

В.С. Баранов

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

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА, РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ И ПРЕДИКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

■ Экологической генетике человека принадлежит важная роль в сохранении репродуктивного здоровья. В решении этой сложной проблемы решающее место отводится охране репродуктивной функции женщины-матери, повреждающее действие внешней среды на гаметы которой возможно на протяжении нескольких поколений. Эффективная профилактика наследственных болезней, врожденных пороков и досимптоматическая диагностика наиболее частых заболеваний может быть достигнута с помощью предиктивной медицины, методическую основу которой составляет тестирование полиморфизмов генов «предрасположенности» и, прежде всего, генов системы детоксикации. Разработанные в настоящее время методы ДНК-анализа позволяют уже сегодня сделать такие исследования массовыми, то есть перевести тестирование на уровень популяционного скрининга. Требуется, однако, дальнейшие исследования для оценки предиктивной ценности генетических тестов. Серьезным препятствием к их широкому внедрению является отсутствие соответствующей юридической и правовой базы, отсутствие готовности современной медицины к переориентации в сторону охраны здоровья здорового человека. Такие исследования, а также внедрение в работу родовспомогательных учреждений «генетической карты репродуктивного здоровья», будут способствовать сохранению репродуктивного здоровья населения России и повысят эффективность профилактики наследственных и врожденных заболеваний.

■ **Ключевые слова:** экологическая генетика; репродуктивное здоровье; предиктивная медицина; генетическое тестирование; гены предрасположенности

Введение

На фоне существенного падения рождаемости и неизбежно надвигающегося демографического дефолта в нашей стране особенно большое значение приобретают рождение полноценного здорового потомства и сохранение репродуктивного здоровья населения России [1, 2]. Последнее, кстати, нередко рассматривается как наиболее чувствительный показатель повреждающего действия окружающей среды на организм человека [3]. К сожалению, существующие статистические данные свидетельствуют о весьма тревожном состоянии репродуктивного здоровья населения России в настоящее время и о наличии значительного груза неблагоприятных мутаций у жителей нашей страны.

Согласно официальной статистике в Российской Федерации на каждую тысячу новорожденных приходится 50 детей с врожденными и наследственными заболеваниями. При этом перинатальная патология регистрируется у 39% детей в неонатальном периоде и остается основной причиной младенческой смертности (13,3 на 1 000) [4]. Если к этому добавить, что почти 15% всех супружеских бесплодны, а 20% регистрируемых беременностей заканчивается спонтанными абортми, то картина репродуктивного здоровья населения России выглядит удручающе.

Экология, геном и репродуктивное здоровье

Экологическая генетика человека — научная дисциплина, изучающая влияние экологических факторов или среды обитания на наследственность и здоровье человека [5]. Репродуктивное здоровье человека, равно как и развитие всего организма, его систем и органов формируется как результат постоянного взаимодействия генома человека, то есть набора всех его генов с постоянно меняющимися факторами окружающей среды. При этом нарушения репродукции, включая бесплодие, рождение детей с врожденными и наследственными пороками, а также заболевания постнатального периода могут быть как следствием уже существующих ошибок в геноме (мутации), так и результатом повреждающего действия на организм различных неблагоприятных экологических факторов на разных стадиях онтогенеза [6].

В настоящее время хорошо известно, что наряду с мозгом, эндокринной и иммунной системами полноценное развитие и функции репродуктивной системы человека требует гармоничной и эффективной работы многих тысяч генов, нормальная активность которых возможна только при наличии благоприятных условий внешней среды. Зачатие, внутриутробное развитие плода, беременность и роды, являются теми событиями в онтогенезе человека, когда естественным путем испытываются качества не только геномов родителей и плода, но автоматически тестируются условия внешней среды, способствующие или наоборот, препятствующие этим процессам.

