

## ТЕМАТИЧЕСКИЙ БЛОК №1

### НЕЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА

#### КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

*Клинико-генеалогический метод* был предложен в 1865 году Ф. Гальтоном, однако, как метод изучения наследственности человека его стали применять только с начала XX столетия. Возможности клинико-генеалогического метода позволяют:

- ✓ выявить наследственный характер признака и установить тип его наследования;
- ✓ определить пенетрантность гена;
- ✓ изучить закономерности мутирования отдельных генов;
- ✓ определить вероятность проявления патологического гена (признака) и рассчитать риск его наследования при медико-генетическом консультировании.

Клинико-генеалогический метод включает 3 этапа:

1 этап – сбор генетической информации;

2 этап – составление родословной;

3 этап – генетический анализ родословной.

#### ***Сбор генетической информации***

Сбор генетической информации может проводиться путем личного собеседования или анкетирования. Первоначально необходимо собрать информацию о пробанде (им может быть здоровый или чаще больной человек с анализируемым признаком). При составлении родословной для установления характера наследуемого признака необходимо получить возможно максимальное количество достоверной информации о членах семьи пробанда – близких и дальних родственниках нескольких поколений. При этом необходимо учитывать не только медицинскую составляющую, касающуюся случаев наследственных или хронических заболеваний, инфекций, травм, акушерский анамнез (сведения о выкидышах, мертворождениях, абортах), причины смерти умерших, но и такие параметры как сведения о внебрачных детях,

бесплодных браках и пр. Кроме того, важными являются сведения о возрасте, национальности, профессиональной вредности, месте жительства членов семьи и пр.

### Составление родословной

На основании полученных данных составляется графическое изображение родословной. На рисунке 1 изображены стандартные символы, применяемые при составлении родословных (предложенная в 1931 году Г. Юстом).

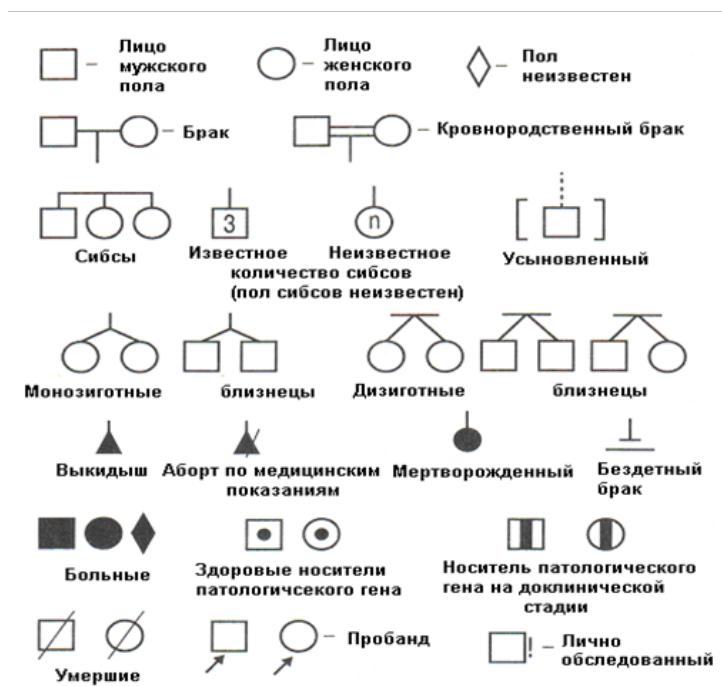


Рис. 1. Символы, используемые при составлении родословных (Бочков Н.П., 2002)<sup>1</sup>

При составлении графического изображения родословной необходимо придерживаться следующих правил:

1. Составление родословной начинают с пробанда. Братья и сестры (сibsы) располагаются в порядке рождения слева направо, начиная со старшего.
2. Члены одного поколения располагаются в одном ряду (при этом каждый нумеруется арабскими цифрами слева направо).
3. Поколения обозначаются римскими цифрами слева от родословной сверху вниз.

<sup>1</sup> Н.П. Бочков, А.Ю. Асанов, Н.А. Жученко. *Медицинская генетика*. - М., 2002

При такой нумерации каждый член семьи имеет собственный шифр, например I-2, IV-1 и др.

4. Если известен возраст членов родословной, необходимо его указывать, так как некоторые болезни проявляются в разные возрастные периоды жизни.
5. Лично обследованные члены родословной должны быть отмечены.

Существует два способа расположения графического изображения родословной: вертикально-горизонтальный и круговой (в случае многочисленных данных). Схема родословной должна сопровождаться легендой – описанием обозначений под рисунком.

### ***Генетический анализ родословной***

Проведение генетического анализа проводится в следующей последовательности:

1. Установление, является ли анализируемый признак наследственным (неоднократное проявление признака в разных поколениях дает основание предполагать, что он имеет наследственную природу).

