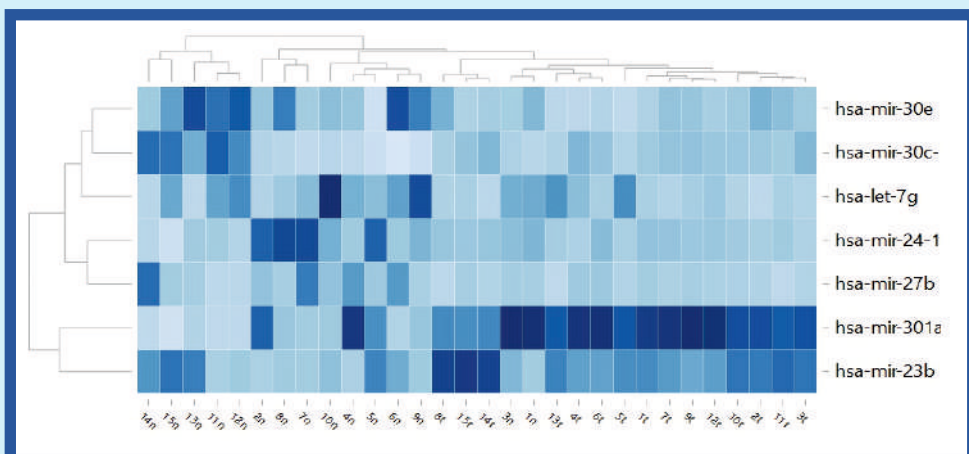


ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МНОГОФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



Учебное
пособие

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России)

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ИНСТИТУТ БИОХИМИИ И ГЕНЕТИКИ
УФИМСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО
ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИБГ УФИЦ РАН)

Кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МНОГОФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Учебное пособие

Уфа — 2024

УДК 616-092:612.6.05

ББК 28.704 + 52.5

Г 34

Рецензенты:

Заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин НИУ

«БелГУ», д.м.н., профессор *М.И. Чурнос*

Директор Центра молекулярной медицины ФГБОУ ВО

«Уфимский университет науки и технологий», д.м.н. *А.Р. Асадуллин*

Генетические основы многофакторных заболеваний:

Г 34 учебное пособие / Я.Р. Тимашева, Д.Ш. Авзалетдинова, И.Р. Гилязова, А.С. Карунас, Р.И. Хусаинова, Э.К. Хуснутдинова. — Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; ИБГ УФИЦ РАН, 2024. — 124 с.

Учебное пособие подготовлено в соответствии ФГОС ВО по специальности 31.05.01 Лечебное дело (2020), ООП специальности 31.05.01 Лечебное дело (2023), учебным планом (2023), рабочей программой дисциплины «Медицинская генетика» (2023) для обучающихся по специальности 31.05.01 Лечебное дело и предназначено для освоения общепрофессиональных (ОПК-5), профессиональных (ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-11) компетенций в соответствии с ФГОС.

В пособии излагаются современные данные о генетических основах многофакторных заболеваний. Подробно изложены общие вопросы наследуемости многофакторных заболеваний и описаны отдельные нозологические формы с иллюстрациями, таблицами и формулами для лучшего восприятия материала. Издание включает тестовые задания и ситуационные задачи с эталонами ответов.

Иллюстративный материал заимствован из общедоступных ресурсов интернета, не содержащих указаний на авторов этих материалов и каких-либо ограничений для их заимствования.

Рекомендовано в печать Координационным научно-методическим советом и Ученым советом ИБГ УФИЦ РАН и утверждено решением Редакционно-издательского совета ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

УДК 616-092:612.6.05

ББК 28.704 + 52.5

© Тимашева Я.Р., Авзалетдинова Д.Ш., Гилязова И.Р.,
Карунас А.С., Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К., 2024
© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2024
© ИБГ УФИЦ РАН, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
1. Общая характеристика многофакторных заболеваний	8
1.1. Основные термины	9
1.2. Модели наследования многофакторных признаков	10
1.3. Анализ семейного накопления	14
1.4. Близнецовые исследования	19
1.5. Оценка наследуемости многофакторных признаков	23
1.6. Ассоциативные исследования «случай-контроль»	27
1.7. Полногеномные ассоциативные исследования	29
2. Генетические особенности отдельных нозологий	32
2.1. Пигментный ретинит	32
2.2. Венозный тромбоз	33
2.3. Болезнь Гиршпрунга	35
2.4. Сахарный диабет 1 типа	40
2.5. Сахарный диабет 2 типа	49
2.6. Болезнь Альцгеймера	65
2.7. Психические заболевания	69
2.8. Ишемическая болезнь сердца	72
2.9. Артериальная гипертензия	77
2.10. Остеопороз	86
3. Многофакторные врожденные пороки развития	97
3.1. Дефекты нервной трубки	97
3.2. Расщелины губы и нёба	100
3.3. Врожденные пороки сердца	105

4. Генетическое консультирование семей пациентов с многофакторными заболеваниями	109
Контрольные вопросы	111
Тестовые задания	113
Ситуационные задачи	115
Эталон ответов	117
Список литературы	120

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ — артериальная гипертензия.
- АД — артериальное давление.
- ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения.
- ВПС — врожденные пороки сердца.
- ДАД — диастолическое артериальное давление.
- ДНТ — дефекты нервной трубки.
- САД — систолическое артериальное давление.
- ДЖМП — дефект межжелудочковой перегородки.
- ДМПП — дефект межпредсердной перегородки.
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.
- ИМТ — индекс массы тела.
- ИБС — ишемическая болезнь сердца.
- мм рт. ст. — миллиметров ртутного столба.
- МПКТ — минеральная плотность костной ткани.
- ОП — остеопороз.
- СД — сахарный диабет.
- СД1 — сахарный диабет 1 типа.
- СД2 — сахарный диабет 2 типа.
- ТСВК — толстый сегмент восходящего колена петли Генле.
- УЗИ — ультразвуковое исследование.
- ЭГ — эссенциальная гипертензия.
- CNV — вариации числа копий.
- GWAS — (genome wide association study) полногеномное ассоциативное исследование.
- PKB/Akt — Фосфатидилинозитол-3-киназный (PI3K-PKB/Akt) сигнальный путь.
- PPARG — ядерный рецептор PPAR-γ.
- SNP — (single nucleotide polymorphism) однонуклеотидный полиморфизм.

ВВЕДЕНИЕ

Учебное пособие подготовлено в соответствии с ФГОС ВО по специальности 31.05.01 Лечебное дело (2020), ООП специальности 31.05.01 Лечебное дело (2023), учебным планом (2023), рабочей программой дисциплины «Медицинская генетика» (2023) для обучающихся по специальности 31.05.01 Лечебное дело и предназначено для освоения общепрофессиональных (ОПК–5), профессиональных (ПК–5, ПК–6, ПК–8, ПК–11) компетенций в соответствии с ФГОС.

Представлены новые данные о генетических основах многофакторных заболеваний в кратком и наглядном изложении. Необходимость создания учебного пособия обусловлена недостаточно полным описанием в имеющейся учебно-методической литературе современной концепции этиопатогенеза многофакторных заболеваний и вклада генетических факторов в их развитие, отсутствием актуальных сведений об особенностях наследования и существующих методах лечения и профилактики распространенных многофакторных заболеваний, с которыми сталкиваются врачи всех специальностей. В учебном пособии подробно изложены основные понятия и закономерности развития многофакторных заболеваний, освещены вопросы, касающиеся наиболее часто встречающихся нозологий. Материал представлен в удобной для восприятия форме с использованием таблиц и рисунков.

Учебное пособие содержит современную полезную информацию, дополняющую учебник, помогающую лучшему освоению учебного материала и формированию компетенций:

- ОПК–5 — способен оценивать морфофункциональные, физиологические состояния и патологические процессы в организме человека для решения профессиональных задач;
- ПК–5 — способен собрать и анализировать жалобы пациента, данные его анамнеза, результаты осмотра, лабораторные, инструментальные,

патологоанатомические и иные исследования в целях распознавания состояния или установления факта наличия или отсутствия заболевания;

- ПК–6 — способен определять у пациента основные патологические состояния, симптомы, синдромы заболеваний, нозологические формы в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра;
- ПК–8 — способен к определению тактики ведения пациентов с различными нозологическими формами;
- ПК–11 — способен участвовать в оказании скорой медицинской помощи при состояниях, требующих срочного медицинского вмешательства.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МНОГОФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Многофакторные заболевания (или болезни с наследственной предрасположенностью) — это болезни, развивающиеся в результате совместного действия различных генетических и средовых факторов вследствие случайных причин. К многофакторным болезням можно отнести большинство заболеваний человека. Многофакторные заболевания составляют примерно 95% всей патологии человека, около 4% приходится на долю моногенных болезней, и менее 1% составляют хромосомные нарушения.

К многофакторным болезням относятся как распространенные хронические болезни (артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), злокачественные новообразования, сахарный диабет (СД), болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), психические расстройства), так и врожденные пороки развития (анэнцефалия, spina bifida, расщелина верхней губы и неба, болезнь Гиршпрунга, атрезия пищевода и др.). Совместно многофакторные заболевания приводят к преждевременной смерти, заболеваемости и инвалидизации почти у 65% населения.

Многие из этих заболеваний встречаются чаще у родственников больных, чем в общей популяции. Тем не менее, тип их наследования не соотносится напрямую ни с одним из менделирующих типов наследования, наблюдающихся при моногенных заболеваниях. Они обусловлены комплексным взаимодействием множества генетических факторов, поэтому их принято относить к **многофакторным** заболеваниям. Семейное накопление обусловлено тем, что для членов одной семьи характерна общность генетической информации и на них воздействуют одни и те же факторы окружающей среды. Следовательно, те **ген-генные** и **ген-средовые** взаимодействия, которые вызвали болезнь у пробанда, могут воздействовать на родственников больного в большей степени, чем на людей, не состоящих с ним в родстве.

Многофакторное наследование отражает взаимодействие между общим эффектом генотипа в одном или, что бывает чаще, множестве локусов (полигенные эффекты), повышающим предрасположенность к заболеванию, с влияниями окружающей среды, которые могут способствовать или защищать от болезни. Взаимодействия генов при полигенном наследовании могут представлять собой простую сумму эффектов генов, или иметь более сложный характер: **синергизм** — усиление эффекта предрасполагающих к заболеванию генов при сочетании аллелей риска в многочисленных локусах, или **антагонизм** — уменьшение эффекта генотипа в одном локусе при наличии протективных генотипов в других. Взаимодействия между генетическими и средовыми факторами, включая действующие систематически или случайно вредоносные факторы окружающей среды, еще больше затрудняют оценку индивидуального риска заболевания и типа его наследования.

1.1. ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Аллель — различные формы одного гена, расположенные в одинаковых локусах гомологичных хромосом.

Локус — определенная позиция на хромосоме.

Аллель риска — аллель, связанный с повышенным риском развития болезни.

Генетический полиморфизм — наличие в популяции множественных аллелей одного локуса.

Однонуклеотидный полиморфизм (SNP — single nucleotide polymorphism) — различие структуры ДНК в одинаковых участках хромосом на один нуклеотид.

Конкордантность — наличие признака у пары близнецов или в группе людей.

Пенетрантность — частота фенотипического проявления аллеля гена; определяемая соотношением числа особей, у которых имеются фено-

типические проявления аллеля, к числу особей, у которых присутствует данный аллель.

Экспрессивность — степень фенотипического проявления гена.

Норма реакции — наследственно закрепленные пределы модификационной изменчивости, т. е. способность генотипа формировать разные фенотипы в зависимости от условий внешней среды.

Генокопии — схожие фенотипы, возникшие под влиянием разных генов.

Фенокопии — изменения фенотипа под влиянием факторов внешней среды.

Геномный импринтинг — явление, при котором экспрессия генов различается в зависимости от того, находятся ли они на хромосоме, имеющей материнское или отцовское происхождение.

Гаплотип — совокупность аллелей на локусах одной хромосомы, как правило, наследуемых совместно.

1.2. МОДЕЛИ НАСЛЕДОВАНИЯ МНОГОФАКТОРНЫХ ПРИЗНАКОВ

Фенотипически проявления многофакторных заболеваний можно разделить на две основные категории: **качественные** и **количественные** признаки. Заболевание представляет собой **дискретный** (или **качественный**, или **бинарный**) признак: пациент или болен, или нет. В то же время в основе многих тяжелых распространенных болезней лежат **количественные**, поддающиеся измерению физиологические или биохимические показатели, такие, как уровень артериального давления (АД), содержание глюкозы или холестерина в сыворотке крови, индекс массы тела (ИМТ — показатель ожирения). Измеримые физиологические параметры (АД, уровень холестерина сыворотки, ИМТ), различающиеся у разных людей, являются значимыми показателями здоровья и заболеваемости в популяции.

Вариабельность этих параметров обычно обусловлена различиями генотипа, а также внешними факторами (т.е. влиянием окружающей среды).

На рис. 1 показаны примеры графиков распределения количественных показателей в популяции, имеющие форму кривой, имеющей форму колокола и известной под названием кривая **нормального (Гауссова) распределения**.

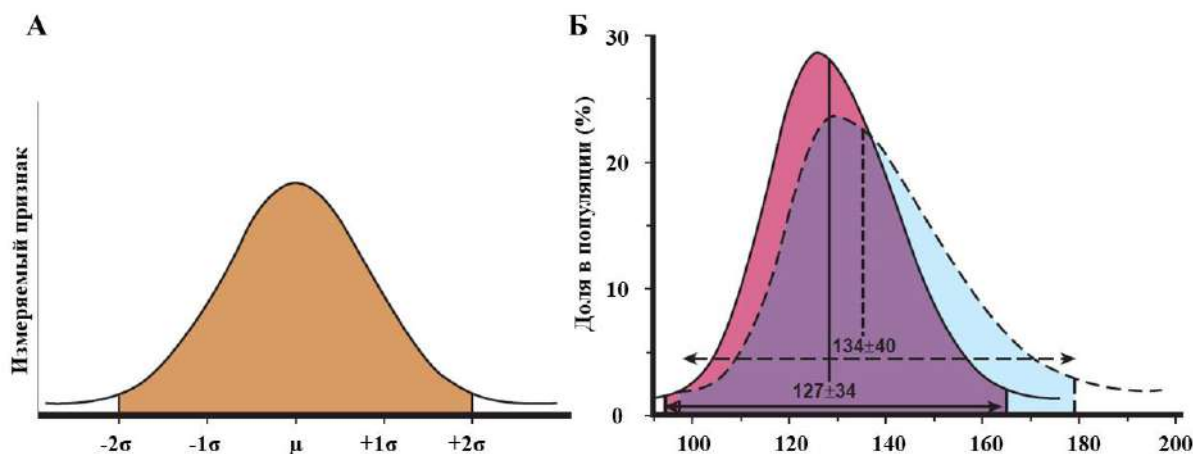


Рис. 1. А. Кривая нормального распределения с обозначением среднего значения (μ) и среднеквадратичного отклонения (σ). Б. Кривые распределения показателей систолического артериального давления в группе мужчин возраста 40–45 лет (сплошная линия), а также в группе мужчин возраста 50–55 лет (пунктирная линия).

При графическом изображении популяционных частот нормально распределенных параметров положение вершины кривой и её форма определяются **средним значением (μ)** и **дисперсией (σ^2)** соответственно. Среднее значение — среднее арифметическое всех величин; поскольку у большинства наблюдаются показатели, близкие к среднему значению, то кривая распределения достигает пика в данной точке. Дисперсия (или ее квадратный корень, **среднеквадратичное отклонение, σ**), является мерой отклонения значений в обе стороны от среднего, определяющей ширину кривой. Любой измеримый физиологический показатель представляет собой **количественный фенотип** со средним значением и дисперсией. Изменчивость параметров в популяции называют общей **фенотипической изменчивостью**.

Нормальный диапазон физиологических параметров является одним из основополагающих понятий в клинической медицине. Если показатели роста, АД, уровня холестерина, ИМТ находятся за пределами нормального диапазона, это считают отклонением от нормы. Для определения здоровья ребенка используют сравнение физиологических параметров (рост, масса тела, окружность головы и др.) с «нормальными» показателями для детей того же пола и возраста. Нормальное распределение позволяет установить границы диапазона нормы: при нормальном распределении количественного признака только у 5% особей в популяции наблюдаются значения показателя, выходящие за пределы 2 среднеквадратичных отклонений от среднего значения для популяции.

На рис. 2 схематически изображено полигенное наследование количественных признаков на примере цвета кожи.

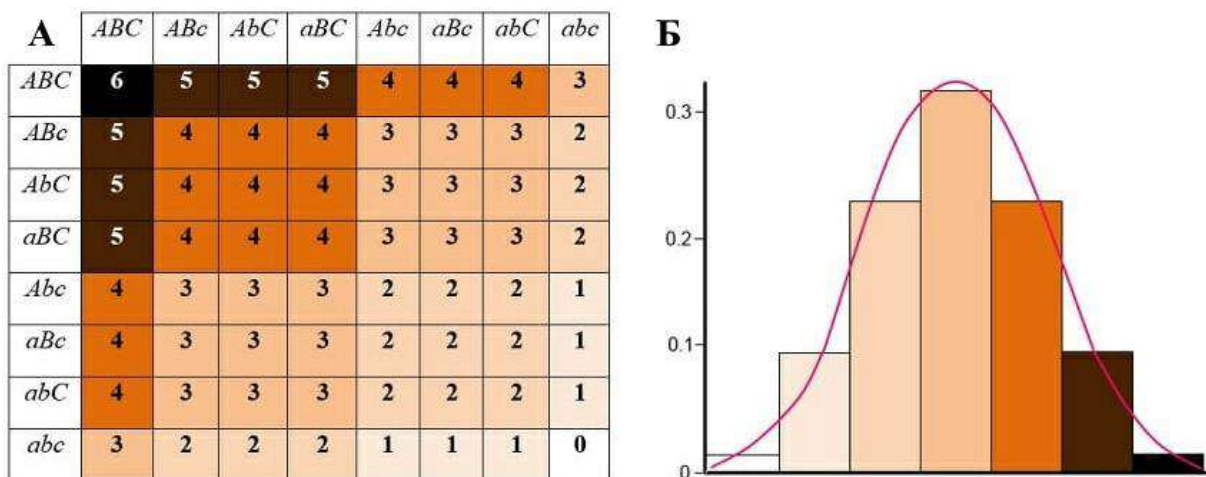


Рис. 2. Полигенное наследование количественных признаков.

Интенсивность окраски кожи определяется количеством присутствующих у индивида аллелей генов, отвечающих за выработку меланина (Рис. 2А), а распределение признака в популяции (доля людей, имеющих более светлую или более темную окраску кожи) соответствует нормальному согласно закону распределения вероятностей (Рис. 2Б).

Полигенное наследование качественных, или бинарных признаков, к которым относятся многофакторные заболевания, принято описывать при

помощи модели наследования с пороговым эффектом (liability threshold model), схематическое изображение которой представлено на рис. 3 (А).

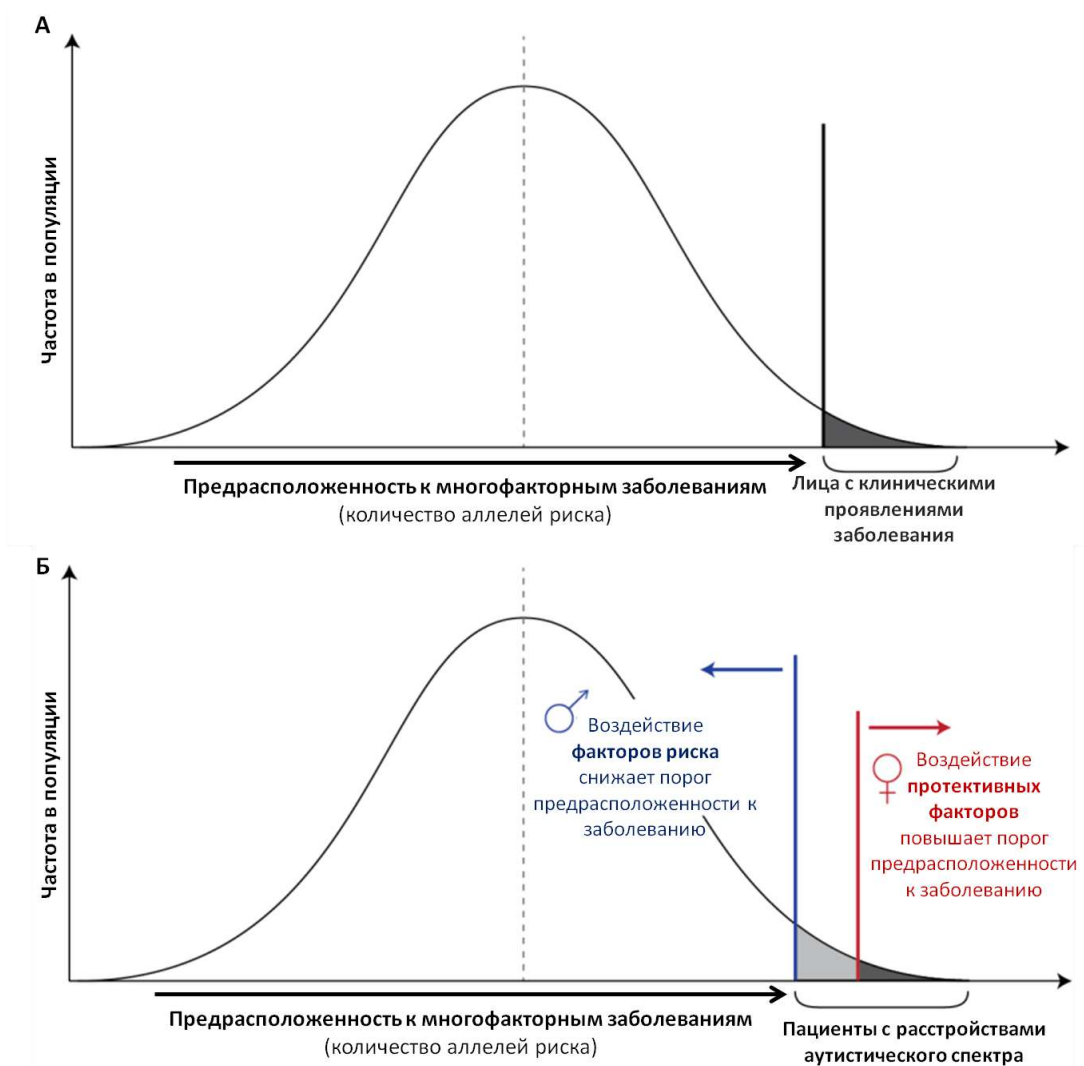


Рис. 3. Полигенная модель наследования многофакторных заболеваний.

Каждый человек в популяции является носителем ряда генетических вариантов, предрасполагающих к возникновению заболевания (**аллелей риска**) или обладающих защитным эффектом, а также находится под воздействием средовых факторов, способствующих либо препятствующих его проявлению. Когда количество взаимодействующих генетических и средовых факторов превышает пороговый уровень, развиваются клинические проявления заболевания (Рис. 3А). Средовые факторы могут усугублять наследственную предрасположенность к заболеванию или оказывать защитный эффект.

Известно, что наследственная предрасположенность влияет на развитие расстройств аутистического спектра, чаще наблюдаемых у мужчин. Это связано с действием различных предрасполагающих и протективных биологических и средовых факторов у мужчин и женщин, приводящих к снижению или повышению порога предрасположенности к заболеванию (Рис. 3Б).

1.3. АНАЛИЗ СЕМЕЙНОГО НАКОПЛЕНИЯ

Для многофакторных заболеваний характерна повышенная частота встречаемости случаев болезни в семьях больных (**семейная отягощенность**). Если два родственника в семье страдают одним и тем же заболеванием, они **конкордантны**, а если болен только один из пары родственников, то они **дискордантны** по болезни. Наличие нескольких случаев заболевания в семье не всегда означает, что болезнь обусловлена генетическими факторами. Дискордантность фенотипа между членами семьи с одинаковым генотипом в предрасполагающих к заболеванию локусах может наблюдаться, если здоровый родственник не испытал воздействия других факторов, необходимых для развития болезни. Конкордантность фенотипа может проявляться у родственников с одним и тем же заболеванием, являющихся носителями различных предрасполагающих к болезни генотипов. Низкая пенетрантность и частое возникновение гено- и фенокopies может затруднять определение типа наследования при многофакторных заболеваниях.

Для оценки семейного накопления болезни используется сравнение частоты заболевания у родственников пробанда с частотой в общей популяции. **Коэффициент относительного риска** обозначается λ_r (r означает «родственники» — relatives) и определяется по следующей формуле:

$$\lambda_r = \frac{\text{Распространенность заболевания у родственников пробанда}}{\text{Распространенность заболевания в популяции}}$$

Величина коэффициента относительного риска λ_r служит мерой семейного накопления заболевания и зависит от риска повторения болезни в семье и от распространенности в популяции. Коэффициент λ_r повышается по мере увеличения семейного накопления. Распространенность заболевания в популяции учитывается потому, что повышение частоты встречаемости заболевания увеличивает вероятность накопления случаев заболевания в семье в результате совпадения, а не наследственной передачи аллелей. Величина λ_r , равная 1, показывает, что вероятность заболевания родственников больного не выше, чем в целом по популяции. Примерные величины λ_r для распространенных заболеваний приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Показатели относительного риска
многофакторных болезней с семейным накоплением**

Заболевание	Степень родства	λ_r
Шизофрения	Сибсы	12
Аутизм	Сибсы	150
Биполярное расстройство	Сибсы	7
Сахарный диабет 1 типа	Сибсы	35
Болезнь Крона	Сибсы	25
Рассеянный склероз	Сибсы	24

Чем выше степень родства, тем больше одинаковых аллелей, унаследованных от общих предков, и наоборот — у более отдаленных родственников меньше общих аллелей. Для определения вклада генетических и средовых факторов при многофакторных болезнях используется сравнение конкордантности родственников, обладающих большим или меньшим родством с пробандом. Если гены играют важную роль в болезни, конкордантность возрастает по мере близости родства. Наибольшим генетическим сходством обладают идентичные (**монозиготные**) близнецы, у которых аллели одинаковы во всех локусах. Затем следуют родственники первой степени (родители и ребенок или сибсы, включая неидентичных (**дизиготных**) близнецов). В паре родитель-ребенок у ребенка в каждом

локусе имеется один общий аллель с каждым из родителей, т. е. аллель, унаследованный от этого родителя. Пара сибсов (включая дизиготных близнецов) наследует два общих аллеля в локусе в 25% случаев, один общий аллель — в 50%, ни одного — в 25% случаев (Рис. 4).

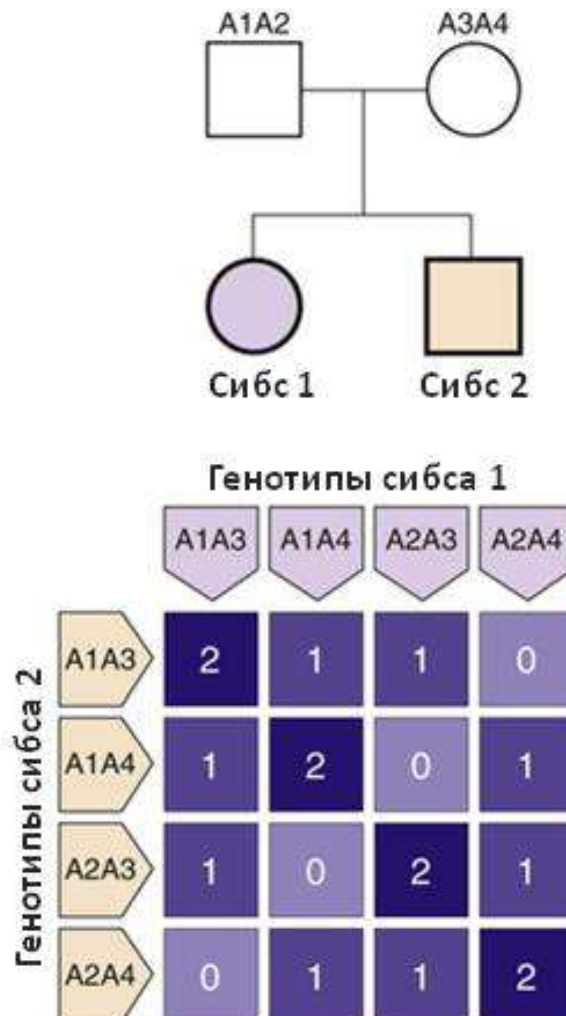


Рис. 4. Количество общих аллелей в произвольном локусе у пары сибсов.

Для предрасполагающих к болезни генов величина λ_r максимальна у монозиготных близнецов, снижается у родственников первой степени (сибсов или пары родитель-ребенок), и продолжает снижаться по мере уменьшения числа общих аллелей у более дальних родственников.

Чем ближе родство двух человек, тем более вероятно наличие у них общей среды и генов. Одним из способов разграничить влияние семейной среды и эффекты генов является сравнение частоты встречаемости заболе-

вания у неродственных членов семьи по сравнению с биологическими родственниками. При рассеянном склерозе величина λ_r у монозиготных близнецов равна 190, а у родственников первой степени родства (родителей, детей и сибсов) варьирует от 20 до 40. В то же время у приемных детей и сибсов больных рассеянным склерозом λ_r равен 1, позволяя предположить, что причины семейного накопления при рассеянном склерозе генетические, а не связаны с воздействием общих факторов окружающей среды. При анализе наследуемости количественных признаков, например, уровня АД, можно выявить схожие закономерности: отсутствие корреляции между уровнем АД у приемных братьев и сестер при положительной корреляции уровней АД у биологических сибсов при условии, что все они проживают вместе.

Подобно тому, как при помощи коэффициента относительного риска λ_r , оценивается семейное накопление заболевания, при помощи семейных исследований можно определять роль наследственности при формировании количественных признаков. Количественные признаки отличаются тем, что они не определяются наличием или отсутствием; а варьируют в различных пределах, и их можно измерить. Следовательно, нельзя просто сравнить наличие или отсутствие признака у родственников по сравнению с контрольной группой или степенью конкордантности у близнецов. Вместо этого измеряют **корреляцию** конкретных значений физиологических показателей среди родственников, т.е. тенденцию этих параметров быть более схожими у родственников, чем в общей популяции. **Коэффициент корреляции** (обозначаемый буквой **r**) — статистический показатель, применяемый к двум значениям, таким как, например, среднее АД у пациента и среднее АД у его сибсов. Как правило, более высокому (по сравнению с общепопуляционным) АД у пациента соответствует повышенное АД у родственников — это так называемая **положительная корреляция**. Об **отрицательной корреляции** говорят, когда наблюдается обратная тенденция: увеличение показателя у пациента сочетается с более низкими по-

казателями у родственников. Величина r может колебаться от 0 (отсутствие корреляции) до +1 (полная положительная корреляция) и -1 (полная отрицательная корреляция).

На рис. 5 показан график зависимости среднего роста взрослых детей от усредненного ($(\text{Рост}_{\text{отца}} + \text{Рост}_{\text{матери}})/2$) роста их родителей.