Важно обратить внимание на особое, центральное место женщины в процессах репродукции. Дело в том, что в отличие от

мужских гамет, возникающих в процессе сперматогенеза и постоянно обновляющихся на протяжении всей жизни мужчины, женские гаметы, яйцеклетки, закладываются еще во внутриутробном периоде, когда не только возникают первичные половые клетки, но и происходят кардинальные события в оогенезе, связанные с процессами мейоза. Уже с 3-го месяца беременности ооциты, находящиеся в зачатках первичных гонад, прекращают делиться, окружаются фолликулярными клетками и вступают в профазу мейоза, которая продолжается почти до конца беременности [7]. При рождении они находятся в состоянии покоя (диктиотены) и возобновляют мейоз только в период полового созревания. Завершение мейоза происходит после оплодотворения, причем качество и эффективность начальных стадий развития зародыша целиком определяется особенностями генома яйцеклетки на предшествующих стадиях ее развития.

Мы столь подробно останавливаемся на этих особенностях проэмбрионального периода, чтобы подчеркнуть тот удивительный, но, к сожалению, часто игнорируемый факт, что каждая яйцеклетка — ее становление, развитие — является важным связующим звеном трех последовательных поколений:

- бабушки, в утробе которой развивается плод женского пола и, соответственно, в организме которого происходят важные начальные этапы мейоза;
- матери, у которой созревают и овулируют яйцеклетки;
- и наконец, нового организма, возникающий после оплодотворения такой яйцеклетки [8].

Таким образом, в отличие от мужчин, где весь процесс созревания сперматозоидов, включая мейоз длится чуть более 2-х месяцев, а селекция генетически неполноценных гамет весьма эффективна, женские половые клетки чувствительны к внешним воздействиям на протяжении нескольких десятилетий, причем решающие процессы их созревания происходят еще во время внутриутробного развития. Более того, в отличие от мужских гамет, селекция генетически неполноценных гамет у женщин в значительной степени происходит уже после оплодотворения, а подавляющее большинство (более 90%) зародышей с хромосомными и генными мутациями отмирает до или во время имплантации [9] — следовательно, основные усилия по профилактике наследственной и врожденной патологии, в том числе и индуцированной неблагоприятными факторами внешней среды, должны быть

направлены именно на женский организм. Естественно, это не означает игнорирования влияния экзогенных и генетических факторов на репродуктивное здоровье мужчин, однако благодаря естественным биологическим особенностям созревания и селекции мужских гамет, а также разработкам новых вспомогательных репродуктивных технологий, профилактика нарушений репродукции у мужчин в значительной мере упрощается.

Генетические основы профилактики наследственных и врожденных болезней

Согласно классическим представлениям медицинской генетики различают несколько последовательных уровней профилактики [3, 6]:

- *Первичная профилактика* направлена на предупреждение рождения больного ребенка. Она включает комплекс мероприятий и рекомендаций, связанных с планированием деторождения (преконцепционная профилактика, медико-генетическое консультирование, генетическая карта репродуктивного здоровья (см. ниже).

- *Вторичная профилактика* включает в себя весь комплекс скринирующих программ, инвазивных и неинвазивных методов исследования, дополненных специальными лабораторными анализами плодного материала, цитогенетическими, молекулярными и биохимическими методами исследования с целью предупреждения рождения детей с тяжелыми хромосомными, генными и врожденными пороками развития. Следовательно, по сути, вторичная профилактика охватывает всю пренатальную диагностику.

- И наконец, третий уровень (*третичная профилактика*) касается, в действительности, различных подходов и методов коррекции проявлений уже состоявшихся патологических процессов (генотипов) и включает различные варианты нормокопирования (диета лишенная фенилаланина для предупреждения поражений мозга у больных фенилкетонурией, лечение соответствующими ферментными препаратами больных диабетом и наследственными болезнями накопления и др.).

Важная роль в профилактике наследственной и врожденной патологии, в сохранении здоровья и репродуктивной функции принадлежит предиктивной (предсказательной) медицине [10, 11]. Она представляет собой одно из направлений молекулярной медицины, основанное на результатах и методах расшифровки генома человека, которые позволяют выявлять людей с

повышенной чувствительностью к тому или иному заболеванию еще в досимптоматический период, адекватно интерпретировать полученные результаты и разрабатывать на основании полученных данных эффективные схемы индивидуальной профилактики и лечения. *Основная цель предиктивной медицины на современном этапе — научить человека жить в гармонии со своими генами* [12].

