

Помогайбо В.М., Петрушов А.В.

# Генетика людини

*Навчальний посібник для студентів  
вищих навчальних закладів*

Київ  
«Академія»  
2014

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

У навчальному посібнику детально розглянуті генетичні основи спадковості людини та методи її дослідження, а також причини спадкової та неспадкової мінливості. Представлені сучасні наукові дані про генетичні механізми виникнення спадкових захворювань людини, які спричинюють вади фізичного, фізіологічного, розумового і психічного розвитку дітей та їх девіантну поведінку. Викладено основні принципи профілактики спадкових патологій. Навчальний посібник містить короткий історичний огляд генетики людини та основні положення загальної генетики.

Призначений для студентів педагогічних університетів, які готуються стати вихователями дитячих садочків, вчителями початкових класів, вчителями біології середньої школи, дефектологами, логопедами, психологами, соціальними педагогами. У ньому в достатньому обсязі представлено навчальний матеріал, який задовольнить усі ці спеціальності.

**Рецензенти:**

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

## З М І С Т

Передмова.....	7
<b>1. ГЕНЕТИКА ЛЮДИНИ ТА ЇЇ ІСТОРИЧНИЙ РОЗВИТОК.....</b>	<b>10</b>
Контрольні запитання до розділу 1.....	23
<b>2. ОСНОВИ ЗАГАЛЬНОЇ ГЕНЕТИКИ.....</b>	<b>25</b>
<b>2.1. Генетика якісних ознак.....</b>	<b>25</b>
2.1.1. Закони Менделя.....	25
2.1.2. Хромосомна теорія спадковості.....	32
2.1.3. Основи молекулярної генетики.....	39
2.1.4. Гени в хромосомах.....	46
2.1.5. Мутації.....	47
2.1.6. Генетична рівновага в популяціях.....	48
Контрольні запитання до теми 2.1.....	52
<b>2.2. Генетика кількісних ознак.....</b>	<b>52</b>
2.2.1. Визначення кількісних ознак.....	53
2.2.2. Генотип та фенотип.....	54
2.2.3. Фактори виникнення кількісної мінливості.....	55
2.2.4. Співвідношення впливу генотипу та середовища.....	59
2.2.5. Показник успадковуваності.....	61
2.2.6. Популяційна мінливість як результат взаємодії генотипу та середовища.....	62
Контрольні запитання до теми 2.2.....	66
<b>2.3. Прикладна генетика.....</b>	<b>67</b>
2.3.1. Генна інженерія.....	67
2.3.2. Трансгенні організми.....	69
2.3.3. Клонування тварин.....	71
2.3.4. Етичні та соціальні проблеми генної інженерії.....	72
Контрольні запитання до теми 2.3.....	74
<b>3. МЕТОДИ ВИВЧЕННЯ ГЕНЕТИКИ ЛЮДИНИ.....</b>	<b>75</b>
<b>3.1. Людина як об'єкт генетичних досліджень.....</b>	<b>75</b>
<b>3.2. Популяційний метод.....</b>	<b>76</b>
<b>3.3. Генеалогічний метод.....</b>	<b>78</b>
3.3.1. Збір даних.....	78
3.3.2. Складання родоводу.....	79
3.3.3. Аналіз родоводу.....	79
<b>3.4. Близнюковий метод.....</b>	<b>84</b>
<b>3.5. Метод прийомних дітей.....</b>	<b>87</b>
<b>3.6. Цитогенетичні методи.....</b>	<b>89</b>
3.6.1. Аналіз каріотипу.....	89
3.6.2. Генетика соматичних клітин.....	91
<b>3.7. Біохімічні методи.....</b>	<b>92</b>
<b>3.8. Молекулярно-генетичний метод.....</b>	<b>94</b>
Контрольні запитання до розділу 3.....	96
<b>4. КЛАСИЧНА ГЕНЕТИКА ЛЮДИНИ.....</b>	<b>97</b>
<b>4.1. Менделюючі ознаки.....</b>	<b>97</b>
4.1.1. Аутомно-домінантне успадкування.....	97
4.1.2. Аутомно-рецесивне успадкування.....	100

4.1.3. Інші типи домінування ознак .....	103
<b>4.2. Взаємодія неалельних генів .....</b>	<b>104</b>
4.2.1. Епістаз.....	104
4.2.2. Комплементарність.....	105
4.2.3. Полімерія.....	106
4.2.4. Плейотропія.....	107
<b>4.3. Успадкування ознак і стать .....</b>	<b>107</b>
4.3.1. Генетика статі.....	107
4.3.2. Успадкування ознак, зчеплених зі статтю.....	109
4.3.3. Успадкування, обмежене та контрольоване статтю .....	114
Контрольні запитання до розділу 4.....	117
<b>5. СПАДКОВІ ХВОРОБИ .....</b>	<b>119</b>
<b>5.1. Вплив геному та умов зовнішнього середовища на патогенез.....</b>	<b>119</b>
Контрольні запитання до теми 5.1 .....	120
<b>5.2. Класифікація спадкових захворювань .....</b>	<b>121</b>
Контрольні запитання до теми 5.2 .....	123
<b>5.3. Загальна характеристика спадкових патологій .....</b>	<b>124</b>
5.3.1. Основні властивості спадкових патологій .....	124
5.3.2. Вік прояву спадкових захворювань .....	127
5.3.3. Прогредієнтність та хронічність спадкових патологій .....	128
5.3.4. Ураження багатьох органів і систем при спадкових захворюваннях .....	129
5.3.5. Сімейний характер спадкових патологій .....	130
5.3.6. Специфічні симптоми спадкових захворювань .....	130
5.3.7. Резистентність спадкових хвороб до лікування .....	131
5.3.8. Поліморфізм спадкових патологій.....	131
5.3.9. Генетична гетерогенність патологій .....	132
Контрольні запитання до теми 5.3 .....	134
<b>5.4. Генні хвороби.....</b>	<b>135</b>
5.4.1. Аутосомно-домінантні патології.....	135
5.4.2. Аутосомно-рецесивні патології.....	140
5.4.3. Патології, зчеплені зі статтю .....	147
5.4.4. Мітохондріальні хвороби.....	153
Контрольні запитання до теми 5.4 .....	157
<b>5.5. Хромосомні хвороби .....</b>	<b>158</b>
5.5.1. Хромосомні аберації.....	159
5.5.2. Порушення кількості аутосом .....	161
5.5.3. Порушення кількості статевих хромосом .....	164
Контрольні запитання до теми 5.5 .....	166
<b>5.6. Спадкові хвороби з некласичним типом успадкування.....</b>	<b>167</b>
5.6.1. Хвороби імпринтингу .....	167
5.6.2. Хвороби експансії.....	170
Контрольні запитання до теми 5.6 .....	171
<b>5.7. Спадкова схильність до хвороб.....</b>	<b>172</b>
5.7.1. Моногенно зумовлена схильність до хвороб .....	176
5.7.2. Полігенно зумовлена схильність до хвороб.....	179
5.7.3. Генетика онкологічних патологій .....	183
Контрольні запитання до теми 5.7 .....	190
<b>5.8. Основи фармакогенетики .....</b>	<b>191</b>
5.8.1. Фармакогенетика як наука.....	191
5.8.2. Фармакогенетичні аспекти спадкових патологій .....	194
Контрольні запитання до теми 5.8 .....	197

<b>5.9. Профілактика спадкових патологій.....</b>	<b>198</b>
5.9.1. Соціальні та медичні аспекти спадкових патологій.....	198
5.9.2. Загальні принципи профілактики спадкових патологій.....	200
5.9.3. Управління експресією генів.....	202
5.9.4. Видалення ембріонів та плодів із спадковою патологією.....	203
5.9.5. Генна інженерія зародкових клітин.....	204
5.9.6. Планування сім'ї.....	206
5.9.7. Охорона навколишнього середовища.....	207
5.9.8. Медико-генетичне консультування.....	208
Контрольні запитання до теми 5.9.....	214
<b>6. СПАДКОВІ ПОРУШЕННЯ РОЗВИТКУ ТА ПОВЕДІНКИ.....</b>	<b>216</b>
<b>6.1. Причини та загальні механізми вроджених вад розвитку.....</b>	<b>216</b>
6.1.1. Внутрішні чинники порушень розвитку.....	217
6.1.2. Зовнішні чинники порушень розвитку.....	218
6.1.3. Сумісна дія генетичних і середовищних чинників.....	219
6.1.4. Механізми тератогенезу.....	220
Контрольні запитання до теми 6.1.....	222
<b>6.2. Розумова відсталість.....</b>	<b>222</b>
6.2.1. Розумова відсталість при порушенні кількості хромосом.....	224
6.2.2. Розумова відсталість, викликана хромосомними абераціями.....	227
6.2.3. Розумова відсталість при моногенних хворобах.....	229
6.2.4. Мультифакторіально обумовлена розумова відсталість.....	233
6.2.5. Реабілітація хворих із розумовою відсталістю.....	234
Контрольні запитання до теми 6.2.....	235
<b>6.3. Затримка психічного розвитку.....</b>	<b>235</b>
Контрольні запитання до теми 6.3.....	238
<b>6.4. Дитячий аутизм.....</b>	<b>238</b>
Контрольні запитання до теми 6.4.....	242
<b>6.5. Стійкі вади слуху.....</b>	<b>243</b>
Контрольні запитання до теми 6.5.....	246
<b>6.6. Стійкі вади зору.....</b>	<b>246</b>
Контрольні запитання до теми 6.6.....	249
<b>6.7. Аномалії поведінки.....</b>	<b>249</b>
6.7.1. Наркоманійна залежність.....	249
6.7.2. Гомосексуальність.....	257
6.7.3. Злочинність.....	258
6.7.4. Самогубство.....	260
Контрольні запитання до теми 6.7.....	261
<b>7. ГЕНЕТИКА ОСОБИСТОСТІ.....</b>	<b>263</b>
<b>7.1. Темперамент.....</b>	<b>263</b>
7.1.1. Поняття темпераменту.....	263
7.1.2. Темперамент у дітей.....	265
7.1.3. Темперамент у дорослих.....	267
Контрольні запитання до теми 7.1.....	270
<b>7.2. Інтелект.....</b>	<b>270</b>
7.2.1. Поняття інтелекту та коефіцієнта розумового розвитку (IQ).....	270
7.2.2. Генетичний контроль інтелекту.....	272
7.2.3. Генетика обдарованості.....	274
Контрольні запитання до теми 7.2.....	276
<b>Термінологічний словник.....</b>	<b>277</b>