2. Определение типа наследования признака. При этом необходимо учитывать:

- ✓ встречаемость признака в поколениях;
- ✓ частоту проявления признака среди членов одного поколения;
- ✓ частоту проявления признака у обоих полов;
- ✓ наследуемость признака от отца или матери детьми разных полов;

Далее для выявления гетерозиготных носителей признака, а также для установления генотипа пробанда необходимо установить есть ли в родословной семьи, в которых от имеющих признак родителей, рождаются дети не имеющие такового, или наоборот, а также какая часть потомства имеет наследуемый признак в семьях, где только один из родителей имеет его.

У человека установлены следующие типы наследования:

### ***Аутосомно-доминантный тип наследования***

- ✓ Признак передается из поколения в поколение, т. е. прослеживается в родословной по вертикали.
- ✓ Оба пола наследуют признак с одинаковой частотой.
- ✓ Если один из родителей имеет анализируемый признак, вероятность его проявления у детей составляет 50 %.
- ✓ Здоровые индивиды (если анализируется патологический признак) имеют здоровых потомков.

Признаки аутосомно-доминантного типа наследования проявляются только при полном доминировании.

На рисунке 2 представлена родословная, иллюстрирующая аутосомно-доминантный тип наследования.

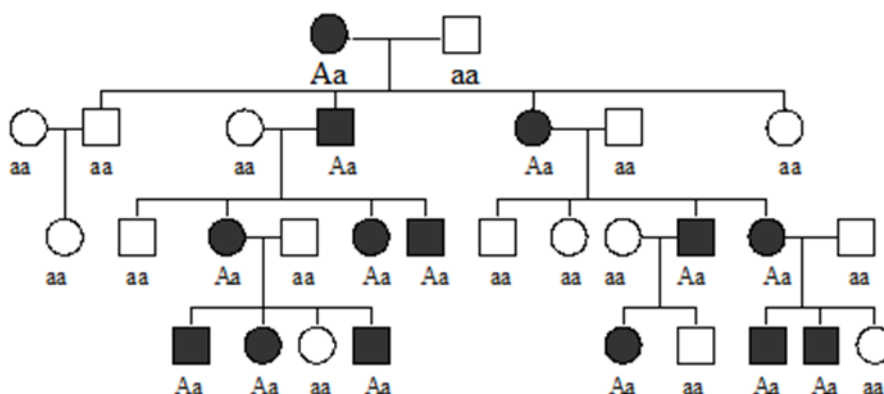
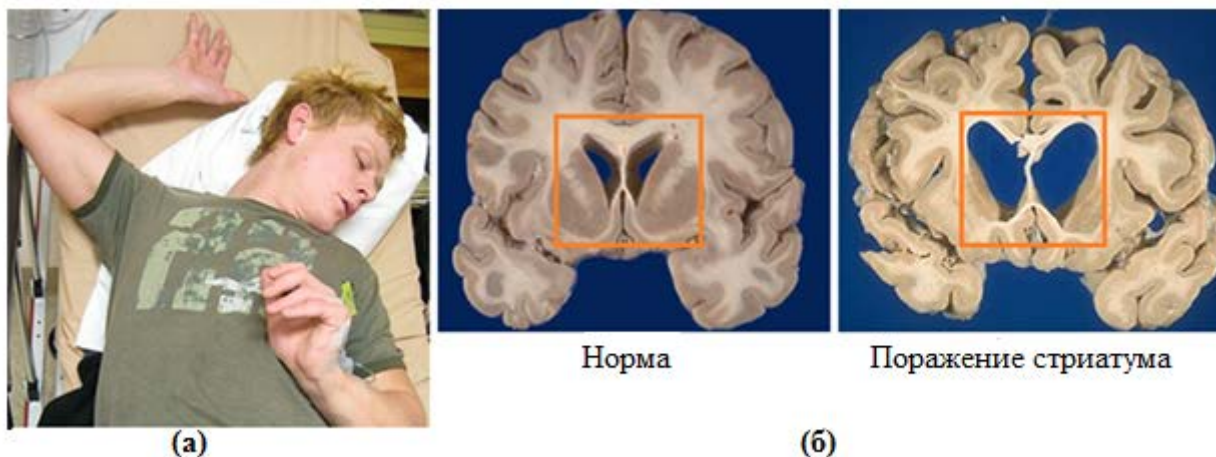


Рис. 2. Аутосомно-доминантный тип наследования

### **Примеры патологий, наследуемых по аутосомно-доминантному типу**

*Болезнь Хантингтона* (болезнь Гентингтона, Хорея Гентингтона) –тяжелое прогрессирующее нейродегенеративное наследственное заболевание головного мозга. Хорея (от греческого "*choreia*" - пляска) характеризуется нерегулируемыми движениями, возникающими в различных мышечных группах (рис. 3(а)), что связано с поражением головного мозга в области полосатого тела – *стриатума* (рис. 3(б)). Распространенность составляет около 10:100000.