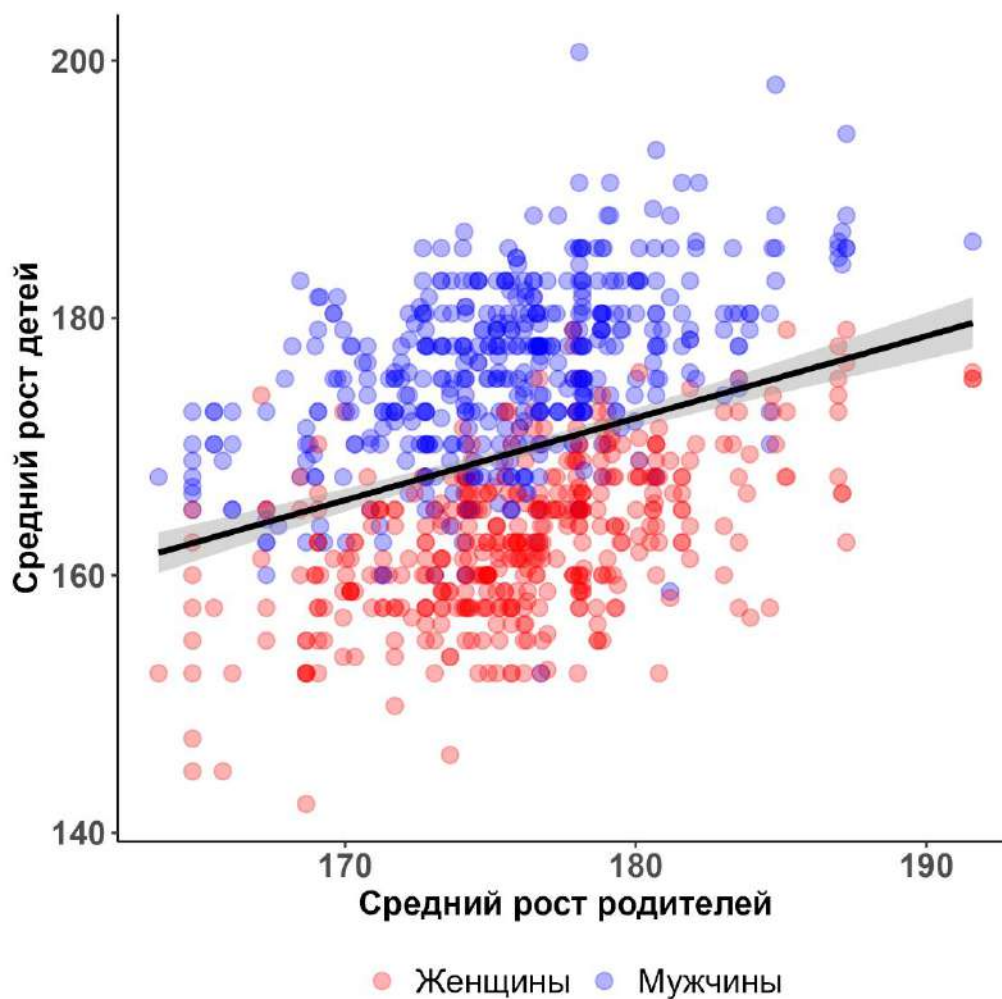


Рис 5. График корреляции между средним ростом родителей и средним ростом их детей женского и мужского пола.

Прямая линия (линия регрессии) наилучшим образом описывает зависимость роста детей от усредненного роста родителей. Средний рост родителей положительно коррелирует ($r = 0,64$) со средним ростом детей. По рис. 5 видно, что линия регрессии отклоняется от 45° . Это значит, что, хотя у высоких родителей дети, как правило, выше среднего роста, они редко бывают такими же высокими, как их родители. Это наблюдение впервые

сделал Фрэнсис Гальтон в 1886 году в статье «Регрессия к посредственности при наследовании роста», продемонстрировав, что признаки (в частности, рост), сильно отклоняющиеся от среднего значения, редко передаются по наследству.

Корреляция между родственниками используется для оценки генетического влияния на количественный признак. Чем ближе родство, тем более вероятно наличие общих аллелей в локусах, определяющих количественный признак, и тем сильнее корреляция.

Тем не менее, подобно накоплению симптомов болезни в семьях из-за наличия общих генов и воздействия одинаковой среды, корреляция между физиологическими параметрами у родственников отражает влияние как наследственных, так и общих средовых факторов. Независимо от степени, корреляция не является доказательством того, что развитие признака полностью связано с действием генов.

1.4. БЛИЗНЕЦОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Близнецы представляют собой своего рода природный эксперимент, позволяющий сравнить вклад окружающей среды и генетических факторов в формирование фенотипа. Дизиготные близнецы, выросшие вместе, дают возможность оценить конкордантность болезни у родственников, находящихся в одинаковой среде, но не обладающих 100% генетической идентичностью, а монозиготные дают возможность сравнить людей с идентичными генотипами, которые могут жить как в одной среде, так и отдельно. Близнецовые исследования играют значимую роль, помогая оценить относительный вклад генов и среды в развитие заболевания.

Монозиготные близнецы появляются вследствие деления одной зиготы на две отдельные в начале эмбриогенеза (Рис. 6).

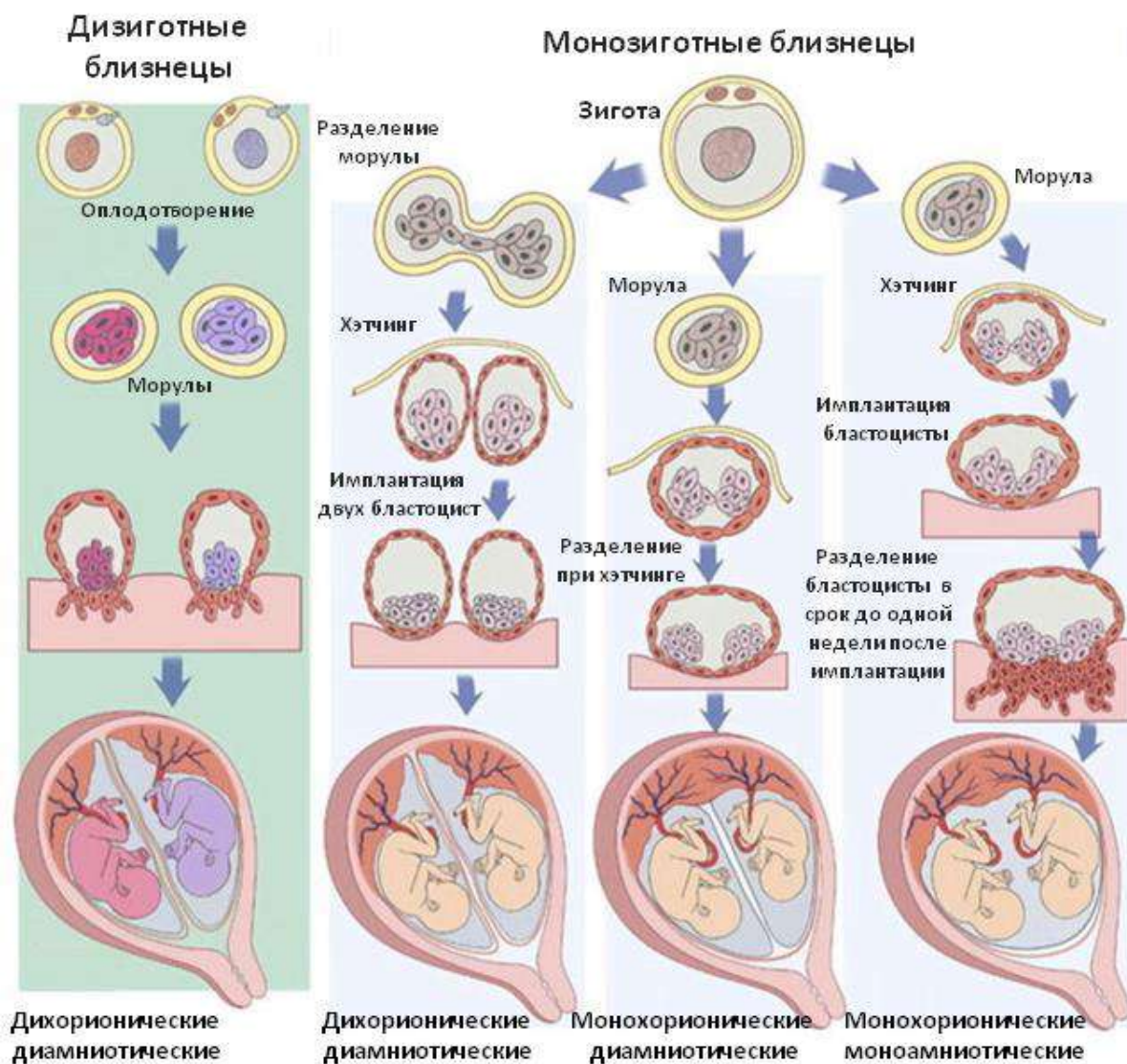


Рис. 6. Образование монозиготных и дизиготных близнецовых пар.

В результате монозиготные близнецы всегда одного пола и их гены в каждом локусе совпадают. Дихорионические диамниотические близнецы возникают в результате расщепления до стадии морулы, монохорионические диамниотические близнецы — в результате расщепления на стадии хэтчинга (вылупления) бластоцисты, и монохорионические моноамниотические — в результате расщепления на стадии имплантации. Дизиготные близнецы возникают, если происходит одновременное оплодотворение двух яйцеклеток двумя сперматозоидами, и генетически представляют собой обычных сибсов, имея около 50% совпадающих аллелей. Около половины дизиготных близнецов одинакового пола, другая половина — разнополые. Частота встречаемости дизиготных близнецов в разных популяциях

варьирует: от 0,2% у азиатов до более 1% у африканцев и афроамериканцев.

Исследование конкордантности по заболеванию у монозиготных близнецов является важным методом оценки вклада генетических факторов в его развитие. Конкордантность по заболеванию менее 100% у монозиготных близнецов — значимое подтверждение роли не наследуемых факторов в развитии заболевания, к которым относятся, например, инфекции или характер питания, а также соматические мутации, эффекты старения или различия в эпигенетической регуляции экспрессии генов у близнецов. Сравнение конкордантности моно- и дизиготных близнецов одного пола позволяет сравнить частоту возникновения заболевания у людей, находящихся в одних условиях среды и имеющих 100% и 50% общих генов. Высокая конкордантность у монозиготных по сравнению с дизиготными близнецами — весомое подтверждение влияния генетического компонента на развитие болезни (Табл. 2), в особенности для многофакторных заболеваний с ранним началом. В случае болезней с поздним началом, например, нейродегенеративных, повышается вероятность того, что в ходе своей взрослой жизни моно- и дизиготные близнецы подвергаются различающимся воздействиям среды, и, таким образом, различия в конкордантности обеспечивают менее надежное подтверждение роли генетических факторов в возникновении заболевания.

Таблица 2

**Конкордантность по некоторым многофакторным
заболеваниям у монозиготных и дизиготных близнецов**

Заболевание	Конкордантность (%)	
	Монозиготные	Дизиготные
Эпилепсия	70	6
Рассеянный склероз	18	2
Сахарный диабет 1 типа	40	5
Шизофрения	46	15
Биполярное расстройство	62	8
Остеоартрит	32	16
Ревматоидный артрит	12	3
Псориаз	72	15
Расщелина верхней губы и/или нёба	30	2
Системная красная волчанка	22	0

Если монозиготные близнецы были разлучены при рождении и росли отдельно, это дает возможность оценивать конкордантность заболевания у людей с одинаковыми генотипами, пребывающих в разной окружающей среде.

Одно из **ограничений** в интерпретации результатов близнецовых и семейных исследований связано с так называемой **ошибкой выборочного исследования** (ascertainment bias), обусловленной тем, что у семей, в которых есть близнецы с каким-либо заболеванием, больше шансов попасть в поле зрения исследователей. Это приводит к завышенной оценке λ_r . В близнецовых исследованиях, основанных на привлечении добровольцев, выше вероятность включения конкордантных пар, в особенности монозиготных близнецов с высокой эмоциональной близостью, по сравнению с исследованиями, основанными на демографических данных (регистры близнецов и т.д.). Это может привести к завышению оценки конкордантности.

При проведении семейных исследований сбор семейного анамнеза часто основан на опросе пробанда вместо обследования всех родственников, что приводит к возникновению **систематической ошибки воспоминаний** (recall bias). Она обусловлена тем, что пробанд, т.е. человек, страдающий тем или иным заболеванием, с большей вероятностью может знать о членах семьи с этим заболеванием, чем контрольная группа. Такие ошибки будут приводить к завышению уровня семейной агрегации.

Исследования монозиготных близнецов основываются на предположении об их генетической идентичности, но у них могут наблюдаться различия из-за генетических или эпигенетических изменений, которые произошли после их разделения. На генотип близнецов влияют соматические перестройки или мутации. Эпигенетические изменения возникают в ответ на действие средовых или стохастических (случайных) факторов, приводящих к различиям в транскрипционной активности генов. У близнецов женского пола происходит инактивация X хромосомы, имеющая случайный характер в различных тканях.

Средовые воздействия, начиная с внутриутробного периода, могут различаться даже для близнецов, выросших в одной семье. Дихориальные диамниотические монозиготные близнецы имеют отдельный амниотический пузырь и плаценту, что приводит к различиям в кровоснабжении, внутриутробном развитии, разному весу при рождении. При заболеваниях с поздним началом возрастает вероятность действия различных средовых факторов на близнецов на протяжении их взрослой жизни, и степень конкордантности менее убедительно доказывает влияние генетических факторов на заболевание. Степень конкордантности заболевания у отдельно выросших монозиготных близнецов позволяет оценить влияние различной среды на один и тот же генотип. В то же время различия в условиях окружающей среды у близнецов, выросших порознь, могут быть малозначимыми.

Наиболее высокая вероятность ошибки в близнецовых исследованиях возникает, если исследуемый фенотип лишь отчасти имеет генетическое происхождение, а в остальных случаях встречается в виде **фенокопий**. Если у половины участвующих в исследовании пар близнецов заболевание обусловлено генотипом (конкордантность монозиготных близнецов 100%), а у другой половины наблюдается фенокопия, затрагивающая только одного близнеца из пары (конкордантность монозиготных близнецов 0%), то в этом случае близнецовое исследование покажет 50% конкордантность, что не отражает истинный характер наследуемости ни одного из вариантов заболевания.

1.5. ОЦЕНКА НАСЛЕДУЕМОСТИ МНОГОФАКТОРНЫХ ПРИЗНАКОВ

Понятие **наследуемости** (обозначается H или h^2) используется для определения вклада генетических факторов в изменчивость количественных признаков. Наследуемость характеризует долю общей фенотипиче-

ской изменчивости количественного признака, обусловленная генами. Величина H может варьировать от 0, если гены не влияют на общую фенотипическую изменчивость, до 1, если ее полностью определяют гены.

Наследуемость оценивается по корреляции между выраженностью признака среди родственников известной степени родства. Ограничения в оценке и интерпретации H связаны с тем, что корреляция между родственниками может отражать не только наличие общих генов, но и действие общих факторов окружающей среды. Даже высокая наследуемость признака не позволяет оценить механизм наследования (количество влияющих на признак локусов или характер взаимодействия аллелей). Показатель наследуемости нельзя оценивать без учёта популяционной принадлежности и условий жизни, в которых сделана такая оценка.

Для оценки наследуемости количественных признаков можно использовать близнецовые исследования. Наследуемость рассчитывают при изучении изменчивости физиологических показателей у монозиготных близнецов (со 100% общих генов) по сравнению с изменчивостью у дизиготных (в среднем 50% общих генов). Для оценки показателя наследуемости H в 1929 году Карлом Хольцингером была предложена следующая формула:

$$H = \frac{KMЗ - KDЗ}{100 - KDЗ}$$

где КМЗ — конкордантность монозиготных близнецовых пар;

КДЗ — конкордантность дизиготных близнецовых пар.

Если изменчивость признака определяется в основном средовыми факторами, конкордантность в парах дизиготных близнецов будет сравнима с конкордантностью в парах монозиготных близнецов. В этом случае числитель в формуле, а, следовательно, и показатель H будет равен 0. Если изменчивость определяется исключительно генетическими факторами, конкордантность монозиготных близнецов будет равна 100%, а H — единице.

Рост во взрослом возрасте давно используется для изучения вклада генетических и средовых факторов в формирование фенотипа. На рис. 7 представлено графическое изображение распределения роста мужчин и женщин в популяции, имеющее форму колоколообразной кривой, соответствующей нормальному распределению (закрашенные участки соответствуют показателям крайне высокого и низкого роста, отличающиеся от среднего значения на два среднеквадратических отклонения). При помощи близнецового метода обнаружена наследуемость роста у жителей Северной Европы, равная 0,8, показывающая, что вариабельность роста в большей степени является результатом влияния генетических факторов, чем окружающей среды. Таким образом, установлено, что гены играют более значимую роль в определении роста, чем средовые факторы. Исследования ИМТ близнецов показали высокую наследуемость (0,7–0,8), подтверждая сильное влияние генетических факторов на ИМТ.

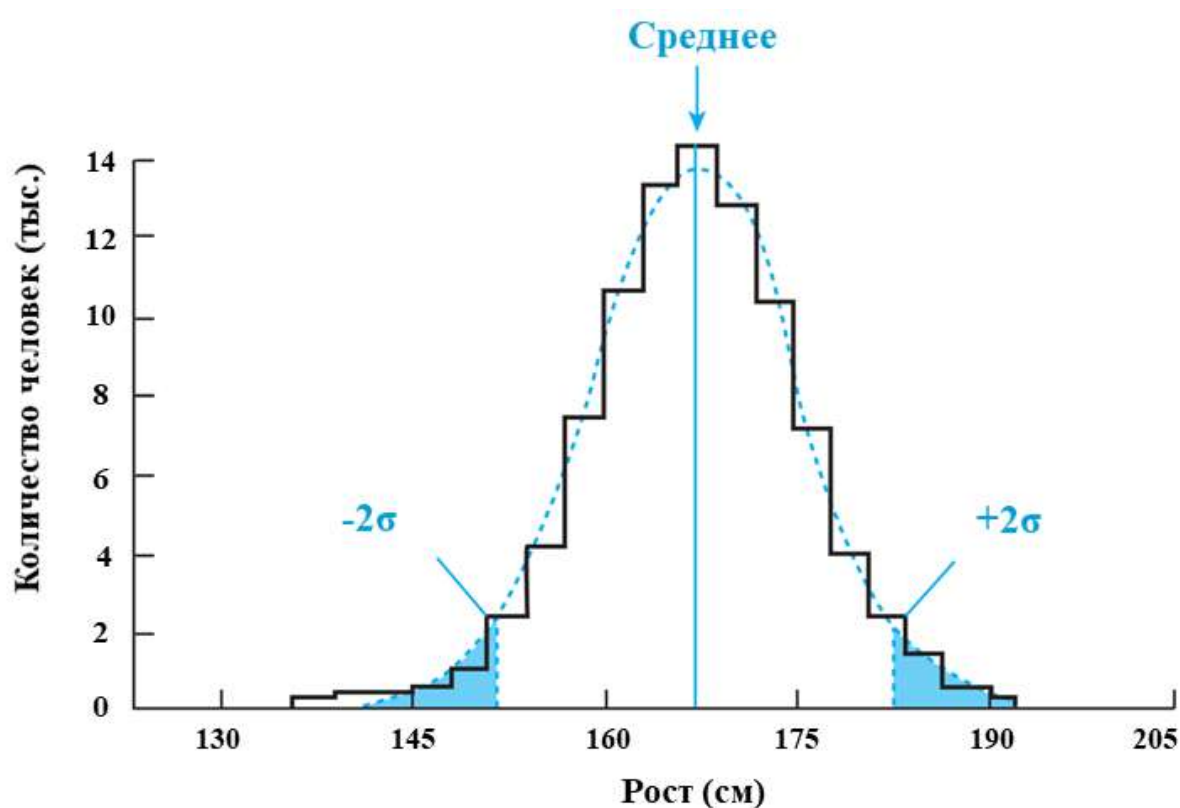


Рис. 7. График распределения роста в выборке здоровых мужчин (черная линия) и кривая нормального (гауссова) распределения роста (пунктир).

Ограничения близнецового метода при определении наследуемости связаны с условностью предположения об отсутствии различий в развитии и влиянии окружающей среды на близнецов. При анализе наследуемости роста или ИМТ это предположение допустимо, для более сложных количественных признаков (психологический профиль личности, тесты IQ) его правомочность снижается. Оценку наследуемости, полученную с помощью близнецового метода, нельзя автоматически распространять на популяцию в целом, на другие популяции и этнические сообщества, или даже те же самые, если со временем произошло изменение социоэкономических условий. Показатель наследуемости роста будет ниже при измерении в популяции, страдающей от голода, по сравнению с той же популяцией после того, как питание станет полноценным. Таким образом, наследуемость признака не является неотъемлемой универсальной мерой генетической детерминированности признака, поскольку зависит от особенностей популяции и влияния окружающей среды.

Исследования семейного накопления, анализ конкордантности у близнецов и оценка показателя наследуемости не позволяют определить, сколько и какие именно локусы и аллели задействованы, и как они взаимодействуют между собой и с факторами окружающей среды, вызывая болезнь или определяя величину конкретного физиологического параметра. В большинстве случаев подобные исследования позволяют определить только наличие вклада генетических факторов в формирование комплексных признаков и заболеваний.

В заключение можно сформулировать следующие закономерности наследования многофакторных признаков:

- генетические факторы вносят вклад в этиопатогенез многофакторных болезней, но, как правило, развитие этих болезней контролируется множеством генов (то есть имеет **полигенный** характер);
- наследование многофакторных заболеваний не соответствует простым менделирующим типам наследования;

- для многофакторных болезней характерно **семейное накопление**, поскольку у родственников пациентов с многофакторными заболеваниями больше общих аллелей с больными, чем в среднем в популяции;
- родственники пациентов с многофакторными заболеваниями, имеющие предрасполагающие к болезни генотипы в локусах, связанных с заболеванием, могут оказаться устойчивы к развитию заболевания (**снижение пенетрантности**) из-за критической роли негенетических (средовых) факторов в развитии болезни. Яркий пример низкой пенетрантности при наличии идентичных генотипов — монозиготные близнецы, дискордантные по болезни;
- болезнь, часто встречающаяся среди близких родственников пробанда, становится менее частой у дальних родственников, имеющих меньше общих предрасполагающих аллелей. У монозиготных близнецов наблюдается большая конкордантность по болезни, чем у дизиготных.

1.6. АССОЦИАТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»

Исследования наследуемости многофакторных признаков велись давно, но лишь во второй половине XX века появились необходимые знания и инструменты для выявления генов предрасположенности к многофакторным болезням. Огромную роль в создании эффективных методов генетического анализа сыграла реализация проекта «Геном человека».

В настоящее время наиболее распространены генетические исследования многофакторных заболеваний, основанные на сравнении особенностей генотипа пациентов с заболеванием и представителей контрольной группы, не страдающих исследуемым заболеванием и не имеющих семейного анамнеза этой болезни (Рис. 8).

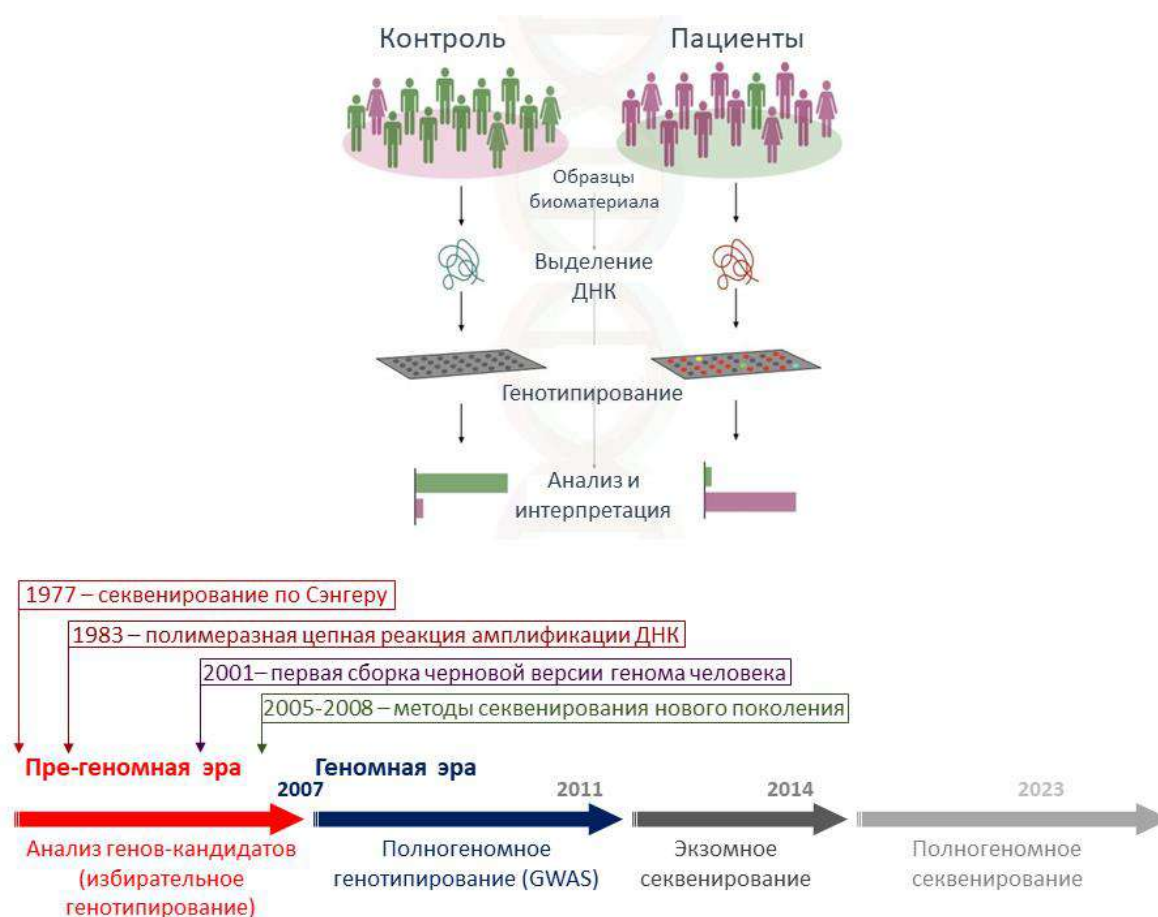


Рис 8. Схематическое изображение этапов проведения ассоциативных генетических исследований типа «случай-контроль» и этапов развития методов молекулярно-генетического анализа.

Для оценки генетического вклада в семейное накопление заболевания, частоту встречаемости заболевания в родословных больных (положительный семейный анамнез), сравнивают с частотой встречаемости в контрольной группе здоровых людей, сопоставимой с группой больных по полу, возрасту и этнической принадлежности. В частности, при изучении рассеянного склероза установлено, что примерно 3,5% сибсов больных рассеянным склерозом также страдали этим заболеванием. Этот показатель распространённости значительно выше, чем среди родственников контрольной группы без рассеянного склероза (0,2%). Таким образом, отягощенный семейный анамнез по рассеянному склерозу обнаруживается чаще у сибсов больных, чем в контрольной группе, указывая на семейное накопление при рассеянном склерозе.

При изучении семейного накопления методом «случай-контроль» могут возникать ошибки и искажения, связанные с повышенной вероятностью того, что родственники больных чаще, чем лица без семейной отягощенности, могут знать о симптомах и проявлениях заболевания. Родственники пробанда могут лучше знать о других членах семьи с заболеванием по сравнению с родственниками в контрольной группе или лучше отвечать на вопросы из-за лучшей осведомленности о болезни. Другая проблема связана с тем, что члены группы контроля должны соответствовать пациентам по этническому происхождению, роду занятий, полу и социально-экономическому статусу, и отличаться только отсутствием заболевания. Различия по любому параметру между контрольной группой и группой больных должны минимально влиять на болезнь. Кроме того, ассоциации, выявляемые в исследованиях «случай-контроль» не доказывают наличия причинной связи. При изучении влияния на болезнь таких факторов, как этническая принадлежность и определенные пищевые привычки, при сравнении больных с контролем можно обнаружить значимую ассоциацию между болезнью и этнической принадлежностью. Например, более низкая частота ИБС у японцев в сравнении с жителями Северной Америки становится менее выраженной у второго поколения японских эмигрантов в США, перенявших диетические привычки новой среды обитания.

1.7. ПОЛНОГЕНОМНЫЕ АССОЦИАТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью идентификации локусов генов, связанных с развитием многофакторных заболеваний, применяется метод полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Метод GWAS основан на принципе «случай-контроль» и анализе значительного количества генетических маркеров (от 500 тысяч до миллиона) для изучения ассоциаций между однонуклеотидными полиморфными заменами (SNP) с различными комплексными фенотипами (в том числе многофакторными заболеваниями) (Рис. 9). В

GWAS, как правило, используются распространенные генетические варианты, частота редкого аллеля которых составляет не менее 5% в популяции.

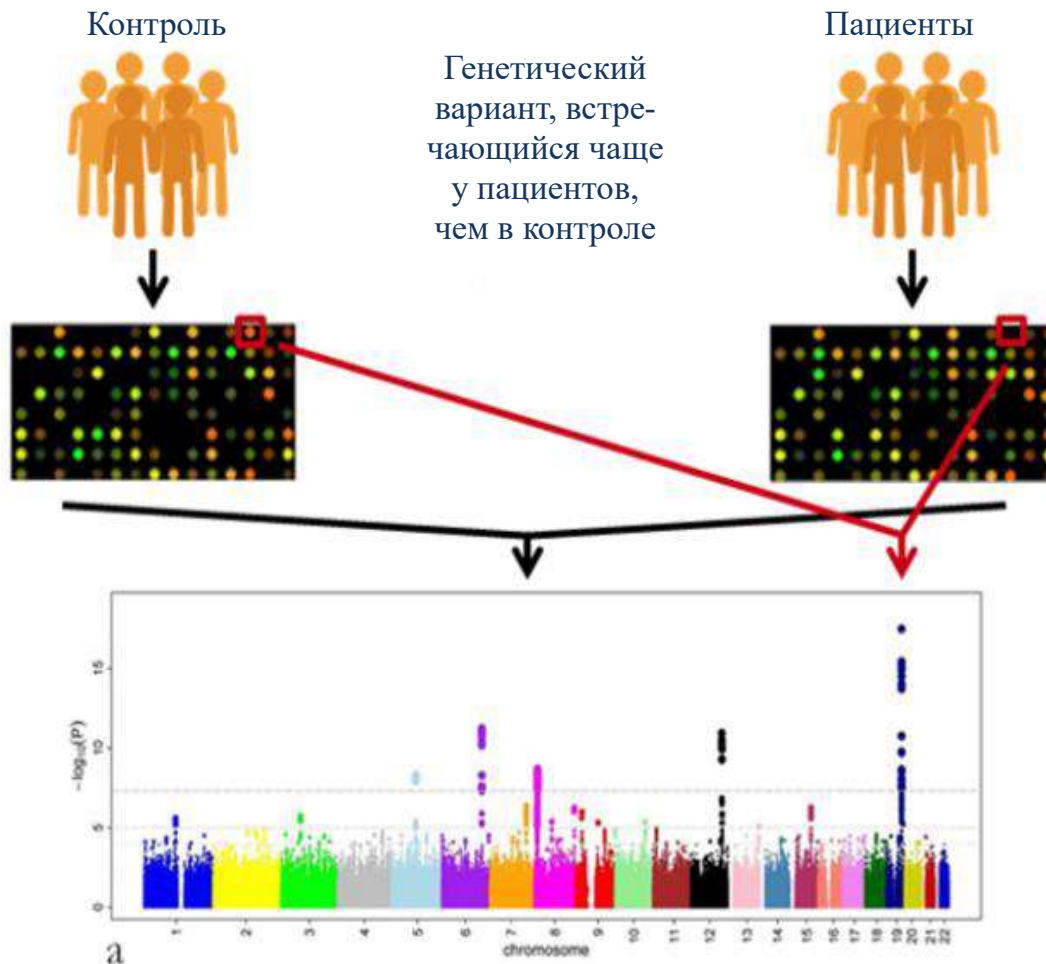


Рис. 9. Схема проведения полногеномного ассоциативного исследования.