Лауреати Нобелівської премії за відкриття в галузі генетики .....	316
Література .....	322

## Передмова

Сьогодні в Україні склалася вельми тривожна демографічна ситуація. Спостерігається прогресуюча деградація здоров'я населення, особливо дитячого. Ще 50 років тому закінчувало школу понад 90% практично здорових дітей, а нині цей показник упав нижче 5%. У середині минулого століття намітився від'ємний приріст населення, який сьогодні пройшов рубіж 1% за рік. Тривалість життя українця зменшується і сягає нині 65 років, хоча ще 2 десятиліття тому вона становила понад 70 років. У більшості ж розвинених країн цей показник тримається на рівні 85 років. Високими темпами зростає смертність, переважно завдяки збільшенню захворюваності. Згідно з прогнозами ЮНЕСКО кількість населення в Україні у 2050 році знизиться до 31-35 млн., внаслідок чого наша держава одержала статус вимираючої.

Зважаючи на таку досить критичну українську демографічну ситуацію, необхідно приділяти їй першочергову увагу. Це, крім державного рівня, значною мірою стосується і сфери педагогічної освіти. Адже саме фахівці освіти доглядають, виховують і навчають дітей, починаючи з дитячих садочків. Педагогам необхідно знати якнайбільше про реальний стан справ стосовно здоров'я дітей та дорослих громадян України, щоб максимально сприяти покращенню ситуації.

У педагогічній освіті провідне місце, поряд з методикою навчального процесу та психологією повинна займати генетика людини. Адже абсолютно всі ознаки та властивості будови тіла, перебігу фізіологічних процесів у ньому, поведінки людини, її здатності до навчання, до здійснення тієї чи іншої професійної діяльності мають спадкову природу. Практично всі захворювання визначаються або мутаціями окремих генів, або такою комбінацією генів, яка спричинює схильність до хвороби. Сучасна генетика людини розробила основні принципи профілактики та лікування спадкових патологій. Зроблено перші кроки в генній терапії таких тяжких спадкових захворювань як мукові-

сцидоз. Однак усе ще не існує підручника з генетики людини українською мовою. Ми здійснили спробу виправити цей недолік.

Пропонований навчальний посібник призначений для студентів педагогічних університетів, які готуються стати вихователями дитячих садочків, вчителями початкових класів, вчителями біології середньої школи, дефектологами, логопедами, психологами, соціальними педагогами. У ньому в достатньому обсязі представлено навчальний матеріал, який задовольнить усі ці спеціальності.

Навчальний посібник починається історичним оглядом розвитку генетики людини.

У другому розділі «Основи загальної генетики» студенту нагадуються основні закони та закономірності генетики, з якими він познайомився у шкільному курсі загальної біології. Завершується цей розділ темою «Прикладна генетика», де розглядаються сучасні практичні досягнення генетики.

Третій розділ знайомить студента з сучасними методами вивчення генетики людини. Особливо детально розглядається генеалогічний метод, яким при нагоді зможуть користуватися студенти у майбутньому, уже як фахівці.

У четвертому розділі «Класична генетика людини» представлено основні закономірності успадкування морфологічних та фізіологічних ознак людини, а також механізм генетичного визначення статі.

П'ятий розділ «Спадкові хвороби людини» є найбільшим і основним. Тут розглядається значення генотипу та умов оточуючого середовища для патогенезу, класифікація спадкових захворювань, загальні властивості спадкових патологій, генетика, клініка та профілактика найпоширеніших спадкових захворювань, а також основи фармакогенетики.

Окремим, шостим розділом подано спадкові порушення розвитку та поведінки. Він містить такі теми як «Причини та загальні механізми вроджених вад розвитку», «Розумова відсталість», «Затримка психічного розвитку», «Дитячий аутизм», «Стійкі вади слуху», «Стійкі вади зору», «Аномалії поведінки».



Сьомий розділ «Генетика особистості» розглядає сучасний стан вивчення закономірностей успадкування таких найголовніших характеристик особистості як темперамент та інтелект.

Завершується навчальний посібник змістовним термінологічним словником, розділом коротких відомостей про лауреатів Нобелівської Премії у галузі генетики та переліком рекомендованої навчальної літератури з генетики людини, який містить понад 40 джерел. Термінологічний словник нараховує понад 300 понять, серед яких представлена коротка характеристика спадкових захворювань людини, які в тексті навчального посібника лише згадуються. У переліку навчальної літератури до джерел, які наявні в мережі Інтернету, додаються електронні адреси.

Висловлюємо вдячність студентам перших курсів психолого-педагогічного факультету Полтавського національного педагогічного університету ім. В.Г. Короленка 2006-2007, 2007-2008, 2008-2009 та 2009-2010 навчальних років, на яких здійснювалася апробація змісту цього навчального посібника та завдяки побажанням яких організація та стиль викладу навчального матеріалу в ньому став більш досконалим.

Автори

## 1. ГЕНЕТИКА ЛЮДИНИ ТА ЇЇ ІСТОРИЧНИЙ РОЗВИТОК

Галузь біології, яка вивчає явища спадковості та мінливості живих організмів, називається генетикою. Назва цієї науки походить від грецького слова *genos*, що означає рід чи походження. Генетика поділяється на загальну та спеціальну, або прикладну частини. Загальна генетика вивчає закони, закономірності та механізми спадковості та мінливості, спільні для усіх живих організмів. Вивченням спадковості та мінливості окремих груп живих організмів – вірусів, бактерій, грибів, рослин, тварин та людини займається прикладна, або спеціальна генетика. Генетику людини називають також антропогенетикою.

У розвитку загальної генетики важливу роль відіграли різноманітні експериментальні об'єкти: серед бактерій – кишкова паличка, серед грибів – нейроспора, серед рослин – горох та кукурудза, серед тварин – дрозофіла та миша.

У 80-их роках минулого століття одним із головних об'єктів генетичних досліджень стала людина.

Вивчення генетики людини пов'язане з певними труднощами через неможливість довільного схрещування, пізнє настання статевої зрілості, малу кількість нащадків у кожній сім'ї та неможливість урівняти умови існування нащадків. Незважаючи на це, генетика людини за останні десятиліття досягла значних успіхів. Досить добре вивчені закономірності успадкування різноманітних ознак, у тому числі патологічних.

Правда, генетичний аналіз психічної сфери та творчої діяльності людини залишається все ще нездійсненим через їх надзвичайну складність, хоча вони, поза сумнівом, спадково обумовлені.

Як і в загальній генетиці, поява та розвиток якої пов'язані з вивченням успадкування мутаційних змін у популяціях гороху, дрозофіли, миші та інших експериментальних об'єктів, основні досягнення в генетиці людини зумовлені дослідженням природи та особливостями успадкування мутаційних

змін у людини. Виявилось, що спонтанна спадкова мінливість людини досить висока – протягом життя приблизно у 70% людей реалізуються певні спадкові хвороби. Таким чином, у більшості людей протягом їх життя проявляється хоча б одне серйозне генетично обумовлене відхилення від норми, яке знижує тривалість життя людини або заважає нормальній життєдіяльності та працездатності людського організму. Внаслідок цього найбільш важливими напрямками досліджень у генетиці людини є вивчення молекулярної природи таких генетичних відхилень, аналіз закономірностей їх успадкування, визначення їх розповсюдженості у різних популяціях людини, вивчення ролі мутагенних факторів навколишнього середовища у зміні рівня спонтанного мутагенезу у людини.

Сучасний етап розвитку генетики людини відзначається стрімким зростом наших знань про молекулярну будову генетичного матеріалу та про механізми мутагенезу. Яскравим свідченням таких успіхів може бути реалізація міжнародної програми «Геном людини». На сьогодні вже виявлено близько 9 тис. спадкових хвороб, для 3 тис. із яких визначена локалізація мутантних генів та молекулярна структура їх продуктів, що дає можливість розробити нові методики діагностики спадкових захворювань, їх профілактики та лікування.

Через зростання забруднення навколишнього середовища, спричинене Чорнобильською аварією, вибухами на ядерних полігонах та виробничою діяльністю підприємств ядерного паливного циклу, важливого значення набуває розробка методів оцінки генетичних наслідків такого забруднення для наступних поколінь.

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

Окремі свідчення про спадкові ознаки у людини з'явилися задовго до відкриття Г. Менделя. Ще лікарі та філософи античної Греції (V-IV ст. до н.е.) не лише писали про спостережувані ними явища успадкування окремих нормальних та патологічних ознак людини (колір очей, косоокість, облісіння

тощо), а й намагалися пояснити механізм цих процесів і навіть пропонували заходи щодо покращення людського роду. Так Гіппократ (460–370 до н.е.) і Анаксагор (500–428 до н.е.) вважали, що носій інформації, сім'я, формується всіма частинами тіла, як здоровими, так і хворими.