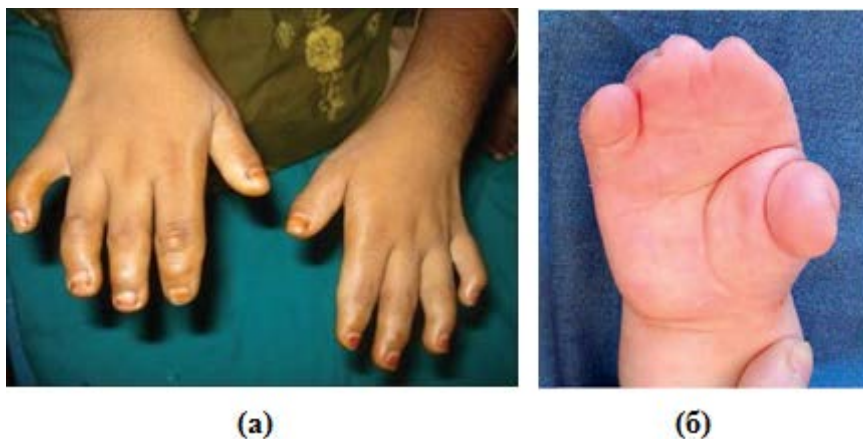
**Рис. 3.** Болезнь Хантингтона:  
(а) - хорea, (б) - поражение головного мозга в области стриатума

*Полидактилия* (др.-греч. πολύς — много + δάκτυλος — палец, синоним — многопалость) — анатомическое отклонение, характеризующееся бóльшим, чем в норме, количеством пальцев на руках или ногах у человека (рис. 4). Распространенность составляет около 1:5000.



**Рис. 4.** Полидактилия

*Брахидактилия* (др.-греч. βραχύς — короткий + δάκτυλος — палец, синоним — короткопалость) — аномалия развития рук или ног, укорочение пальцев (рис. 5(a)). Брахидактилия часто может сочетаться с различными формами синдактилии (сращение пальцев) (рис. 5(б)). Распространенность около 3:200 000.



**Рис. 5.** Брахидактилия (а) и синдактилия (б)

*Нейрофиброматоз (I типа)* – наследственное заболевание, для которого характерно появление множественных пигментированных пятен цвета «кофе с молоком» (рис. 6 (а)), доброкачественных новообразований — нейрофибром, опухолей центральной нервной системы, костных аномалий (рис. 6 (б)) и др. Распространенность составляет около 1:3500.



**Рис. 6.** Нейрофиброматоз (I типа): (а) - пигментированные пятна («кофе с молоком»), (б) – фибромы

*Семейная гиперхолестеринемия (СГ)* – генетическое заболевание, характеризующаяся высоким уровнем холестерина в крови, в частности, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, т.н. "плохой холестерин"), а также ранним (в молодом возрасте) возникновением сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 7). Гетерозиготная СГ встречается в общей популяции в большинстве стран у 1:500 человек. Гомозиготная СГ - 1:1000000 новорожденных.

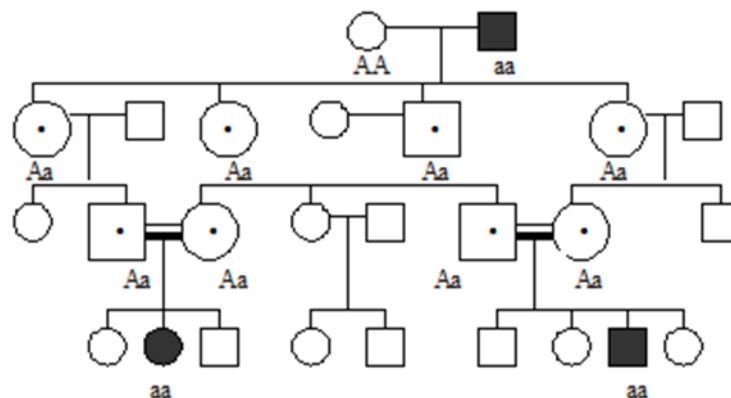


**Рис. 7.** Семейная гиперхолестеринемия (отложения холестерина различной локализации)

### *Аутосомно-рецессивный тип наследования*

- ✓ Признак прослеживается в родословной по горизонтали (в одном поколении).
- ✓ У родителя, имеющего анализируемый признак рождаются дети, не имеющие такового.
- ✓ Вероятность рождения ребенка с анализируемым признаком равна 25 %.
- ✓ В случае кровно-родственных браков между родителями пробанда наблюдается увеличение числа имеющих анализируемый признак.

На рисунке 8 представлена родословная, иллюстрирующая аутосомно-рецессивный тип наследования.