Результаты GWAS представляют в виде манхэттенского графика — диаграммы, на которой по оси абсцисс нанесены значения, соответствующие уровню значимости ассоциации анализируемого полиморфного локуса с исследуемым признаком. Чем выше уровень значимости, тем выше точка, соответствующая данному локусу, по сравнению с окружающими, что и определяет название графика, который напоминает панораму Манхэттена, на которой небоскребы возвышаются над соседними более низкими зданиями (Рис. 9). Для снижения вероятности ложноположительных ре-

зультатов при GWAS используются высокие пороговые значения уровня значимости ($P = 5,0 \times 10^{-8}$).

С целью увеличения статистической силы исследования результаты GWAS, полученные в различных выборках, объединяют для проведения мета-анализа. Для выявленных ассоциаций, достигших установленного порогового уровня значимости, проводится **валидация** — воспроизведение полученных результатов на независимой выборке.

Создание международных консорциумов позволяет осуществлять крупномасштабные исследования со статистической силой, достаточной для выявления новых распространенных вариантов, ассоциированных с заболеваниями. Результаты GWAS доступны на сайте Национального института исследований генома человека (NHGRI) и Европейского института биоинформатики (EMBL-EBI) <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>.

Ассоциации, выявленные в GWAS, могут быть истинными, т.е. основываться на биологической роли конкретного генетического варианта, а также отражать его сцепление с другим, еще неизвестным патогенным вариантом.

2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ НОЗОЛОГИЙ

2.1. ПИГМЕНТНЫЙ РЕТИНИТ

Одним из наиболее простых примеров многофакторных полигенных признаков (т.е. контролируемых генами в двух и более локусах) является пигментный ретинит (наследственное дегенеративное заболевание глаз). На рис. 10 представлен пример родословной семьи с пигментным ретинитом.

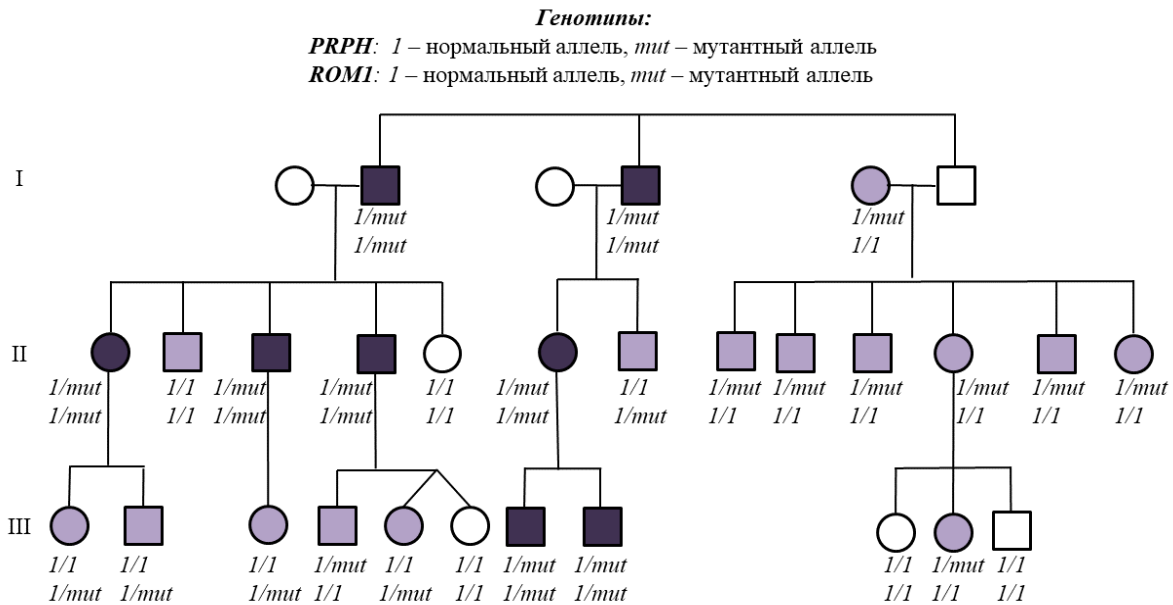


Рис. 10. Родословная семьи с пигментным ретинитом с дигенным наследованием. Темным цветом обозначены лица, страдающие пигментным ретинитом. Генотипы членов родословной указаны под соответствующими символами; на первой строчке указаны генотипы по локусу *PRPH*, на второй строчке — по локусу *ROM1*. Светлым цветом обозначены члены родословной, являющиеся носителями мутантного аллеля по одному из локусов, не страдающие пигментным ретинитом. Белым цветом обозначены здоровые члены родословной, не имеющие мутантных аллелей.

Лица, страдающие этим заболеванием, являются носителями мутантных аллелей в двух не сцепленных генах (т.е. двойными гетерозиготами). Один из этих генов кодирует мембранный белок фоторецептора периферин (*PRPH*), другой — мембранный белок фоторецептора Rom1 (*ROM1*). Пациенты, гетерозиготные по миссенс-мутации только в одном из этих генов, не имеют признаков заболевания, в то время как у пациентов, гетерозиготных по обеим мутациям, развивается болезнь. Таким образом, пигментный ретинит обусловлен действием мутантных аллелей в двух локусах, без влияния на возникновение или тяжесть заболевания факторов окружающей среды. Два белка фоторецептора нековалентно связаны в мембранных дисках, обнаруженных в фоторецепторе сетчатки. Повреждающий эффект мутации в одном из генов мембранных фоторецепторов (*PRPH* или *ROM1*) недостаточен для развития болезни, но их совместное присутствие превышает порог устойчивости клетки, вызывая гибель фоторецептора и потерю зрения.

2.2. ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ

Дигенный тип наследования характерен для заболеваний с повышением свертываемости крови (тромбофилией), сопровождающихся развитием жизнеугрожающих осложнений. В развитии осложнений важную роль играют негенетические (средовые) факторы. Одна из разновидностей тромбофилий — идиопатический церебральный венозный тромбоз, характеризующийся образованием тромбов в венозной системе мозга, вызывающих закупорку церебральных вен при отсутствии каких-либо предрасполагающих к этому причин, таких, как инфекции или опухоли. Заболевание часто поражает людей молодого возраста, и, несмотря на невысокую частоту встречаемости (менее 1 случая на 100 000 населения), связано с высокой смертностью (5–30%).

Известно два генетических и один средовой фактор, приводящие к аномальной свертываемости крови, способствуя повышению индивиду-

ального риска церебрального венозного тромбоза: миссенс-мутация в гене, который кодирует фактор свертывания крови V (*F5*); распространенный вариант в 3'-нетранслируемой области гена протромбина (*F2*); и применение пероральных противозачаточных средств.

В процессе свертывания крови, активированный фактор V способствует превращению протромбина в тромбин, который, в свою очередь, катализирует расщепление фибриногена с образованием фибрина, необходимого для образования тромба (Рис. 11). Пероральные контрацептивы повышают содержание в крови протромбина и фактора X, а также ряда других факторов свертывания. Состояние гиперкоагуляции возникает вследствие синергичного взаимодействия генетических и средовых факторов (прием пероральных контрацептивов), приводящего к повышению уровня фактора V, протромбина, фактора X и др., что способствует коагуляции.

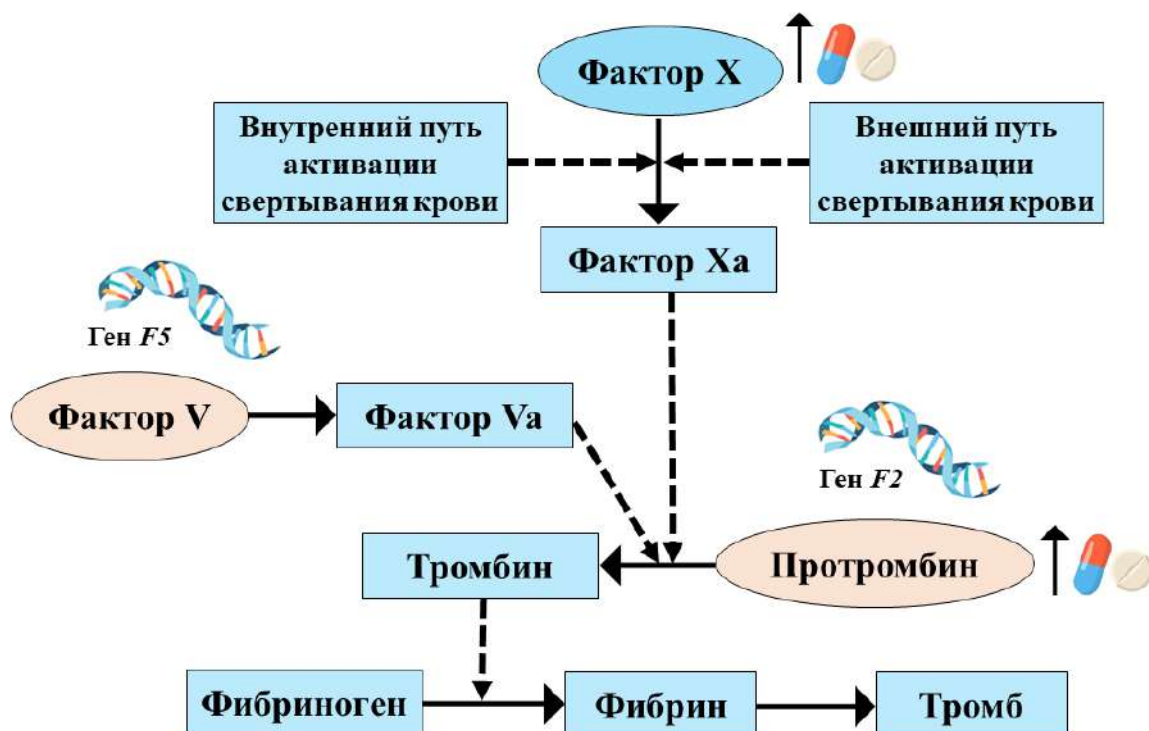


Рис. 11. Схематическое изображение фрагмента каскада свертывания крови, включающего фактор V и протромбин. *Примечание:* Активированные формы факторов коагуляции обозначены буквой а. Сплошные стрелки обозначают пути превращения; пунктирные — катализирующее действие.

Мутация rs6025 в гене *F5* (**лейденская мутация**), сопровождающаяся заменой аргинина на глутамин в позиции 506 аминокислотной последовательности фактора свертывания крови V, встречается с частотой приблизительно 2,5% у европеоидов, реже — в других популяциях. Данная мутация приводит к нарушению строения одного из трёх центров расщепления фактора V, приводя к увеличению стабильности белка и более длительному состоянию повышенной свертываемости крови. У гетерозиготных носителей мутации риск церебрального венозного тромбоза выше в 7 раз, чем в общей популяции; у гомозиготных носителей мутации риск повышен в 80 раз.

Другой генетический фактор риска — мутация rs1799963 в гене **протромбина**, сопровождающаяся заменой гуанина на аденин в позиции 20210 в 3'-нетранслируемой области гена *F2*. Эта мутация встречается у 2,4% европеоидов и приводит к увеличению продукции мРНК протромбина с повышением синтеза белка. У гетерозиготных носителей мутантного аллеля риск церебрального венозного тромбоза повышен в 3–6 раз.

Помимо генетических факторов риска, использование эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов, увеличивает риск тромбоза в 14–22 раза, предположительно, за счет повышения содержания факторов свертывания крови. Использование пероральных противозачаточных средств гетерозиготными носителями мутации в гене *F5* вызывает незначительное увеличение риска, а использование пероральных контрацептивов гетерозиготными носителями мутации в гене протромбина *F2* в 30–150 раз увеличивает риск церебрального венозного тромбоза. В результате каждый из трех факторов увеличивает риск развития повышенной свертываемости крови; одновременное наличие двух из них еще более повышает риск церебрального венозного тромбоза.

2.3. БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА

Примером более сложного взаимодействия генетических факторов служит этиопатогенез **болезни Гиршпрунга** (аганглиоз толстой кишки,

врожденный мегаколон) — врожденного нарушения парасимпатической иннервации нижнего отдела кишечника. Заболевание характеризуется врожденным отсутствием или значительным снижением числа ганглиев в нервных сплетениях Ауэрбаха и Мейснера толстого кишечника.

Аганглиоз кишечника приводит к отсутствию перистальтики пораженного участка, что проявляется тяжелыми запорами, кишечной непроходимостью и дилатацией отделов кишечника, расположенных проксимальнее аганглиозного сегмента. Заболевание встречается приблизительно у 1 из 5000 новорожденных. Болезнь Гиршпрунга проявляется в виде изолированного нарушения в 70% случаев, из которых примерно у 80% затрагивается короткий дистальный участок ободочной кишки, и у 20% поражаются более протяженные сегменты толстой кишки или заболевание распространяется на тонкий кишечник. Примерно в 12% случаев болезнь Гиршпрунга является составной частью наследственных синдромов, таких, как синдром Ваарденбурга-Шаха, синдром Барде-Бидля, Мовата-Вильсон, синдром Хаддада, синдром множественной эндокринной неоплазии типа 2А, синдром Шпринтцена-Гольдберга, синдром Смита-Лемли-Опитца, оро-фацио-дигитальный синдром типа 5, синдром Кауфмана-МакКьюсика, гипоплазия хрящей и волос (метафизарная хондродисплазия МакКьюсика), синдром PCWH (периферическая демиелинизирующая нейропатия, центральная демиелинизирующая лейкодистрофия, синдром Ваарденбурга и болезнь Гиршпрунга) и синдром Дауна. В остальных случаях болезнь Гиршпрунга проявляется в сочетании с другими множественными пороками развития.

Болезнь Гиршпрунга с **тотальным поражением толстой кишки** может иметь семейный характер, напоминающий доминантный или рецессивный тип наследования со сниженной пенетрантностью. Данная форма заболевания чаще встречается у мужчин (соотношение мужчин и женщин 4:1). В этих случаях врожденные дефекты, как правило, обусловлены мутациями в гене *RET* (10q11.2), кодирующем рецепторную тирозинкина-

зу — белок, опосредующий действие глиального нейротрофического фактора, который регулирует развитие, поддержание, функционирование и пластичность нервной системы.

Генетические варианты, ассоциированные с болезнью Гиршпрунга, представлены в спектре от вариантов с чрезвычайно низкой частотой редкого аллеля и очень большим эффектом (Рис. 12, верхняя левая часть) до более часто встречающихся вариантов с размерами эффекта от умеренного до малого (Рис. 12, правая часть). Эти варианты могут способствовать развитию форм болезни Гиршпрунга различной тяжести, как показано справа. На одном конце фенотипического спектра — редкие и тяжелые синдромальные формы болезни Гиршпрунга и формы с тотальным поражением кишечника, на другом — наиболее распространенные формы заболевания.



Рис. 12. Современное представление о генетической природе болезни Гиршпрунга.

Идентифицировано большое число мутаций в гене *RET*, которые могут передаваться из поколения в поколения или возникать *de novo* (т.е. впервые). Патогенные кодирующие мутации в гене *RET* выявляются примерно в 50% семейных и 15–20% спорадических случаев болезни

Гиршпрунга. Описаны соматические мутации в гене *RET*, возникающие либо в результате получения ребенком мозаичной зародышевой мутации от здорового родителя, либо как соматическая мутация у пациентов. У небольшого числа семей с менделирующей формой болезни Гиршпрунга обнаруживаются мутации в генах лигандсвязывающих корцепторов *RET*, членов семейства *GFR α* , для которых характерна ещё более низкая пенетрантность, чем для *RET*. Мутации в генах семейства *GDNF* обычно сочетаются с патогенными вариантами в других генах предрасположенности к болезни Гиршпрунга, в частности, в гене *RET*.

Наследование болезни Гиршпрунга с **частичным поражением толстой кишки** имеет более сложный полигенный характер. Коэффициент риска λ_r для sibсов составляет около 200, но полной конкордантности у монозиготных близнецов не наблюдается. У пациентов с этой формой болезни Гиршпрунга чаще всего встречаются мутации либо в гене *RET*, либо в регуляторных элементах (*энхансерах*), относящихся к этому гену. Другим геном предрасположенности к заболеванию является ген *EDNRB* (13q22), кодирующий рецептор эндотелинов типа В. Эндотелины — сосудосуживающие пептиды, которые активируются при помощи эндотелинпревращающего фермента *ECE1*. Мутации в гене *EDNRB* у пациентов с болезнью Гиршпрунга и другими ассоциированными состояниями (**синдром Ваарденбурга**) были впервые выявлены в результате семейных исследований. Патогенные мутации в гене *EDNRB* встречаются в 3–7% случаев изолированной болезни Гиршпрунга. Были обнаружены патогенные мутации в генах *EDN3* и *ECE1*, которые в гомозиготном состоянии чаще встречались у больных с синдромом Ваарденбурга, а в гетерозиготном состоянии — у больных с изолированной болезнью Гиршпрунга.

К другим генам, влияющим на развитие болезни Гиршпрунга, относятся гены факторов транскрипции *SOX10* и *PHOX2B*. Мутации в гене *SOX10* связаны с развитием как изолированной болезни Гиршпрунга, так и в составе синдрома Ваарденбурга. Генетические варианты в гене *PHOX2B*

связаны с развитием **синдрома врожденной центральной гиповентиляции** («синдром проклятия Ундины»), который в 15–20% сопровождается проявлениями болезни Гиршпрунга. Кроме того, риск развития болезни Гиршпрунга повышается при сочетании мутаций в генах *PHOX2B* и *RET*.

Ген *ZEB2* кодирует фактор транскрипции, участвующий в регуляции формирования, миграции и дифференцировки клеток нервного гребня, из которых развиваются вегетативные ганглии, глиальные клетки, пигментные клетки кожи (меланоциты), хромоаффинные клетки надпочечников, клетки перегородки сердца и др. Мутации в этом гене связаны с развитием **синдрома Мовата-Вильсон**, фенотипический спектр которого примерно в половине случаев включает болезнь Гиршпрунга.

Болезнь Гиршпрунга в составе **синдрома Шпринтцена-Гольдберга** часто обусловлена мутациями в гене *KIFBP* (10q22.1), кодирующем кинезин-связывающий белок, который участвует в развитии нервной системы.

В результате GWAS выявлены распространенные варианты (с частотой минорного аллеля более 0,05%) — rs2435357, расположенный в области энхансера гена *RET*, а также в генах *NRG1* и *SEMA3C/D*. Ген *NRG1* (8p12) кодирует белок нейрегулин-1, являющийся фактором роста и участвующий в процессах развития нервной системы в ходе эмбриогенеза. Гены *SEMA3D* и *SEMA3C* (7q21.11) кодируют белки из семейства семафоринов, участвующие в процессах аксонального наведения и миграции клеток нервного гребня.

Выявление распространенных вариантов с низкой пенетрантностью в некодирующих областях генома показывает, что генетические варианты могут влиять на патогенез болезни Гиршпрунга путем изменения генной экспрессии. Примечательно, что генетические механизмы, лежащие в основе данного врожденного порока развития, оказались настолько сложными; тем не менее, они проще, чем механизмы, вовлеченные в развитие более распространенных многофакторных заболеваний, таких, например, как сахарный диабет.

2.4. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА

Сахарный диабет (СД) — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией (повышением уровня глюкозы в крови), которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Инсулин — это практически единственный гормон, результатом действия которого является снижение уровня глюкозы крови. Он синтезируется в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы.

Хроническая гипергликемия при СД сочетается с повреждением, дисфункцией и развитием недостаточности различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Довольно долго СД рассматривался как единая патология. Впоследствии при анализе родословных было выявлено две формы заболевания — рецессивно наследуемая «ювенильная» форма с тяжелым течением и доминантно наследуемая «взрослая» форма с более легким течением. Были выделены два типа СД: инсулинзависимый I тип (СД1), составляющий 10% от всех случаев заболевания, и инсулиннезависимый II тип (СД2), на долю которого приходится 88%. СД1 и СД2 отличаются по возрасту начала заболевания, конкордантности монозиготных близнецов и ассоциациям с определенными аллелями главного комплекса гистосовместимости. Семейное накопление характерно для обоих типов СД, но, как правило, в одной семье присутствует только СД1 или СД2. В дальнейшем выяснилось, что наследование СД отличается от менделевского.

Впоследствии была выдвинута гипотеза о многофакторной природе СД. В 1970-е гг. была обнаружена взаимосвязь СД1 с генами главного комплекса гистосовместимости, что явилось еще одним весомым аргументом в пользу генетической гетерогенности СД1 и СД2.

Риск заболевания для монозиготного близнеца пациента с СД1 составляет 30–50%. Долгосрочное наблюдение (более тридцати лет от начала

СД1 у первого из близнецов) показало, что конкордантность составляет 70%, и более половины изначально дискордантных близнецов заболевают через 6 лет от начала наблюдения. Существование дискордантных монозиготных близнецов свидетельствует об участии в патогенезе СД1 негенетических (средовых) факторов. Необходимо отметить, что аутоиммунный диабет чаще наследуется от больных отцов, чем от больных матерей благодаря **геномному импринтингу**.

Согласно классификации ВОЗ (1999 г., с дополнениями), выделяют следующие типы СД (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, выпуск № 11 от 2023 г.):

1. Сахарный диабет 1 типа (СД1) — деструкция β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности:

- иммунноопосредованный;
- идиопатический.

2. Сахарный диабет 2 типа (СД2):

- с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью;
- с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее.

3. Другие специфические типы СД:

- генетические дефекты функции β -клеток;
- генетические дефекты действия инсулина;
- заболевания экзокринной части поджелудочной железы;
- эндокринопатии;
- СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами;
- инфекции;
- необычные формы иммунологически опосредованного диабета;
- другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом.

4. Гестационный сахарный диабет. Возникает во время беременности.

СД1 представляет собой нарушение метаболизма углеводов, обусловленное деструкцией β -клеток, сопровождающееся склонностью к кетоацидозу. При **аутоиммунном** диабете деструкция β -клеток вызвана аутоиммунным процессом, и характерным является наличие специфических антител (GAD — антитела к глютаматдекарбоксилазе, IAА — к инсулину, IСA — к цитоплазме β -клеток, IA2 — к тирозинфосфатазе).

Если наблюдается деструкция β -клеток (подтверждаемая низким уровнем в крови С-пептида — соединительного пептида молекулы проинсулина), но отсутствуют иммунологические маркеры, говорят об **идиопатическом СД1**. Аутоиммунный СД1 развивается преимущественно у молодых лиц (до 30 лет), хотя возможна манифестация в любом возрасте. СД — многофакторное заболевание, т.е. в его этиологии играет роль воздействие различных факторов внешней среды (Рис. 13) на генетически предрасположенный организм.

Факторы риска, способствующие развитию СД1, включают различные инфекционные агенты; химические токсины, поступающие в организм с пищей и водой; содержание в пище чужеродных белков (казеина и глютена); нарушения микробиоты кишечника, в том числе вследствие применения антибиотиков, и многие другие. Под действием этих факторов происходит разрушение β -клеток поджелудочной железы и высвобождаются антигены, что способствует выработке цитокинов, хемокинов и интерферонов клетками иммунной системы, в частности продукции интерлейкина-1 макрофагами. Под действием интерлейкина-1 Т-хелперы начинают секретировать лимфокины интерферон-гамма и фактор некроза опухолей (Рис. 14).

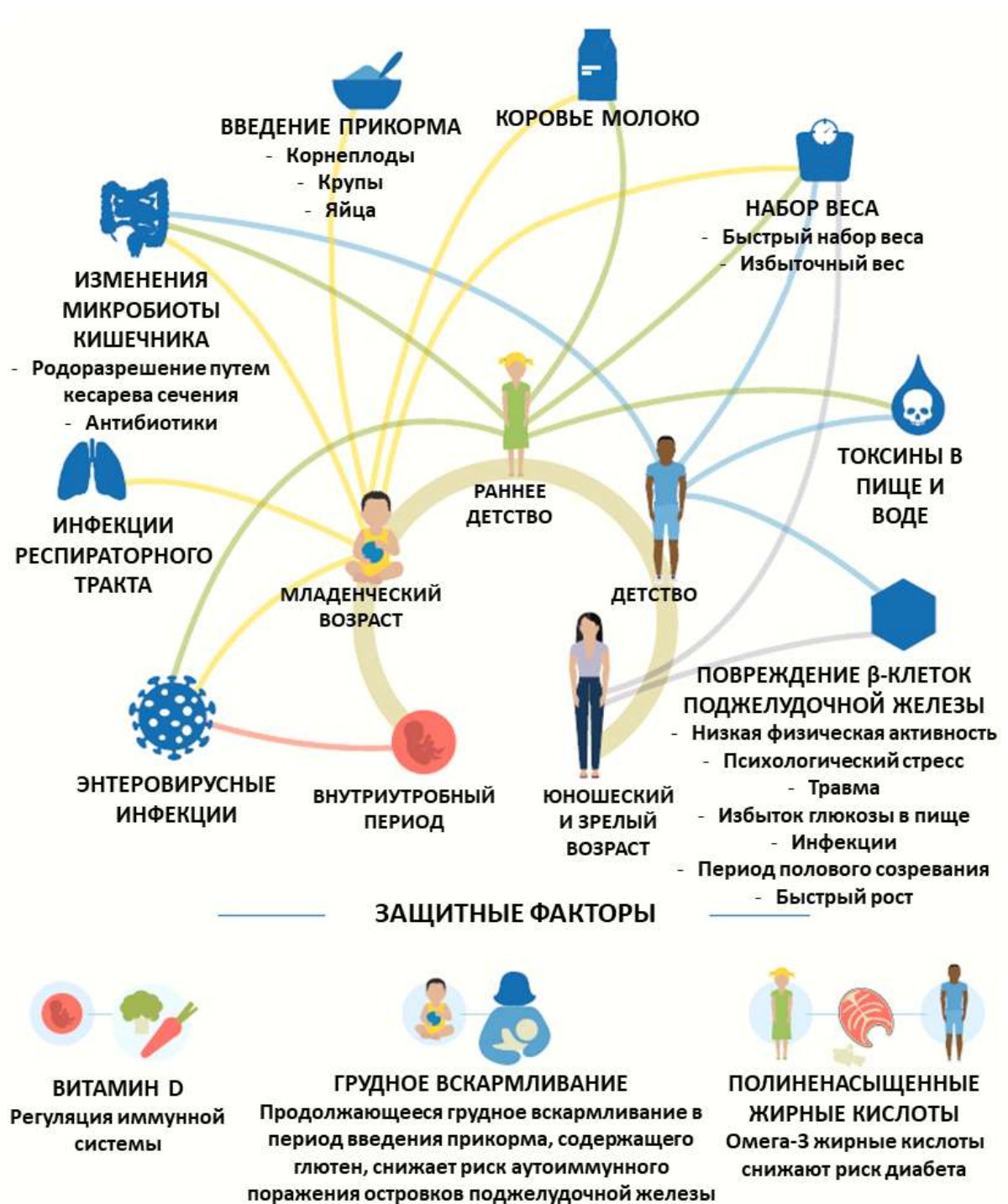


Рис. 13. Факторы риска сахарного диабета 1 типа.

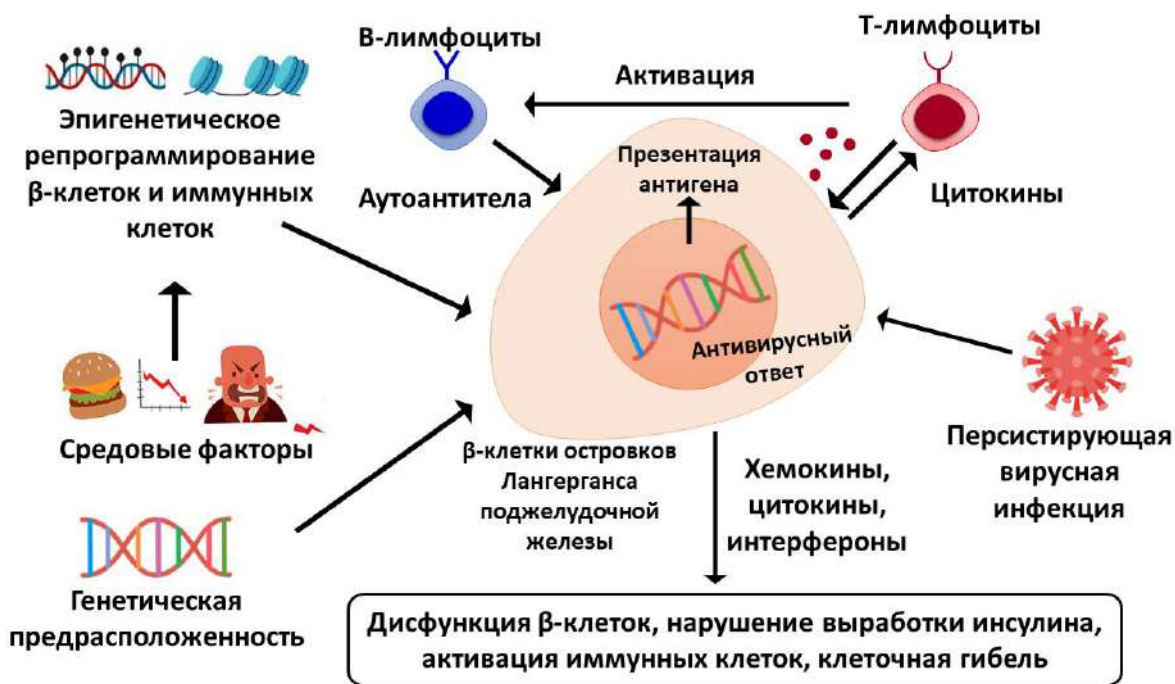


Рис. 14. Схематическое изображение патогенеза сахарного диабета 1 типа.

Интерлейкин-1, интерферон-гамма и фактор некроза опухолей участвуют в деструкции β -клеток путём прямой цитотоксичности и индуцируя эндогенную синтазу оксида азота β -клеток, которая способствует образованию активных форм азота (рис. 14). Кроме того, интерферон-гамма влияет на экспрессию генов главного комплекса гистосовместимости *HLA II* класса на клетках эндотелия капилляров и поверхности β -клеток, а интерлейкин-1 повышает проницаемость капилляров и изменяет экспрессию генов *HLA I* и *II* классов в островках поджелудочной железы.