Першу завершену, хоча і помилкову теорію спадковості розробив Аристотель (384–322 до н.е.), який висловив думку про якісно різний внесок чоловічого та жіночого начал в майбутню дитину. Він був переконаний, що чоловічий організм лише запускає процес, тоді як жіночий надає матеріал для розвитку дитини. Коли чоловіче начало сильніше, народжується син, який, до того ж, більше схожий на батька, і навпаки. Ось чому сини звичайно схожі на своїх батьків, а дочки – на матерів.

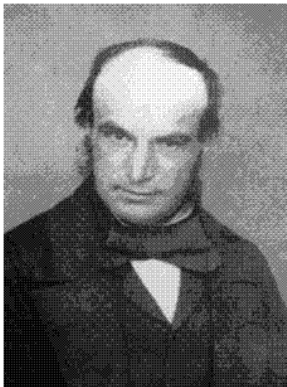
Платон (427–347 до н.е.) у своїй праці «Політика» подає детальні рекомендації про те, як варто підбирати подружні пари, щоб народжувалися діти, видатні як у фізичному, так і в розумовому та духовному значенні. Він наполягав на тому, щоб нащадки кращих батьків виховувалися з особливою ретельністю. Дітей же з нижчих прошарків суспільства варто залишити без уваги.

У працях античних учених порушувалася також проблема успадкованих та набутих ознак. Так на думку Демокрита (460–370 до н.е.), здібності більшості людей формуються переважно внаслідок вправ, а не природної схильності.

Лише через 20 століть потому увагу науки знову починають привертати явища спадковості та мінливості у людини. У роботі іспанського лікаря Л. Меркадо (1525–1505) «Спадкові захворювання» (1605) вплив Аристотеля хоча і переважає, проте в ній автор стверджує, що не тільки батько, а й мати визначають ознаки майбутньої дитини.

Перший науковий опис закономірностей успадкування окремих ознак у людини (полідактилія та альбінізм) був здійснений у XVIII ст. французьким натуралістом П. Мопертюї (1689–1759). Учений дійшов висновку, що ці порушення можуть в рівній мірі передаватися як батьком, так і матір'ю.

На початку XIX ст. кілька авторів незалежно один від одного описали успадкування гемофілії на підставі вивчення родоводів сімей, в яких зустрічалися особи, хворі на гемофілію. Наприклад, німецький професор медицини К.Ф. Нассе (1778–1851) визначив найважливіші формальні особливості успадкування цього захворювання.



Дж. Адамс

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

внутрішньоутробним ушкодженням плоду.



В.М. Флоринський

Над проблемами спадкових хвороб і спадкової природи людини працював російський гінеколог В.М. Флоринський (1834–1899), у праці якого «Удосконалення і виродження людського роду» (1866 р.) вірно висвітлені окремі питання генетики людини, а саме: значення середовища для формування спадкових ознак, небезпечність споріднених шлюбів, спадковий характер численних патологій (глухонімоти, альбінізму, заячої губи, вад розвитку центральної нервової системи).

Однак у роботах більшості дослідників XIX століття правильні та помилкові уявлення були перемішані, бо критеріїв для встановлення наукової достовірності ще не існувало. Генетика людини не мала основних теоретич-

них засад та плідних наукових гіпотез. Як наука вона почала формуватися у другій половині XIX, коли з'явилися менделізм та біометрія.

Закони, сформульовані чеським дослідником Г. Менделем (1822–1884)



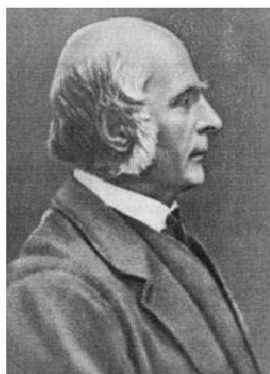
Г. Мендель

у 1865 р. на основі його експериментів з рослинами, виявилися надзвичайно плідними і могутніми в аналітичному плані. Поняття гена, що сформувалося в результаті цих експериментів, стало центральною концепцією всієї генетики, включаючи і генетику людини. Ось ці перші закони генетики: закон одноманітності гібридів першого покоління, закон розщеплення гібридів другого покоління та закон незалежного успадкування різних пар ознак у гібридів другого покоління.

бридів другого покоління.

Успіх Г. Менделя був пов'язаний з розробкою принципово нового методичного підходу, який відзначався такими особливостями:

- для схрещування використовуються особини з контрастними ознаками,
- здійснюється точний кількісний облік цих ознак, що дозволяє знайти статистичні закономірності успадкування.

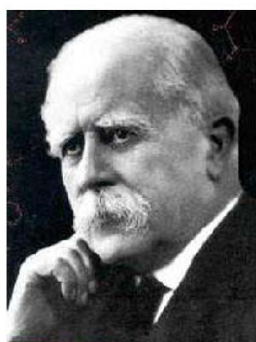


Ф. Гальтон

Вагомий внесок у розвиток генетики людини вніс англійський біолог Ф. Гальтон (1822–1911). Аналізуючи спадковість ряду сімей, учений дійшов висновку, що психічні особливості людини обумовлені не лише умовами середовища, але й спадковими чинниками (1865 р.). Крім того, він запропонував і застосував близнюковий метод для вивчення співвідносної ролі середовища та спадковості в розвитку ознак. Ним же розроблено низку статистичних методів, серед яких і відомий метод обчислення коефіцієнта кореляції. Ці роботи заклали основу для майбутнього розвитку генетики людини. Крім цього Ф. Гальтон став родоначальником евгеніки – науки про спадкове здоров'я людини та шляхи його поліпшення. Він вважав, що, в першу чергу, не-

обхідно не позбавлятися від патологічних генів, а збільшувати кількість "сприятливих" генів у людських популяціях шляхом створення умов для переважного розмноження обдарованих людей.

Американський антрополог У. Фарабі (1865–1925), вивчаючи родоводи в декількох поколіннях, у 1903 р. вперше встановив, що брахідактилія (короткопалість) у людини успадковується за аутосомно-домінантним типом, чим підтвердив справедливості менделевих законів і для людини.



А. Гаррод

Найактуальнішим сьогодні в генетиці людини є розділ про спадкові хвороби обміну речовин, який був започаткований відомим англійським лікарем А. Гарродом (1857-1936). (На фото – його батько!). У своїй праці «Поширеність алкаптонурії: вивчення хімічних особливостей» (1908 р.) вчений першим відзначив зв'язок між генами та ферментами і виявив спадкові порушення обміну речовин у людини. Американський генетик Дж. Бідл, який у 1958 р. розділив із американцем же Е. Тейтемом Нобелівську премію з фізіології та медицини за свої роботи в галузі біохімічної генетики, сказав, що основа його гіпотези «один ген – один фермент» була насправді закладена працями А. Гаррода, який і сформулював її майже тими ж словами.

У цьому ж, 1908 р. англійський математик Г. Харді (1877–1947) та німецький лікар В. Вейнберг (1862–1937), незалежно один від одного, заклали основи популяційної генетики, сформулювавши закон розподілу генів у популяції організмів, який тепер відомий як закон Харді-Вейнберга. І тут стимулом була генетика людини: у основу закону було покладено розподіл менделюючих ознак у популяції людини.

У 1911 р. генетик Т. Морган (1866–1945) та цитолог Е. Уільсон (1856–1939) із США виявили, що успадкування гемофілії та кольорової сліпоти по материнській лінії обумовлене локалізацією відповідних генів у Х-хромосомі.

Цього ж року німецький та польський гематологи Е. Дангерн (1867–1961) і Л. Гіршфельд (1884–1954) констатували, що групи крові за системою АВ0 успадковуються. А у 1924 р. німецький дослідник Ф. Бернштейн (1878–1956) виявив, що АВ0-система груп крові контролюється серією множинних алелей одного локуса. Завдяки сумісним зусиллям австрійських біологів А. Вінера (1907–1977), П. Левіна (1900–1987) та К. Ландштейнера (1868–1943) згодом було знайдено резус-чинник (Rh) і показано, що гемолітична жовтяниця новонароджених виникає внаслідок імунної несумісності матері та плоду. Ці відкриття дозволили в 60-их рр. минулого століття наочно продемонструвати можливість попередження гемолітичної хвороби новонароджених шляхом введення анти-Rh-фактора матерям з групи ризику розвитку цього захворювання. Ці відкриття ще раз підтвердили, що успадкування ознак у людини підлягає законам Г. Менделя.

Кінець 20-х – початок 30-х рр. ознаменувалися значними успіхами в розвитку генетики. Стала загальноновизнаною хромосомна теорія спадковості. Ще у 1902 р. американець У. Сеттон (1877–1916) та німець Т. Бовері (1862–



Т. Морган

1915), порівнюючи дані гібридологічного аналізу й поведінки хромосом при поділі клітин, дійшли висновку, що спадкові фактори Г. Менделя, тобто гени, локалізовані в хромосомах. Ця гіпотеза була підтверджена результатами аналізу успадкування статі у тварин, який показав, що стать нащадків визначається статевими хромосомами. Експериментально обґрунтували хромосомну теорію спадковості у 1910 р. американські вчені Т.Х. Морган, К. Бріджес (1889–1938) та А. Стертевант (1891–1970). Згідно з хромосомною теорією спадковість пов'язана з генами, розташованими в хромосомах клітинних ядер лінійно, утворюючи групи зчеплення.



С.Г. Левіт

У цей же період інтенсивно розвивається популяційна генетика. Великий внесок у розвиток цього розділу



внесли російські вчені С.С. Четвериков (1880–1959) та М.П. Дубинін (1907–1998), англійці Дж. Б. Холдейн (1892–1964) та Р. Фішер (1890–1962), американець С. Райт (1889–1988), швед Г. Дальберг (1893–1956) та інші.