Известно, что практически все гены человека имеют в своей структуре молекулярные отличия (полиморфизмы), приводящие к синтезу белков с несколько измененными структурными и функциональными характеристиками. Тестирование функциональных полиморфизмов различных генов человека, составляющих *генную сеть* того или иного мультифакторного заболевания формирует молекулярную основу предиктивной медицины. Каждый человек генетически неповторим и, соответственно, для каждого человека характерен свой уникальный биохимический портрет. Именно его особенности определяют врожденную предрасположенность человека к тем или иным заболеваниям. Тестируя полиморфизмы генов, выясняя сильные или слабые звенья своего генома, мы можем узнать какая патология и с какой вероятностью ожидает каждого из нас в будущем. Важно, однако, подчеркнуть, что генетическое тестирование дает возможность только выявить имеющиеся в геноме тенденции к развитию будущих болезней, повышенную чувствительность человека к тем или иным заболеваниям, но не ставит окончательный диагноз. Тем не менее, этой информации достаточно, чтобы, исходя из современного врачебного опыта, наметить пути профилактики многих тяжелых мультифакториальных заболеваний, в том числе и заболеваний, связанных с нарушениями репродуктивной функции и приводящих к нарушениям развития плода.

Гены предрасположенности

Под генами предрасположенности в предиктивной медицине понимают *мутантные гены (аллели), совместимые с анте- и постнатальным развитием человека, но приводящие в неблагоприятных условиях к различным заболеваниям* [10]. Естественно, что для каждого заболевания характерен свой набор таких аллелей, своя «генная сеть» [12]. Вместе с тем, уже сегодня можно выделить несколько достаточно «универсальных» групп генов предрасположенности, участвующих в генезе или провоцирующих развитие многих

тяжелых заболеваний. Таковыми являются **гены системы детоксикации** (метаболизма) (1); гены-рецепторы (2); гены-«триггеры» (3), продукты которых играют роль метаболических шунтов сразу в нескольких ключевых биохимических реакциях (например, фермент дигидрофолатредуктаза, играет важную роль в процессах синтеза нуклеотидов и аминокислот).

Наиболее полно в настоящее время изучены гены системы детоксикации. Исследование полиморфизмов этих генов и их ассоциаций с различными заболеваниями были начаты в нашей лаборатории еще в 1995 году. Первым заболеванием, для которого была установлена неслучайная ассоциация полиморфизмов этих генов, точнее генов 2-й фазы детоксикации (гены глутатион-трансферазы М- и N-ацетилтрансферазы) был эндометриоз [13]. Дальнейшие исследования доказали, что функционально неполноценные варианты генов метаболизма играют важную роль в патогенезе привычной невынашиваемости [14], плацентарной недостаточности, аденомиоза и даже гестозов [15]. Особенно убедительные данные в отношении полиморфных вариантов этих генов были получены и для такого частого заболевания детского возраста как atopическая бронхиальная астма [16]. Тестирование полиморфизмов этих генов в семьях высокого риска позволяет с высокой вероятностью провести досимптоматическую диагностику бронхиальной астмы и своевременно начать ее профилактику.

Анализ полученных данных и обобщенный опыт работы лаборатории пренатальной диагностики НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН позволил сформулировать концепцию профилактики заболеваний, нарушающих репродуктивную функцию женщин (эндометриоз, аденомиоз), нередко осложняющих беременность (привычное невынашивание, хроническая плацентарная недостаточность, угрожающий ранний выкидыш, гестозы), приводящих к тяжелым нарушениям внутриутробного развития плода (хромосомные болезни, ДЗНТ), либо реализующихся в виде тяжелых генных болезней в постнатальном периоде. Практическим завершением этой концепции явилась разработка «генетической карты репродуктивного здоровья» [4, 12], суммирующей результаты комплексного молекулярного и цитогенетического обследования супружеских пар, планирующих ребенка или самих женщин на ранних сроках беременности. Анализ кариотипов обоих супругов, тестирование гетерозиготного носительства наиболее частых мутаций, приводящих к тяжелым наследствен-

ным заболеваниями (муковисцидоз, гемофилия, миодистрофия Дюшенна, фенилкетонурия и др.), дополненный результатами исследования наследственной предрасположенности, должен, по нашему убеждению, способствовать повышению уровня репродуктивного здоровья и профилактике тяжелых врожденных и наследственных болезней у плода.