**Рис. 8.** Аутосомно-рецессивный тип наследования

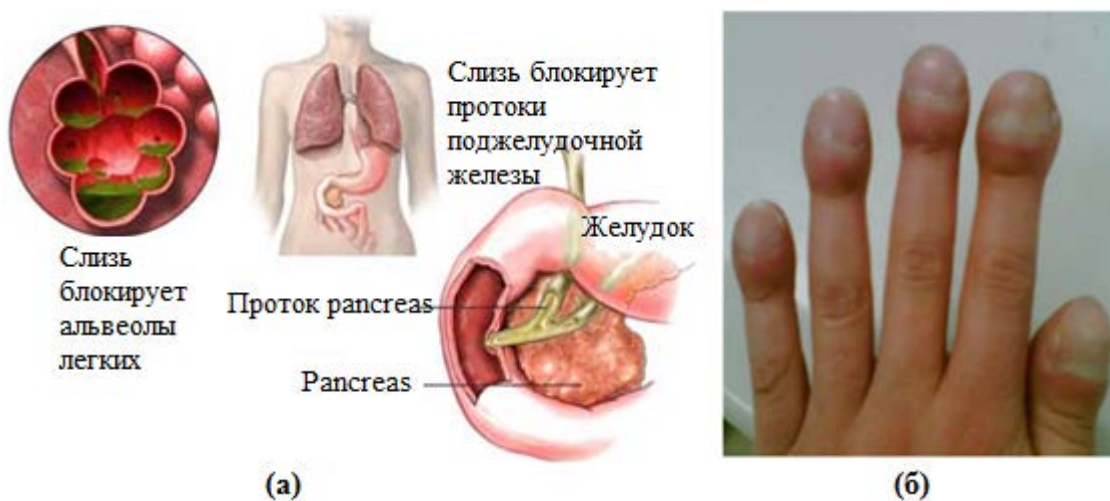
*Примеры патологий, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу*

*Болезнь Тея-Сакса* - наследственное заболевание, характеризующееся быстрым развитием и поражением мозга и центральной нервной системы ребенка. В возрасте около полугода ребенок теряет зрение, слух, становится апатичным («кукольное лицо»), атрофируются мышцы, наступает паралич (рис. 9). Летальный исход наступает в возрасте до 4 лет. Распространенность 1: 250000, в основном им страдают евреи, родившиеся в Восточной Европе и французы, проживающие в Канаде, районах Квебек и Луизиана (среди них около 3 % являются носителями мутации).



**Рис. 9.** Болезнь Тея – Сакса (атрофия мышц, апатичное лицо)

*Муковисцидоз* — наследственное заболевание, характеризующееся поражением желёз внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания и пищеварения (рис. 10). Распространенность составляет около 1:2500, в России в среднем частота болезни 1:10000 новорождённых.



**Рис. 10.** Муковисцидоз: (а) – поражение легких и поджелудочной железы, (б) – «барабанные палочки» при легочной недостаточности

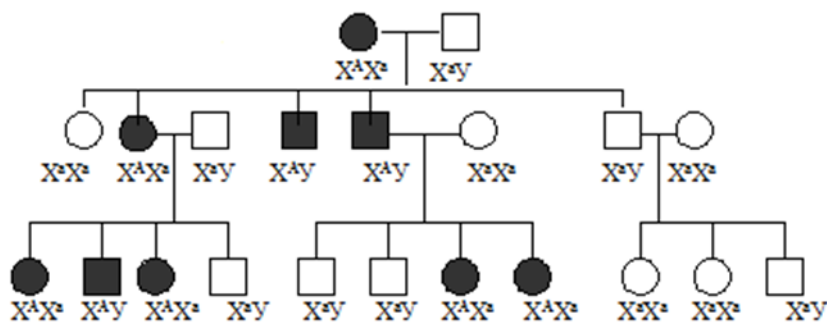


*Фенилкетонурия* — наследственное заболевание группы ферментопатий, связанное с нарушением метаболизма аминокислот, главным образом фенилаланина. При несоблюдении низкобелковой диеты сопровождается накоплением фенилаланина и токсических продуктов его метаболизма, что приводит к тяжёлому поражению ЦНС, проявляющемуся, в частности, в виде нарушения умственного развития (фенилпировиноградной олигофрении). Одно из немногих наследственных заболеваний, поддающихся успешному лечению. Распространенность варьирует от 1:2600 (Турция) до 1: 100000 (Финляндия), в России- 1: 8-10000.

### ***X-сцепленный доминантный тип наследования***

Этот тип наследования сходен с аутосомно-доминантным, за исключением того, что мужчины передают анализируемый признак только дочерям (сыновья получают от отца Y-хромосому).

На рисунке 11 представлена родословная, иллюстрирующая X-сцепленный доминантный тип наследования.