У 30-х роках минулого століття російський лікар і генетик С.Г. Левіт (1894–1938) здійснює ідентифікацію перших хромосом людини, а також вивчає закономірності успадкування ряду хвороб (діабет, алергія, виразка шлунку, гіпертензія тощо)

Зусиллями учених була підтверджена гетерогенність спадкових патологій, коли один і той же фенотип хвороби обумовлений аномалією різних генів. Важко переоцінити важливість цього відкриття для діагностики, лікування і медико-генетичного консультування спадкових хвороб.

У першому десятилітті минулого століття почала бурхливо розвиватися нова галузь генетики людини – евгеніка, або наука про удосконалення здоров'я та здібностей людини, засновником якої був уже відомий нам англійський антрополог Ф. Гальтон. Прихильники цієї науки перебували у полоні уявлень про визначальний вплив генетичних чинників на розвиток нормальних фізіологічних і розумових особливостей індивіда, а також на появу розумової відсталості, психічних захворювань, алкоголізму, злочинності та інших соціальних відхилень. Вони вважали, що людському роду слід зайнятися своїм поліпшенням, для чого потрібно сприяти відтворенню людей, які мають бажані якості (позитивна евгеніка), та перешкоджати розмноженню хворих, розумово відсталих і калік (негативна евгеніка).

У США та ряді країн Європи було організовано ряд наукових установ, які займалися евгенічними дослідженнями, більшість із яких виявилися досить примітивними. Так стверджувалося, що численні індивідуальні властивості людини як, наприклад, нестримний характер, схильність до бродяжництва тощо, успадковуються за законами Г. Менделя. Не дивлячись на це, евгеніка набуває значної репутації, особливо у США та Німеччині.

У ті часи у США евгеніка вивчалася у ряді коледжів, а джерелом евгенічної пропаганди служив Державний архів евгеніки під керівництвом

Ч.Б. Давенпорта (1866–1944), що брав найактивнішу участь у формуванні соціальної політики відносно імміграції, тобто створення системи дозволів і заборон на в'їзд до США тих або інших національних груп. Вважалося, що вихідці з Північної та Центральної Європи розумово досконаліші і тому більш корисні для держави, ніж вихідці з Південної Європи або Азії. Громадяни власної країни також не були обійдені увагою еугеністів. У більшості штатів був запроваджений закон про примусову стерилізацію психічно хворих, злочинців, п'яниць, повій тощо. Однак питання про успадкування таких властивостей у людини не мало наукового обґрунтування.

Аналогічні тенденції мали місце і в Англії. Тут теж активно пропагувалася еугеніка, чому сприяв такий авторитетний математик і біолог як К. Пірсон (1857–1936), що успадкував у Лондонському університеті еугенічну лабораторію Ф. Гальтона.

У Німеччині еугеніка дістала назву расової гігієни. Рух під цією назвою був пов'язаний з містичною концепцією раси, з уявленням про перевагу нордичної раси, зі страхом перед виродженням людства загалом та німецького народу зокрема, спричиненим алкоголізмом, венеричними хворобами, збільшенням народжуваності недоумкуватих або людей з нижчих прошарків суспільства. Деякі прихильники таких ідей застерігали від «забруднення німецької крові» іноземною, особливо єврейською. Такі погляди поділяла значна частина німецької інтелігенції. Після приходу до влади А. Гітлера еугенічні уявлення стали складовою нацистської ідеології.

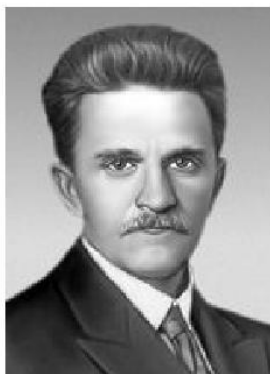


М.К. Кольцов

Провідні фахівці з генетики людини в Німеччині (Е. Фішер, Е. Баур, Ф. Ленц, Р. Ріттер, О. фон Фершуер та інші) були причетні до того, що ця наука слугувала нацистській державі. У 1933 р. тут був запроваджений закон про стерилізацію, який стверджував обов'язковість цього заходу стосовно дітей, обтяжених спадковими хворобами, а також представників певних

етнічних груп, особливо євреїв та циган.

Подібні закони, але про добровільну стерилізацію за евгенічними свідченнями, були прийняті в Скандинавських країнах.



Ю.О. Філіпченко

Генетика людини у Радянському Союзі почала інтенсивно розвиватися у 20-х роках ХХ ст. Під впливом ідей західної евгеніки у 1921 р. відомим ученим М.К. Кольцовим (1872–1940) у Москві було організовано Російське евгенічне товариство, а в наступному році у Петрограді один із засновників радянської генетики Ю.О. Філіпченко (1882–1930) створює Бюро з евгеніки.

Ці евгенічні осередки ставили перед собою виключно наукові завдання на відміну від евгенічних товариств західних країн. М.К. Кольцов, Ю.О. Філіпченко та інші вчені здійснювали генетичні дослідження обдарованості, вивчаючи родоводи видатних людей. Безперечно, в той час ці дослідження не могли не мати методичних помилок, значного спрощення, а отже і певних протиріч. Разом з тим вченими були одержані також цінні наукові результати. Вони, зокрема, правильно порушували питання про значення умов соціального середовища в реалізації індивідуальних особливостей людини, цілком заперечували насильницький шлях удосконалення спадковості людини. Крім того, зусиллями радянських евгеністів були зібрані родоводи видатних особистостей, наприклад, О.С. Пушкіна, Л.М. Толстого, Ф.І. Шаляпіна та інших.

Наприкінці 20-х рр. евгенічні дослідження в Радянському Союзі були припинені через те, що вони не вписувалися в комуністичну ідеологічну доктрину.

У другій половині 30-х рр. у Радянському Союзі в результаті приходу до влади в біологічній науці Т.Д. Лисенка (1898–1976) всі генетичні дослідження, а отже і вивчення спадковості людини, були заборонені. Генетика була названа буржуазною лженаукою. Вчені-генетики змушені були змінити сфери своєї наукової діяльності, а частина з них була репресована

(М.К. Кольцов, С.С. Четвериков, М.І. Вавилов, М.В. Тимофеев-Рессовський, С.Г. Левіт, В.П. Ефроїмсон та інші). Такий стан зберігався до початку 60-х рр.

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

У 1944 р. американські біохіміки О.Т. Ейвері (1877–1955), К.М. Маклед (1909–1972) та М. Маккарті (1911–2005) виявили, що передача спадкової інформації пов'язана з дезоксирибонуклеїною кислотою (ДНК). Це відкриття стало могутнім чинником, який стимулював вивчення спадковості на молекулярному рівні. А завдяки створенню в 1953 р. американським біохімі-



Дж. Уотсон



Ф. Крік

ком Дж. Уотсоном (нар. 1928) та англійським фізиком Ф. Кріком (1916–2004) моделі молекулярної структури ДНК, почалося поглиблене вивчення молекулярної, біохімічної та імунної генетики людини.

В 50-ті роки набувають широкого розвитку дослідження з радіаційної генетики людини. Ще в середині 20-их років російський мікробіолог Г.А. Надсон (1867–1939) з колегами та американський генетик Г. Меллер (1890–1967) виявили мутагенну дію рентгенівського проміння на живі організми. Це відкриття показало небезпеку опромінювання статевих клітин людини для подальших поколінь, через що людині як об'єкту генетичних досліджень стало приділятися більше уваги.

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

У 1956 р. шведські цитогенетики Дж. Чіо (1916–2001) і А. Леван (1905–1998) та їх англійські колеги Ч. Форд (1912–1999) і Дж. Хамертон (1929–2006) визначили, що в клітинах людини міститься 46 хромосом. Тут треба зазначити, що вперше мітотичні хромосоми людини були описані ще у 2-ій половині ХІХ ст. німецькими гістологами Дж. Арнольдом (1835–1915) та В. Флемінгом (1843–1905).

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

У 1959 р. французькі генетики Ж. Лежен (1926–1994) і Р. Терпен (1895–1988) з колегами дослідили цитогенетичну картину виникнення синдрому Дауна (трисомія по 21-ій хромосомі). У той же час іншими вченими були ідентифіковані на хромосомному рівні синдром Шерешевського–Тернера (X0) та синдром Клайнфельтера (XXY).

Тоді ж англійські цитогенетики Ч. Форд, П. Джекобс (нар. 1934) та ін. виявили роль Y-хромосоми у визначення статі у людини.

У 1960 р. американський цитолог Р. Мурхед з колегами розробив метод культивування лімфоцитів периферійної крові для одержання метафазних хромосом людини, що дозволило виявляти мутації хромосом, характерні для певних спадкових хвороб. *(Знайти дати життя або видалити абзац).*

Механізм генетичного коду було визначено у 1961 р. американським дослідником М. Ніренбергом (1927–2010).

У 1965 р. американський вчений Х. Корана (нар. 1922) вперше здійснив



М. Ніренберг



Х. Корана

штучний синтез гена, що дало поштовх розвиткові нових напрямків у генетиці людини – молекулярної генетики та генної інженерії. Після цього були розроблені технології штучного і ферментативного синтезу генів, у тому числі генів ін-

суліну, інтерферону, соматотропіну тощо. Ці досягнення відкрили великі перспективи в діагностиці, профілактиці та лікуванні спадкових хвороб людини.

Кінець 70-их років минулого століття приніс генетикам досить значну несподіванку. Дослідники, очолювані англійцем Р. Робертсом (нар. 1943) та американцем Ф. Шарпом (нар. 1944), виявили, що гени еукаріотів мають переривчасту структуру і складаються з кодуєчих та некодуєчих ділянок ДНК.