Главный комплекс гистосовместимости, или человеческий лейкоцитарный антиген (**HLA** — Human Leukocyte Antigen) — участок генома в области короткого плеча хромосомы 6 (6p21.1-21.3) протяженностью около 4 миллионов пар нуклеотидов, содержащий более 200 высоко полиморфных генов, многие из которых отвечают за формирование иммунного ответа и могут участвовать в развитии аутоиммунных заболеваний (Рис. 15).

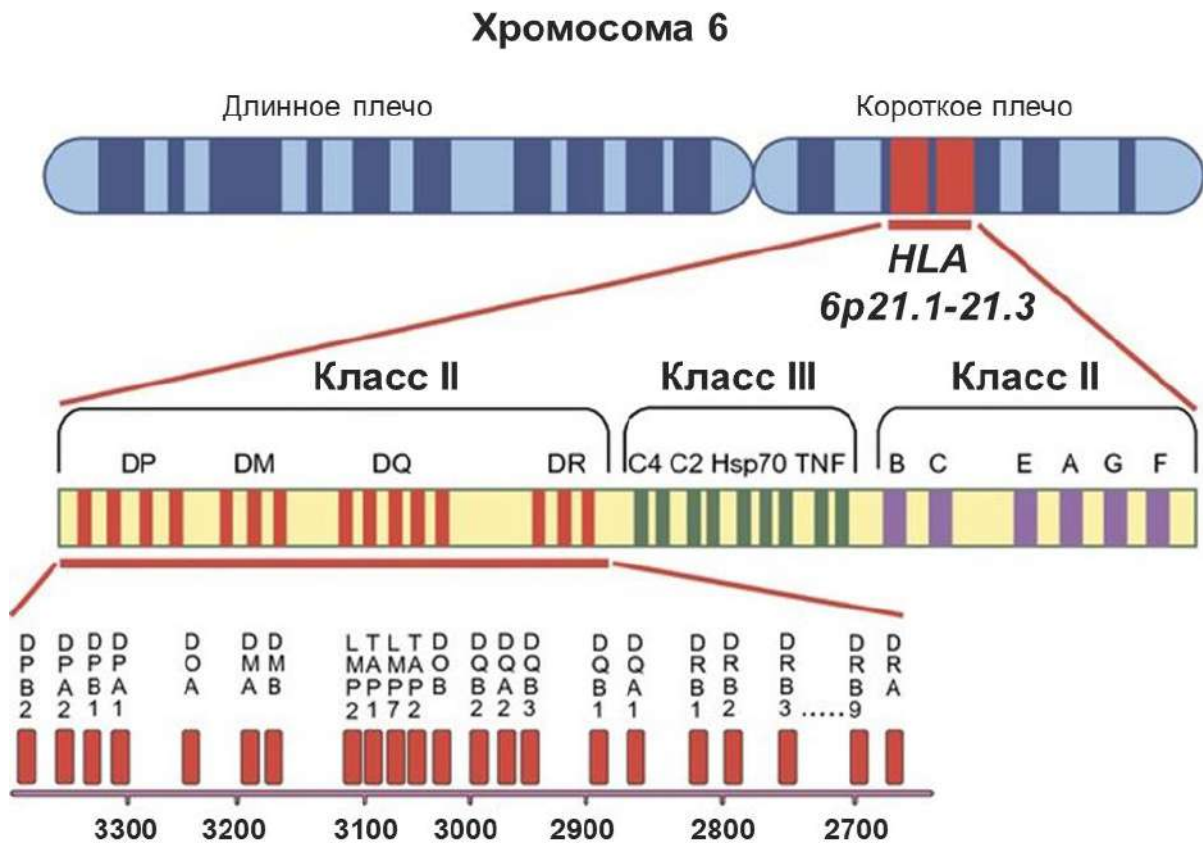


Рис. 15. Схематическое изображение структуры главного комплекса гистосовместимости, расположенного на коротком плече хромосомы 6.

1. Гены *HLA I* класса кодируют гликопротеины, экспрессируемые на поверхности большинства ядерных клеток; основной функцией которых является презентация антигена Т-цитотоксическим клеткам.

2. Гены *HLA II* класса кодируют гликопротеины, экспрессируемые на поверхности преимущественно антигенпрезентирующих клеток (макрофагов, дендритных клеток и В-лимфоцитов); их функция состоит в презентации антигенных пептидов Т-хелперам.

3. Гены *HLA III* класса кодируют различные белки, обладающие иммунными функциями, в том числе компоненты комплемента, фактор некроза опухолей, лимфотоксин, и т.д.

При нарушении экспрессии генов *HLA II* класса, β -клетки становятся классическими антигенпрезентирующими клетками, запуская самоподдерживающийся механизм разрушения β -клеток. Ведущая роль в развитии

СД1 отводится генам *HLA II* класса, а именно генам локусов *DR* и *DQ* (рис. 15). Антигены *HLA II* класса обеспечивают взаимодействие антигенпрезентирующей клетки с Т-хелпером, что ведет к формированию Th1-клеток, участвующих в индукции Т-киллеров, и Th2-клеток, которые запускают гуморальный иммунный ответ.

Наибольший вклад в развитие СД1 в европейских популяциях связан с двумя генетическими вариантами в локусе *HLA-DRB1* (в 13 и 71 позиции) и одним вариантом в локусе *HLA-DQB1* (в 57 позиции), совместно отвечающими за 26,9% фенотипической изменчивости. Вклад гаплотипов по локусам *HLA II* класса, таких, как *HLA-DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02* (обозначается как *DR3-DQ2*) и *DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03:02* (*DR4-DQ8*) достигает 29,7%, локус *HLA-DP* 1.5%, локусы генов *HLA I* класса (*HLA-A* и *HLA-B*) 2.5% и локусы вне области *HLA* — 9.2% (Табл. 3).

Установлено, что наличие диабетогенных аллелей генов *DQA1* и *DQB1* связано с изменением конфигурации пептидсвязывающих центров *HLA*-молекул. В результате снижается способность *HLA*-молекул связывать аутоантигены β -клеток и представлять их Т-лимфоцитам. Иммунная система начинает распознавать аутоантигены собственных β -клеток как чужеродные, и развивается аутоиммунный СД1.

Таблица 3

Гаплотипы высокого и низкого риска СД1 по локусам генов *HLA*

Гаплотип	Предрасполагающие		
	Высокий риск		
DR3	<i>DRB1*0301</i>	<i>DQA1*0501</i>	<i>DQB1*0201</i>
DR4	<i>DRB1*0401</i>	<i>DQA1*0301</i>	<i>DQB1*0302</i>
DR4	<i>DRB1*0402</i>	<i>DQA1*0301</i>	<i>DQB1*0302</i>
	Умеренный риск		
DR8	<i>DRB1*0801</i>	<i>DQA1*0401</i>	<i>DQB1*0402</i>
DR2	<i>DRB1*1501</i>	<i>DQA1*0102</i>	<i>DQB1*0502</i>
	Защитные		
	Высокая степень защиты		
DR2	<i>DRB1*1501</i>	<i>DQA1*0102</i>	<i>DQB1*0602</i>
	Низкая степень защиты		
DR4	<i>DRB1*0401</i>	<i>DQA1*0301</i>	<i>DQB1*0301</i>
DR4	<i>DRB1*0403</i>	<i>DQA1*0301</i>	<i>DQB1*0302</i>

Распространенность СД1 различается в разных странах. Наиболее часто СД1 встречается в Финляндии, Швеции и Норвегии. Наименьшая распространенность СД1 зафиксирована в Японии и Мексике. Распространенность СД1 может различаться среди представителей разных этнических групп, проживающих на одной территории. Полагают, что такие различия могут быть обусловлены особенностями генетической структуры этносов.

Исследования генетической предрасположенности к СД1 в Башкортостане показали, что общими для этнических групп (башкиры, русские, татары), проживающих в республике, маркерами повышенного риска заболевания являются аллели *DRB1*04*, *DRB1*17*, маркером пониженного риска — аллель *DRB1*15*. Пониженный риск заболевания у русских предопределяет аллель *DRB1*11*, у татар — *DRB1*01*.

Из-за особенностей генетической структуры российских популяций, зачастую содержащих значительный азиатский компонент, результаты генетических исследований многофакторных заболеваний (в том числе СД1) у европейцев не всегда воспроизводимы в российских популяциях. Например, генотип высокого риска СД1 для европейцев *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*17 - DQA1*0501-DQB1*0201* в группе здоровых бурят не наблюдается, в группе бурят с СД1 его частота 0,068 (~7 %), тогда как у европейцев с СД1 частота этого генотипа достигает 35%.

Наиболее значимое влияние на риск СД1 среди локусов вне области *HLA* оказывают варианты генов инсулина (*INS*) и протеин-тирозинфосфатазы 22 (*PTPN22*), выявленные в GWAS, а также другие гены с менее выраженными эффектами. В большинстве случаев они связаны с иммунной регуляцией или функцией β -клеток, что подчеркивает важность этих компонентов в патогенезе СД1. Многие из них связаны с аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, целиакия, рассеянный склероз), что подчеркивает общность механизмов различных аутоиммунных заболеваний.

Большинство генетических вариантов, ассоциированных с СД1, находятся вне кодирующих областей и могут регулировать экспрессию генов, расположенных как поблизости, так и на отдаленном расстоянии, в том числе в других хромосомах (Табл. 4).

СД1 может быть составной частью некоторых наследственных синдромов. СД1 является одним из проявлений **аутоиммунного полиэндокринного синдрома типа 1**, характеризующегося развитием гранулематозного кандидоза, гипопаратиреоза, хронической недостаточности надпочечников. Этот синдром обусловлен мутациями в гене аутоиммунного регулятора (*AIRE*), которые приводят к потере антигенпрезентирующей способности эпителиальных клеток тимуса и нарушению индуцирования толерантности Т-клеток.

Таблица 4

Гены вне области *HLA*, ассоциированные с сахарным диабетом 1 типа

Ген	Белок	Вариант	Нарушение функции
<i>INS</i>	Проинсулин	rs689, VNTR	Индукция толерантности к проинсулину вследствие низкой экспрессии в тимусе
<i>PTPN22</i>	Протеин-тирозинфосфатаза 22	rs2476601	Ответ на активацию Т- и В-лимфоцитов Отрицательная селекция аутореактивных Т-лимфоцитов в тимусе
<i>IL2RA</i>	Альфа субъединица рецептора интерлейкина-2	rs12722495	Ответ на интерлейкин-2 в регуляторных Т-лимфоцитах и Т-клетках памяти
<i>CTLA4</i>	Цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4	rs3087243	Отрицательная селекция аутореактивных Т-лимфоцитов при помощи CTLA4
<i>IFIH1</i>	Индуцированный интерфероном белок 1, содержащий домен С-геликазы	rs1990760	Рецептор двухцепочечной РНК Индукция выработки интерферона I типа
<i>ERBB3</i>	Erb-b2 рецептор тирозинкиназы 3	rs2292239	Регуляция апоптоза β -клеток Антигенпрезентирующая функция дендритных клеток
<i>PTPN2</i>	Протеин-тирозинфосфатаза 2	rs45450798	Чувствительность β -клеток к апоптозу Регуляция активации Т-лимфоцитов

Ген	Белок	Вариант	Нарушение функции
<i>CTSH</i>	Катепсин Н	rs3825932	Функция β -клеток и защита от иммуно-опосредованного повреждения
<i>FUT2</i>	Галактозид-2-альфа-L-фукозилтрансфераза 2	rs601338	Отсутствие секреции Восприимчивость к норовирусной инфекции
<i>BACH2</i>	Домен 2 гомологии ВТВ и CNC	rs3757247	Регуляция апоптоза β -клеток
<i>UBASH3A</i>	Белок А, связанный с убиквитином и содержащий домен SH3	rs11202303 rs80054410	Негативная регуляция CD4+ Т-лимфоцитов

СД1 также входит в состав IPЕХ-синдрома (синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии, Х-сцепленный), который возникает из-за утраты функции гена *FOXP3* (кодирует фактор транскрипции скурфин). IPЕХ-синдром манифестирует на первом году жизни, характеризуется развитием полиэндокринопатии и нарушением функции иммунной системы, проявляющимся аутоиммунными реакциями и выраженным иммунодефицитом (часто наблюдаются аутоиммунная энтеропатия, СД1 и экзема).

2.5. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

СД2 представляет собой группу заболеваний, связанных с нарушениями метаболизма углеводов, липидов и белков, обусловленных инсулинорезистентностью, нарушением секреции инсулина или сочетанием этих факторов. Из трех основных типов СД (СД1, СД2 и гестационный диабет), СД2 наиболее распространен и составляет около 90–95% всех случаев заболевания.

СД2 отличается высокой наследуемостью: риск возникновения СД2 достигает 40%, если болен один из родителей, и 70% — если оба. Конкордантность для монозиготных близнецов составляет 70%, для дизиготных — 20–30%. В московской популяции у лиц, достигших 70 лет, кумулятивный риск СД2 для женщин составляет 11,9%, для мужчин 6,6%. Для

СД2 характерны различия в риске заболевания в зависимости от пола пробанда и консультируемого родственника (Табл. 5). В целом риск развития заболевания выше у сибсов больных СД2 мужчин, чем у сибсов больных женщин.

Таблица 5

Риск развития сахарного диабета 2 типа у родственников пробанда

Консультируемое лицо	Пробанд-мужчина	Пробанд-женщина
Брат пробанда	19,3%	9,6%
Сестра пробанда	27,3%	21,6%

В основе этиопатогенеза СД2 лежит прогрессирующее **нарушение секреции инсулина** β -клетками поджелудочной железы на фоне ранее развившейся **инсулинорезистентности** в скелетной мускулатуре, печени и жировой ткани. Развитию выраженной гипергликемии предшествует нарушенная толерантность к глюкозе («преддиабет»).

В норме различают две фазы выработки инсулина в поджелудочной железе после приема пищи: первую быструю (1–3 минуты) и вторую медленную (до 25–30 минут). У пациентов с СД2 первая фаза почти полностью утрачена, а вторая значительно снижена. Первая фаза секреции инсулина регулируется при помощи АТФ-чувствительных калиевых каналов (КАТР), связывающих внутриклеточный метаболизм с активностью β -клеток. КАТР состоят из четырех порообразующих 2-субъединиц и четырех регуляторных SUR1-субъединиц, кодируемых соответственно генами *KCNJ11* и *ABCC8*. Мутация в гене *KCNJ11* вызывает неонатальный сахарный диабет.

Отличительной чертой СД2 является развитие инсулинорезистентности, связанной с нарушениями в передаче сигналов инсулина и в нижележащих путях. Мутации в гене *INS*, кодирующем неактивный предшественник инсулина, изменяют эффективность связывания гормона с его рецептором, а мутации в гене рецептора инсулина *INSR* делятся на две категории: уменьшающие сродство рецептора к инсулину, и снижающие его тирозинкиназную активность, которая обеспечивает передачу сигнала инсу-

лина. Взаимодействие инсулина с рецептором приводит к активации фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), и других киназ, в частности протеинкиназы В или серин-треониновой киназы 2 (АКТ) (Рис. 16).

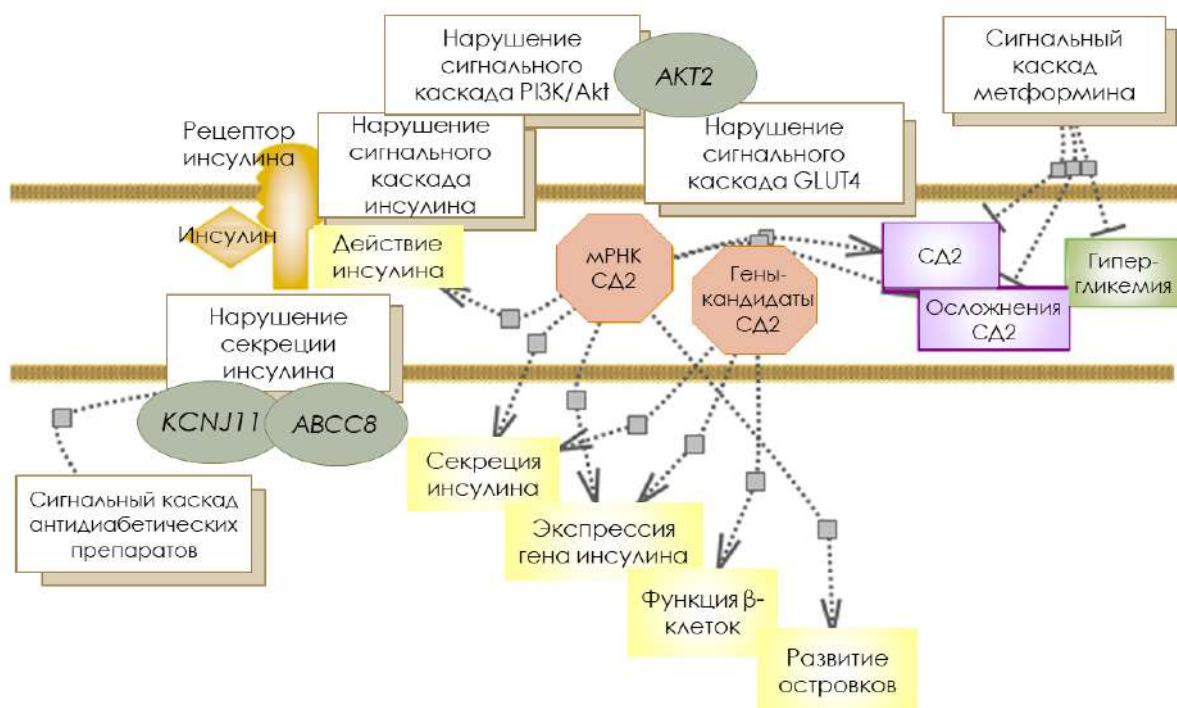


Рис. 16. Сигнальные пути, вовлеченные в развитие сахарного диабета 2 типа.

Сигнальный путь PI3K/Akt способствует инсулин-зависимой транслокации переносчика глюкозы GLUT4 на плазматическую мембрану. Мутации в гене *AKT2* обнаружены в семьях пациентов с диабетом с тяжелой резистентностью к инсулину. Эксперименты по нокадауну и сайленсингу («выключению») генов подтверждают, что потеря *AKT2* снижает активность инсулин-опосредованного транспортера и уменьшает способность инсулина снижать уровень глюкозы в крови.

Мутации в генах, кодирующих молекулы в составе сигнальных путей, которые лежат в основе функционирования бета-клеток и экспрессии генов, могут способствовать возникновению и развитию СД2. Эффект каждой из этих мутаций может усиливаться действием факторов окружающей среды. В результате GWAS были выявлены локусы предрасположенности к СД2; причем, как оказалось, большинство обнаруженных генетических вариантов находится в некодирующих областях.

Установлено, что важную, хотя и не до конца изученную роль в регуляции секреции инсулина, развитии и функционировании бета-клеток, и возникновении диабетических осложнений играют микроРНК, длинные некодирующие РНК (днРНК), метилирование ДНК и микробиота кишечника.

Как и при СД1, в развитии СД2 ключевую роль играет нарушение функций β -клеток поджелудочной железы. Фундаментальным отличием этих двух типов диабета является **механизм поражения β -клеток** (аутоиммунный при СД1, метаболический при СД2), и **степень выраженности** нарушения их функции (тяжелая при СД1, умеренная при СД2).

Различия этиопатогенеза СД1 и СД2 отражаются и в особенностях генетической предрасположенности к этим состояниям: если локусы, вовлеченные в контроль развития СД1, в основном регулируют иммунные механизмы повреждения β -клеток, то большинство генетических вариантов, ассоциированных с СД2, регулируют развитие и функции β -клеток поджелудочной железы. Как и СД1, СД2 имеет многофакторную природу, т.е. в этиопатогенезе данного состояния играют роль множество генов, а также факторы окружающей среды.

Несмотря на высокую распространенность СД2, заболевание остается не до конца описанным, и диагностика основана на исключении других состояний, связанных с развитием гипергликемии. Наблюдается выраженная клиническая гетерогенность СД2: у части пациентов, длительное время принимающих пероральные сахароснижающие средства, не возникает потребность во введении инсулина, в то время как другим спустя некоторое время необходимо назначение инсулина. Некоторым пациентам, особенно при наличии избыточного веса, не удается стабилизировать гликемию даже при назначении высоких доз инсулина. Предположительно, в основе клинической гетерогенности СД2 лежит генетическая гетерогенность, когда каждому клиническому подтипу соответствует индивидуальный набор предрасполагающих к развитию заболевания генетических вариантов.

Предложена фенотипическая характеристика диабета, основанная на учете возраста начала заболевания, ИМТ, уровня HbA1c, индекса инсули-

норезистентности (НОМА2-IR) и секреторной активности β -клеток (НОМА2-B), наличия антител. Согласно данной классификации, выделяют пять подтипов (кластеров) сахарного диабета (Табл. 6).

Таблица 6

Фенотипическая классификация сахарного диабета (Алквист, 2018)

Подтип	Аббревиатура	Характеристика
Тяжелый ауто-имунный диабет	SAID — severe autoimmune diabetes	GAD65-положительный, низкий НОМА2-B, пониженный ИМТ, повышенный риск нефропатии
Тяжелый инсулин-дефицитный диабет	SIDD — severe insulin-deficient diabetes	Низкий НОМА2-B, сниженный ИМТ, повышенный риск ретинопатии и нейропатии
Тяжелый инсулин-резистентный диабет	SIRD — severe insulin-resistant diabetes	Высокий НОМА2-B и НОМА-IR, повышенный ИМТ, позднее начало, повышенный риск развития хронической почечной недостаточности
Умеренный диабет, связанный с ожирением	MOD — mild obesity-related diabetes	Высокий ИМТ, раннее начало, замедленное прогрессирование
Умеренный возрастной диабет	MARD — mild age-related diabetes	Позднее начало, замедленное прогрессирование

В настоящее время выделяют шесть частично перекрывающихся кластеров генов, способствующих развитию СД2 путем влияния на определенные патофизиологические механизмы (Табл. 7).

Несмотря на обширные исследования сцепления СД2, в результате удалось идентифицировать только два гена предрасположенности к заболеванию: гены кальпаина 10 (*CAPN10*) и фактора транскрипции *TCF7L2*. Ген *TCF7L2*, расположенный в локусе 10q25.3, считают одним из наиболее значимых генетических маркеров СД2, обнаруженных к настоящему времени. Ген кальпаина *CAPN10* кодирует цистеиновую протеазу, которая участвует в метаболизме глюкозы, хотя точный механизм ее участия пока не известен.

Генетические подтипы сахарного диабета 2 типа

Механизм развития		Гены	Проявления
Подавление функции β -клеток		<i>MTNR1B</i> <i>TCF7L2</i> <i>HNF1A</i> <i>SLC30A8</i>	↑ P/I
		<i>ARAP1</i> / <i>STARD10</i>	↓ DI ↓ P/I
Инсулино-резистентность, опосредованная	ожирением	<i>FTO</i> <i>MC4R</i> <i>NRXN3</i>	↑ жировой массы ↑ ИМТ
	аномальным распределением жира / липодистрофией	<i>PPARG</i> <i>IRS1</i> <i>KLF14</i>	↑ инсулина натощак ↑ триглицеридов ↓ ИМТ
	нарушением обмена липидов / функции печени	<i>GCKR</i> <i>PNPLA3</i> <i>TM6SF2</i>	↓ триглицеридов

Примечание: P/I — отношение проинсулина к инсулину; DI (disposition index) — индекс распределения (произведение чувствительности к инсулину на количество инсулина, секретируемого в ответ на уровень глюкозы в крови); ИМТ — индекс массы тела.

Важный прорыв в понимании генетических основ СД2 произошёл в 2007 г. в результате проведения нескольких GWAS, в которых тестировалась связь с СД2 более 500000 генетических вариантов в крупных выборках пациентов и здоровых лиц. Первыми локусами, для которых была обнаружена ассоциация с СД2 на основании результатов GWAS, были варианты в генах гомеобоксного гематопоезического фактора транскрипции *HNF1A* и трансмембранного белка-транспортера ионов цинка типа 8 *SLC30A8*.

Впоследствии были выявлены другие локусы предрасположенности к СД2: гены ингибитора циклинзависимой киназы A2 и B2 *CDKN2A/CDKN2B*, белка 2, связывающего мРНК инсулиноподобного фактора роста 2 *IGF2BP2* и белка 1, ассоциированного с регуляторной субъединицей циклинзависимой киназы 5 *CDKAL1*.

В результате первого GWAS в азиатской популяции (у японцев) обнаружена ассоциация с СД2 локуса гена *KCNQ1*, кодирующего порообра-

зующую альфа-субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала. У жителей Исландии, обладающих определенными генетическими особенностями в силу географической изолированности и ограниченности численности населения, выявлена ассоциация с СД2 локуса гена YY1-связанного белка 1 (*YY1API*), для которого также обнаружено действие геномного импринтинга. Анализ результатов исследования с учетом родительского происхождения показал, что аллель материнского происхождения снижает риск СД2, а аллель отцовского происхождения повышает.

По мере накопления результатов GWAS стало возможным проводить крупномасштабные мета-анализы, в ходе которых была подтверждена ассоциация с СД2 распространенных вариантов в таких локусах, как *PPARG* (ген ядерного рецептора PPAR- γ), *GCK* (ген глюкокиназы), *GCKR* (ген регулятора глюкокиназы), *ADCY5* (ген аденилатциклазы), *DGKB-TMEM195* (ген диацилглицеролкиназы бета — алкилглицерол монооксигеназы), ген фактора транскрипции *PROX1*. Рецептор PPAR- γ является мишенью для тиазолидиндионов (сенситайзеров — пероральных сахароснижающих препаратов).

Ген *WFS1* кодирует вольфрамин — белок, получивший свое название в связи с тем, что его дефекты приводят к возникновению **синдрома Вольфрама**, для которого характерно развитие сахарного и несахарного диабета, снижения слуха и атрофии зрительного нерва. Впервые взаимосвязь гена *WFS1* с СД2 была показана в семейных исследованиях, а затем подтверждена в исследовании типа «случай-контроль» с использованием ген-кандидатного подхода, включавшем 1536 генетических вариантов в 84 генах. Впоследствии эти результаты были воспроизведены также в масштабных GWAS и мета-анализах, и был сделан вывод о том, что ген *WFS1* связан с этиопатогенезом СД2.

Особенность GWAS состоит в том, что генетические варианты для анализа отбираются случайным образом, без предварительной гипотезы о возможной биологической роли или предполагаемом влиянии на этиопато-

генез. В связи с этим при анализе результатов GWAS требуются дальнейшие исследования для определения функциональной значимости генов, для которых обнаружена связь с заболеванием. Также предпринимаются попытки сгруппировать генетические варианты, обнаруженные в GWAS и мета-анализах, на основании их ассоциаций с фенотипами заболевания и роли в этиопатогенезе. При СД2 выделяют группу генов предрасположенности, влияющих на **секрецию инсулина**. Обнаружена ассоциация гена рецептора мелатонина *MTNR1B* с уровнем глюкозы натощак и с СД2. Мелатонин является регулятором циркадных ритмов, вызывая снижение содержания инсулина в организме в ночное время; в поджелудочной железе имеются рецепторы к мелатонину. Генотип *MTNR1B*, ассоциированный с риском СД2, связан с нарушением ранней фазы секреции инсулина.

Распространенные варианты генов *IGF2BP2* (ген белка 2, связывающего инсулиноподобный фактор роста-2), *SLC30A8* (ген внутриклеточного транспортера глюкозы типа 2), *CDKN2A/2B* (регуляторы пролиферации и дифференцировки гладкомышечных клеток и фибробластов) связаны с **нарушением функции бета-клеток**. Генетические варианты в локусах генов *JAZF1* (протеин цинкового пальца), *CDC123/CAMK1D* (протеин цикла деления клетки), *TSPAN8* (тетраспанин 8) ассоциированы с нарушенной стимулированной секрецией инсулина. В локусе гена *CDKAL1* выявлены варианты, связанные с высоким риском СД2 и снижением инсулинового ответа. *CDKAL1* экспрессируется в скелетных мышцах и в островках Лангерганса поджелудочной железы, его предполагаемая функция — участие в снижении выработки инсулина. С функцией бета-клеток ассоциированы полиморфные локусы генов *ADRA2* (ген адренергических альфа-2 рецепторов), *C2CD4B* (ген, кодирующий домен C2, зависимый от ионов кальция), *GCK*, *TCF7L2*, *DGKB*, *PROX1*, *MADD*, *GIPR*, *FADS*, *SLC30A8*, *ARAP1*, *CDKAL1*.

Другую группу составляют гены, вовлеченные в развитие **инсулинорезистентности** — состояния, которое характеризуется нарушением восприимчивости периферических тканей к инсулину. В норме β -клетки могут компенсировать инсулинорезистентность путём повышенной секре-

ции инсулина. При генетически детерминированной неспособности β -клеток к компенсации развивается диабет. Варианты в генах *GCKR*, *IGF1*, *KLF14* ассоциированы с индексом HOMA-IR, который отражает инсулинорезистентность.

Поскольку одной из причин развития СД2 является **ожирение**, отдельный интерес представляет группа генов, опосредующих развитие ожирения. У людей с избыточным весом повышено содержание свободных жирных кислот в крови, что способствует развитию инсулинорезистентности, нарушая углеводный обмен. Свободные жирные кислоты также оказывают липотоксическое действие на β -клетки, приводя к снижению продукции инсулина и апоптозу.

В результате GWAS обнаружены ассоциации с СД2 генов, связанных с развитием ожирения: *FTO*, *MC4R* (ген рецептора меланокортина-4), *GNPDA2* (ген дезаминазы 2 глюкозо-6-фосфата), *SH2B* (адапторный белок, содержащий SH2-домен), *NEGR1* (ген фактора роста нервов 1). Ген *MC4R* экспрессируется в гипоталамусе и регулирует чувствительность к инсулину, потребление энергии и энергозатраты. Лептин — гормон, продуцируемый жировой тканью и стимулирующий выработку проопиомеланокортина, который связывается с *MC4R*, приводя к снижению аппетита, уменьшению потребления пищи и увеличению энергозатрат.

В результате проведения генетических исследований выявлено более 100 локусов, ассоциированных с СД2. Большая часть аллельных вариантов, ассоциированных с СД2 по данным GWAS, встречается в популяции довольно часто, но при этом обладает малым или умеренным эффектом в отношении развития диабета. Для развития заболевания имеет значение сочетанное действие вариантов риска. Часть генетических вариантов, ассоциированных с СД2, находится в генах, связанных также с развитием моногенных форм диабета. Как правило, варианты, связанные с моногенными формами, в отличие от вариантов, ассоциированных с СД2, являются редкими, находятся в кодирующей или регуляторной области гена и обладают значительным эффектом на функцию белка. В то же время для боль-

шинства выявленных в GWAS локусов в настоящее время не установлена функциональная значимость и неясен механизм влияния на повышенный риск заболевания. Это определяет необходимость дальнейших исследований молекулярно-генетической природы СД2.