Экологические аспекты предиктивной медицины

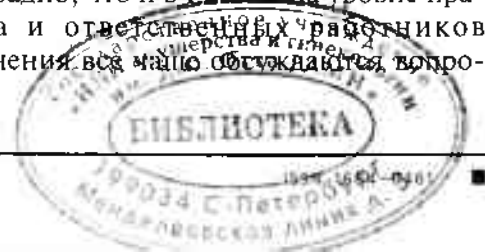
В целом неблагоприятная экологическая обстановка во многих регионах страны, неудовлетворительное питание, низкое качество питьевой воды, загрязнение атмосферы являются тем неблагоприятным фоном, на котором отмечается снижение качества жизни, нарушение репродуктивного здоровья и рост антенатальных потерь и постнатальной патологии [4]. Все эти демографические показатели получены при анализе популяционных выборок населения различных регионов страны. Однако они не учитывают гетерогенность генетического состава изученных групп населения [17]. Такие исследования до настоящего времени проводятся без учета уникальных этнических и индивидуальных особенностей генома, во многом определяющих популяционные и индивидуальные различия чувствительности к действию неблагоприятных факторов внешней среды. Между тем, опыт предиктивной медицины убедительно свидетельствует о том, что индивидуальная чувствительность может варьировать в очень широких пределах. Как показывают исследования по фармакогенетике, один и тот же лекарственный препарат в одной и той же дозировке может обладать лечебным эффектом у одних пациентов, быть вполне пригодным для лечения у других и при этом оказывать выраженный токсический эффект у третьих. Такие колебания нормы реакции, как сейчас известно, определяются многими факторами, но в первую очередь зависят от скорости метаболизма препарата и времени его выведения из организма. Тестирование соответствующих генов метаболизма позволяет заранее выявить людей повышенной и пониженной чувствительности не только к определенным лекарствам, но и к различным повреждающим факторам внешней среды, в том числе, к промышленным загрязнениям, сельскохозяйственным ядам и другим экстремальным для человека экологическим факторам [18].

Широкое внедрение генетического тестирования в область профилактической медицины неизбежно. Однако уже сегодня оно порождает

ряд серьезных проблем. Прежде всего, проведение популяционных исследований по наследственной предрасположенности требует внедрения новых технологий, позволяющих проводить широкомасштабные генетические анализы. В настоящее время для этих целей создаются, а в ряде случаев уже созданы специальные биочипы, значительно упрощающие сложную и трудоемкую процедуру генетического тестирования. Специальный биочип для тестирования 6-ти полиморфизмов 4-х основных генов детоксикации уже разработан в наших совместных исследованиях с Центром биологических микрочипов Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН [19]. Использование таких биочипов и внедрение новых технологий генетического тестирования позволяет надеяться, что уже в ближайшее время проведение скрининговых исследований полиморфизмов многих генов предрасположенности станет вполне реальным.

Однако такое тестирование может оказаться бесполезным, а возможно даже вредным, если оно не будет подкреплено серьезными медицинскими гарантиями, если оно не получит поддержки со стороны руководителей здравоохранения и правительства, если оно не будет закреплено соответствующими правовыми и законодательными документами. Правовые и юридические вопросы предиктивной медицины и, прежде всего, тестирования генов предрасположенности в настоящее время активно прорабатываются различными международными комитетами и комиссиями. Они уже стали предметом оживленных обсуждений и в отечественной литературе [20].

В этой связи уместно напомнить о документе, недавно представленном в парламент Великобритании группой ученых и специалистов в области генетики человека. Документ под названием «Наша наследственность — наше будущее» рекомендует в законодательном порядке переориентировать все здравоохранение страны на основе последних достижений генетики и программы «Геном человека», успешно завершенной в 2003 году. Предполагается создание специальных центров подготовки консультантов по медгенетике, предоставляющих адекватную информацию по результатам генетического тестирования, обучение медгенетике всего медперсонала, всесторонняя, прежде всего, финансовая поддержка исследований по фармакогенетике, геной терапии и предиктивной медицине. Отрадно, что и в России на уровне правительства и ответственных руководителей здравоохранения все чаще обсуждаются вопро-



сы медицины здорового человека. Естественно, что ее методическую и концептуальную основу должна составить медицина профилактическая, центральное место в которой будет по праву принадлежать генетическому тестированию наследственной предрасположенности. Индивидуальный подход и профилактическая направленность предиктивной медицины очевидны [10, 17, 18].

