генома и внешнесредовых факторов в развитие болезней.

Врожденные пороки развития. Гамето-, эмбрио- и фетопатии. Критические периоды эмбрионального развития человека. Влияние факторов среды на возникновение пороков развития.

Генетический груз.

Понятие, критерии оценки и составляющие генетического груза в популяциях человека. Мутационный, сегрегационный, субституционный генетический груз. Величина генетического груза в Санкт-Петербурге и в России.

Генетический мониторинг (определение, принципы). Методические подходы к учету врожденных и наследственных болезней человека. Проблемы генетического мониторинга.

Диагностика и лечение врожденных и наследственных болезней человека.

Предмет и задачи клинической генетики. Принципы диагностики хромосомных и моногенных болезней.

Генетические исследования в онкологии. Онкогематология. Основные методы диагностики и мониторинга онкологических болезней.

Современные подходы к лечению наследственных болезней. Принципы генотерапии. Преимущества и недостатки лечения с помощью стволовых клеток.

Профилактика врожденных и наследственных болезней.

Генетические основы профилактики. Преконцепционная профилактика. Пренатальная диагностика (определение, методы).

Геном человека и молекулярная медицина. Биохимическая индивидуальность человека и генетический фингерпринт. Механизмы биотрансформации ксенобиотиков и гены системы детоксикации. Генные сети и наследственная предрасположенность к некоторым частым мультифакториальным и онкологическим болезням.

Предиктивная медицина (предмет и задачи). Досимптоматическое (доклиническое) тестирование. Преимущества и недостатки генетического тестирования. Генетический паспорт и специализированные «генетические карты здоровья».

Работа поддержана грантом «Ведущие научные школы» НШ-7623.2006.4

Литература

1. Айламазян Э. К. Репродуктивное здоровье женщины как критерий биоэкологической диагностики и контроля окружающей среды / Айламазян Э. К. // Ж. акуш. и жен. болезн. — 1997. — № 1. — С. 6–10.
2. Баранов В. С. Экологическая генетика и предиктивная медицина / Баранов В. С. // Экол.генет. — 2003. — Т. 1, № 0. — С. 22–29.
3. Баранов В. С. Геном человека и гены «предрасположенности». (Введение в предиктивную медицину) /

- Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э., Асеев М. В. — СПб: Интермедика, 2000. — 272 с.
4. Бочков Н. П. Клиническая генетика: Учебник. — 3-е изд., испр. и доп. / Бочков Н. П. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 480 с.
 5. Бочков Н. П. Экологическая генетика человека / Бочков Н. П. // Экол.генет. — 2003. — Т. 1, № 0. — С. 16–21.
 6. Введение в молекулярную медицину / Под ред. М. А. Пальцева. — М.: Медицина, 2004. — 496 с.
 7. Вельтищев Ю. Е. Клиническая генетика: значение для педиатрии, состояние и перспективы / Вельтищев Ю. Е., Казанцева Л. З. // Материнство и детство. — 1992. — Т. 8–9. — С. 4–11.
 8. Вихрук Т. И. Основы тератологии и наследственной патологии / Вихрук Т. И., Лисовский Т. А., Сологуб Е. Б. — М.: Советский спорт, 2001. — 204 с.
 9. Геномика — медицине. Научное издание / Под ред. акад. РАМН В. И. Иванова и акад. РАН Л. Л. Киселева. — М.: Академкнига, 2005. — 392 с.
 10. Гинтер Е. К. Медицинская генетика. Учебник / Гинтер Е. К. — М.: Медицина, 2003. — 448 с.
 11. Горбунова В. Н. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний / Горбунова В. Н., Баранов В. С. — СПб.: Специальная литература, 1997. — 287 с.
 12. Карпов О. И. Риск применения лекарств при беременности и лактации / Карпов О. И., Зайцев А. А. — СПб.: БХВ-Санкт-Петербург, 1998. — 341 с.
 13. Корочкин Л. И. Биология индивидуального развития (генетический аспект): Учебник / Корочкин Л. И. — М.: Изд-во МГУ, 2002. — 264 с.
 14. Медико-генетическая служба Санкт-Петербурга (30-летию медико-генетического центра). — СПб: ГКД МГЦ, 1999. — 322 с.
 15. Мутагены и канцерогены в окружающей среде: Новые подходы к оценке риска для здоровья. (Материалы рабочего совещания. Санкт-Петербург, 22–24 октября 1997 г.) / Под ред. С. Г. Инге-Вечтомова и В. В. Худолея. — СПб.: НИИ химии СПбГУ, 1998. — 172 с.
 16. Перспективы медицинской генетики / Под ред. Н. П. Бочкова. — М.: Медицина, 1982. — 400 с.
 17. Тератология человека / Под ред. Г. И. Лазюка. — М.: Медицина, 1979. — 440 с.
 18. Фогель Ф. Генетика человека: В 3-х т.: Пер. с англ. / Фогель Ф., Мотульски А. — М.: Мир, 1989.
 19. Худолей В. В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия / Худолей В. В. — СПб.: НИИ химии СПбГУ, 1999. — 419 с.
 20. Худолей В. В. Гены и ферменты метаболической активации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе / Худолей В. В. // Экол.генет. — 2003. — Т. 1, № 0. — С. 30–35.
 21. Shepard Th. H. Catalog of Teratogenic Agents / Shepard Th. H. — 9-th ed. — London: Hopkins Univ. Press, 1998. — 593 p.

Environmental factors and human heredity

T.V. Kuznetzova

✿ **SUMMARY:** Current state of knowledge in human genome and environmental factors are reviewed. Classifications of human inherited and inborn disorders are surveyed, and the methods of their detection are outlined. Main attention is paid to ecogenetic (multifactorial) diseases and to predictive trends in modern medical genetics.

✿ **KEY WORDS:** human genome, environmental factors, inherited diseases, congenital defects, genetic testing, prenatal diagnosis, predictive medicine