В подавляющем большинстве СД является многофакторной патологией, но существуют **моногенные формы** СД — клинические состояния, связанные с развитием гипергликемии вследствие нарушения функции β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, обусловленные мутациями в каком-либо одном конкретном гене.

К моногенным формам диабета относятся:

- **неонатальный диабет** (крайне редкое заболевание, развивающееся у 1 из 90 000 живорожденных в течение первых 6 месяцев жизни);
- **диабет взрослого типа у молодых (MODY** — maturity-onset diabetes of the young), который развивается в детстве, подростковом или юношеском возрасте на фонеотягощенного семейного анамнеза (т.е. со значительным наследственным компонентом);
- **диабет-ассоциированные синдромы**, общим для которых является ранний диабет (синдром Вольфрама, синдром Уолкотта-Раллисона, синдром Митчелла-Райли и др.).

MODY — это гетерогенная группа заболеваний с аутосомно-доминантным наследованием, связанных с развитием СД у лиц моложе 25 лет с нормальным ИМТ (менее 25 кг/м²). Гипергликемия и другие симптомы могут быть легкими, особенно в начале заболевания, не требовать инсулинотерапии и нарастать по мере прогрессирования болезни, причем скорость зависит от пораженного гена и характера мутаций. Диагноз MODY можно предполагать у детей и молодых людей с легкой гипергликемией в начале заболевания, не имеющих типичных признаков СД1 или СД2. Наличие семейной отягощенности по СД усиливает подозрение на MODY, хотя следует учитывать возможность мутации *de novo*.

Выраженная гетерогенность клинической картины MODY во многом является следствием разнообразия генетической этиологии. Развитие MODY связано с мутациями в генах *HNF1B* (MODY5), *INS* (MODY10), *ABCC8* (MODY12), *KCNJ11* (MODY13), которые могут также вызывать тяжелый неонатальный диабет, а распространенные варианты в этих генах связаны с СД2. Таким образом, различные формы неаутоиммунного диабета не являются отдельными нозологиями, а представляют собой непрерывный спектр заболеваний. У носителей одной и той же мутации вследствие неполной пенетрантности может наблюдаться неонатальный диабет, MODY, поздний неаутоиммунный диабет или даже нормальная толерантность к глюкозе.

Островки Лангерганса поджелудочной железы на 60% состоят из β -клеток, продуцирующих инсулин в ответ на поступление глюкозы, на 30% — из α -клеток, производящих глюкагон, на 10% — из δ -клеток, вырабатывающих соматостатин, и PP-клеток (ранее известных как γ -клетки), которые продуцируют панкреатический полипептид. Инсулин в β -клетках хранится в секреторных гранулах и высвобождается в ответ на высокие уровни глюкозы, нейротрансмиттеров и гормонов инкретинов. Примечательно, что подавляющее большинство генов, мутации в которых связаны с развитием моногенных форм диабета (Рис. 17), экспрессируются на высоком уровне в островках поджелудочной железы и β -клетках и важны для их функционирования.

Чаще всего мутации возникают в гене *HNF1A*, кодирующем фактор транскрипции, дефицит которого вызывает MODY или неаутоиммунный диабет у взрослых. *HNF1A* экспрессируется преимущественно в β -клетках поджелудочной железы и гепатоцитах. *HNF1A* связывается с промотором гена инсулина *INS* и повышает его транскрипцию.

Дефицит факторов транскрипции, кодируемых генами *PDX1*, *PTF1A* и *GATA6*, приводит к **неонатальному диабету** с агенезией поджелудочной железы и множественными внепанкреатическими проявлениями.

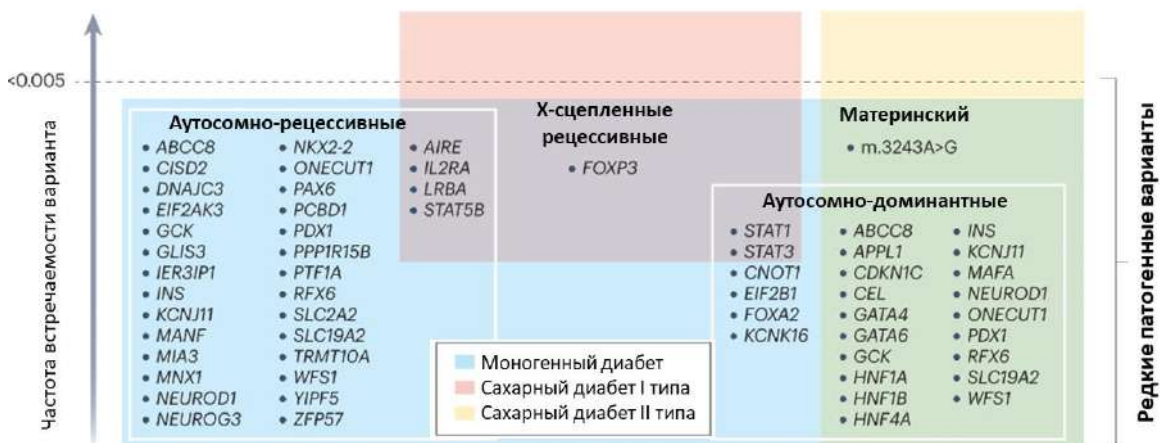


Рис. 17. Гены, мутации в которых связаны с развитием моногенных форм диабета.

Мутации в генах *WFS1*, *CISD2*, *MIA3*, *MANF*, *YIPF5*, *DNAJC3*, *EIF2AK3*, *EIF2B1*, *PPP1R15B* и *IER3IP1* связаны с нарушением функций белков эндоплазматического ретикулума, приводя к возникновению **диабета с ранним началом** и тяжелым течением с внепанкреатическими проявлениями (снижение слуха, аномалии развития урогенитального тракта, низкий рост, нарушение функции печени, микроцефалия, эпилепсия и другие нарушения нервно-психического развития). Данный тип СД обусловлен развитием **стресса эндоплазматического ретикулума** — состояния, связанного с нарушением фолдинга (образования третичной структуры) белковых молекул, что вызывает накопление аномальных молекул белка и изменение клеточного гомеостаза. В β -клетках поджелудочной железы стресс эндоплазматического ретикулума индуцирует «отклик неструктурированных белков» (UPR — unfolded protein response), приводя к нарушению секреции инсулина или апоптозу.

Мутации активации (или усиления функции — *gain-of-function*) генов субъединиц ионных каналов *ABCC8* или *KCNJ11* приводят к **неонатальному диабету**, **MODY** или **диабету с поздним началом**, если мутировавший АТФ-чувствительный калиевый канал остается открытым, не-

смотря на высокие уровни глюкозы, вызывая подавление секреции инсулина.

Активирующая патогенная мутация в гене *KCNK16*, кодирующем калиевый канал, который экспрессируется только в β -клетках поджелудочной железы, может приводить к развитию **MODY** за счет значительного увеличения тока калия, изменения тока кальция в β -клетках и снижения стимулируемой глюкозой секрецию инсулина.

Рецессивные мутации в генах *SLC2A2* и *SLC19A2*, кодирующих транспортеры глюкозы и тиамин соответственно, приводят к развитию очень редких форм моногенного диабета с тяжелыми внепанкреатическими проявлениями, вызывая такие заболевания, как **синдром Фанкони-Бикеля** (включающий задержку развития, гепатомегалию в результате накопления гликогена, непереносимость галактозы, проксимальную тубулярную нефропатию, фосфатурию, аминоацидурию и гипофосфатемию), **синдром Роджерса** и **изолированный диабет с ранним началом**.

Одна из наиболее частых точечных мутаций в **митохондриальной ДНК** m.3243A>G связана с развитием синдрома митохондриальной энцефалопатии с лактоацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS — Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes), иначе известного как наследуемый по материнской линии синдром сахарного диабета и глухоты (MIDD — Maternally Inherited Diabetes and Deafness). При данной мутации наблюдаются нарушения различной выраженности, включая потерю слуха, диабет, судороги, инсультоподобные эпизоды, мышечную слабость и болезни сердца.

Гомозиготные патогенные мутации гена *GCK*, кодирующего глюкокиназу — фермент, катализирующий фосфорилирование глюкозы в β -клетках поджелудочной железы и гепатоцитах, вызывают **неонатальный диабет**. У пациентов с дефицитом глюкокиназы вследствие мутаций в гене *GCK* снижена синтеза и хранение гликогена, а также усилен глюконеогенез в печени после еды, что способствует постпрандиальной гипергликемии.

Мутации в гене *INS*, кодирующем проинсулин, могут вызывать **неонатальный диабет**, **MODY** или **диабет с поздним началом** в результате нарушения фолдинга проинсулина, стресса эндоплазматического ретикулума и апоптоза β -клеток поджелудочной железы. Патогенные мутации гена *INS* приводят к снижению выработки инсулина у пациентов с **неонатальным диабетом**.

Доминантно наследуемая моногенная форма диабета обусловлена мутациями гена *CEL*, который экспрессирован в ацинарных (экзокринных) клетках поджелудочной железы и кодирует липазу карбоксильного эфира. У пациентов с патогенной мутацией *CEL* в детстве возникает экзокринная дисфункция поджелудочной железы, вследствие чего в зрелом возрасте развивается диабет.

Некоторые клинические показатели могут быть использованы для дифференциальной диагностики моногенного диабета и более распространенных СД1 и СД2 (Рис. 18).

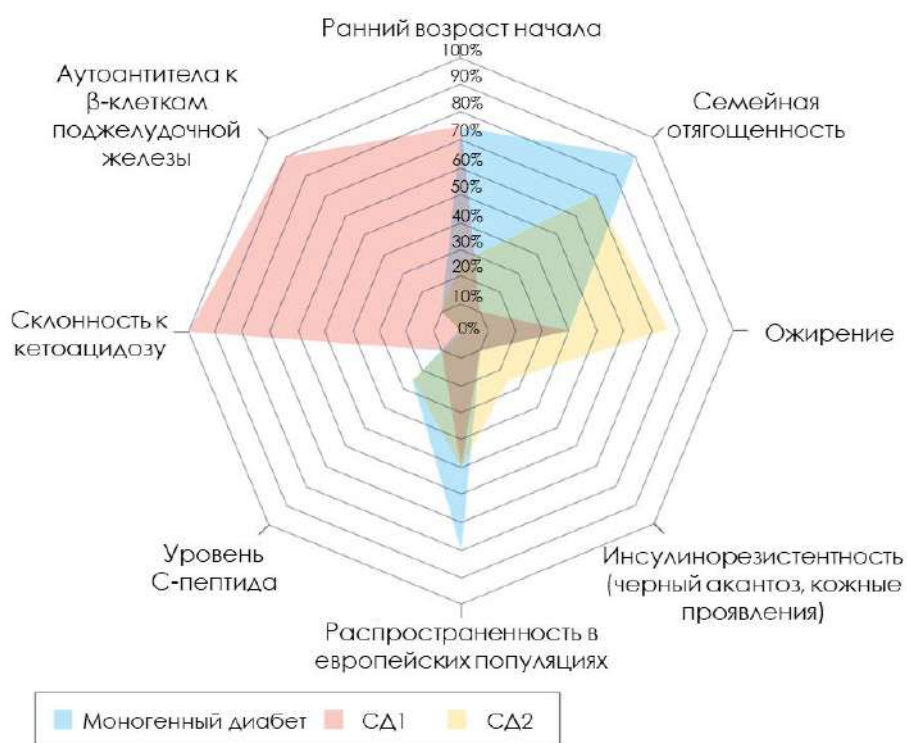


Рис. 18. Диаграмма, показывающая значимость (в %) клинических симптомов, используемых для дифференциальной диагностики моногенного диабета, сахарного диабета 1 типа и сахарного диабета 2 типа.

Возраст пациента: выявление диабета в течение первых 6 месяцев жизни, свидетельствует в пользу моногенных форм, поскольку СД1 в этом возрасте встречается редко.

Семейный анамнез диабета: семейный анамнез диабета с ранним началом, не требующего инсулинотерапии, у пациента с СД1, указывает на моногенную форму диабета (необходимо учитывать, что у пациентов с СД2 семейный анамнез диабета также отягощен по линии одного или обоих родителей, а при MODY наблюдается отягощенность семейного анамнеза по раннему диабету в нескольких последовательных поколениях).

Ожирение и инсулинорезистентность: наличие избыточной массы тела или ожирения, маркеров инсулинорезистентности (черного акантоза и кожных проявлений) свидетельствуют в пользу СД2, а не моногенного диабета.

Клинические проявления, не связанные с патологией β -клеток: полиорганный патология, специфичная для синдромальных или моногенных форм диабета, может предшествовать развитию симптомов СД и является показанием для генетического тестирования (Табл. 8).

Таблица 8

Клинические проявления синдромальных и моногенных форм диабета, не связанные с патологией β -клеток поджелудочной железы

Формы диабета	Гены	Проявления
Синдром Уолкотта-Раллисона	<i>EIF2AK3</i>	Аномалии печени, почек и скелета
Синдром Вольфрама	<i>WFS1</i> , <i>CISD2</i>	Несахарный диабет, нарушения слуха, атрофия зрительных нервов, аномалии мочеполовой системы
Синдром Роджерса	<i>SLC19A2</i>	Нарушения слуха и мегалобластная анемия
Доминантный HNF1B-диабет (MODY5)	<i>HNF1B</i>	Кисты почек, почечная недостаточность
Доминантный CEL-диабет (MODY8)	<i>CEL</i>	Экзокринная дисфункция поджелудочной железы

Биохимические показатели: отсутствие аутоантител GADA, IA-2A, ICA, IA, ZnT8, сохраняющая секреция С-пептида более 3–5 лет от начала заболевания (свидетельствующая о выработке эндогенного), стабильный уровень гликированного гемоглобина HbA1c (не более 7,5%).

Существуют особенности терапии отдельных моногенных форм; нет терапии, которая обеспечивала бы нормогликемию у пациентов с дефицитом глюкокиназы, поскольку уровень глюкозы в крови контролируется активностью глюкокиназы, но осложнения у этих пациентов также не развиваются (Табл. 9).

Таблица 9

Персонализированные подходы к лечению моногенных форм диабета

Форма диабета	Персонализированный подход	
	Лечение	Мониторинг
Доминантный GSK-диабет	Не требуется	–
Доминантный HNF1A-диабет	Пероральные препараты сульфонилмочевины и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1	Печень
Доминантный HNF4A-диабет	Пероральные препараты сульфонилмочевины	–
Доминантный HNF1B-диабет	Препараты магния	Почки, мочеполовая система, экзокринная функция поджелудочной железы
Доминантный CEL-диабет	–	Экзокринная функция поджелудочной железы
Доминантный ABC8-диабет	Пероральные препараты сульфонилмочевины	Нервно-психическое развитие
Доминантный KCNJ11-диабет	Пероральные препараты сульфонилмочевины	Нервно-психическое развитие
Доминантный GATA4-диабет	–	Сердечно-сосудистая система
Доминантный GATA6-диабет	–	Сердечно-сосудистая система
m.3243A>G-диабет	–	Сердечно-сосудистая система, слух

При отсутствии генетической диагностики пациентам с дефицитом HNF4A или HNF1A, проявляющимся как СД1, обычно назначается инсулинотерапия. В пубертатном возрасте у этих пациентов возникает инсулинорезистентность, нарушающая контроль гипергликемии и приводящая к развитию нефро- и ретинопатии. У таких пациентов оптимальным является пероральный прием сульфонилмочевины, поскольку и HNF4A, и HNF1A модулируют метаболизм сульфонилмочевины в печени. Если лечение препаратами сульфонилмочевины недостаточно эффективно, этим пациентам могут помочь аналоги глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП1).

Патогенные активирующие мутации генов *KCNJ11* и *ABCC8* могут вызывать неонатальный диабет, MODY или СД2. Оптимальной терапией при этих состояниях являются препараты сульфонилмочевины, обеспечивающие адекватный контроль гипергликемии, благодаря своему сродству к калиевым каналам, кодируемым генами *KCNJ11* и *ABCC8*.

Большинство пациентов с моногенным диабетом не страдают ожирением, поэтому потеря веса обычно не является проблемой, которую можно решить путем изменения образа жизни.

2.6. БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера — фатальное нейродегенеративное заболевание, являющееся наиболее частой причиной старческой деменции (на долю данной патологии приходится более половины всех случаев деменции). Как и для других деменций, для болезни Альцгеймера характерна хроническая прогрессирующая потеря памяти и других интеллектуальных функций, обусловленная гибелью нейронов коры головного мозга. Возраст, пол и семейная отягощенность — наиболее значимые факторы риска болезни Альцгеймера. Риск болезни Альцгеймера, как и любой деменции, значительно увеличивается после достижения возраста 65 лет, особенно у женщин.

До недавнего времени болезнь Альцгеймера удавалось достоверно диагностировать только посмертно, на основе выявления при патологоанатомическом исследовании характерных сенильных бляшек. Это белковые агрегаты, основной составляющей которых является **бета-амилоид** — пептид, состоящий из 39–42 аминокислот и образующийся в результате расщепления нормального нейронального белка, предшественника бета-амилоида (APP — amyloid precursor protein). Другим характерным признаком болезни Альцгеймера являются **парные спиральные филаменты** (PHF — paired helical filament) и **нейрофибрилярные клубки** (NFT — neurofibrillary tangles), представляющие собой скопления ассоциированного с микротрубочками тау-белка (МАРТ — microtubule-associated protein tau). В отличие от бета-амилоида, содержание тау-белка прямо коррелирует с выраженностью возникающего когнитивного дефицита. В настоящее время разработаны методы иммуноанализа, позволяющие определять в спинномозговой жидкости бета-амилоид и тау-белок, и методики позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), с помощью которых возможно с высокой точностью диагностировать болезнь Альцгеймера.

Принято выделять две формы болезни Альцгеймера: с ранним началом (до 60 лет), и наиболее часто встречающаяся (более 95% случаев) форма с поздним началом (после 60 лет). Семейные случаи болезни Альцгеймера с ранним началом, как правило, являются моногенными и обусловлены мутациями в генах, кодирующих APP (белок-предшественник бета-амилоида) на хромосоме 21 (21q21.3) или субъединицы гамма-секретазного комплекса, который участвует в образовании APP. Это гены пресенилина-1 (*PSEN1*) на хромосоме 14 (14q24.2) и пресенилина-2 (*PSEN2*) на хромосоме 1 (1q42.13). Следует отметить, что у лиц с трисомией по 21 хромосоме отмечается склонность к развитию болезни Альцгеймера с ранним началом.

Форма с поздним началом не обладает менделирующим характером наследования, но отличается семейным накоплением с повышенным риском для родственников ($\lambda_s = 4-5$), характерным для многофакторных

При анализе генотипов в локусе *APOE* было обнаружено, что аллель $\epsilon 4$ встречается значительно чаще среди пациентов с болезнью Альцгеймера, чем в группе контроля, особенно в европейских и азиатских популяциях. У гомозиготных носителей аллеля $\epsilon 4$, как правило, наблюдается более раннее развитие болезни Альцгеймера, чем у лиц с одной копией аллеля. Наиболее раннее развитие болезни Альцгеймера отмечено у гомозигот $\epsilon 4/\epsilon 4$, затем у гетерозигот $\epsilon 4/\epsilon 3$; у носителей других генотипов наблюдалась значительно более поздняя манифестация заболевания.

Таким образом, аллель $\epsilon 4$ гена *APOE* является важным фактором предрасположенности к болезни Альцгеймера, способствующим более раннему началу заболевания. В то же время, существуют и другие генетические и средовые факторы, модифицирующие риск заболевания, поскольку часть гомозигот $\epsilon 4/\epsilon 4$ достигают весьма преклонного возраста без признаков болезни Альцгеймера, а у 50-75% гетерозиготных носителей аллеля $\epsilon 4$ болезнь Альцгеймера не развивается никогда. Отмечена также ассоциация между аллелем $\epsilon 4$ и нейродегенеративными заболеваниями после черепно-мозговых травм. Таким образом, черепно-мозговые травмы во взаимодействии с аллелем $\epsilon 4$ могут выступать фактором риска болезни Альцгеймера. Таким образом, аллель $\epsilon 4$ гена *APOE* представляет собой яркий пример предрасполагающего аллеля: он значительно увеличивает склонность к развитию болезни Альцгеймера, но не предопределяет обязательное развитие заболевания у носителя. При этом имеет значение влияние дополнительных генов, а также факторов окружающей среды, которые до конца не изучены. Выявление бессимптомного носительства аллеля $\epsilon 4$ является нецелесообразным, поскольку гетерозиготное или гомозиготное носительство аллеля $\epsilon 4$ само по себе недостаточно для развития болезни; а также в настоящее время не разработаны способы эффективной профилактики болезни Альцгеймера.

2.7. ПСИХИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Психические болезни входят в группу наиболее распространенных и сложных болезней человека, поражающих до 4% населения во всех странах. Среди наиболее тяжелых психических болезней — **шизофрения и биполярное расстройство** (ранее известное как маниакально-депрессивный психоз).

Шизофрения — тяжелое хроническое психиатрическое заболевание, характеризующееся продуктивной (галлюцинации, бред) и негативной (алогичность, абулия, ангедония) симптоматикой, а также нарушениями речи, поведенческими расстройствами и когнитивными нарушениями. Шизофрения, как правило, манифестирует в период от позднего подросткового до раннего молодого возраста, а пик заболеваемости приходится на возраст около 40 лет. Продолжительность жизни больных шизофренией на 15-20 лет короче, чем в среднем по популяции. Глобальная распространенность шизофрении составляет около 0,28%; всего, по данным 2016 года, в мире насчитывается около 20.9 миллионов больных шизофренией. Заболеваемость шизофренией составляет 15,2 на 100000 населения. Среди больных шизофренией мужчин в 1,4 раз больше женщин.

Генетический вклад в развитие шизофрении установлен при проведении близнецовых и семейных исследований. Конкордантность монозиготных близнецов по данному заболеванию варьирует от 40 до 60%, у дизиготных — от 10 до 16%. Коэффициент возвратного риска повышен у родственников пациентов с шизофренией первой и второй степени родства.

В результате проведения масштабных GWAS выявлены сотни локусов, ассоциированных с шизофренией. Один из наиболее значимых вариантов обнаружен в локусе гена *SLC39A8* (Solute Carrier Family 39 Member 8), кодирующего транспортный белок, отвечающий за перенос ионов цинка и марганца. Мутации в этом гене также могут приводить к развитию ряда моногенных синдромов, связанных с нарушением гликозилирования и

транспорта марганца. Другой локус предрасположенности к шизофрении обнаружен в области короткого плеча хромосомы 6 (6p22.1), в регионе генов главного комплекса гистосовместимости. Полагают, что на патогенез заболевания влияет нарушение экспрессии гена компонента комплемента C4, расположенного в этой области.

Выявлена высокая распространенность шизофрении у носителей делеции (выпадения) участка 22q11.2, вызывающей **велокардиофациальный синдром** (называемый также синдром VCF, синдром ДиДжорджи, синдром Шпринтцена, синдром 22q11.2, CATCH 22). Название «велокардиофациальный» происходит от латинских обозначений частей организма, наиболее часто поражаемых при данном состоянии: *velum* — нёбо (расщелина твёрдого нёба или «волчья пасть»), *cardia* — сердце (врожденные пороки сердца), *facies* — лицо (характерный фенотип включает длинное узкое лицо, удлинённый нос с расширенным кончиком, узкие глазничные щели, маленький рот и подбородок). Также наблюдаются снижение функции паращитовидной железы, гипокальциемия и иммунодефицит. Примерно у 25% пациентов с делецией 22q11 развивается шизофрения, даже при отсутствии других признаков синдрома. Механизм, при помощи которого делеция размером около 3000 пар оснований в локусе 22q11 обуславливает развитие психических нарушений, в настоящее время неизвестен.

Биполярное расстройство проявляется преимущественно нарушением настроения, при котором эпизоды приподнятого настроения, повышенной самооценки и опасного поведения сменяются периодами депрессии, снижения интереса к работе, чувства бесполезности и суицидальных мыслей. Частота встречаемости биполярного расстройства — от 1% до 4%, возраст начала обычно между 18 и 24 годами. Сложная и разнообразная клиническая симптоматика затрудняет постановку диагноза, поэтому есть основания полагать, что часть случаев заболевания остаются не выявленными. Значимость этого нарушения подчеркивает склонность к суицидальному поведению — в среднем около 15% пациентов с биполярным расстройством погибают от самоубийств.

Генетический вклад в этиопатогенез биполярного расстройства подтверждается результатами близнецовых и семейных исследований. Конкордантность монозиготных близнецов по данному нарушению составляет 62%; дизиготных — 8%, что подчеркивает значимость генетических факторов в развитии заболевания. Риск биполярного расстройства также повышен у родственников больных. Важная особенность биполярного расстройства в семьях состоит в том, что заболевание имеет вариабельную экспрессивность: в одной и той же семье у некоторых членов может наблюдаться биполярное расстройство I типа (классическая форма, характеризующаяся чередованием маниакальных и депрессивных фаз), у других — биполярное расстройство II типа (короткие периоды гипомании, сменяющиеся глубокими депрессиями), а у третьих — смешанные формы, при которых присутствуют симптомы и депрессии и мании одновременно.

GWAS внесли наибольший вклад в выявление генов предрасположенности к биполярному расстройству. Самые убедительные свидетельства связи с заболеванием обнаружены для гена *ANKK3* на хромосоме 10 (10q21.2), кодирующего белок анкирин В, участвующий в миелинизации аксонов в головном мозге. *CACNA1C*, расположенный на хромосоме 12 (12p13) также связывают с развитием заболевания: ген кодирует потенциалзависимый ионный канал L-типа, участвующий в развитии нейронов и синаптической передаче сигналов. *TRANK1* на хромосоме 3 (3p22), также связан с биполярным расстройством на полногеномном уровне, и кодирует белок, функция которого пока до конца не изучена, но полагают, что он участвует в формировании гематоэнцефалического барьера.

Одним из характерных клинических признаков биполярного расстройства является восприимчивость пациентов к препаратам лития, которые приводят к значительным улучшениям самочувствия и снижают выраженность смен настроения, а также оказывают протективный эффект в отношении суицидальных наклонностей. В связи с этим много внимания уделяется поиску генетических вариантов, которые могут влиять на мета-

близим лития и фармакогенетику препаратов лития. Значимые ассоциации были обнаружены для генетических вариантов, расположенных в некодирующей области длинного плеча хромосомы 21 (21q21.1), а также гена *SESTD1* на хромосоме 2 (2q31.2).

Изучение генетических особенностей заболевания подтвердило, что биполярное расстройство представляет собой гетерогенную группу нарушений, объединенных основной клинической особенностью — циклическим повышением настроения и активности, со значительными индивидуальными вариациями на фоне депрессивных и психотических симптомов. Также установлено, что существуют общие генетические факторы риска биполярного расстройства, шизофрении и депрессии. В отличие от многих других многофакторных заболеваний, моногенных форм биполярного расстройства до сих пор не обнаружено.

2.8. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности и инвалидности в развитых странах мира, лидируя также по затратам на здравоохранение и трудовым потерям. У мужчин повышен риск ИБС по сравнению с женщинами и на популяционном, и на семейном уровне.

Роль наследственности в развитии ИБС, особенно с ранним началом, неоднократно подтверждена в близнецовых и семейных исследованиях. Риск заболеть для родственников первой степени родства пациентов с преждевременным развитием ИБС (до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин) в 2–7 раз выше, чем в среднем по популяции. Близнецовые исследования демонстрируют, что конкордантность при ИБС варьирует от 15% до 25% у дизиготных близнецов и от 39% до 48% у монозиготных близнецов. Хотя эти данные свидетельствуют о значимости генетических факторов для развития ИБС, низкая конкордантность монозиготных близнецов подтверждает важность влияния факторов окружающей среды. Для большин-

ства людей риск развития ИБС имеет многофакторную полигенную природу. Выявлено множество генетических и средовых факторов риска, предрасполагающих к раннему развитию атеросклеротического поражения коронарных артерий, в том числе низкая физическая активность, диета с высоким содержанием насыщенных жиров и курение.

Развитие атеросклероза коронарных артерий является многоэтапным процессом, важную роль в его течении играют генетические факторы, которые могут способствовать, или, наоборот, защищать от ИБС. Атеросклеротические изменения начинаются как пятна и полосы липидных отложений в интиме артерий, затем трансформирующиеся в бляшки, содержащие жир и фиброзную ткань. Разрыв атеросклеротических бляшек способствует тромбозу, приводящему к закупорке просвета артерий и инфаркту миокарда.

Организм поглощает, синтезирует, транспортирует и катаболизирует пищевые и эндогенные липиды при помощи сложных метаболических путей. В энтероцитах липиды упаковываются в виде комплекса с различными белками, известными как аполипопротеины, с образованием хиломикрон. Они поступают в лимфу и транспортируются в печень, где в сочетании с эндогенным синтезом триглицеридов и холестерина упаковываются и секретируются в кровоток в виде липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). ЛПОНП распадаются с образованием липопротеинов промежуточной плотности (ЛПНП), которые далее расщепляются на богатые холестерином липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) образуются из липопротеинов, секретируемых печенью, хиломикрон и остатков ЛПОНП. Высокие уровни ЛПНП связаны с повышенным риском развития ИБС, тогда как высокие уровни ЛПВП обратно коррелируют с риском развития ИБС. Следовательно, соотношение ЛПНП и ЛПВП может использоваться как предиктор риска развития ИБС и как индикатор необходимости терапевтического вмешательства. Статины являются эффективными препаратами для снижения уровня холестерина ЛПНП.

Известно несколько менделирующих заболеваний, связанных с нарушением обмена липидов, клинически проявляющихся развитием ИБС. Наиболее распространенным является **семейная гиперхолестеринемия** — заболевание, связанное со значительно повышенным риском раннего развития ИБС. Развитие классической семейной гиперхолестеринемии связано с патогенными вариантами в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1* (аутосомно-доминантные формы) и в генах *ABCG5*, *ABCG8*, *CYP7A1* (аутосомно-рецессивные формы) и характеризуется повышением уровня холестерина и ЛПНП, ранним дебютом сердечно-сосудистых заболеваний в семье и отложением липидов в тканях (ксантомы, ксантелазмы). Около 1 из 500 человек в общей популяции и около 1 из 20 пациентов с ранней ИБС являются гетерозиготами по мутации в гене рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*).

В большинстве случаев ИБС имеет многофакторную природу и обусловлена взаимодействием генетических и средовых факторов. Факторы риска ИБС включают несколько различных многофакторных состояний с генетическим компонентом: артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет. Диета, физическая активность и курение — факторы окружающей среды, также играющие большую роль в формировании риска по ИБС.

Начиная с 2007 года, проводится большое количество масштабных международных многоцентровых GWAS генетической природы ИБС. Обнаружено более 300 хромосомных локусов предрасположенности к ИБС, часть из которых относятся к известным генам, продукты которых вовлечены в патогенез ИБС или являются мишенями применяемых в настоящее время лекарственных средств, в то время как остальные представляют собой новые гены, роль которых в развитии ИБС еще не установлена.