Заключение

Таким образом, экологической генетике человека принадлежит важная, а во многих аспектах и решающая роль в сохранении репродуктивного здоровья, профилактике наследственной патологии и врожденных пороков развития у плода и новорожденного. Особенно важное место в решении этой сложной и многогранной проблемы принадлежит охране репродуктивной функции женщины-матери, повреждающее действие внешней среды на гаметы которой в силу биологических особенностей оогенеза, растягивается на несколько поколений. Большую роль в сохранении репродуктивного здоровья, равно как и в профилактике наследственных болезней, врожденных пороков и досимптоматической диагностике наиболее частых заболеваний постнатального периода играет предиктивная медицина. Методическую основу последней составляет тестирование генов «предрасположенности», а в оценке индивидуальной чувствительности к неблагоприятным экологическим факторам — тестирование полиморфизмов в генах системы детоксикации. Существующие и успешно разрабатываемые в настоящее время новые методы ДНК-анализа, прежде всего метод биочипов, позволяют уже сегодня сделать такие исследования массовыми, то есть перевести тестирование на уровень скрининга. Требуются, однако, дальнейшие исследования для оценки предиктивной ценности таких генетических тестов. Еще более серьезным препятствием к их широкому внедрению является отсутствие соответствующей юридической и правовой базы, равно как отсутствие готовности современной медицины к переориентации в сторону здорового человека.

Согласно прогнозам авторитетных специалистов, золотой век предиктивной медицины наступит только через десять лет, когда будет накоплено достаточно информации о генных сетях разных заболеваний и о реальной предиктивной ценности различных генетических тестов.

Проведение обширных эпидемиологических исследований по тестированию генов «предрасположенности» с последующим длительным наблюдением за людьми с различными генотипами по генам детоксикации или по другим генам «предрасположенности» могло бы иметь решающее значение для оценки прогностической ценности таких тестов. Именно такие исследования в 2003 году были начаты в Великобритании, где уже создается биобанк образцов ДНК 500 000 британцев. Эти образцы тестируются на разные генетические полиморфизмы, а сами доноры ДНК будут находиться под наблюдением врачей в течение 10–20 лет. Предполагается, результатом таких исследований станут более объективные результаты предиктивной ценности соответствующих генетических тестов.

Нет сомнений в том, что уже сегодня, работая в области предиктивной медицины, скрупулезно сопоставляя данные генетического анализа с результатами лабораторных и клинических исследований, можно не только существенно укрепить научные основы этого многообещающего научного направления постгеномной эры, но и принести ощутимую практическую пользу в деле профилактики многих тяжелых недугов. Весьма многообещающим представляется широкое внедрение предиктивной медицины и в область экологической генетики человека. Массовые генетические тестирования позволят более точно оценить повреждающее действие на организм человека неблагоприятных факторов внешней среды в зависимости от этнических и индивидуальных особенностей генома. Такие исследования, равно как повсеместное внедрение в работу родовспомогательных учреждений «генетической карты репродуктивного здоровья», будут способствовать сохранению репродуктивного здоровья населения России и повысят эффективность профилактики наследственных и врожденных заболеваний.

Литература

1. Покровский В.И., Тутельян В.А. Научные основы охраны здоровья детей. / Постановление XIV (77) Сессии РАМН. 2004, 9–11 декабря. — С. 1–7.
2. Экологическая доктрина Российской Федерации. М.: 2003. — С. 1–30.
3. Айламазян Э.К. // Акуш. и гин. — 2003.
4. Баранов В.С., Романенко О.П., Симаходский А.С., Алферова Н.К., Мусийчук Ю.И. Частота, диагностика и профилактика наследственных и врожденных пороков развития в Санкт-Петербурге. СПб.: Медицинская пресса, 2004. — 175 с.
5. Бочков Н.П. Экологическая генетика человека. // Экол. генет. / Ecol. genet. — 2003, Т. 0, С. 16–21.
6. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 447 с.