**Рис. 11.** Сцепленный с полом доминантный тип наследования

### ***Примеры патологий, наследуемых по X-сцепленному доминантному типу***

*Витамин D устойчивый рахит* — наследственное генетическое заболевание, при котором в крови снижено содержание фосфатов и активной формы витамина D, в результате чего кости становятся болезненными, мягкими и легко деформируются (рис. 12). Распространенность 1:200 000.



**Рис. 12.** Деформация костей нижних конечностей при витамин D устойчивом рахите

*Синдром Ретта* — наследственное заболевание, являющееся причиной тяжёлой умственной отсталости у девочек. Развитие ребёнка до 6 - 18 месяцев протекает нормально, но потом у девочки начинают пропадать приобретённые речевые, двигательные и предметно-ролевые навыки. Характерным для данного состояния являются стереотипные, однообразные движения рук – заламывание, потирание (рис. 13). Встречается почти исключительно у девочек с частотой 1:10000 — 1:15000.



**Рис. 13.** Синдром Ретта (характерный симптом потирания, заламывания рук)

### ***X-сцепленный рецессивный тип наследования***

- ✓ Признак проявляется преимущественно мужчин.
- ✓ Признак проявляется не в каждом поколении.
- ✓ Сыновья наследуют признак от матери – гетерозиготной носительницы.
- ✓ Сыновья никогда не наследуют признак от отца.

На рисунке 14 представлена родословная, иллюстрирующая X-сцепленный рецессивный тип наследования.

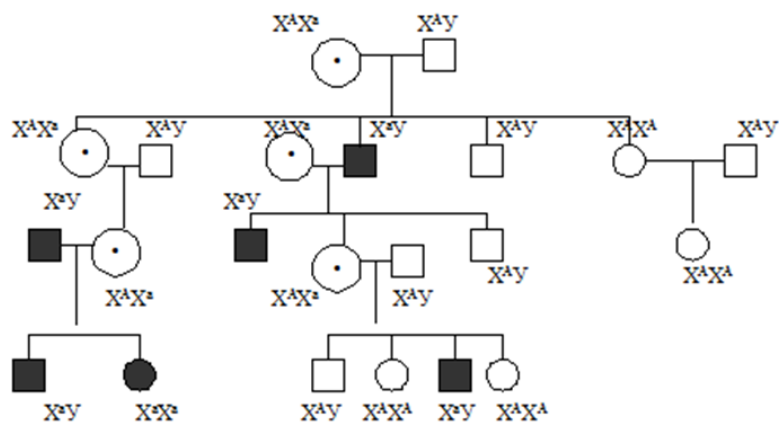


Рис. 14. Сцепленный с полом рецессивный тип наследования.

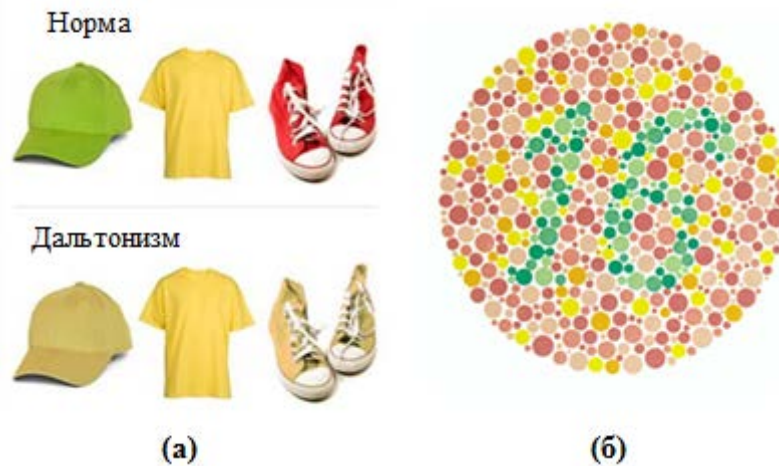
### **Примеры патологий, наследуемых по X-сцепленному рецессивному типу**

**Гемофилия (A,B)** (от др.-греч. αἷμα — «кровь» и др.-греч. φίλια — «любовь») — наследственное заболевание, связанное с нарушением коагуляции (процессом свёртывания крови); при этом заболевании возникают кровоизлияния в суставы, мышцы и внутренние органы (рис. 15), как спонтанные, так и в результате травмы или хирургического вмешательства. Распространенность 1:20 000 новорожденных мальчиков.



Рис.15. Кровоизлияния при гемофилии

**Дальтонизм** (цветовая слепота) — наследственная, реже приобретённая особенность зрения человека, выражающаяся в неспособности различать по большей степени зелёные и красные цвета (рис. 16). Разной степенью дальтонизма страдают 2—8 % мужчин, и только 0,4 % женщин.