На початку 80-х рр. генетиками С. Бреннером (нар. 1927) та Дж. Салстоном (нар. 1942) із Англії, а також Х. Р. Хорвіцом (нар. 1947) із США були відкриті так звані «гени смерті», які спричиняють руйнування клітин, що вичерпали свій життєвий час.

У кінці 90-х рр. ХХ ст. американські біологи Е. З. Файер (нар. 1959) та К. Меллоу (нар. 1960) виявили явище припинення експресії (прояву) того чи іншого гена за допомогою дволанцюжкової РНК, гомологічної цьому гену.

У кінці ХХ ст. розпочато здійснення великого міжнародного проекту "Геном людини", завданням якого є вивчення геному людини, включаючи подальше картування хромосом та визначення нуклеотидної послідовності їх ДНК. У межах цієї програми розробляються методи діагностики та лікування спадкових хвороб. На цей час перший етап Проекту практично виконано. Визначено, що кількість генів людини сягає близько 32 тис. Виявилося також, що вони складають лише близько 5% всієї генетичної ДНК. Решта сукупності ДНК, за сучасними уявленнями, нічого не кодує або містить численні повтори. Цікаво, що у одноклітинних організмів, наприклад, бактерій, така беззмінна ДНК взагалі відсутня, а по мірі ускладнення організації організмів її доля зростає. Крім того встановлено, що геноми різних етнічних груп та популяцій людини відрізняються за послідовністю нуклеотидів у певних ділянках ДНК. На підставі результатів досліджень у рамках Проекту «Геном людини» стала можливою ДНК-діагностика понад 100 спадкових захворювань.

Проект «Геном людини» продовжує діяти, але змінює свою орієнтацію – із структурного стає функціональним з метою ідентифікації усіх генів людини.

У 2004 р. американські генетики Р. Ліфтон і А. Уїлсон виявили мутації генів мітохондрій у людини, які передаються по материнській лінії та спричинюють гіпертензію та порушення жирового обміну. *(Знайти дати народження або видалити абзац).*

Початок 21-го ст. відзначився формуванням нового напрямку в генетиці – епігенетики. Епігенетика вивчає спадкові зміни експресії генів, що відбуваються без зміни первинної структури ДНК. Цей напрямок ще у 2-ій пол. минулого ст. започаткували дослідження низки вчених різних країн, серед яких російський хімік Б.Ф. Ванюшин, його американський колега К. Куні та інші. *(Знайти дати народження або видалити останнє речення абзацу).*

## **Контрольні запитання до розділу 1**

1. Дайте визначення понять «генетика», «загальна генетика» та «спеціальна генетика».
2. Коли і ким було здійснено перший науковий опис успадкування окремих ознак у людини?
3. Чия книга вважається першим науковим довідником з медико-генетичного консультування? Як вона називається?
4. Визначте внесок В.М. Флоринського у розвиток генетики людини.
5. Обґрунтуйте значення наукових дослідів Г. Менделя для генетики взагалі та генетики людини зокрема.
6. У чому полягає внесок Ф. Гальтона у розвиток генетики людини?
7. Хто і коли першим визначив зв'язок між генами та ферментами і виявив спадкові порушення обміну речовин у людини?
8. Чим визначається внесок С.Г. Левіта в генетику людини?
9. Дайте визначення поняття «евгеніка», назвіть її позитивні та негативні сторони.

10. Що Ви знаєте про проект «Геном людини»?

11. Що таке епігенетика?



## **2. ОСНОВИ ЗАГАЛЬНОЇ ГЕНЕТИКИ**

### **2.1. Генетика якісних ознак**

Усі ознаки живих організмів, які вивчає генетика, умовно можна поділити на якісні та кількісні. Якісними ознаками є такі ознаки, які можуть бути або наявними, або відсутніми, наприклад, забарвлення квітки рослини: наявне – червоні пелюстки або відсутнє – білі пелюстки. Якісні ознаки називають також альтернативними. Кількісні ознаки характеризуються непереривною мінливістю, наприклад, зріст людини. Такі ознаки визначають вимірюванням.

Сучасна генетика була започаткована дослідженнями якісних ознак, бо закономірності їх успадкування досить прості та більш доступні для генетичного аналізу. Тому ознайомлення з основами генетики ми і розпочнемо з викладу понять та закономірностей успадкування цих ознак.

#### **2.1.1. Закони Менделя**

**Перші генетичні дослідження.** Довгий час матеріальний носій спадковості сприймався як однорідна за складом речовина. Вважалося, що спадкова речовина батьків змішується у дитини подібно двом взаєморозчинним рідинам. Відповідно до цього гібридне потомство, одержане в результаті з'єднання спадкового матеріалу організмів, що розрізняються за рядом ознак, повинно мати проміжні значення цих ознак. І дійсно, такі явища часто спостерігаються. У людини та тварин речовину спадковості пов'язували з кров'ю. Звідси відомі вирази – «напівкровний», «чистокровний», які збереглися до наших днів.

Проте у другій половині XIX століття деякі дослідники спостерігали у гібридів таку мінливість ознак, яку не можна було пояснити з позиції вищезгаданого уявлення. Одним з цих дослідників був Грегор Мендель. Він першим показав, що спадкові чинники не змішуються, а передаються з покоління

ня в покоління у вигляді незмінних окремих одиниць. Ці спадкові одиниці передаються через чоловічі та жіночі статеві клітини – гамети. У кожної особи спадкові одиниці перебувають у вигляді пар, тоді як у гаметах наявна лише одна одиниця з кожної пари. Ці одиниці спадковості Г. Мендель назвав елементами.

У 1900 році, коли закони Менделя були відкриті вдруге і одержали визнання, одиниці спадковості були названі факторами. Через декілька років датський біолог В. Йогансен дав їм назву «гени», а в 1912 році американський генетик Т.Г. Морган показав, що гени розташовані в хромосомах.

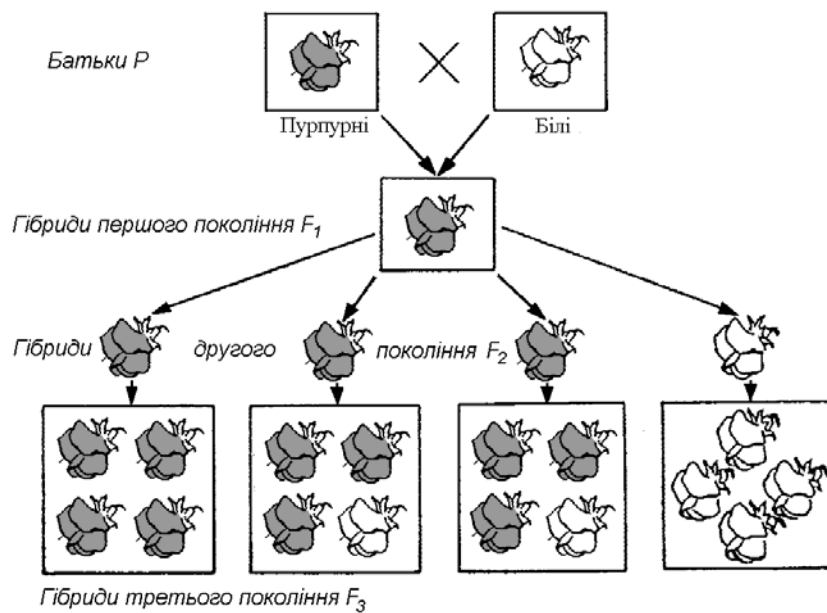
Успіх Г. Менделя багато в чому обумовлений вдалим вибором експериментального об'єкту – гороху. Ця рослина має ряд сприятливих властивостей для проведення експериментів по схрещуванню. По-перше, сорти гороху чітко розрізняються за рядом простих, якісних ознак. По-друге, горох – самозапильна рослина, завдяки чому підтримується чистота сорту, тобто збереження ознаки від покоління до покоління. По-третє, можна схрещувати рослини шляхом штучного запилення і одержувати потрібні гібриди. Гібриди гороху здатні давати потомство, що при гібридизації інших рослин зустрічається не завжди.

Г. Менделю вдалося підібрати такі пари альтернативних ознак, які, як це було встановлено пізніше, мають простий тип успадкування: форма насіння (гладенька або зморшкувата), забарвлення насіння (жовте або зелене), забарвлення квіток (біле або кольорове) та деякі інші.

Подібні досліді з гібридизації рослин неодноразово проводилися і до Г. Менделя, але ніхто не зміг одержати таких всеохоплюючих даних, а головне, побачити в них закономірності спадковості. Варто особливо зупинитися на тих моментах, які забезпечили Г. Менделю успіх, оскільки його дослідження можна вважати зразком проведення будь-якого наукового експерименту. Перш ніж почати основні експерименти, Г. Мендель провів попереднє вивчення експериментального матеріалу, після чого ретельно спланував усі експерименти. Основним принципом його дослідження була поетапність –

спочатку вся увага була спрямована на одну ознаку, що спрощувало аналіз, а потім аналізувалася наступна ознака. Одержувані дані ретельно реєструвалися. Г. Мендель провів безліч експериментів і одержав достатню кількість даних для забезпечення статистичної достовірності результатів.

**Моногібридне схрещування. Перший та другий закони Менделя.** Вивчаючи результати схрещування рослин з альтернативними ознаками (наприклад, насіння: гладеньке – зморшкувате, квітки: білі – забарвлені), Г. Мендель виявив, що гібриди першого покоління ( $F_1$ ), одержані за допомогою штучного запилення, не є проміжними між двома батьківськими формами, а в більшості випадків схожі на одну з них. Наприклад, при схрещуванні рослин із забарвленими та білими квітками все потомство першого покоління мало забарвлені квітки (мал. 1). Та батьківська ознака, якою володіли рослини першого покоління, Г. Мендель назвав **домінантною**. У наведеному прикладі домінантною ознакою буде наявність забарвлення у квіток.