Первым выявленным локусом предрасположенности к ИБС стал участок короткого плеча хромосомы 9 (9p21), и, наряду с локусом гена *LPA* (6q25.3-q26), он оказывает наиболее выраженный эффект на риск ИБС. Этот риск является независимым от других известных факторов риска

ИБС, а аллель 9p21, связанный с риском ИБС, присутствует примерно у 75% населения. Примечательно, что биологическая роль данного участка генома до конца не изучена. Этот локус изначально был назван «генной пустыней», потому что в нём не удалось определить конкретный ген-кандидат. Рядом расположены гены, кодирующие ингибиторы циклин-зависимых киназ 2A/2B (*CDKN2A/2B*), генетические варианты которых связаны с диабетом; их вклад в развитие ИБС был тщательно исследован, но не доказан. Также в кластере генов *CDKN2A/2B* на хромосоме 9p21 расположен ген *CDKN2B-AS1*, кодирующий различные изоформы РНК *ANRIL*, в том числе длинную некодирующую РНК (днкРНК или lncRNA — long non-coding RNA) и круговую РНК (circRNA — circular RNA). Аллель риска локуса 9p21 связан с повышением экспрессии днкРНК *lncANRIL*, что, в свою очередь, сопряжено с усилением атеросклероза. *circANRIL*, напротив, оказывает защитное действие в отношении ИБС. Характеристики генетического варианта 9p21, а также других локусов, ассоциированных с риском ИБС, согласуются с гипотезой о том, что распространенные многофакторные полигенные нарушения обусловлены множеством часто встречающихся аллелей, каждый из которых связан лишь с минимальным риском.

Выявленные к настоящему времени гены предрасположенности к ИБС можно объединить в группы по принципу участия кодируемых ими белков в следующих патофизиологических процессах:

- транспорт липидов сыворотки и метаболизм холестерина (гены аполипопротеинов *APOB*, *APOA5*, *APOC*, *APOC3*, липопротеина А *LPA*, рецептора ЛПНП *LDLR*, липопротеинлипазы *LPL*, пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 *PCSK9*, гидроксигидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы *HMGCR*, и др.);
- регуляция АД (ген ангиотензиногена *AGT*, ангиотензинпревращающего фермента *ACE*, эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3*, 17-альфа-гидроксилазы *CYP17A1*, эндотелина-1 *EDN1*, рецептора эндотелина типа А *EDNRA*);

- воспалительные и иммунные процессы (ген интерлейкина 5 *IL5*, рецептора интерлейкина 6 *IL6R*, члена 10 семейства интерлейкинов-1 *IL1F10*, хемокинового лиганда *CXCL12*, компонентов комплемента *C1S* и *C2*, нейротрофического фактора мозга *BDNF*, регулятора фосфатазы и актина 1 *PHACTR1*);
- инсулинорезистентность (ген фактора транскрипции *TCF7L2*, субстрата 1 рецептора инсулина *IRS1*, фактор роста фибробластов 1 *FGF1*, глюкозозависимого инсулилотропного полипептида *GIP*, транспортного белка *SLC27A6*);
- ожирение (ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением *FTO*, ген рецептора меланокортина 4 *MC4R*, щелочной церамидазы 2 *ACER2*);
- свертывание крови, адгезия тромбоцитов и фибринолиз (ген альфа-антитрипсина *SERPINA1*, гликозилтрансферазы *ABO*, активируемого фактора свертывания XIV *PROCR*);
- неоваскуляризация и ангиогенез (ген фактора роста эндотелия сосудов *VEGFA*, трансформирующего фактора роста бета-1 *TGFBI*, фактора транскрипции 21 *TCF21*);
- ремоделирование сосудов (ген молекулы клеточной адгезии тромбоцитов и эндотелиоцитов *PECAM1*, коллагена IV и VI *COL4A2*, *COL4A1/COL4A2*, *COL6A3*, рецептора аденозина A2A *ADORA2A*, семафорина 5A *SEMA5A*).

Проведение GWAS позволило выявить локусы, связанные с моногенными нарушениями липидного метаболизма. В гене *PCSK9* обнаружен широкий ряд мутаций, связанных с нарушением уровня ЛПНП, от редких мутаций, как, например, вариант rs11591147 (Arg46Leu) в гене *PCSK9* с частотой редкого аллеля 1% и величиной эффекта 0,41 ммоль/л, до более распространенных вариантов с частотой минорных аллелей около 20%, которые изменяют уровень ЛПНП менее чем на 0,1500 ммоль/л. В настоящее время ингибиторы моноклональных антител *PCSK9* внедрены в клиническую практику в качестве средств, снижающих уровень холестерина как

альтернатива лечению статинами. Дальнейшее изучение локусов, ассоциированных с ИБС, может способствовать выявлению более редких вариантов и мутаций, которые могут прояснить генетическую предрасположенность к ИБС.

2.9. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

К артериальной гипертензии (АГ) относят повышение систолического АД (САД) до 140 мм рт. ст. и выше и/или диастолического АД (ДАД) до 90 мм рт.ст. и выше. АГ является широко распространенным нарушением: в 2010 году количество больных АГ в мире составляло около 1,38 миллиарда человек, а к 2025 году прогнозируется увеличение их числа до 1,56 миллиарда. АГ — основной фактор риска инфаркта миокарда, инсульта и хронической почечной недостаточности, а от повышенного АД погибают более 7,8 миллионов человек ежегодно.

Эссенциальная, или первичная, гипертензия (ЭГ), или гипертоническая болезнь — длительное и стойкое повышение АД в отсутствие каких-либо состояний или приёма медикаментов, которые могут вызвать его подъём. На долю ЭГ приходится более 90% всех случаев АГ.

ЭГ — многофакторное заболевание, развитие которого обусловлено влиянием факторов окружающей среды и наследственной предрасположенности. Уровни АД определяются величиной сердечного выброса и периферической артериальной резистентности, которые определяются сложными физиологическими механизмами, включающими гомеостаз объема внеклеточной жидкости, сократимость миокарда и тонус сосудов, находящийся под контролем нервной и эндокринной систем, а также функции почек (Рис. 20). Нарушение механизмов регуляции, обусловленное действием факторов внешней среды (диета с повышенным потреблением соли, высоким содержанием насыщенных жиров, низким содержанием калия, малым количеством фруктов и овощей; гиподинамия, нарушение ре-

жима сна и бодрствования, высокий уровень шума, употребление алкоголя, прием лекарственных средств, которые могут вызвать повышение АД или генетическими факторами, приводит к развитию АГ (Рис. 20).

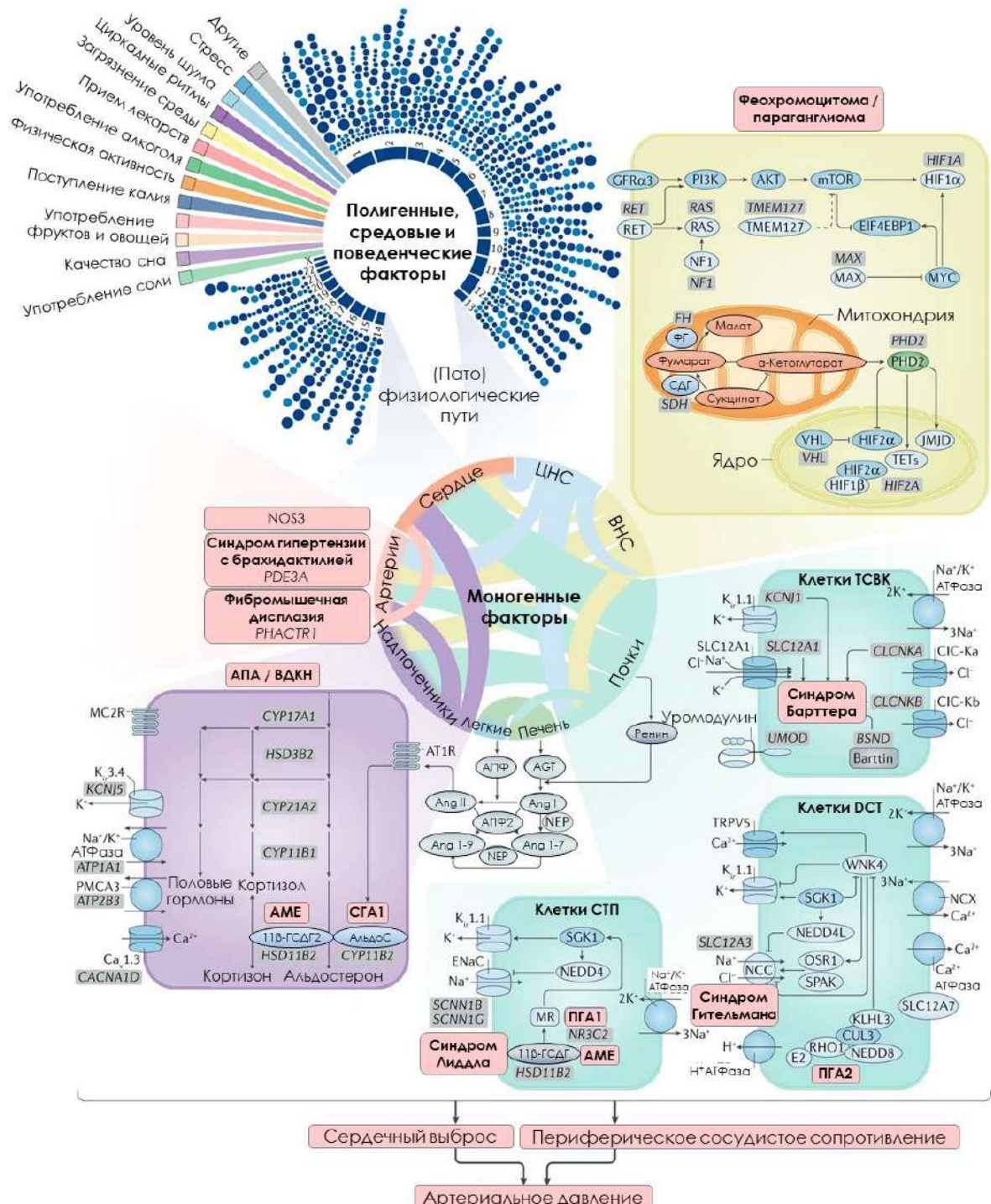


Рис. 20. Схематическое изображение патофизиологических механизмов развития эссенциальной гипертензии.

Таким образом, природа ЭГ имеет сложный многофакторный характер, и её развитие находится под контролем ренин-ангиотензиновой системы, системы контроля водно-электролитного баланса, факторов эндотелиальной релаксации, системного воспалительного ответа, и других.

С учётом последних научных данных, наиболее полное представление о предполагаемом характере развития ЭГ даёт усовершенствованная мозаичная теория развития, которая впервые была сформулирована И. Пейджем ещё в 1949 году. Согласно этой теории, природа большинства случаев гипертензии является многофакторной, то есть в основе их развития лежит сочетанное действие разнообразных генетических, анатомических, адаптивных, нервных, гуморальных, гемодинамических факторов и факторов внешней среды на организм (Рис. 21).



Рис. 21. Мозаичная теория развития эссенциальной гипертензии И. Пейджа.

Возраст является наиболее значимым фактором риска развития АГ: по статистике, в возрастной группе от 20 до 34 лет АГ выявляется у 29% мужчин и 13,6% женщин, в то время как среди людей в возрасте 75 лет и

старше, АГ обнаруживается у 83,6% мужчин и 84,5% женщин. Отмечается, что тенденции роста САД и ДАД различны: если для САД характерно монотонное и неуклонное повышение с возрастом, то уровень ДАД возрастает примерно до 50 лет, затем наступает фаза плато на несколько лет, сменяющаяся устойчивым снижением вплоть до конца жизни. Таким образом, повышение АД, и в особенности САД практически всегда сопутствует старению; лишь в обществах с традиционно низким употреблением соли, высоким уровнем физической нагрузки и редко встречающимся ожирением не отмечается повышения уровня САД с возрастом.

Пол также влияет на уровень АД в сочетании с возрастом: примерно до 60 лет распространенность АГ выше у мужчин, после чего заболеваемость у женщин АГ начинает возрастать. В целом среди больных АГ преобладают женщины, во многом из-за более высокой продолжительности жизни.

Другим фактором риска повышения АД является увеличение ИМТ, в то время как снижение массы тела связано с понижением АД. Расовые и этнические различия также влияют на уровень АД, хотя принято считать, что это влияние опосредовано действием социоэкономических факторов, определяющих образ жизни и доступность медицинской помощи.

Повышенное употребление соли способствует повышению АД, в то время как высокое содержание в пище калия, кальция и марганца связано с более низкой распространенностью АГ. Показана прямая зависимость между употреблением трёх и более стандартных доз алкоголя (18 г чистого этанола) и риском АГ, хотя регулярное употребление алкоголя в низких дозах связывают с пониженной вероятностью развития атеротромботических осложнений.

Результаты многочисленных исследований подтверждают вклад генетических факторов в развитие АГ. С использованием данных Фремингемской выборки, включающей несколько поколений, было показано, что показатель наследуемости для однократно измеренного САД составляет

0,42, а для ДАД 0,39. При использовании данных многократных измерений показатель наследуемости возрастал до 0,57 и 0,56 для САД и ДАД, соответственно. Поиск генов предрасположенности к АГ в семьях с накоплением случаев заболевания проводился при помощи анализа сцепления, а также в независимых выборках людей с повышенным и нормальным АД при помощи анализа генов-кандидатов. Внедрение технологий нового поколения позволило ускорить выявление генов предрасположенности, а также выявить **моногенные формы первичной АГ**.

К настоящему времени выявлено 37 моногенных форм АГ (наиболее распространенные представлены в табл. 10). Следующие признаки позволяют заподозрить моногенный (менделирующий) характер АГ у пациента:

- ранний возраст начала заболевания;
- семейный анамнез АГ с ранним началом;
- наличие в семье пациентов с моногенной формой АГ;
- гипо- или гиперкалиемиа у детей с АГ и их родственников первой степени родства;
- снижение активности ренина плазмы;
- выявление симптомов, характерных для моногенных форм АГ (ангиома сетчатки, новообразование в области шеи или гиперпаратиреоз у пациента с феохромоцитомой);
- резистентность к традиционным методам терапии.

Следует отметить, что существуют моногенные синдромы, связанные, напротив, с понижением АД. К ним относятся синдром Барттера (обусловлен мутациями в генах *CLCNKA*, *CLCNKB*, *KCNJ1*, *MAGED2*, *SLC12A1*) и синдром Гительмана (связан с мутациями в генах *CLCNKB*, *SLC12A3*) (Рис. 20). Данные синдромы характеризуются развитием гиперальдостеронизма, гипокалиемии, алкалоза и снижением АД.

Распространенные моногенные формы артериальной гипертензии

Название	Тип наследования	Локус	Белок	Симптомы	Лечение
Семейный гиперальдостеронизм I типа	АД	<i>CYP11B1</i> (8q24.3)	11-бета-гидроксилаза	Ранняя тяжелая семейная АГ, ↑ альдостерона, ↑ 18-оксокортизола и 18-гидроксиортизола, ↑ риск инсульта	Пожизненная заместительная терапия глюкокортикоидами (дексаметазон)
Семейный гиперальдостеронизм II типа	АД	<i>CLCN2</i> (3q27.1)	Хлоридный канал 2	АГ с ранним началом (до 20 лет), ↑ альдостерона, гипокалиемия, ↑ соотношение альдостерона и ренина	Антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Семейный гиперальдостеронизм III типа	АД	<i>KCNJ5</i> (11q24.3)	Калиевый канал 4 внутреннего выпрямления	Тяжелая АГ с ранним началом, ↑ 18-оксокортизола и 18-гидроксиортизола;	Адреналэктомия, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон)
Семейный гиперальдостеронизм IV типа	АД	<i>CACNA1H</i> (16p13.3)	Альфа-1 субъединица 1H потенциал-зависимого кальциевого канала T-типа	АГ с ранним началом (до 10 лет), ↑ альдостерона, ↓ активности ренина в плазме	Антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Синдром кажущегося избытка минералокортикоидов	АР	<i>HSD11B2</i> (16q22.1)	11-бета-гидрокси-стероиддегидрогеназа типа II	АГ раннего возраста, полидипсия, снижение альдостерона и ренина, метаболический алкалоз, гипернатриемия, гипокалиемия	Низкосолевая диета, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Аутосомно-доминантная гипертензия	АД	<i>NR3C2</i> (4q31.23)	Рецептор минералокортикоидов	Резистентная АГ с ранним началом, ↓ ренина, ↓ альдостерона, гипокалиемия; у женщин — тяжелая АГ во время беременности	Лечение NaCl; спиронолактон противопоказан; родоразрешение обычно облегчает течение АГ

Название	Тип наследования	Локус	Белок	Симптомы	Лечение
Псевдо-гипоальдостеронизм II типа (синдром Гордона)	АД	1q31-q42 <i>WNK4</i> (17q21) <i>WNK1</i> (12p13) <i>KLHL3</i> (5q31) <i>CUL3</i> (2q36)	– Серин-треониновые киназы WNK Kelch-подобный белок 3 Куллин-3	АГ, гиперкалиемия, гипохлоремический метаболический ацидоз, ренин и альдостерон в норме	Тиазидные диуретики, ингибиторы простагландина, диета с ограничением натрия и калия
Синдром Лиддла	АД	<i>SCNN1B</i> (16p12.2)	Бета-субъединица эпителиального натриевого канала ENaC	Сольчувствительная АГ с ранним началом, гипокалиемия, метаболический алкалоз, ↓ ренина в плазме, ↓ альдостерона	Низкосолевая диета, калийсберегающие диуретики (амилорид, триамтерен)
Гипертензия брахидактилией	сАД	<i>PDE3A</i> (12p12.2)	Фосфодиэстераза 3A	Брахидактилия с укорочением фаланг пальцев и пястных костей, тяжелая сольнезависимая возрастассоциированная АГ, нарушение барорефлекторной регуляции АД, риск инсульта	Ингибиторы фосфодиэстеразы

Примечание: АД — аутосомно-доминантный тип наследования; АР — аутосомно-рецессивный тип наследования.

В результате GWAS выявлено более 1477 генетических вариантов, связанных с АД. Большинство из них являются распространенными (с частотой редкого аллеля в популяции более 1%), обладают плеiotропным действием (т.е. контролируют сразу несколько фенотипических признаков) и располагаются в некодирующих областях генома, что затрудняет определение их биологической функции. Обнаруженные к настоящему времени при помощи GWAS генетические варианты совместно объясняют около 27% (из 30%-50%) наследуемости АГ. Эффект, оказываемый каждым из этих вариантов на уровень АД, очень мал, и, как правило, не превышает 1 мм рт. ст. для САД и 0.5 мм рт. ст. для ДАД (Табл. 11).

Таблица 11

Основные различия между моногенными формами артериальной гипертензии и первичной (эссенциальной) гипертензией

Характеристики	Моногенные АГ	Эссенциальная гипертензия
Распространенность в популяции	< 1/1000	~ 30%
Величина эффекта одного аллеля	~ 20 мм рт ст	~ 0,5-1 мм рт ст
Количество известных локусов предрасположенности	31	> 1400

Поиск генетических вариантов, связанных с повышением АД, является сложной задачей, в том числе вследствие высокой распространенности фенотипа в популяции. В одном из первых GWAS, результаты которого были опубликованы в 2007 году, проводился поиск генов предрасположенности к семи заболеваниям (АГ, биполярное расстройство, ИБС, болезнь Крона, ревматоидный артрит, СД1 и СД2) с использованием общей группы контроля. В итоге были выявлены генетические варианты, ассоциированные со всеми исследуемыми фенотипами, кроме АГ. Эта неудача заставила исследователей изменить подход к изучаемой проблеме. Одним из способов решения вопроса стало увеличение размеров выборки, увеличивающее статистическую мощность исследования и позволяющее выявлять варианты предрасположенности к заболеванию с малыми эффектами.

Другим подходом стало изменение критериев отбора группы сравнения — вместо использования в качестве контроля лиц с нормальным АД было предложено использовать группу людей со стабильно сниженным АД (САД менее 120-115 мм рт. ст., ДАД менее 80 мм рт. ст.). В результате был обнаружен вариант в гене уромодулина *UMOD*, ассоциированный с низким уровнем АД. Уромодулин экспрессируется в толстом сегменте восходящего колена (ТСВК) петли Генле в почках, где реабсорбируется 25% отфильтрованного натрия. Эти данные позволили идентифицировать новый путь регуляции АД и функции почек, возможно, за счет взаимодействия уромодулина с почечным котранспортером NKCC2 в ТСВК (рис. 20). NKCC2 блокируется широко используемым петлевым диуретиком фуросемидом. Лечение фуросемидом приводило к значительному усилению натрийуреза и снижению уровня АД у трансгенных мышей со сверхэкспрессией уромодулина по сравнению с мышами дикого типа, а также в исследовании пациентов с ЭГ, гомозиготных по вариантам, связанным с повышением экспрессии *UMOD*, по сравнению с другими пациентами с гипертонией. Это открытие является основой продолжающегося клинического исследования по изменению позиции петлевых диуретиков в лечении ЭГ.

В результате проведения GWAS были выявлены генетические варианты, ассоциированные с АД, локализованные в генах, продукты которых связаны с эндотелином: ген эндотелина-1 *EDN1*, ген рецептора эндотелина типа А *EDNRA* и ген регулятора фосфатазы и актина 1 *PHACTR1*. Эндотелин 1 обладает мощным сосудосуживающим эффектом, опосредованным рецепторами эндотелина типа А и типа В. Полученные в ходе GWAS стали толчком для проведения клинических исследований антагонистов рецепторов эндотелина типа А и типа В, показавших обнадеживающие результаты в отношении резистентной АГ.

2.10. ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз (ОП) — многофакторная патология из группы остеопатий, характеризующаяся хрупкостью костной ткани и повышенным риском переломов. Группу риска ОП составляют люди преимущественно старческого возраста, женщины в постменопаузе и мужчины старше 45 лет. В настоящее время ОП диагностирован более чем у 200 миллионов человек, а общее число переломов насчитывает больше 9 млн ежегодно (Международный фонд остеопороза, 2007). Основная причина остеопоротических переломов — падения или удары. Эпидемиологические данные развитых и развивающихся стран показывают, что ОП подвержены около 25% женского и 5% мужского населения старше 60 лет. Распределение частоты встречаемости ОП неравномерно и отличается в разных регионах мира, что может объясняться различиями генофонда, климата, питания и спецификой диагностических мер, характерных для той или иной страны (Рис. 22).

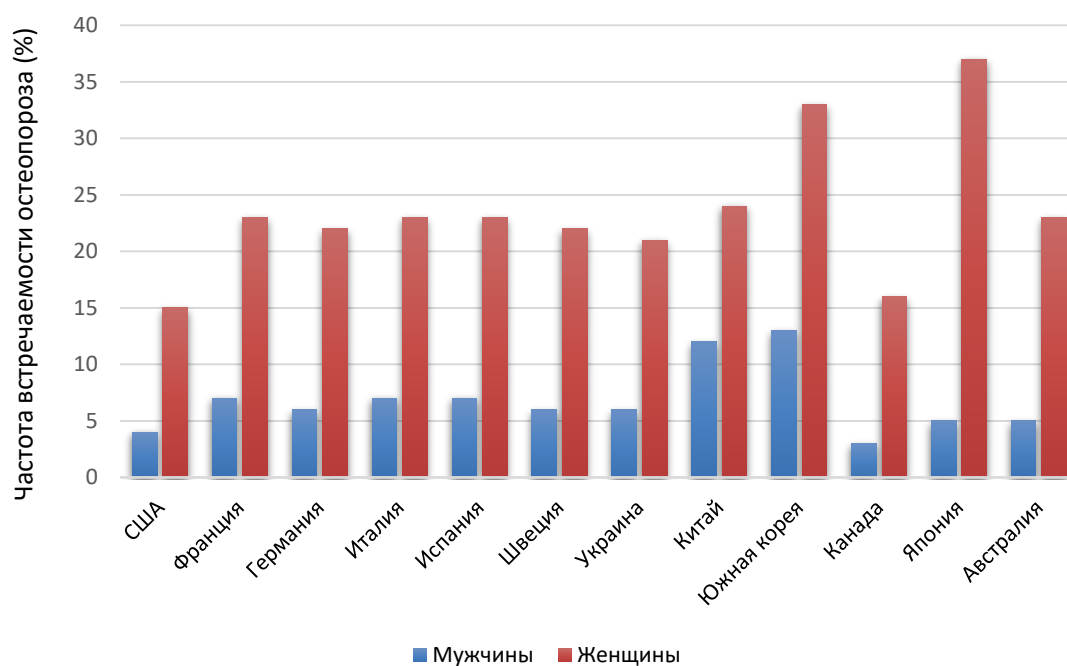


Рис. 22. Распространенность остеопороза среди населения в возрасте 50 лет и старше в отдельных странах.

Повышенная хрупкость костной ткани обусловлена хроническим снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Она находится под влиянием целой группы патогенетических процессов, включающих совокупность эндокринных нарушений и молекулярно-генетических факторов риска, которые, вступая во взаимодействие со средовыми факторами, такими как питание, подверженность сопутствующим заболеваниям и определенный образ жизни, приводят к постепенному формированию низкого уровня МПКТ вследствие нарушения ремоделирования и архитектоники костной ткани. Качество диагностики и стратегически корректные подходы к терапии в первую очередь детерминированы классификацией ОП (Рис. 23).



Рис. 23. Классификация остеопороза.

Первичный ОП развивается на основе взаимодействия генетических детерминант с окружающей средой и является наиболее частой формой заболевания. К нему относят I тип — постменопаузальный ОП, II тип — сенильный (старческий), ювенильный и идиопатический ОП. Вторичный ОП возникает развивается на фоне ряда сопутствующих заболеваний или приема лекарственных препаратов (Рис. 23), имеющих нежелательные побочные эффекты на ремоделирование и гомеостаз костной ткани. Установлено, что у 20-50% пациентов, принимающих глюкокортикоиды, повышается риск остеопоротических переломов; ингибиторы протонной помпы, при-

меняемые при лечении кислотозависимых заболеваний ЖКТ или тиреоидные гормоны также связаны с увеличением риска остеопоротических переломов. ОП I типа коррелирует с потерей эстрогена и андрогена и приводит к усилению костной резорбции (в результате усиления остеокластогенеза, губчатая кость начинает преобладать над кортикальной костью). ОП II типа, возникающий вследствие возрастной потери костной массы, характерен как для женщин, так и для мужчин, индуцируется уменьшением пролиферации и количества предшественников остеобластов и напрямую связан с потерей кортикальной кости.

Начальная фаза развития ОП протекает латентно: вначале возникают микротравмы тел позвонков и их смежных областей, затем в других областях скелета, приводя к переломам различной степени тяжести. Чаще всего переломам подвержены поясничный отдел позвоночника, шейка бедра, лучевая кость, шейка плеча, реже плечевая кость, грудина, таз, ребра, и т. д.

Единственными проявлениями ОП являются снижение роста и увеличение грудного кифоза, сопровождающиеся болевыми синдромами. Отсутствие патогномоничных клинических признаков ОП затрудняет диагностику заболевания. Шеффилдским университетом (Великобритания) в сотрудничестве с ВОЗ разработан онлайн-калькулятор для расчета риска переломов — FRAX (Fracture Risk Assessment Tool). FRAX основан на алгоритме, учитывающем такие факторы, как женский пол, принадлежность к азиатской или европейской группе, ранняя менопауза, семейная отягощенность, анамнез переломов, недостаток витамина D3, низкая инсоляция, курение, потребление алкоголя, прием гормональных препаратов и сопутствующие заболевания. На основании факторов риска и измерения МПКТ FRAX рассчитывает 10-летнюю вероятность переломов. FRAX внедрен в медицинскую практику и адаптирован для разных стран с учетом этнической принадлежности местного населения. Тем не менее, FRAX неинформативен для женщин в пременопаузе, мужчин моложе 50 лет и детей, и тех, кто уже принимает противоостеопоротическую терапию; кроме того, возможные погрешности этого метода недостаточно изучены.

Для измерения уровня МПКТ разработан «золотой стандарт» денситометрического анализа — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA — Dual-Energy X-ray Absorptiometry). Аппарат генерирует двойную полосу рентгеновских лучей, пересекающую определенные области скелета, на основании чего выполняется сравнение результатов с базой данных лиц аналогичной национальности и антропометрических показателей: веса, роста и возраста. Единица измерения — гр/см². При сравнении с данными для людей в возрасте 20–25 лет рассчитывается Т-балл, при сравнении с данными людей соответствующего возраста — Z-балл. Затем производится расчет стандартного отклонения от средних значений, на основе чего делается вывод о наличии или остеопороза, остеопении или нормального уровня МПКТ. В соответствии с рекомендациями ВОЗ значение $T \geq -1$ соответствует МПКТ, от -1,0 до -2,5 — остеопении, менее -2,5 — остеопорозу.

Костное ремоделирование регулируется рядом цитокинов и ростовых факторов. Контроль дифференцировки и пролиферации остеобластов инициирует другие пути метаболизма костей, в результате активируется синтез, секреция лиганда рецептора ядерного фактора каппа- β (RANKL) и начинается стимуляция роста колоний макрофагов (M-CSF). Этот процесс контролируется центральным звеном системы костного ремоделирования RANKL-RANK-OPG. Лиганд RANKL активирует рецептор RANK, который стимулирует образование, активацию и выживание остеокластов. При этом остеопротегерин (OPG) предотвращает чрезмерную резорбцию играя роль антагониста RANKL. Процесс разрушения костной ткани остеокластами сопровождается выделением ростовых факторов, среди которых трансформирующий фактор роста (TGF) и инсулиноподобный фактор роста (ИФР). Кроме того, выделяются кальций и фрагменты коллагена. Высвобождение этих факторов ведет к активации остеобластов, которые затем перемещаются к поверхности кости, благодаря чему начинается синтез коллагена и образование костного матрикса (Рис. 24).