**Рис. 16.** Цветовое восприятие при дальтонизме:  
 (а) – цветовое восприятие в норме и при дальтонизме, (б) – дальтоник не способен различить цифру «16» на общем фоне рисунка

*Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД)* — наследственное заболевание, которое характеризуется быстрым прогрессированием мышечной дистрофии, которая в конечном итоге приводит к полной потере способности двигаться и смерти больного. Проявляется у детей мужского пола до 5 лет. Ранние признаки расстройства включают низкую выносливость и трудности при стоянии без посторонней помощи, как правило, человек также не может самостоятельно подняться (рис. 17). Распространенность 1:3 500 новорожденных мальчиков.



**Рис. 17.** Мышечная дистрофия Дюшенна: из-за мышечной слабости ребенок не может принять вертикальное положение без помощи рук

### ***Y-сцепленный (голландрический) тип наследования***

- ✓ Признак проявляется во всех поколениях только у мужчин.
- ✓ Вероятность наследования анализируемого признака у мальчиков 100%.

На рисунке 18 представлена родословная, иллюстрирующая Y-сцепленный (голандрический) тип наследования.

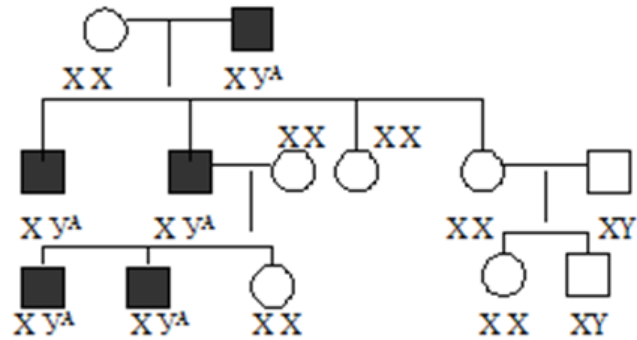


Рис. 18. Голандрический тип наследования.

*Пример признака, наследуемого по Y-сцепленному (голандрическому) типу*  
*Гипертрихоз ушной раковины*



Рис.19. Гипертрихоз ушной раковины

### *Митохондриальный тип наследования*

- ✓ Анализируемый признак передается только от матери как дочерям, так и сыновьям.
- ✓ Имеющие признак отцы не передают признак ни дочерям, ни сыновьям.

На рисунке 20 представлена родословная, иллюстрирующая митохондриальный тип наследования.

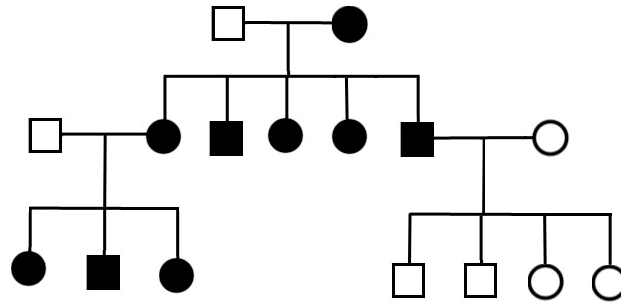


Рис. 20. Митохондриальный тип наследования.

*Примеры:* митохондриальная миоэкзенцефалия; атрофия зрительного нерва Лебера; болезнь Кернса – Сейра.

### БЛИЗНЕЦОВЫЙ МЕТОД

Близнецовый метод применяется для оценки относительной роли наследственности и среды в развитии разнообразных признаков, аномалий строения, мультифакториальных заболеваний и особенно при изучении наследственных болезней с низкой пенетрантностью.

Близнецовый метод изучения генетики человека введен в медицинскую практику Ф. Гальтоном в 1876 году.

Существует два типа близнецов:

*Монозиготные* (однойцевые) близнецы развиваются из одной зиготы вследствие ее дробления с образованием двух эмбрионов, поэтому они генетически идентичны. В связи с этим различия между однойцевыми близнецами определяются главным образом факторами внешней среды (рис. 21).

*Дизиготные* близнецы (разнойцевые) возникают при одновременном оплодотворении двух яйцеклеток двумя разными спермиями поэтому они существенно различаются генетически. Дизиготные близнецы могут быть как однополыми так и разнополыми (рис. 21).



*Монозиготные близнецы*



*Дизиготные близнецы*

**Рис. 21.** Близнецы

Возможны два теоретических подхода к изучению близнецов:

1. Сравнение монозиготных (МЗ) близнецов, и сравнение дизиготных (ДЗ) близнецов, на которых действуют (или действовали) одинаковые средовые факторы.
2. Изучение монозиготных близнецов, выросших по тем или иным причинам в условиях влияния различных факторов среды.

Первый способ является распространенной практикой при изучении близнецов, в то время как использование второго подхода крайне затруднительно ввиду того, что случаи разведенных отдельно монозиготных близнецов встречаются крайне редко. В случае проведения такого сравнения можно было бы предположить нулевую корреляцию между соответствующими факторами окружающей среды, действующими на разделенных близнецов.