Мал. 1. Успадкування пурпурного та білого забарвлення квіток у гороху

Від експериментальних гібридів ( $F_1$ ) шляхом самозапилення Г. Мендель одержав потомство другого покоління ( $F_2$ ) і виявив, що воно не одноманітне: частина з них несе ознаку тієї батьківської рослини, яка не проявилася у гібридів першого покоління. Отже, ознака, відсутня в поколінні  $F_1$ ,

знову з'явилася в поколінні  $F_2$ . Г. Мендель зробив висновок, що ця ознака була присутня в поколінні  $F_1$  у прихованому вигляді. Цю ознаку він назвав *рецесивною*. У наведеному прикладі рецесивною ознакою буде біле забарвлення квіток.

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

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

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

Внаслідок ретельного аналізу одержаних експериментальних результатів Г. Мендель дійшов таких висновків.

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

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

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

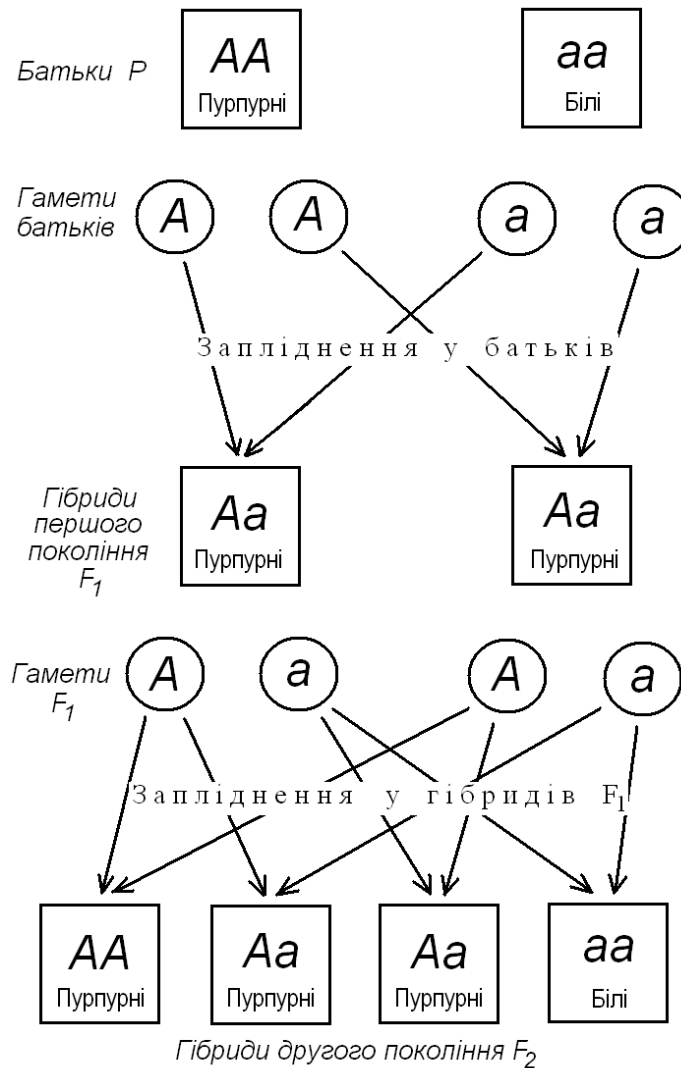
4. У поколінні  $F_1$  спадкові фактори не змішуються, а залишаються відокремленими.

5. Один із спадкових факторів домінує над іншим.

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

7. У процесі запліднення жіноча гамета типу  $A$  матиме рівні шанси з'єднатися як з чоловічою гаметою « $A$ », так і з чоловічою гаметою « $a$ ». Те ж саме справедливе і для жіночих гамет типу  $a$ .

Ці висновки можна наочно представити у вигляді схеми (мал. 2).



Мал. 2. Моногібридне схрещування у гороху

З таблиці видно, що можливі 4 різні комбінації, з яких лише одна не містить домінуючий фактор, тому в цьому випадку спостерігатиметься рецесивна ознака. Три комбінації, що залишилися, представляють рослини з домінуючою ознакою. Одна частина цих рослин (AA) дасть стійке потомство, яке, не розщеплюється, а дві частини, що залишилися, знову дадуть розщеплення в співвідношенні 3 : 1 (див. також мал. 1).

У своїй публікації Г. Мендель не сформулював ніяких законів, які нині широко відомі під назвою законів Г. Менделя. За нього це зробили інші дослідники, які повторно відкрили менделеві закономірності.

**Перший закон Менделя**, або закон одноманітності стверджує, що при схрещуванні особин з альтернативними ознаками у гібридів першого покоління проявляються тільки домінуючі ознаки.

**Другий закон Менделя**, або закон розщеплення, показує, що при самозапиленні гібридів першого покоління серед нащадків відбувається розщеплення ознак у співвідношенні 3 : 1, тобто утворюється 3 частини рослин з домінуючою ознакою та 1 частина – з рецесивною.

Схрещування, коли вивчається лише одна пара альтернативних ознак, дістало назву моногібридного.

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

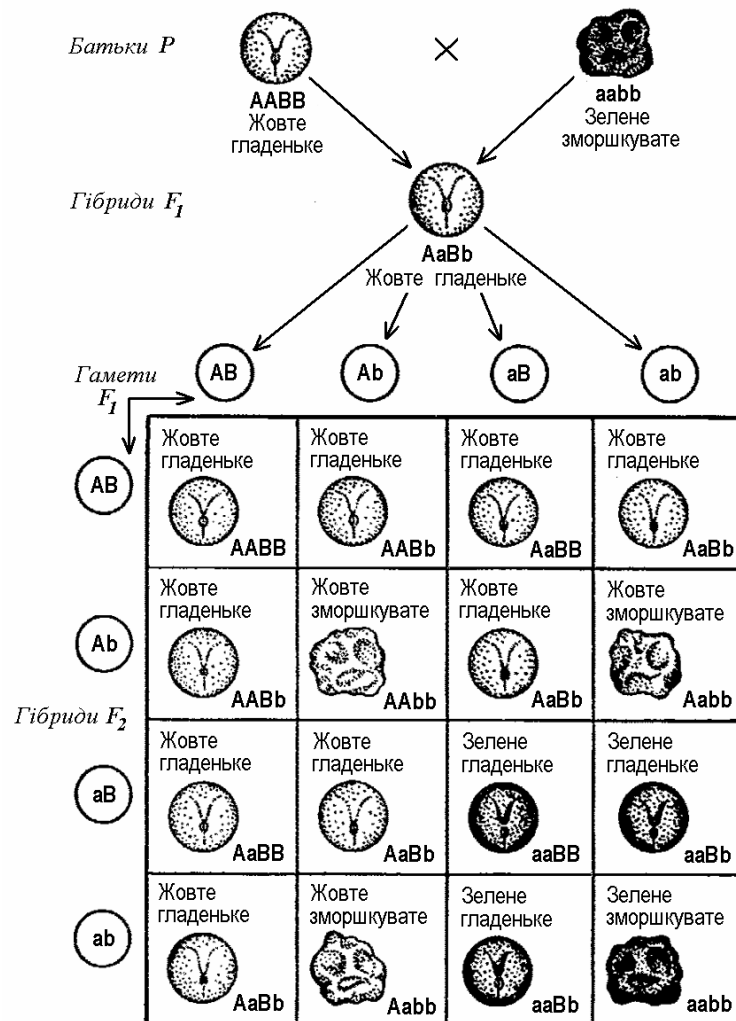
Схрещування особин, що розрізняються за двома парами альтернативних ознак (наприклад, насіння гладеньке жовте та зморшкувате зелене), називається дигібридним схрещуванням.

У дослідях Г. Менделя одна батьківська рослина несла домінуючі ознаки (гладеньке жовте насіння), а друга – рецесивні (зморшкувате зелене насіння). Як і очікувалося, усі гібридні рослини першого покоління ( $F_1$ ) мали домінуючі ознаки – гладеньке жовте насіння. Друге ж покоління ( $F_2$ ) складалося з рослин, які мали різне поєднання ознак за таким співвідношенням:

9 частин рослин з гладеньким жовтим насінням,

3 частини із зморшкуватим жовтим насінням,  
 3 частини з гладеньким зеленим насінням,  
 1 частина із зморшкуватим зеленим насінням,  
 тобто 9 : 3 : 3 : 1.

Отже, у другому поколінні гібридів з'явилося два нові поєднання ознак насіння: зморшкувате жовте та гладеньке зелене. На підставі цього Г. Мендель зробив висновок, що спадкові чинники батьківських рослин, які об'єдналися в поколінні  $F_1$ , у наступних поколіннях розділяються і поведуться незалежно – кожна ознака з однієї пари може поєднуватися з будь-якою ознакою з іншої пари. Це відкриття Г. Менделя дістало назву **третього закону Менделя**, або закону незалежного розподілу.



Мал. 3. Успадкування забарвлення та форми насіння у гороху

Розщеплення в умовах дигібридного схрещування можна ілюструвати за допомогою спеціальної таблиці (мал. 3), яка в генетичних дослідженнях дістала назву решітки Пеннета (в честь англійського дослідника Р. Пеннета, який її запропонував). Така таблиця забезпечує зведення помилок, які можуть виникнути при складанні всіх можливих поєднань гамет, до мінімуму. Домінантні чинники позначимо літерами *A* та *B*, а рецесивні – *a* та *b*. Тоді батьківські особини будуть мати генетичні формули *AABB* і *aabb*, їхні гамети – *AB* і *ab*, а гібриди першого покоління *F<sub>1</sub>* – *AaBb*. Відповідно, ці гібриди можуть продукувати чотири типи гамет, після з'єднання яких формується чотири типи рослин за комбінацією ознак.