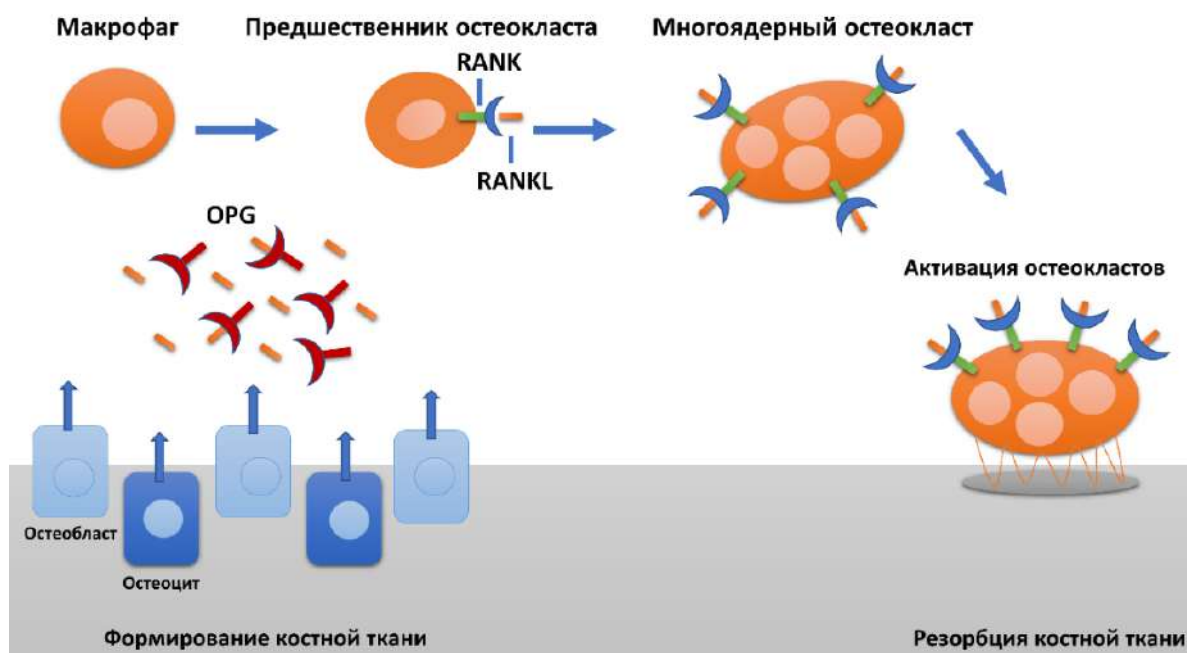


Рис. 24. Антагонистическая система костного ремоделирования RANKL-RANK-OPG.

Основными регуляторами перестройки костной ткани среди инсулиноподобных факторов роста (ИФР) являются ИФР-1, ИФР-I и ИФР-II при участии низко- и высокомолекулярных белков, связывающих ИФР. ИФР контролируют рост и перестройку костей, при этом содержание ИФР-1 в сыворотке крови напрямую зависит от потребления белковой пищи. Дефицит ИФР-1 приводит к замедлению роста у детей, несмотря на повышенный уровень соматотропного гормона. Независимо от других механизмов роста костей, ИФР-1 является одним из терминальных компонентов общего пути передачи сигнала, который, в свою очередь, зависит от рациона питания. Двигательная активность также влияет на выработку ИФР-1 в костной ткани: повышается уровень экспрессии в остеоцитах и остеобластах, а также в мышечной ткани, что способствует ремоделированию костной ткани.

Показано, что сигналинг RANKL/RANK стимулирует активность c-Jun (регуляторный белок, относится к факторам транскрипции, отвечающим за клеточный ответ на повреждения через активацию или репрессию генов), NF-kB (универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла) и

PKB/Akt сигнальный путь. Выработка и активность RANKL/RANK находятся под контролем различных гормонов (глюкокортикоиды, витамин D, эстрогены), цитокинов (интерлейкины 1,4,6,11 и 17, фактор некроза опухоли альфа) и мезенхимальных транскрипционных факторов (PPARG и др.).

Вначале патогенез ОП связывали с дефицитом эстрогенов, дисбалансом синтеза витамина D, кальцитонина и паратгормона, а также нарушением всасывания кальция в ЖКТ. Подтверждением этого служил дефицит витамина D и кальция, наблюдаемый у 70% женщин в постменопаузальном возрасте. Кроме того, дефицит этих элементов связан с нарушением функции ЖКТ (сниженный уровень лактазы, мальабсорбция), дефицитом кальция в рационе, низкой инсоляцией и снижением двигательной активности.

В дальнейшем были идентифицированы другие механизмы регуляции костного метаболизма. Было обнаружено, что на поверхности всех клеток костной ткани (остеобластах, остеокластах, остеоцитах, и даже на костных эндотелиальных клетках) присутствуют эстрогеновые рецепторы. Оказалось, что, действуя на рецепторы α и β типа, эстрогены нормализуют пролиферацию и дифференцировку остеокластов и остеобластов. Эстрогены модулируют целый ряд ростовых факторов, цитокинов и простагландинов, регулируя антагонистические взаимодействия между остеокластами и остеобластами, при которых клетки этих классов выделяют различные цитокины. Это позволило разработать эффективные терапевтические подходы гормонзаместительной терапии, для которых, однако, был обнаружен ряд побочных эффектов. В стандартных дозировках эстрогены повышают риск развития рака груди, гиперплазии эндометрия, ИБС и венозной тромбоэмболии. В связи с этим впоследствии были разработаны скорректированные схемы терапии эстрогенами с минимальным уровнем риска. В течение последних десятилетий создан ряд лекарственных препаратов показавших высокую эффективность при терапии ОП: бисфосфонаты (Аккласта), моноклональные антитела (Пролиа), стимуляторы синтеза и ингибиторы резорбции костной ткани (Стронция ранелат).

Несмотря на выявление молекулярных механизмов регуляции костного гомеостаза и успешное применение эффективных терапевтических подходов, частота встречаемости ОП не снижается. Здравоохранение сильно обременено Переломы и их осложнения из-за не выявленного и не леченого ОП ухудшают качество и снижают продолжительность жизни пациентов, а расходы на лечение оказывают значительную нагрузку на здравоохранение.

Промежуток времени с 1990 по 2010 гг. представлен начальной фазой исследований наследственной природы ОП. Проводились исследования наследуемости, поиск генов-кандидатов, GWAS и полигенная оценка риска.

Большая часть исследований генов-кандидатов ОП сосредоточена на генах рецептора витамина D (*VDR*), рецептора эстрогена (*ESR1*), костного матрикса (*COL1A1*, *COL11A1* и т.д.), ядерных рецепторов (лиганд-рецепторной системы *RANK-RANKL-OPG*, Wnt-сигнального пути), генов гомеостаза кальция (*PTH*, *CALCA*, *CALCR*, *TAAA*, *CaSR*), ферментов (*LCT*, *CYP19* и др.), и факторов транскрипции (*SOX9*, *SOX6* и т.д.). Внедрены в практику диагностические тест-системы, включающие ряд мутаций в генах, для которых неоднократно показаны значимые ассоциации с ОП: rs1800012 гена *COL1A1*, rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1*, rs4988235 гена *LCT*, rs3736228 гена *LRP5*, rs1544410 гена *VDR*.

Как правило, полиморфные локусы, идентифицированные в ген-кандидатных и GWAS-исследованиях ОП, расположены в генах, играющих ключевую роль в развитии и дифференцировке клеток (Wnt-сигнальный путь), генах костной морфологии (*DKK1*, *LRP4*), минерализации (*MEPE*, *WNT4*), пролиферации и дифференциации остеобластов (*SOST*, *WNT4*) и остеокластов (*CTNNB1*, *JAG1*). Гены *WNT6*, *WNT4* и *SOST* (склеростин) в составе Wnt/ β -катенинового сигнального пути влияют на возрастную вариацию уровня МПКТ. Показано, что снижение уровня МПКТ и риск переломов связаны с различными генетическими маркерами и, возможно, являются независимыми эндофенотипами ОП. Роль остальных ге-

нов в костном метаболизме остается неизвестной или малоизученной. В GWAS, проведенном в рамках консорциума GEFOS/GENOMOS (Консорциум генетических факторов остеопороза), установлено, что среди локусов, ассоциированных с уровнем минеральной плотности костной ткани, 21 полиморфный локус был значимо ассоциирован с риском переломов (Табл. 12).

Таблица 12

Гены, ассоциированные с переломами по данным GWAS

Хромосомная область	Ген	Кодируемый белок
1p36	<i>ZBTB40-Wnt4</i>	ZBTB40 — Цинковый палец и домен ВТВ, содержащий белок 40 Wnt4 — сигнальный белок
2q24-q31	<i>GALNT3</i>	UDP-GalNAc трансфераза 3, член семейства полипептидных GalNAc трансфераз
2q33.1	<i>FONG</i>	Форминотрансфераза циклодеаминаза N-концевого типа
3p21	<i>CTNNB1</i>	Катенин (белок, связанный с кадгерином), бета 1
4q21.1	<i>MEPE</i>	Матричный внеклеточный фосфогликопротеин
6p21.3	<i>MHC</i>	Главный комплекс гистосовместимости
7p14-p13	<i>STARD3NL</i>	Звездообразный домен переноса липидов, содержащий 3
7q21.3	<i>SLC25A13</i>	Белок-переносчик цитрина, отвечающего за транспорт аминокислот аспартата и глутамата через внутреннюю мембрану митохондрий
7q31	<i>WNT16</i>	Wnt член семьи 16
9q34.11	<i>FUBP3</i>	Дальний восходящий элемент-связывающий белок-3
10q11.2	<i>DKK1</i>	Dickkopf-белок, связанный с 1
11p11.2	<i>LRP4</i>	Белок 4, подобный рецептору липопротеинов низкой плотности
11p14.1	<i>DCDC5</i>	Белок, содержащий домен даблкортина 1
11q13.4	<i>LRP5</i>	Белок 5, подобный рецептору липопротеинов низкой плотности
2p21	<i>SPTBN1</i>	Спектрин бета — цепи, мозг 1
14q31-q32.1	<i>RPS6KA5</i>	Рибосомный протеин S6 Киназа A5
17q11.2	<i>SOST</i>	Склеростин
17q21.31	<i>C17orf53</i>	Неохарактеризованный белок C17orf53
18p11.21	<i>FAM210A</i>	Неохарактеризованный белок C18orf19
20p12.1-p11.23	<i>Jag1</i>	Мембранный белок, лиганд для рецептора Notch1

Изучена генетическая природа первичного ОП у пациентов, являющихся носителями гетерозиготных делеций в генах коллагена 1 типа. При-

мечательно, что мутации кодирующих участков генов коллагена ассоциированы не с ОП, а с моногенными заболеваниями, такими, как несовершенный остеогенез.

Установлено, что индивидуальный генетический профиль определяет реакцию пациентов на прием или введение аминобисфосфонатов при терапии ОП. У 5–28% пациентов отсутствует положительная реакция (не происходит повышения МПКТ). У носителей генотипа СС полиморфного варианта rs2297480 гена фарнезилдифосфат синтетазы *FDPS* прирост МПКТ после 2 лет лечения аминобисфосфонатами был значимо ниже по сравнению с носителями генотипов АА и АС. Большая часть генетических вариантов, ассоциированных с ОП, обладает малым эффектом в отношении риска развития заболевания (Рис. 24).

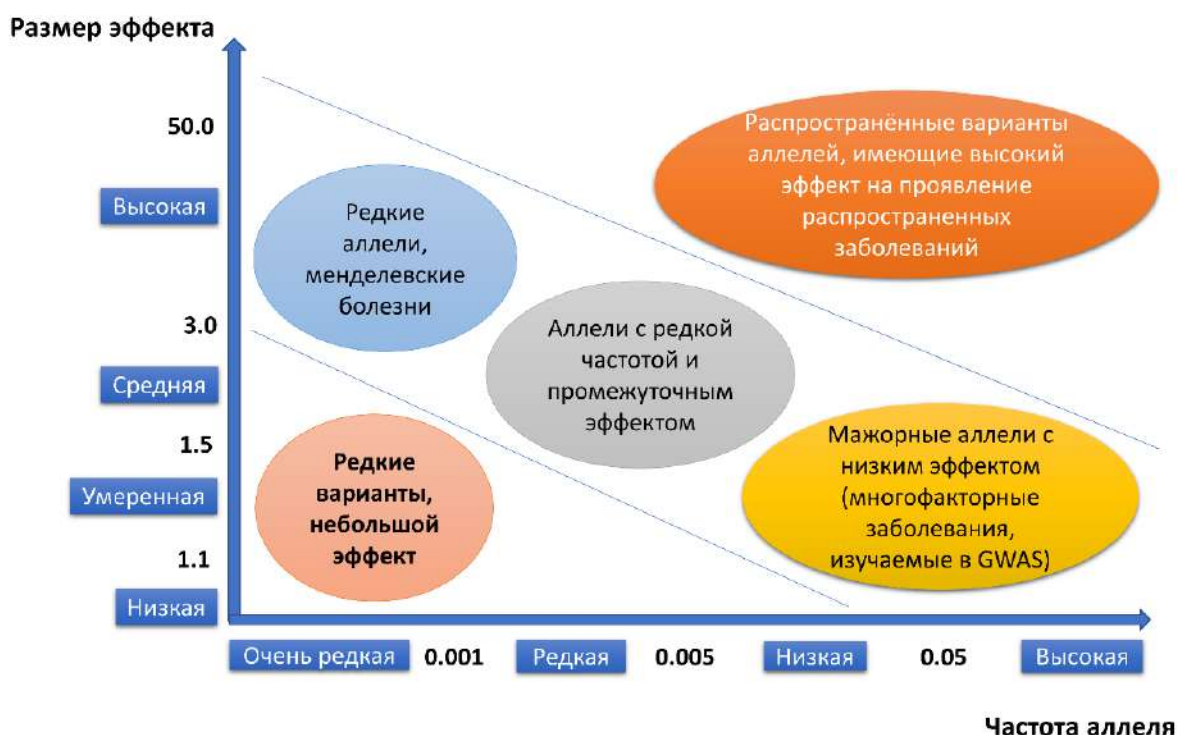


Рис. 24. График зависимости размера эффекта аллеля от его частоты.

Исследования последних лет указывают на значительную роль в развитии ОП эпигенетических факторов, участвующих в регуляции экспрессии генов, вовлеченных в патогенез ОП. Приоритетными исследованиями

являются изучение профиля метилирования ДНК, посттрансляционных модификаций и регуляторных микроРНК.

Исследования посттрансляционных модификаций гистоновых белков при ОП позволили установить, что снижение ферментативной активности деацетилаз гистонов (Histone deacetylases, HDACs), связано с повышенной экспрессией генов, вовлеченных в остеобластогенез (*RUNX2*, *BGP* и др.). Кроме того, обнаружено, что уровень экспрессии повышается при ацетилировании гистонов H4 и H3. Показано, что сиртуин 1 (SIRT1) способствует деацетилированию гистонов, которые взаимодействуют с промотором гена *SOST*, кодирующего склеростин — эндогенный ингибитор канонического Wnt/ β катенин сигнального пути.

МикроРНК — это короткие одноцепочечные молекулы РНК размером от 18 до 24 н., которые транскрибируются как независимые единицы в различных участках ДНК, будучи локализованными либо внутри генов, либо в межгенных пространствах. Функция микроРНК — генетический сайленсинг, то есть снижение уровня экспрессии мРНК или транскрипции таргетных генов (Рис. 25).



Рис. 25. МикроРНК, вовлеченные в патогенез остеопороза.

Метилирование ДНК — это процесс присоединения метильной группы (CH₃) к цитозину в положении С5 с образованием 5-метилцитозина преимущественно в промоторных регионах в CpG-сайтах (т.е. в участках генов, где часто встречаются следующие друг за другом цитозиновые и гуаниновые нуклеотиды в линейной последовательности оснований в направлении 5'→3'). Метилирование ДНК обеспечивает отрицательную регуляцию транскрипции генов, снижая таким образом количество белка. Установлено, что метилирование ДНК влияет на костное ремоделирование (RANK-RANKL-OPG), костный метаболизм (SOX6, SOX9, ZNF267), регулирует экспрессию ряда микроРНК, например, miR-149, опосредованно влияя на остеогенную дифференцировку. Активность генов *MEPE*, *WIF1* и *DKK1* — метаболических ингибиторов костной ткани — значительно коррелировала с метилированием большого количества CpG-сайтов в различных генах. Существует концептуальная модель, основанная на теории аллостатической нагрузки, согласно которой метилирование ДНК может приводить к различному фенотипу ОП и переломов. Гипотеза предполагает, что тяжесть течения ОП может различаться из-за неодинакового уровня социальной защиты и уровня жизни. Низкое качество жизни посредством эпигенетических воздействий может быть ассоциировано с воспалением и оксидативным стрессом, поэтому у социально незащищенных людей повышен риск развития остеопоротических переломов.

Таким образом, ОП — многофакторное заболевание, в патогенез которого вовлечено большое количество генов и эпигенетических модификаторов, которые во взаимодействии с факторами окружающей среды формируют сложный фенотип данного заболевания.

3. МНОГОФАКТОРНЫЕ ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Для некоторых часто встречающихся врожденных пороков развития, наблюдаемых в качестве изолированных дефектов, а не части синдрома, отмечается тенденция к семейному накоплению. Семейное накопление и повышенный возвратный риск являются признаками многофакторных заболеваний. К наиболее значимым врожденным порокам развития многофакторной природы относятся дефекты нервной трубки (ДНТ), расщелина губы и/или расщелина нёба и врожденные пороки сердца.

3.1. ДЕФЕКТЫ НЕРВНОЙ ТРУБКИ

Анэнцефалия и spina bifida — ДНТ, склонные к семейному накоплению, и, предположительно, имеющие общий патогенез. Анэнцефалия проявляется отсутствием переднего мозга, мозговых оболочек, свода черепа и кожи. Чаще всего анэнцефалия у плода приводит к мертворождению; продолжительность жизни родившихся живыми младенцев с анэнцефалией, как правило, не превышает нескольких часов. Около 65% больных — женского пола. Spina bifida проявляется нарушением слияния позвонков, обычно в поясничной области. Возможна различная степень тяжести порока, варьирующая от spina bifida occulta, при которой дефект ограничивается костным сводом, до spina bifida aperta, когда костный дефект приводит к развитию менингоцеле или миеломенингоцеле.

Как группа, ДНТ — ведущая причина внутриутробной гибели плода, смерти в периоде новорожденности и раннем детстве, а также отставания в развитии у выживших детей. Частота всех случаев анэнцефалии среди новорожденных и плодов в Российской Федерации по данным мониторинга врожденных пороков развития с 2011 по 2017 год составила 4,63 на 10 тыс. рождений, спинномозговой грыжи — 6,18 и энцефалоцеле — 1,34. Частота анэнцефалии только среди живорожденных составила 0,11 на 10 тыс. рож-

дений, спинномозговой грыжи — 2,24 и энцефалоцеле — 0,25. На частоту ДНТ влияют социальных факторов и сезона рождения и существенно колеблется со временем.

Для небольшой части ДНТ известны специфические этиологические факторы, такие, как амниотические перетяжки (волоконистые нити, возникающие в амнионе вследствие раннего разрыва и нарушающие морфогенез плода в ходе внутриутробного развития), мутации в отдельных генах с плейотропией, хромосомные заболевания и тератогены. Большинство ДНТ являются изолированными пороками без установленной этиологической причины.

ДНТ принято относить к порокам многофакторной природы, на развитие которых влияют различные генетические и средовые факторы. Относительно недавно установлен ведущий этиологический фактор развития ДНТ — витаминная недостаточность, а именно, **дефицит фолиевой кислоты**. Риск развития ДНТ обратно пропорционален содержанию фолиевой кислоты в крови матери во время беременности. Вместе со снижением уровня фолата в крови у матери детей ДНТ наблюдается повышение содержания гомоцистеина, свидетельствующее о том, что биохимическая поломка возникает на стадии восстановления тетрагидрофолата при превращении метилгомоцистеина в метионин. Содержание фолиевой кислоты при беременности может снижаться даже при обычной дневной дозе примерно в 230 мкг в день. Тератогенный эффект дефицита фолиевой кислоты усугубляет наличие варианта в гене фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), обусловленным миссенс-мутацией, которая приводит к нарушению стабильности фермента. Нестабильность фермента препятствует восстановлению тетрагидрофолата и нарушает метилирование гомоцистеина в метионин. В некоторых популяциях мутантный аллель гена *MTHFR*, связанный с нестабильностью фермента, может встречаться с такой высокой частотой, что 5–15% населения являются гомозиготами по этой мутации. Обнаружено, что матери детей с ДНТ в 2 раза чаще, чем в

контрольной группе, являются носительницами мутантного аллеля, кодирующего нестабильный фермент. Тем не менее, не все матери детей с ДНТ с низкими уровнями фолата являются гомозиготами по мутантному аллелю *MTHFR*, что свидетельствует о роли других неустановленных генетических или средовых факторов в снижении уровня фолиевой кислоты. Механизм влияния недостаточности метилентетрагидрофолатредуктазы на формирование ДНТ остается до конца не изученным. В частности, не установлено, являются ли ДНТ прямым следствием повышения уровня гомоцистеина, дефицита метионина или других нарушений обмена веществ.

Открытие этиологической роли дефицита фолиевой кислоты в формировании ДНТ привело к разработке рекомендаций включения в диету женщин, планирующих беременность, фолиевой кислоты за 1 месяц до планируемого зачатия и не менее 2 месяцев после, в течение периода формирования нервной трубки. Прием 400–800 мкг фолиевой кислоты в день женщинами, планирующими беременность, позволил снизить частоту ДНТ более чем на 75%. Продолжается дискуссия на тему необходимости включения фолиевой кислоты во все продукты питания в качестве меры по охране здоровья, чтобы избежать проблем у женщин, не изменивших диету индивидуально в течение беременности.

У родителей детей с ДНТ повышен риск повторения данного порока. Эти риски в настоящее время скорее вероятные, чем реальные, поскольку их в значительной степени модифицирует диетический прием фолиевой кислоты.

ДНТ относятся к числу заболеваний, для которых возможна пренатальная диагностика. Анэнцефалия и большинство случаев открытой *spina bifida* могут выявляться внутриутробно по повышению уровня α -фетопротейна и других маркеров в амниотической жидкости и при УЗИ. В то же время у женщин, уже имеющих ребенка с ДНТ, рождается менее 5% всех пациентов с этим пороком. По этой причине становится все более широко распространенным биохимический скрининг всех беременных на

ДНТ у плода по содержанию α -фетопротеина и других биохимических маркеров в сыворотке матери. Можно полагать, что комбинация профилактического лечения фолиевой кислотой и биохимического скрининга беременных женщин обеспечит резкое снижение встречаемости ДНТ.

3.2. РАСЩЕЛИНЫ ГУБЫ И НЁБА

Расщелина губы и/или нёба (орофациальные расщелины) представляет собой из наиболее распространенных врожденных пороков развития. По данным ВОЗ (2006), частота рождения детей с данными нарушениями в мире составляет в среднем 1,5 на 1000 новорожденных. В Российской Федерации в различных регионах распространенность варьирует от 1:630 до 1:1280. Показатель конкордантности составляет около 30% у монозиготных и около 2% у дизиготных близнецов. Этиология расщелины губы и/или нёба обычно отличается от изолированной расщелины нёба без расщелины губы, возникающей вследствие нарушения слияния фронтального и максиллярного отростков около 35-х суток внутриутробного развития. Среди больных с расщелиной губы и нёба повсеместно преобладают мужчины (60–80%).

Расщелины губы и/или нёба гетерогенны; существуют синдромальные формы, при которых расщелина представляет только один из признаков синдрома и сочетается с другими аномалиями, а также несиндромальные формы, при которых расщелины не связаны с другими врожденными дефектами (Рис. 26). Синдромальные расщелины составляют около 5–7% всех случаев и могут наследоваться как моногенные заболевания с менделирующим типом наследования, а также возникать вследствие хромосомных аномалий или тератогенных влияний. Несиндромальные расщелины губы и/или нёба также могут наследоваться как моногенное заболевание, но чаще возникают как спорадические случаи в отдельных семьях, или проявляют определенную степень семейного накопления без очевидного менделирующего типа наследования в других.

Считается, что развитие расщелины губы и/или нёба обусловлено комбинацией генетических факторов, а также материнских факторов (курение, употребление алкоголя, использование бензодиазепинов, кортикостероидов, определенного класса антибиотиков, противозащепических препаратов, воздействие органических растворителей и пестицидов, факторы питания (особенно витаминные добавки), диабет, ожирение и пожилой возраст матери). Расщелины чаще возникают в семьях с низким социально-экономическим статусом и острыми заболеваниями. Кроме того, количество предыдущих беременностей и абортов, возраст родителей, а также род занятий и место проживания семьи могут быть связаны с повышенным риском возникновения порока.



Рис. 26. Классификация и факторы этиопатогенеза расщелин губы и нёба.

Описано несколько синдромальных форм расщелин губы с расщелиной нёба, обусловленных мутациями в определенных генах (т.е. моногенных). В частности, мутации в гене фактора транскрипции *IRF6*, расположенном на хромосоме 1 (1q32–q41) могут приводить к развитию синдрома

Ван дер Вуда или синдрома подколенной складки. **Синдром Ван дер Вуда** встречается с частотой 1:35 000–1:100 000, одинаково часто поражая и мужчин, и женщин, и характеризуется сочетанием парамедиальных фистул нижней губы с расщелиной верхней губы и/или расщелины нёба или изолированной расщелиной нёба. В ряде случаев синдром Ван дер Вуда может быть обусловлен мутациями в гене другого фактора транскрипции, GRHL3, расположенном в локусе 1p36.11.

Синдром подколенной складки (птериgiuma) обусловлен мутациями в гене *IRF6*, наблюдается с частотой 1:300 000, наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется расщелиной нёба с расщелиной или без расщелины верхней губы, фистулами на нижней губе, складкой кожи, тянущейся от бугристости седалищной кости к пятке, синдактилией пальцев рук и/или ног, характерной пирамидальной складкой кожи, покрывающей ноготь 1-го пальца. Иногда наблюдаются нитевидные синехии соединяющие верхние и нижние челюсти (сингнатия) или верхние и нижние веки (анкилоблефарон).

Секвенция (последовательность, аномалад) Пьера Робена — врожденный порок развития, характеризующийся недоразвитием нижней челюсти (микрогнатией), расщелиной мягкого и твердого нёба и глоссоптозом. Нарушение строения верхних дыхательных путей может приводить к развитию обструктивного апноэ во сне, синдрома внезапной смерти, поражению сердца и возникновению системной гипертензии малого круга. Хотя точная этиология последовательности Пьера Робена остается неизвестной, возможными механизмами являются мутации в гене фактора транскрипции *SOX9* и маловодие, приводящие к ограничению роста подбородка.

Синдром Стиклера — гетерогенное заболевание, обусловленное аномалиями коллагена (особенно типов II, IX и XI), наблюдаемое с частотой 1:7 500–9 000. Характерные проявления включают врожденную миопию, повреждение сетчатки, расщелину язычка и нёба, изменения черепно-

лицевой структуры, изменения в суставах и костях, гипермобильность суставов и прогрессирующую потерю слуха. Развитие синдрома Стиклера I типа связывают с мутациями в гене *COL2A1* (12q13.11), II типа — в гене *COL11A1* (1p21.1), III типа (при котором поражаются суставы и слух, но не наблюдается поражения глаз) — с делецией гена *COL11A2* (6p21.3).

Синдром Тричера-Коллинза — редкое (1:50 000) наследственное заболевание, проявляющееся специфическими нарушениями лицевого фенотипа. Для синдрома характерны недоразвитие костей лица, расщелина нёба, аномалии ушей с атрезией слуховых каналов и двусторонней кондуктивной тугоухостью. Выделяют три типа синдрома Тричера Коллинза. Первый тип обусловлен мутациями в гене регулятора РНК-полимеразы *TCOF1*, второй и третий — мутациями генов субъединиц РНК-полимеразы I и III *POLR1D* и *POLR1C*, соответственно.

Характерным признаком несиндромальных расщелин губы и/или нёба, составляющих 93–95% всех случаев данной патологии, является семейное накопление, подтверждающее важную роль генетических факторов в их развитии. В соответствии с типичными признаками многофакторного наследования, в семьях больных с расщелинами наблюдается повышение риска повторения заболевания по мере увеличения числа пораженных членов семьи. Другим проявлением многофакторного наследования является возрастание риска заболевания у родственников пробанда с более тяжелой формой болезни по сравнению с риском для родственников пациента с более легким течением. В семьях пациентов с изолированными расщелинами губы и/или нёба отмечено увеличение возвратного риска по мере возрастания тяжести проявлений у пробанда (двустороннее поражение, сочетание расщелины губы и расщелины нёба). Объяснением этому служит большая тяжесть заболевания и большее число пораженных членов семьи, указывающие на наличие значительное число предрасполагающих к болезни аллелей в семье. Наконец, доказанным фактором риска возникновения расщелин губы и/или расщелины нёба является курение матери. Воздействие

данного фактора может быть опосредовано на генетическом или эпигенетическом уровне, при наличии у матери или плода генетических или эпигенетических факторов, влияющих на метаболизм токсинов табачного дыма.

Идентификация генов, контролирующих развитие расщелины губы и/или нёба, первоначально проводилась методом анализа семейного сцепления и анализа ассоциаций генов-кандидатов. Исходя из этого, ранние исследования молекулярно-генетических основ орофациальных расщелин были сосредоточены на изучении генов, продукты которых участвуют в контроле эмбрионального развития челюстно-лицевой области, а также генов, контролирующих возникновение синдромальных форм расщелин губы и/или нёба (см. рис. 26).

В последние годы получены результаты GWAS, в которых были подтверждены ассоциации ранее выявленных генов с заболеванием, и найдены новые. В частности, в одном из первых крупных GWAS, посвященных расщелинам губы и/или нёба, выявлена связь с данным нарушением трёх локусов: гена фактора транскрипции *GRHL3* (1p36), мутации в котором связаны с развитием синдрома Ван дер Вуда; гена компонента комплекса убиквитин-лигазы *PRKN* (6p26), мутации в котором связаны с болезнью Паркинсона; и гена регулятора транскрипции *YAP1* (11q22.1). В африканской популяции была выявлена связь с заболеванием полиморфного варианта в гене катенина альфа 2 *CTNNA2* (2p12), отвечающего за миграцию нервных клеток. В масштабном исследовании китайской популяции обнаружена связь с развитием несиндромальных расщелин губы и/или нёба гена *IRF6* (1q32.2), мутации в котором лежат в основе возникновения синдромов Ван дер Вуда и подколенной складки. Также обнаружена ассоциация с орофациальными расщелинами гена *DLK1* (14q32.2), продукт которого отвечает за регуляцию роста клеток; *DOCK9* (13q32.3), участвующего в процессе клеточной адгезии, генов факторов транскрипции *FOXC2-FOXL1* (16q24.4), гена фактора сцепления сестринских хроматид во время

митоза *MAU2* (19p13.11), гена фактора транскрипции *PAX9* (14q13.3). Выявлена также связь с несиндромальными расщелинами гена *NSD2* (4p16.3), который расположен на хромосоме 4, в критическом регионе, связанном с развитием *синдрома Вольфа-Хиршорна*, и белковый продукт которого принимает активное участие в процессе раннего эмбриогенеза.

3.3. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

Врожденные пороки сердца (ВПС) — группа структурных мальформаций сердца и крупных сосудов, встречающиеся с частотой от 4 до 8 на 1000 родов. Они представляют собой разнородную группу, обусловленную в некоторых случаях моногенными или хромосомными механизмами, а в других — воздействием тератогенных факторов, например, вируса краснухи или сахарного диабета у матери. Несмотря на обширные исследования, более чем в половине случаев причины развития ВПС остаются неизвестными, и их относят к многофакторной патологии (Рис. 27).