При использовании близнецового метода в рамках первого подхода прежде всего устанавливается тип зиготности близнецов. Для этого, если возможно, используют метод оценки количества плодных оболочек (плаценты и хориона). Наиболее часто используемым является «метод сходства», при котором у близнецовой пары анализируются признаки, в незначительной степени зависящие от внешнесредовых влияний. Метод полисимптомного сходства был предложен в 1924 г. Сименсом и Фершуером. Для оценки степени сходства близнецов сравнивают принятые в антропологии признаки: цвет и разрез глаз, форму основания и кончика носа, ушных раковин, губ, подбородка, разреза рта и пр. Степень выраженности каждого из этих признаков оценивается по балльной системе. Монозиготные

близнецы сходны между собой по всем признакам, тогда как дизиготные имеют сходство только по нескольким признакам. На основании проведенного сравнения делается вывод о степени сходства, *конкордантности*, или *дискордантности*. Данный метод имеет ряд недостатков, например, невозможность его использования у детей раннего возраста, сложность оценки влияния средовых факторов, кроме того в процессе исследования не исключено влияние субъективизма исследователя. Учитывая перечисленные недостатки, наиболее целесообразно использовать иммунологические критерии для оценки зиготности: группы крови по системам АВО и MN, резус-фактор, гаплотипы системы HLA и другим. Эти признаки являются надежными маркерами при оценке зиготности, так как не меняются в течение жизни. Определение зиготности с помощью описанного метода производится в случаях, когда близнецы являются однополыми, так как разнополые близнецы в норме всегда дизиготные. Анализ полученных данных (анамнестических, биохимических, иммунологических и др.) позволяет с помощью разработанных формул оценить соотносительную роль среды и наследственности в развитии того или иного признака или развитии заболевания. Степень количественной оценки влияния наследственности (Н) и среды (Е) оценивается по *формуле Хольцингера*:

$$H = \frac{K_{M3} - K_{дз}}{100 - K_{дз}} \times 100\%$$

$$E = 1 - H$$

Считают, что при значениях Н от 1 до 0,7 возникновение признака обусловлено наследственными факторами.

При значениях Н близких к 0 на развитие признака влияют только факторы среды.

Значение Н от 0,4 до 0,7 рассматривают как свидетельство того, что развитие признака имеет наследственную предрасположенность, которая реализуется под влиянием факторов среды.

Формула Хольцингера дает ориентировочные показатели, не учитывая многих других важных факторов (например, степень экспрессивности фенотипического



признака), которые могут оказывать существенное влияние на формирование признака, тем не менее она может использоваться на практике.

Определение степени конкордантности позволяет прогнозировать риск возникновения того или иного заболевания у второго партнера по близнецовой паре. В таблице 1 приведены показатели конкордантности у близнецов при ряде наследственных и ненаследственных заболеваниях.

*Таблица 1*

Показатели конкордантности у близнецов при ряде наследственных и ненаследственных заболеваний.

Заболевание	Показатели конкордантности у близнецов	
	Монозиготные близнецы	Дизиготные близнецы
<i>Сахарный диабет</i>	65	18
<i>Эпилепсия</i>	67	3
<i>Врожденный стеноз привратника желудка</i>	67	3
<i>Расщелина неба</i>	33	5
<i>Врожденная косолапость</i>	32	3
<i>Ревматизм</i>	47	17
<i>Корь</i>	98	94
<i>Коклюш</i>	97	93
<i>Эпидемический паротит</i>	82	74
<i>Туберкулез</i>	67	23

Как видно из таблицы, степень конкордантности монозиготных близнецов по большинству приведенных признаков значительно выше, чем у дизиготных, однако она не является абсолютной. Как правило, дискордантность монозиготных близнецов возникает в результате нарушений внутриутробного развития одного из них или под влиянием внешней среды, если она была разной. Выяснение конкордантности позволяет определять частоту возникновения заболевания у второго близнеца. С помощью близнецового метода можно оценивать проявляемость действия гена у носителей (пенетрантность).

Благодаря близнецовому методу, была выяснена наследственная предрасположенность человека к ряду заболеваний: шизофрении, эпилепсии, сахарному диабету и другим. Близнецовым исследованиям принадлежит заметное место в изучении генетики поведения, в частности, таких характерологических

(личностных) свойств людей, как агрессивность или склонность к действиям, направленным на отпор насилию, асоциальное (преступное) поведение и законопослушность, лживость и искренность, а также генетики конформизма и лидерства, интеллекта, гениальности. Близнецовый метод остается одним из активно используемых специалистами по общей и медицинской психологии.

## МЕТОДЫ ДЕРМАТОГЛИФИКИ

Методы дерматоглифики предложены Ф. Гальтоном в 1892 г., хотя основы для классификации кожных узоров были разработаны Я. Пуркинье в 1823 г.