7. Кнорре А.Г. Основы эмбриологии человека. Л.: Медицина, 1967. — 347 с.
8. Golubovsky M.D., Manton K. Oocytes physically and genetically link three generations: genetic/demographic implications // *Environment and perinatal medicine*. SPb, 2003 — P. 354–356
9. Дыбан А.П., Баранов В.С. Цитогенетика развития млекопитающих. М.: Наука, 1978. — 216 с.
10. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика, 2000. — 271 с.
11. Баранов В.С., Айламазян Э.К. Молекулярная медицина — новое направление в диагностике, профилактике и в лечении наследственных и мультифакториальных болезней. // *Мед. академ. ж.* — 2001. — Т. 3. — С. 33–43.
12. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. Научные основы предиктивной медицины // В кн. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск: Изд. Альфа-Виста, 2003, Вып. 4. — С. 3–19.
13. Швед Н.Ю., Иващенко Т.Э., Крамарева Н.Л. и др. Ассоциация аллельных вариантов некоторых генов детоксикации с результатами лечения больных эндометриозом. // *Мед. генет.* — 2002. — Т. 1, № 5. — С. 242–245.
14. Беспалова О.Н., Аржанова О.Н., Иващенко Т.Э., Асеев М.В., Айламазян Э.К., Баранов В.С. Генетические факторы предрасположенности к привычному невынашиванию беременности ранних сроков // *Ж. акуш. жен. болезн.* — 2001. — Т. 1, Вып. 7 — С. 8–13.
15. Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия и его связь в развитии гестоза. // *Мед. генет.* — 2003. — Т. 2, № 7. — С. 324–330.
16. Ivaschenko T.E., Sideleva O.G., Baranov V.S. Glutathione-S-transferase micro and theta gene polymorphisms as new risk factors of atopic bronchial asthma // *J. Mol. Med.* — 2002. — Vol. 80(1). — P. 39–43.
17. Гинтер Е.К. Медицинская генетика. М.: Медицина, 2003. — 448 с.
18. Пузырев В.П. Геномная медицина — настоящее и будущее // В кн. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск: Изд. Альфа-Виста, 2003, Вып. 3 — С. 3–26.
19. Глотов А.С., Иващенко Т.Э., Баранов В.С., Наседкина Т.В. Создание биочипа для фармакогенетических исследований. // III съезд ВОГИС. Генетика в XXI веке: современное состояние и перспективы развития. Москва, 6–12 июня 2004 года. Тез. докл. — С. 8.
20. Ижевская В.Л., Иванов В.И. Геномика и медицина: этические проблемы и подходы к их решению. // В кн. Введение в молекулярную медицину / Ред. М.А. Пальцев. М.: Медицина, 2004. — С. 11–34.

ECOLOGICAL GENETICS, REPRODUCTIVE HEALTH AND PREDICTIVE MEDICINE

Baranov V.S.

■ **Summary:** Ecological genetics plays a major role in protecting reproductive health and prevention of inherited and inborn disorders. Protection of reproductive health in women poses special problems as because of long period of oogenesis damaging of female gametes is feasible during several successive generations. Recent achievements in predictive (preventive) medicine render opportunities for presymptomatic diagnostics and efficient prevention of inherited and inborn disorders as well as severe and common diseases in postnatal life. Testing of genetic polymorphisms creates solid genetic background in predictive medicine. Thorough studies are needed to evaluate predictive value of already existing genetic tests. Necessities for solid legislative background and comprehensible medical evaluation of genetic tests results are also quite urgent tasks of current medicine. Widespread population genetic testing with subsequent relevant interpretation of the results might pave the way for more objective evaluation of unfavorable action of ecological factors in humans. These studies in conjunction with already elaborated Genetic Chart of Reproductive Health might help a lot in protecting of reproductive health as well as in prevention of inherited and inborn disorders.

■ **Key words:** ecological genetics; reproductive health; predictive medicine; genetic testing; predisposition genes