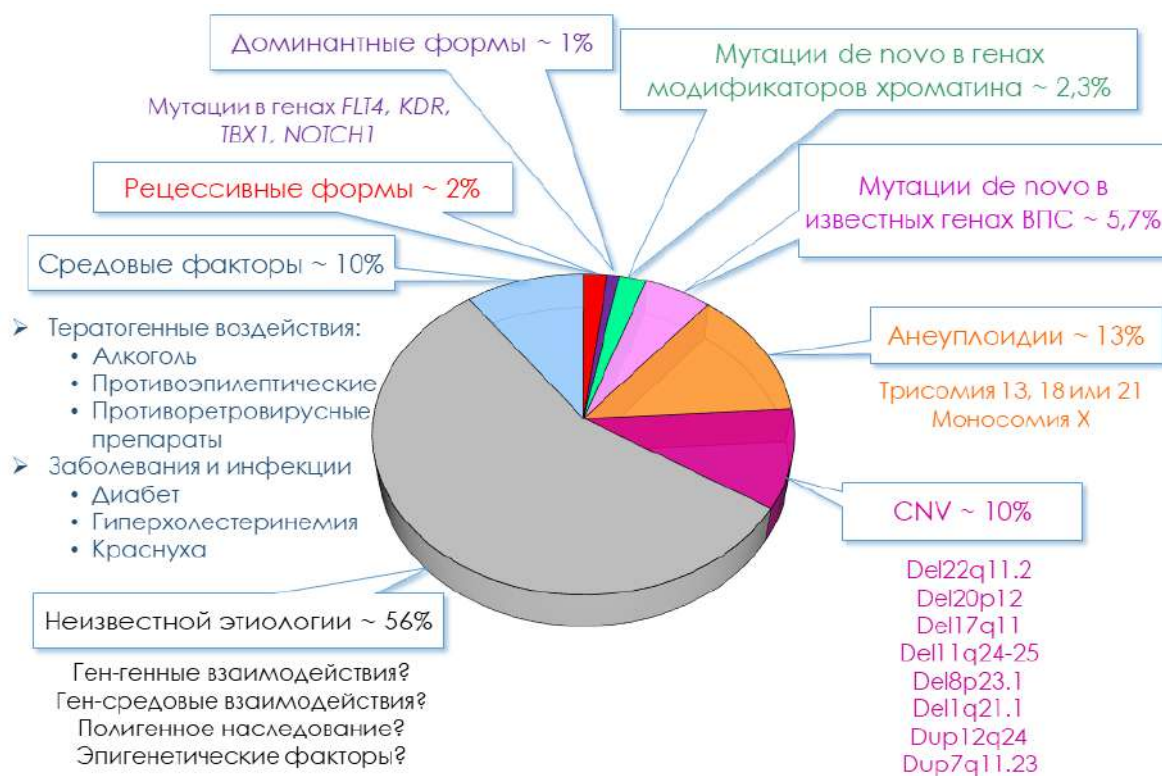


Рис. 27. Этиология врожденных пороков сердца.

К средовым факторам развития ВПС относятся гестационный диабет, преэклампсия с ранним началом, ожирение, краснуха у матери, внутриутробное воздействие алкоголя, прием некоторых лекарственных препаратов, включая ацетилсалициловую кислоту и карбамазепин (см. рис. 27). Эти факторы риска окружающей среды также могут изменить генетический риск у генетически предрасположенных людей.

Существует много типов ВПС, с разной встречаемостью в популяции и разными эмпирическими рисками. Известно, что при повторном возникновении ВПС в семье, у больных не всегда наблюдается один и тот же анатомический дефект, но характерен аналогичный механизм повреждения. Классификация, основанная на механизме развития, позволяет выделить пять основных групп врожденных пороков сердца: нарушения гемодинамики, дефекты миграции клеток, дефекты клеточной смерти, аномалии внеклеточного матрикса, дефекты целевого роста.

Семейное накопление преимущественно обнаруживают в группе нарушений гемодинамики — категории, составляющей около 50% всех врожденных пороков сердца. Нарушения гемодинамики включают синдром гипоплазии левых отделов сердца, коарктацию аорты, дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) II типа, стеноз легочного клапана, частый тип дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и другие формы. До 25% пациентов со всеми повреждениями гемодинамики, особенно при тетраде Фалло, являются носителями делеции хромосомного региона 22q11, связанной с развитием **велокардиофациального синдрома**.

Относительные коэффициенты риска для сибсов λ_s при нарушениях гемодинамики подтверждают семейное накопление для данного класса врожденных пороков сердца. Отмечается значительное снижение риска у родственников второй и третьей степени. Риск для родственников больных с другими типами врожденных пороков сердца не выше общепопуляционного. Кроме того, многие врожденные пороки сердца могут быть выявлены пренатально при проведении УЗИ плода.

Изучение кариотипа позволило выявить примерно у 13% у пациентов с ВПС анеуплоидии, включая трисомию 21 (дефект атриовентрикулярного канала), трисомию 18 (ДМЖП и стеноз легочной артерии), трисомию 13 (ДМПП, ДМЖП и транспозиция магистральных сосудов), синдром Шерешевского-Тернера (ДМЖП, коарктация аорты и аортальный стеноз) и синдром Клайнфельтера (аномалия Эбштейна и тетрада Фалло).

Вариации числа копий (CNV) представляют собой увеличение или уменьшение числа повторов определенных участков генома размеров более одной тысячи пар оснований. CNV обнаруживаются примерно у 10% пациентов с ВПС, в том числе у лиц с синдромом делеции 22q11.2, синдромом Вильямса-Бойрена (делеция 7q11.23), синдромом кошачьего крика (делеция 5p15.2), синдромом кошачьего глаза (инверсия или дупликация 22q11), синдромом Якобсена (делеция 11q), синдромом делеции 1p36, синдромом делеции/дупликации 1q21.1, синдромом делеции 8p23.1 и др. (рис. 27). При проведении полноэкзомного секвенирования (определении последовательности всех кодирующих участков генома) пациентов с ВПС показало, что наличие впервые возникших CNV в значительной степени связано с экстракардиальными аномалиями и тяжестью течения заболевания (необходимость трансплантации сердца и т.д.).

Проведение полноэкзомного секвенирования также позволило выявить значительное число впервые возникших мутаций в отдельных генах у пациентов с ВПС. Оказалось, что одним из наиболее значимых классов генов, контролирующих развитие ВПС, являются гены модификаторов хроматина. Модификаторы хроматина осуществляют регуляцию транскрипции, контролируя доступность регуляторных элементов ДНК.

Анализ мутаций, выявленных у пациентов с ВПС, подтверждает роль различных патофизиологических путей в развитии ВПС, в том числе ресничек, Notch, VEGF, TGF- β , Wnt, Hedgehog, Ras, Nfatc1 и модификации хроматина. Реснички — это волосковидные органеллы, которые состоят из микротрубочек, отходящих от поверхности клеток млекопитающих. Рес-

нички играют важную роль в эмбриогенезе, особенно в определении лево-правой симметрии тела. Дисфункция ресничек может нарушать симметрию или влиять на асимметричную передачу сигнала через мезодерму латеральной пластинки к развивающемуся сердцу, вызывая формирование ВПС, в том числе дефектов предсердно-желудочковой перегородки, магистральных сосудов и клапанов.

Сигнальный путь Notch участвует в развитии и дифференцировке клеток, играя важную роль в формировании эмбриональных структур и органов, включая сердце. Мутации в гене *NOTCH1* могут вызывать поражение сердца и изолированные или синдромальные ВПС. Кроме того, сообщалось, что ВПС присутствуют у большинства пациентов с синдромом Алажилля, развивающимся вследствие мутаций в гене *NOTCH2*.

Сигнальный путь фактора роста эндотелия сосудов VEGF, являющийся ключевым при ангиогенезе, также связан с развитием ВПС (тетрады Фалло). Мутации, связанные с высоким риском тетрады Фалло, обычно приводят к «выключению» генов рецепторов VEGF *FLT4* и *KDR*.

4. ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ СЕМЕЙ ПАЦИЕНТОВ С МНОГОФАКТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

При генетическом консультировании прогноз зависит от вычисления риска повторения заболевания у следующего ребенка (**возвратного риска**) в конкретных семьях для расчета средней эмпирической оценки риска. Фактический риск для данной семьи может быть больше или меньше среднего популяционного значения. В настоящее время эмпирические популяционные риски, хотя и весьма неточные, — единственные данные, доступные для генетического прогноза. *Необходимо учитывать общие принципы генетического консультирования пациентов при многофакторных болезнях:*

1. Возвратный риск значительно повышен для родственников первой степени родства по сравнению с более дальними родственниками.

2. Наилучшей оценкой возвратного риска является эмпирический риск, т.е. возвратный риск, который наблюдался в подобных семьях у родственников с той же степенью родства. Обычно указывается кратность увеличения эмпирического риска по отношению к популяционному. Эмпирический риск полностью основывается на предыдущих наблюдениях и не подразумевает понимания роли генетических и средовых факторов в развитии заболевания. Эмпирический риск является усредненным значением для популяции и не обладает точностью для конкретной семьи.

3. Возвратный риск повышается при заболевании более чем одного члена семьи; при тяжелом течении или раннем начале заболевания, а также при возникновении заболевания у родственника первой степени родства менее часто поражаемого пола.

4. Следует избегать следующих распространенных ошибок в вычислении риска:

- при наличии у родителя ребенка с многофакторным заболеванием другого ребенка с другим партнером, дети по отношению друг к другу яв-

ляются родственниками второй степени, и эмпирический риск для второго ребенка в данном случае будет значительно ниже, чем для детей одних родителей;

- если здоровый дядя или тетя ребенка с многофакторным заболеванием консультируется по риску того же заболевания в своём потомстве, искомый риск будет рассчитываться не для самих тети или дяди, а для их потомства.

5. Следует помнить, что при многих распространенных заболеваниях традиционно многофакторной природы небольшая часть случаев может оказаться следствием моногенной патологии с менделирующим наследованием, зачастую остающимся незамеченным в силу небольших размеров семей и неполной пенетрантности. С учетом высокого риска повторения при менделирующих заболеваниях, необходимо всегда помнить о возможности моногенного характера болезни, если есть указания на необычно ранний возраст начала, тяжесть течения или резистентность к традиционным методам терапии, или имеются нетипичные для данного заболевания клинические симптомы. При менделирующих формах заболевания могут наблюдаться специфические клинические или лабораторные признаки, которые необходимо целенаправленно исследовать.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Охарактеризуйте тип наследования многофакторных заболеваний (ОПК–5).
2. Какова роль генетических и средовых факторов в развитии многофакторной патологии? (ОПК–5)
3. Основные методы исследования многофакторных заболеваний? (ОПК–5)
4. Дайте оценку возможностям семейных и близнецовых методов исследования многофакторных заболеваний. Какие у них есть ограничения? (ПК–5)
5. Как проводятся исследования генов-кандидатов и полногеномные ассоциативные исследования? В чем их сходство и различие? (ПК–5)
6. Дайте характеристику полигенного наследования на примере пигментного ретинита (ПК–5).
7. Опишите вклад генетических факторов в развитие тромбофилий (ПК–6).
8. Назовите гены, связанные с развитием болезни Гиршпрунга (ПК–6).
9. Какие средовые и генетические факторы могут влиять на развитие сахарного диабета I типа? (ПК–6)
10. Каковы особенности патогенеза сахарного диабета II типа? Какие гены участвуют в развитии этого заболевания? (ПК–8)
11. Какие наследственные факторы влияют на этиопатогенез болезни Альцгеймера? (ПК–8)
12. Назовите менделирующие заболевания, клинически проявляющиеся развитием ишемической болезни сердца, и связанные с ними гены (ПК–8).
13. Какие генетические и средовые факторы влияют на развитие артериальной гипертензии? (ПК–8)

14. Назовите клинические признаки моногенных форм артериальной гипертензии. (ПК–8)

15. Какие генетические факторы участвуют в развитии остеопороза? (ПК–11)

16. Какие генетические и средовые факторы связаны с многофакторными врожденными пороками развития? (ПК–11)

17. Как оценивается риск развития многофакторных заболеваний? (ПК–11)

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Тестовые задания закрытого типа

Выберите один правильный ответ.

1. РАЗВИТИЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА СВЯЗАНО С ГЕНОМ (ОПК–5)

- а) ангиотензинпревращающего фермента
- б) аполипопротеина В
- в) рецептора серотонина
- г) главного комплекса гистосовместимости *HLA II* класса

2. БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА ЯВЛЯЕТСЯ ПРОЯВЛЕНИЕМ (ПК–5)

- а) синдрома ДиДжорджи
- б) синдрома Фанкони
- в) синдрома Ваарденбурга
- г) синдрома Марфана

3. ПРИЗНАК МОНОГЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ — (ПК–6)

- а) высокая суточная вариабельность артериального давления
- б) значительное повышение систолического артериального давления при нормальном уровне диастолического
- в) развитие ортостатической гипотензии
- г) ранний возраст начала заболевания

Выберите два правильных ответа.

4. РАЗВИТИЕ ТРОМБОФИЛИИ СВЯЗАНО С ДЕФЕКТОМ ГЕНОВ (ОПК–5)

- а) протромбина
- б) фибриногена
- в) фактора свертывания крови V
- г) альфа-1-антитрипсина

Тестовые задания открытого типа

Дополните.

5. СОВПАДЕНИЕ ПАРЫ БЛИЗНЕЦОВ ИЛИ ГРУППЫ ЛЮДЕЙ ПО ОПРЕДЕЛЕННОМУ ПРИЗНАКУ НАЗЫВАЕТСЯ _____ (ОПК–5)

6. МУТАЦИИ В ГЕНЕ *RET* СВЯЗАНЫ С РАЗВИТИЕМ _____ (ПК–8)
7. МУТАЦИИ В ГЕНЕ АУТОИММУННОГО РЕГУЛЯТОРА *AIRE* СВЯЗАНЫ С РАЗВИТИЕМ _____ (ПК–5)
8. *MODY* — ЭТО ГЕТЕРОГЕННАЯ ГРУППА ЗАБОЛЕВАНИЙ С _____ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ (ПК–8)
9. МУТАЦИИ В ГЕНЕ *LDLR* СВЯЗАНЫ С РАЗВИТИЕМ _____ (ПК–8)
10. АЛЛЕЛЬ $\epsilon 4$ ГЕНА *APOE* ЯВЛЯЕТСЯ ВАЖНЫМ ФАКТОРОМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К _____ (ПК–8)
11. НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫМ МЕНДЕЛИРУЮЩИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ, СВЯЗАННЫМ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА ЛИПИДОВ, КЛИНИЧЕСКИ ПРОЯВЛЯЮЩИМСЯ РАЗВИТИЕМ ИБС, ЯВЛЯЕТСЯ _____ (ПК–11)
12. В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОПОРОЗА НАИБОЛЕЕ ХОРОШО ИЗУЧЕНА ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГРУППА ГЕНОВ _____ (ПК–11)
13. ВОЗВРАТНЫЙ РИСК — ЭТО _____ (ПК–11)

Вставьте пропущенное слово.

14. ПРОЯВЛЕНИЯМИ _____ ЯВЛЯЮТСЯ СНИЖЕНИЕ РОСТА И УВЕЛИЧЕНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ГРУДНОГО КИФОЗА (ПК–6)
15. _____ ПОЯВЛЯЕТСЯ ОТСУТСТВИЕМ ПЕРЕДНЕГО МОЗГА, МОЗГОВЫХ ОБОЛОЧЕК, СВОДА ЧЕРЕПА И КОЖИ (ПК–6)
16. ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРИЕМ _____ ЯВЛЯЕТСЯ ОПТИМАЛЬНЫМ ЛЕЧЕНИЕМ ДОМИНАНТНОГО *HNF4A*-ДИАБЕТА (ПК–8)

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Ситуационная задача № 1.

К врачу-травматологу обратилась пациентка 55 лет с закрытым переломом лучевой кости при падении на улице. В анамнезе нет случаев перелома, однако, у матери был перелом шейки бедра в 65 лет.

Задание:

1. Какие дополнительные обследования необходимо провести? (ПК–5)
2. Показано ли проведение ДНК-диагностики? (ПК–6)
3. Зависит ли прогноз развития заболевания и тактика терапии от результатов ДНК-диагностики? (ПК–8)

Ситуационная задача № 2.

Пациентка Т., 72 лет. В анамнезе перелом правой лучевой кости в 63 года при падении дома на скользком полу; перелом хирургической шейки левой плечевой кости в 68 лет при падении во время прополки после дождя. При денситометрии Т-критерий в поясничных позвонках — 2,3 SD, в шейке бедренной кости — 2,0 SD, в бедре в целом — 2,1 SD. Масса тела 55 кг, рост 162 см.

Задание:

1. Какое обследование необходимо провести? (ПК–5)
2. Сформулируйте диагноз (ПК–6)
3. Определите тактику ведения и лечения (ПК–8)

Ситуационная задача № 3.

Пациентка Л., 31 год, обратилась с жалобами на боли в верхних отделах живота, однократную рвоту. На ЭКГ — подъем сегмента ST в отведениях I, aVL, V4, V6. В семейном анамнезе: дедушка по материнской линии умер скоропостижно в 40 лет, причину не знает; мать перенесла инфаркт миокарда в 47 лет.

Задание:

1. Каков предполагаемый диагноз? (ПК–11)
2. Какие нужны дополнительные исследования? (ПК–5)
3. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальный диагноз? (ПК–6)
4. Какое требуется лечение? (ПК–8)

Ситуационная задача № 4.

Пациентка А., 18 лет, обратилась к гинекологу для подбора пероральных контрацептивов. При сборе анамнеза выяснилось, что мать пациентки в возрасте 40 лет перенесла тромбоз глубоких вен конечностей и умерла от тромбоэмболии легочной артерии в 55 лет.

Задание:

1. Показано ли генетическое тестирование в данной ситуации? (ПК–5)
2. Если да, как его результаты могут повлиять на подбор контрацептивов? (ПК–8)

Ситуационная задача № 5.

В медико-генетическую консультацию обратилась семейная пара с ребенком 5 лет, у которого недавно была диагностирована гипергликемия, проведено молекулярно-генетическое тестирование и выявлена мутация в гене глюкокиназы. При сборе семейного анамнеза выясняется, что у прадеда, деда и дяди мальчика по материнской линии сахарный диабет, развившийся в возрасте около 45 лет. Со стороны отца семейная отягощенность по диабету отсутствует, хотя у сестры отца был гестационный диабет во время недавней беременности.

Задание:

1. Правы ли родители, которые считают, что ребенок унаследовал диабет от матери? (ОПК–5)
2. Какое лечение показано в данной ситуации? (ПК–8)

ЭТАЛОН ОТВЕТОВ

Эталоны ответов к тестовым заданиям закрытого типа

1. б 2. в 3. г 4. а, в

Эталоны ответов к тестовым заданиям открытого типа

5. Конкордантность .
6. Болезни Гиршпрунга.
7. Аутоиммунного полиэндокринного синдрома типа 1.
8. Аутосомно-доминантным.
9. Семейной гиперхолестеринемии.
10. Болезни Альцгеймера.
11. Семейная гиперхолестеринемия.
12. Гормонов и их рецепторов.
13. Риск повторения заболевания у следующего ребенка в семье.
14. Остеопороза.
15. Анэнцефалия.
16. Препаратов сульфаниламочевины.

Эталоны ответов на ситуационные задачи

Ситуационная задача № 1. Необходимо денситометрическое исследование шейки бедра, поясничного отдела позвоночника и лучевой кости руки без перелома для измерения МПКТ. Уточнить наличие сопутствующих заболеваний, которые могут вызвать гормональный дисбаланс или приёма глюкокортикоидов для установления первичного или вторичного генеза остеопороза. Биохимическое обследование на определение уровня маркеров костной резорбции (С-концевые телопептиды коллагена I типа), маркеров гормональной регуляции (паратгормон, кальцитонин остеокальцин, кальциферол). ДНК-диагностика показана в связи с отягощенным семейным анамнезом (варианты генов *COL1A1*, *ESR1*, *LCT*, *LRP5* — для установления риска остеопоретических переломов; *FDPS* и *GGPS1* для

прогнозирования индивидуальной чувствительности к терапии аминокислотами (аминобисфосфонатами). Прогноз развития заболевания (риск переломов) зависит от результатов ДНК-диагностики; при низкой чувствительности к терапии аминокислотами рекомендованы другие препараты, например, человеческие моноклональные антитела (деносумаб / Пролиа).

Ситуационная задача № 2. Необходимо провести биохимические исследования для установления степени развития остеопороза: определение С-концевых телопептидов коллагена I типа Beta-CrossLaps (маркера костной резорбции); паратгормона, кальцитонина, кальциферола или витамина D, 25-гидроксид (маркеров регуляции фосфорно-кальциевого обмена); N-остеокальцина (маркера костного ремоделирования); ДНК-диагностику индивидуальной чувствительности к терапии аминокислотами. Диагноз: постменопаузальный остеопороз. Тактика ведения: ежегодный осмотр, контроль маркеров костного метаболизма, денситометрическое исследование для динамики уровня МПКТ с коррекцией лечения, ЛФК, симптоматическое лечение.

Ситуационная задача № 3. Наиболее распространенной причиной сердечно-сосудистых катастроф у молодых пациентов являются семейные гиперхолестеринемии. Необходим биохимический анализ крови (липидограмма): определение общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПВП, триглицеридов; коронарография; УЗИ брахиоцефальных сосудов и артерий нижних конечностей; ДНК-диагностика с определением мутаций в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*. При выявлении высоких уровней общего холестерина (более 8 ммоль/л) и холестерина ЛПНП (более 5 ммоль/л) необходимо проводить дифференциальную диагностику со вторичными дислипидемиями (ожирение, сахарный диабет, хронический панкреатит, первичный билиарный цирроз, почечная недостаточность, нефротический синдром, гипо- либо гипертиреоз, прием лекарственных препаратов — бета-блокаторы, глюкокортикоиды и др.). Лечение комплексное: модификация образа жизни (отказ от курения, диета, умеренные физические нагрузки).

ки + липидоснижающая терапия (статины, ингибиторы PCSK9, секвестранты желчных кислот, эзетимиб).

Ситуационная задача № 4. Определение мутаций rs6025 в гене *F5* (лейденская мутация) и rs1799963 в гене протромбина *F2* позволит оценить риск развития тромбоэмболических осложнений при использовании пероральных контрацептивов. Выявление гетерозиготного носительства мутаций в этих локусах будет свидетельствовать о повышении риска тромбофилии в 3–7 раз, гомозиготного — в 80 раз.

Ситуационная задача № 5. Мутации в гене глюкокиназы часто сопровождаются развитием бессимптомной гипергликемии, которая выявляется случайно при диспансеризации. Гестационный диабет у сестры отца указывает на то, что мутация могла передаться ребенку по отцовской линии. Специального лечения в данной ситуации не требуется, так как достижение нормогликемии маловероятно, но развитие осложнений также не угрожает.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная литература.

1. Ellard S. Emery's Elements of Medical Genetics / S. Ellard. — Elsevier Ltd. Great Britain, 2017. — Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsbas&AN=edsbas.ACF3E47A&lang=ru&site=eds-live>
2. Бобылова М. Ю. et al. Синдром Мовата-Вильсон: обзор литературы и клиническая характеристика 4 случаев. / М.Ю. Бобылова, В.С. Какаулина // Русский журнал детской неврологии. — Том 16. — № 3. — 2021. — С. 10–20. — Режим доступа: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsbas&AN=edsbas.EE4AA7DA&lang=ru&site=eds-live>
3. Дедов, И.И. Детская эндокринология: учебник / И.И. Дедов, В.А. Петеркова, О.А. Малиевский, Т.Ю. Ширяева. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 256 с. — ISBN 978-5-9704-5227-1. — ЭБС "Консультант студента". Режим доступа: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970452271.html>
4. Демикова Н.С. Описательная эпидемиология множественных врожденных пороков развития по данным мониторинга ВПР за 2011–2020 годы / Н.С. Демикова, А.Н. Путинцев // Медицинская генетика. — Том 22. — № 5. — Режим доступа: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsbas&AN=edsbas.A7B3E972&lang=ru&site=eds-live>
5. Кобалава Ж. Новые Европейские рекомендации по артериальной гипертензии: долгожданные ответы и новые вопросы. — 2014. — Режим доступа: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsbas&AN=edsbas.D3CEBF41&lang=ru&site=eds-live>
6. Сорокина Е.В. Генетика человека с основами медицинской генетики: учебно-методическое пособие / Е.В. Сорокина, М.В. Останина. — Волгоград: ВолгГМУ, 2022. — 92 с. — ISBN 9785965207565. — ЭБС "Бу-

кап". Режим доступа: <https://www.books-up.ru/ru/book/genetika-cheloveka-s-osnovami-medicinskoj-genetiki-15853036/>

7. Снигур Г.Л. Основы молекулярной генетики: учебное пособие / Г.Л. Снигур, Э.Ю. Сахарова, Т.Н. Щербакова. — 2-е изд. — Волгоград: ВолгГМУ, 2022. — 96 с. — ISBN 9785965207145. — ЭБС "Букап". Режим доступа: <https://www.books-up.ru/ru/book/osnovy-molekulyarnoj-genetiki-15838564/>

Дополнительная литература.

1. Ньюссбаум, Роберт Л. Медицинская генетика: 397 наглядных иллюстраций, схем и таблиц, 43 клинических случая: переводное издание / Роберт Л. Ньюссбаум, Родерик Р. Мак-Иннес, Хантингтон Ф. Виллард; пер. с англ. А. Ш. Латыпова; под ред. Н.П. Бочкова. — Москва: Гэотар Медиа, 2010. — 620 с
2. Синдром врожденной центральной гиповентиляции («синдром проклятия Ундины») / Е.М. Толстова, Н.С. Зайцева, О.В. Зайцева, Д.А. Мезенцева, Е.В. Ефимова, Е.К. Исаева, И.А. Строганов, Т.Ю. Абасеева, Е.Р. Радимова, Е.А. Ионова // Русский Медицинский Журнал. — 2018. — Т. 26. — № 5–2. — С. 92–95.
3. Bonnefond A. Monogenic diabetes. / A. Bonnefond, R. Unnikrishnan, A. Doria, M. Vaxillaire, R.N. Kulkarni, V. Mohan, V. Trischitta, P. Froguel // Nature Reviews Disease Primers. — 2023. — Т. 9. — С. 12. DOI: 10.1038/s41572-023-00421-w
4. Chen Z. Genetics of coronary artery disease in the post-GWAS era / Z. Chen, H. Schunkert // Journal of Internal Medicine. — 2021. — Т. 290. — № 5. — С. 980-992. DOI: 10.1111/joim.13362
5. Deutsch A.J. Phenotypic and genetic classification of diabetes / Deutsch AJ, Ahlqvist E, Udler MS // Diabetologia, — 2022. — Т. 65, — №11, — С. 1758-1769. DOI: 10.1007/s00125-022-05769-4
6. Fernandez C.J. Monogenic hypertension: an overview / C.J.Fernandez, J.M. Pappachan, U.I. Scholl. // Endocrine Hypertension — Elsevier Academic Press, 2023. С. 77-87. DOI: 10.1016/B978-0-323-96120-2.00023-6

7. Gordovez F.J.A. The genetics of bipolar disorder / F.J.A. Gordovez, F.J. McMahon *Molecular psychiatry*, — 2020. — T. 25, — №3. — C. 544–559. DOI: 10.1038/s41380-019-0634-7
8. Hengel F.E. Mosaic theory revised: Inflammation and salt play central roles in arterial hypertension / F.E. Hengel, J.P. Benitah, U.O. Wenzel // *Cellular & Molecular Immunology*. — 2022, — T. 19, — №. 5. — C. 561–576. DOI: 10.1038/s41423-022-00851-8
9. Karim A. The emerging genetic landscape of Hirschsprung disease and its potential clinical applications / A. Karim, C.S.M. Tang, P.K.H. Tam // *Frontiers in Pediatrics*. — 2021. — T. 9. — C. 638093. DOI: 10.3389/fped.2021.638093
10. Kessler T. Coronary artery disease genetics enlightened by genome-wide association studies / T. Kessler, H. Schunkert // *Basic to Translational Science*. — 2021. — T. 6. — №7. — C. 610–623. DOI: 10.1016/j.jacbts.2021.04.001
11. Legge S.E. Genetic architecture of schizophrenia: a review of major advancements / S.E. Legge, M.L. Santoro, S. Periyasamy, A. Okewole, A. Arsalan, K. Kowalec // *Psychological medicine*. — 2021. — T 51. — №13. — C 2168–2177. DOI: 10.1017/S0033291720005334
12. Martinelli M. Non-syndromic cleft palate: an overview on human genetic and environmental risk factors / M. Martinelli, A. Palmieri, F. Carinci, L. Scapoli // *Frontiers in cell and developmental biology*. — 2020. — T. 8. — C. 592271. DOI: 10.3389/fcell.2020.592271
13. Padmanabhan S. Genomics of hypertension: the road to precision medicine / S. Padmanabhan, A.F. Dominiczak // *Nature Reviews Cardiology*. — 2021. — T. 18. — №. 4. — C. 235–250. DOI: 10.1038/s41569-020-00466-4
14. Rahman M.M. Extracellular protein components of amyloid plaques and their roles in Alzheimer's disease pathology. M.M. Rahman, C. Lendel // *Molecular neurodegeneration*. — 2021. — T. 16. — №. 1. — C. 1–30. DOI: 10.1186/s13024-021-00465-0

15. Клинический случай неонатального сахарного диабета, обусловленного мутацией гена INS / Р.А. Атанесян, Т.А. Углова, Т.М. Вдовина, Л.Я. Климов, М.Ю. Костанова, В.А. Курьянинова, М.В. Стоян, Л.С. Алавердян, С.В. Долбня // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — № 2. — С.170–176. DOI: 10.14341/DM9876

Электронные ресурсы и базы данных.

1. www.omim.org — Online Mendelian Inheritance in Men — онлайн каталог генов и наследственных заболеваний человека.
2. <http://medbiol.ru> — Сайт для образовательных и научных целей.
3. <http://biomolecula.ru/> — биомолекула — сайт, посвящённый молекулярным основам современной биологии и практическим применениям научных достижений в медицине и биотехнологии.
4. <https://www.merlot.org/merlot/index.htm> — MERLOT — Multimedia Educational Resource for Learning and Online Teaching.
5. www.elibrary.ru — национальная библиографическая база данных научного цитирования (профессиональная база данных)
6. www.scopus.com — крупнейшая в мире единая реферативная база данных (профессиональная база данных)
7. <https://gnomad.broadinstitute.org> — Genome Aggregation Database (gnomAD) — международная база данных геномного и экзомного секвенирования.
8. <https://www.ebi.ac.uk/gwas/> — GWAS Catalog — каталог полногеномных ассоциативных исследований человека.
9. <https://www.orpha.net/> — Орфанет — международный портал о редких заболеваниях и орфанных лекарствах.

Тимашева Янина Римовна
Авзалетдинова Диана Шамилевна
Гилязова Ирина Ришатовна
Карунас Александра Станиславовна
Хусаинова Рита Игоревна
Хуснутдинова Эльза Камилевна

Генетические основы многофакторных заболеваний

Учебное пособие

Подписано к печати 28.03.2024 г.
Отпечатано на цифровом оборудовании
с готового оригинал-макета, представленного авторами.
Формат 60x84 ¹/₁₆. Усл.-печ. л. 7,21.
Тираж 84 экз. Заказ № 15.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
Тел.: (347) 272-86-31, e-mail: izdat@bashgmu.ru
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России