Із законів Г. Менделя можна зробити два важливих висновки:

- спадкові фактори відокремлені та незмінні; вони не змішуються, а лише перегруповуються,
- спадкові фактори схрещуваних сортів при утворенні гамет можуть утворювати нові поєднання, або рекомбінувати

Відкриття Г. Менделя не було оцінено за його життя внаслідок недостатнього рівня тодішньої науки. Лише на межі XIX та XX століть його закони були вдруге відкриті трьома біологами, незалежно один від одного, – Г. де Фрізом, К. Коренсом та Е. Чермаком, що започаткувало розвиток нової біологічної дисципліни – генетики.

### **2.1.2. Хромосомна теорія спадковості**

**Коротка історія.** Ще в XVII столітті було виявлено, що організми складаються з клітин, але лише в 1831 році була відкрита найголовніша частина клітини – клітинне ядро. Згодом з'ясувалося, що ядро має досить складну будову. В 1848 році були вперше описані найважливіші його компоненти – хромосоми, проте їх особливості та функціональне значення почали активно вивчати лише в кінці XIX століття.

Хромосоми у клітинах, що не діляться, як правило, побачити неможливо. Однак під час поділу клітин їх чітко видно як тільця характерної форми



(мал. 4 та 5). По мірі розвитку та вдосконалення мікроскопії стало можливим спостерігати поведінку хромосом у процесі утворення гамет і запліднення.

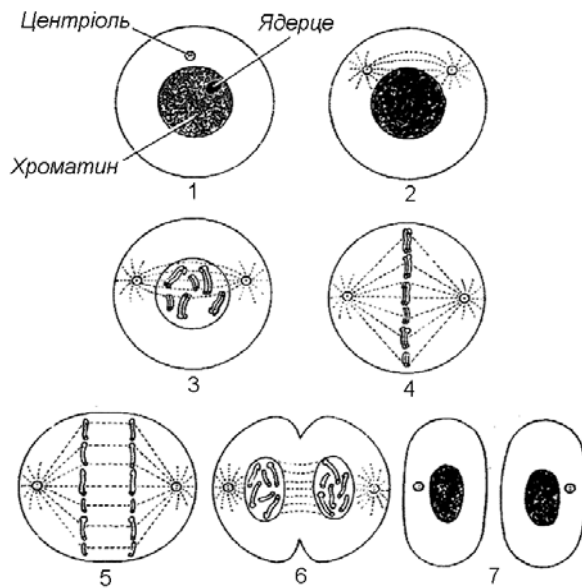
Наприкінці XIX століття було описано поведінку хромосом під час поділу клітин та виявлено, що в процесі запліднення відбувається злиття ядер чоловічої та жіночої гамет. Пізніше, після повторного відкриття законів Г. Менделя, була помічена вражаюча схожість між передачею менделевих факторів та поведінкою хромосом під час утворення гамет і запліднення. На підставі цих спостережень було висловлено припущення, що саме хромосоми є носіями менделевих чинників спадковості. На початку XX століття це припущення блискуче підтвердилося дослідями Т.Г. Моргана з колегами, які сформулювали хромосомну теорію спадковості. Згідно з цією теорією спадковість пов'язана з генами, розташованими в хромосомах клітинних ядер лінійно, утворюючи групи зчеплення.

Оскільки хромосоми є головним матеріальним носієм генетичної інформації, яка обумовлює схожість між поколіннями та біологічну мінливість організмів, необхідно знати, що відбувається з хромосомами під час поділу клітин..

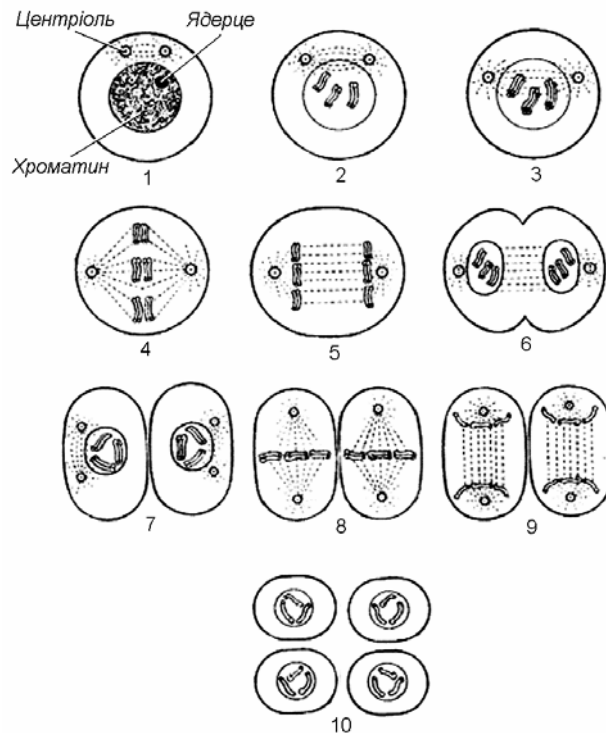
**Поділ клітин.** В останній чверті XIX століття були описані процеси, що відбуваються в ядрах клітин тіла організму під час його росту, розвитку та регенерації пошкоджених тканин. Такий тип поділу клітин був названий мітозом . Мітоз забезпечує збільшення кількості соматичних клітин живого організму.

**Мітоз** – цей такий поділ клітинного ядра, при якому утворюються два дочірні ядра з наборами хромосом, ідентичними наборам материнської клітини. Разом з поділом ядра відбувається поділ цитоплазми на дві рівні частини та відновлення клітинної мембрани. (Мал. 4).

Процес утворення гамет супроводжується поділом клітин іншого типу, який дістав назву мейозу. Мейоз значною мірою подібний до мітозу, але його наслідки абсолютно відмінні. (Мал. 5).



Мал. 4. Мітоз



Мал. 5. Мейоз

**Мейоз** – це процес поділу клітинного ядра з утворенням чотирьох дочірніх ядер, кожне з яких містить удвічі менше хромосом, ніж материнське ядро. За мейозу в ядрі материнської клітини спочатку здійснюється одноразове подвоєння хромосом, після чого відбувається два послідовних поділи хромосом – перший поділ мейозу (**мейоз I**) та другий поділ мейозу (**мейоз II**). Протягом мейозу I із материнського ядра утворюється два дочірні ядра, кожне з

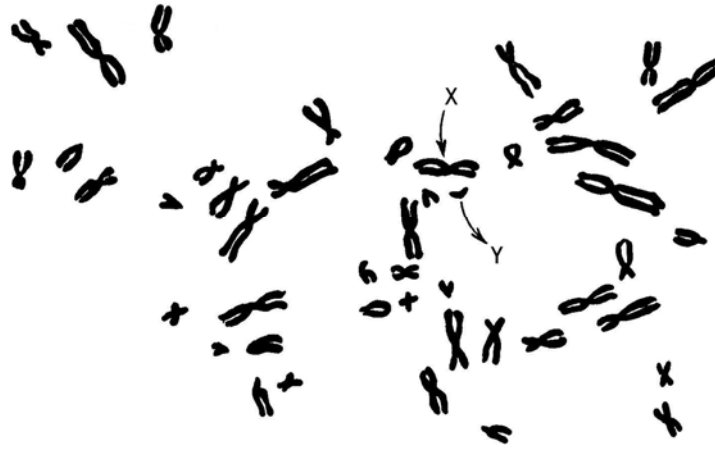
яких несе вдвічі менше хромосом порівняно з материнським ядром. Мейоз II подібний до мітозу. Таким чином, за мейозу ядро ділиться двічі, а хромосоми подвоюються тільки один раз. В результаті такого поділу утворюється чотири клітини, в яких кількість хромосом вдвічі менша, ніж у материнській. З таких клітин формуються гамети.

Мейоз забезпечує збереження у наступних поколіннях видів із статевим розмноженням постійного числа хромосом у ядрах клітин тіла.

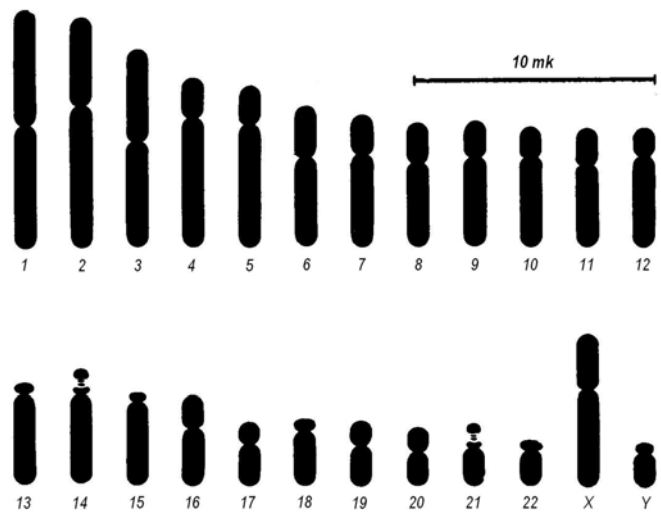
**Хромосоми людини.** Життя будь-якого організму, для якого характерний статевий спосіб розмноження, у тому числі й організму людини, починається з моменту злиття материнської та батьківської гамет. У яйцеклітині стільки ж хромосом, як і в сперматозооні, і вони такі ж за формою та розмірами, не дивлячись на значну різницю між чоловічою та жіночою гаметами. Число хромосом у гаметах в два рази менше, ніж в клітинах тіла. У клітинах тіла людини 46 хромосом (23 пари хромосом) – це *диплоїдний* набір хромосом. Відповідно, в статевих клітинах їх удвічі менше, тобто 23 – це *гаплоїдний* набір хромосом.