В зависимости от объекта исследования методы дерматоглифики подразделяется:

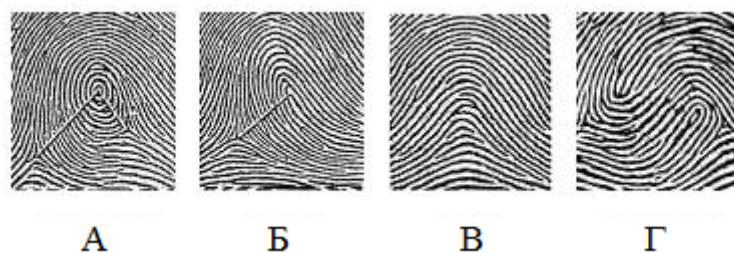
- ✓ *дактилоскопия* – изучение пальцевых рисунков;
- ✓ *пальмоскопия* – изучение особенностей узоров ладоней;
- ✓ *плантоскопия* – изучение особенностей узоров на стопах ног. большое влияние оказывает мать через механизмы цитоплазматической наследственности.

Кожные узоры на пальцах, ладонях и стопах закладываются на ранних этапах эмбрионального развития. К концу четвертого месяца их формирование заканчивается. В настоящее время установлена мультифакториальная природа данного признака, при этом ведущую роль в его наследовании имеют генетические факторы, однако на развитие кожных узоров могут повлиять и факторы среды. Так установлено, что в период с 6 по 13 недели пренатального развития рисунок может быть изменен, так как плод касается пальцами рук и ног стенок амниотического мешка. Этот ранний экологический эффект объясняет, почему отпечатки пальцев монозиготных близнецов не совсем похожи. Наиболее вероятен и полигенный тип наследования кожных рисунков, в том числе, установлено участие механизмов цитоплазматической наследственности в формировании данного признака.

### *Дактилоскопия*

Среди узоров, отмечаемых на пальцах, выделяют три типа. Гальтон описал их как завиток (W-Whorl), петля (L-loop) и дуга (A-arch). Позже классификация

детализировалась и в настоящее время выделяют дуги, петли, истинные завитки и сложные узоры (рис. 22). Дуга – самый редкий пальцевой узор.

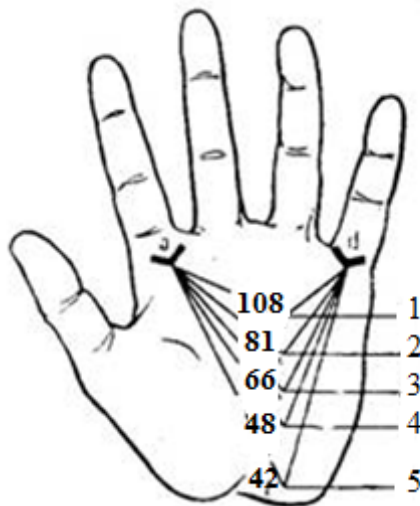


**Рис. 22.** Виды пальцевых узоров: А – завиток, Б – петля, В – дуга, Г – сложный.

Дактилоскопические исследования широко используются в судебной медицине и криминалистике, тогда как их использование для изучения генетики человека весьма ограничено ввиду широкого внедрения более современных методов исследования. Тем не менее дактилоскопия является удобной методикой для установления зиготности близнецов. У монозиготных близнецов коэффициент по этому признаку составляет 0,8-0,9. То есть не менее 8 пальцев рук имеют идентичный узор. У дизиготных близнецов в этом случае конкордантность не превышает 0,5.

### ***Пальмоскопия***

Ладонный рельеф очень сложный. В нем выделяют ряд полей, подушечек и ладонных линий. У оснований II, III, IV и V пальцев находятся пальцевые трирадиусы *a, b, c, d*. Вблизи браслетной складки, отделяющей кисть от предплечья, располагается главный ладонный трирадиус *t*. Если провести линии от трирадиусов *a* и *d* к *t*, то образуется ладонный угол *atd*, в норме он не превышает  $57^\circ$ . Величина этого угла меняется при различных патологических состояниях: синдром Патау  $\approx 108^\circ$ ; синдром Дауна  $\approx 81^\circ$ ; синдром Шерешевского-Тернера  $\approx 66^\circ$ ; синдром Клайнфельтера  $\approx 42^\circ$  (рис. 23).



**Рис. 23 .** Угол atd в норме и при хромосомных аномалиях:

1 – синдром Патау, 2 – синдром Дауна, 3 – синдром Шерешевского-Тернера, 4 – норма, 5 – синдром Клайнфельтера.

### ***Плантоскопия***

В ряде случаев изучение рисунка поверхности стоп имеет диагностическое значение. Так, например, при синдроме Варкани обнаруживаются глубокие борозды на стопах (рис. 34).

*В последние годы в медицинском и научном сообществе отмечается возвращение интереса к медицинскому применению дерматоглифического анализа. Информативность данных методов была оценена при различных заболеваниях, таких как лейкемия, умственная отсталость, эпилепсия, талассемия, диабет и т. д.*