У тих клітинах, з яких будуть утворюватися гамети, можна спостерігати хромосоми, згруповані в пари. Хромосоми, що становлять пару, називають *гомологічними*. Вони схожі за будовою і містять спадковий матеріал, що визначає одні й ті ж ознаки. Винятком є лише статеві хромосоми, які у жінок парні та подібні за будовою – *X-хромосоми*. У чоловіків же – тільки одна X-хромосома. Пару їй складає *Y-хромосома*, яка різко відрізняється за будовою та функціями від X-хромосоми. (Мал. 6).

Хромосоми людини згруповані за розмірами та формою, і кожній з них присвоєно відповідний номер. Таким чином, хромосомний набір, або каріотип людини складається з 22 пар аутосом, нумерація яких зростає по мірі зменшення їх довжини, та 1 пари статевих хромосом. Графічне зображення каріотипу називається ідіограмою (Мал. 7).



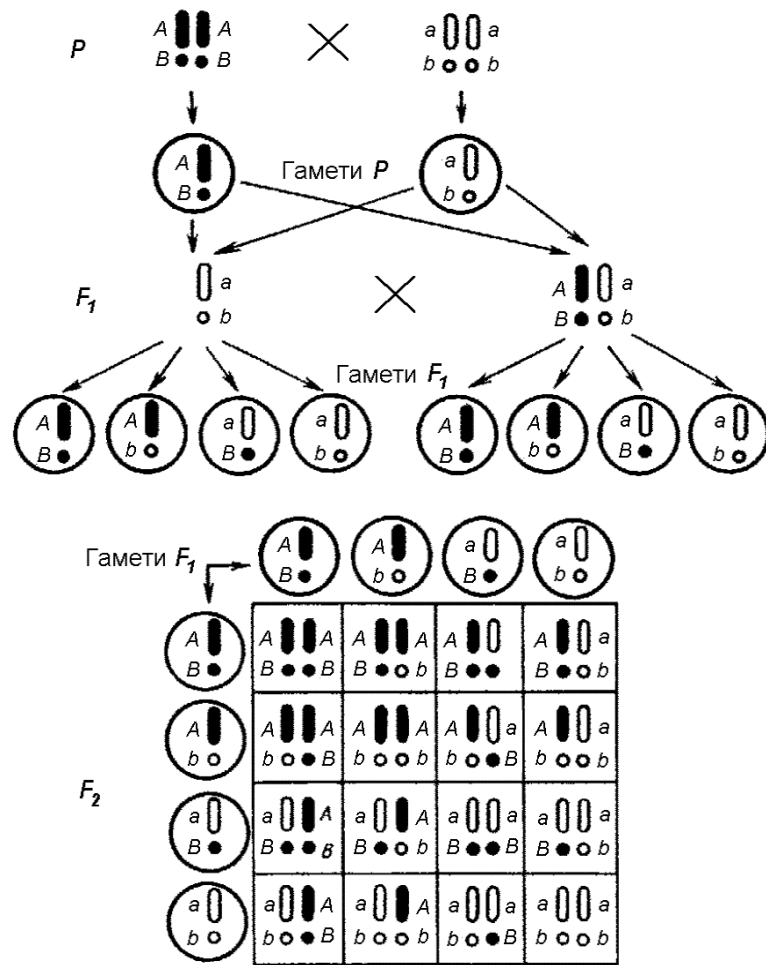
Мал. 6. Хромосоми чоловіка



Мал. 7. Ідіограма хромосом чоловіка

**Рекомбінація хромосом у процесі утворення статевих клітин.** Одна із гомологічних хромосом одержана дитиною від батька, а інша – від матері. При утворенні гамет у її організмі гомологічні хромосоми спочатку кон'югують (з'єднуються) у пари, а потім розходяться до різних гамет. Дуже важливо, що хромосоми кожної пари здійснюють цей процес незалежно від інших пар. У результаті хромосоми, одержані від батька і матері, перерозподіляються по гаметах, які продукує їх нащадок, цілком випадково. При цьому в гаметах утворюються нові поєднання хромосом, відмінні від тих, що існували в батьківських гаметах, злиття яких дало життя даній людині. Така рекомбінація хромосом веде і до рекомбінації генів, що знаходяться в них, а

отже, до виникнення нових поєднань ознак і збільшення генетичної різноманітності. (Мал. 8).



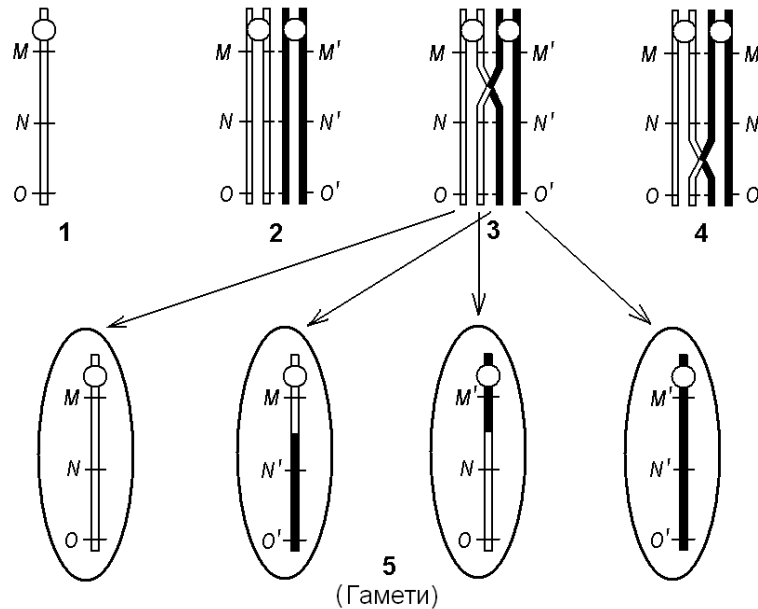
Мал. 8. Рекомбінація хромосом

Зверніть увагу на те, що рекомбінація хромосом при утворенні гамет нагадує рекомбінацію ознак за дигібридного схрещування у дослідах Г. Менделя. Г. Менделю справді повезло, що ознаки, які він вибрав для вивчення, знаходились у різних хромосомах. Якби ознаки визначалися генами, розташованими в одній хромосомі, вони б передавалися разом, і принцип незалежного успадкування ознак не проявився б.

**Зчеплення та кросинговер.** Якщо гени, що визначають ряд ознак, розташовані в одній хромосомі, їх називають зчепленими. Проте не слід думати, що зчеплені гени назавжди пов'язані один з одним. Насправді природа пе-

редбачила механізм, що дозволяє цим генам іноді рекомбінувати, правда, якщо вони не дуже близько один до одного розташовані в хромосомі.

Під час мейозу в процесі кон'югації гомологічних хромосом створюються умови для виникнення події, яка дістала назву **кросинговеру**. Кросинговер полягає в обміні ділянками між гомологічними хромосомами. (Мал. 9).



Мал. 9. Рекомбінація генів у процесі кросинговеру

Зрозуміло, що гени, достатньо далеко розташовані один від одного, повинні рекомбінувати з більшою частотою, ніж гени, розташовані близько.

**Генетична унікальність індивіда.** Кросинговер, поряд з незалежною рекомбінацією хромосом під час мейозу, ще більше сприяє рекомбінації генів, тим самим збільшуючи генетичну різноманітність потомства. У свою чергу, гени матері та батька лише тимчасово поєднуються в організмі нащадка, щоб потім знову розійтися в його гаметах і дати нові поєднання генів у його дітях і т.д.

**Рекомбінація** є основним джерелом генетичної мінливості живих організмів. Це явище настільки значне, що серед людей практично немає двох генетично однакових особин за виключенням, звичайно, справжніх (монозиготних, або однайцевих) близнюків, які несуть однаковий набір генів. Учені підраховали, що число можливих поєднань генів людини складає  $3 \cdot 10^{47}$ , тоді

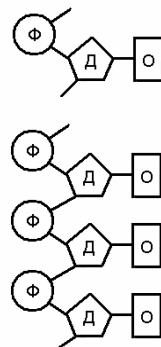
як кількість людей, які жили на Землі за всю історію людства складає  $7 \cdot 10^{10}$ , тобто на десятки порядків менше. Тому на земній кулі практично ніколи не було, немає і не може бути бодай двох людей з однаковим набором генів.

### 2.1.3. Основи молекулярної генетики

**Матеріальний носій спадковості.** Для того, щоб здійснювалися описані вище процеси, хромосомна речовина повинна мати дві властивості – здатність до точного подвоєння та формування величезної різноманітності генів, які існують у природі.

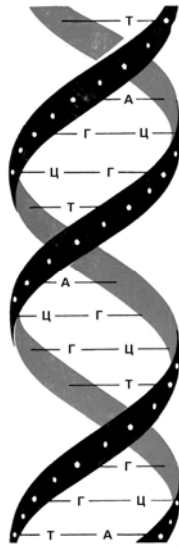
У середині ХХ століття було доведено, що носієм генетичної інформації є дезоксирибонуклеїнова кислота (**ДНК**) – органічна сполука, яка разом з білком складає тіло хромосоми.

ДНК має ланцюжкову молекулярну будову, що забезпечує здатність до подвоєння та до утворення безлічі типів сполучень її елементарних одиниць – **нуклеотидів**. Кожний нуклеотид складається з трьох частин: азотистої основи (**О**), вуглеводного компонента (дезоксирибози – **Д**) та залишку фосфорної кислоти (**Ф**). (Мал. 10).

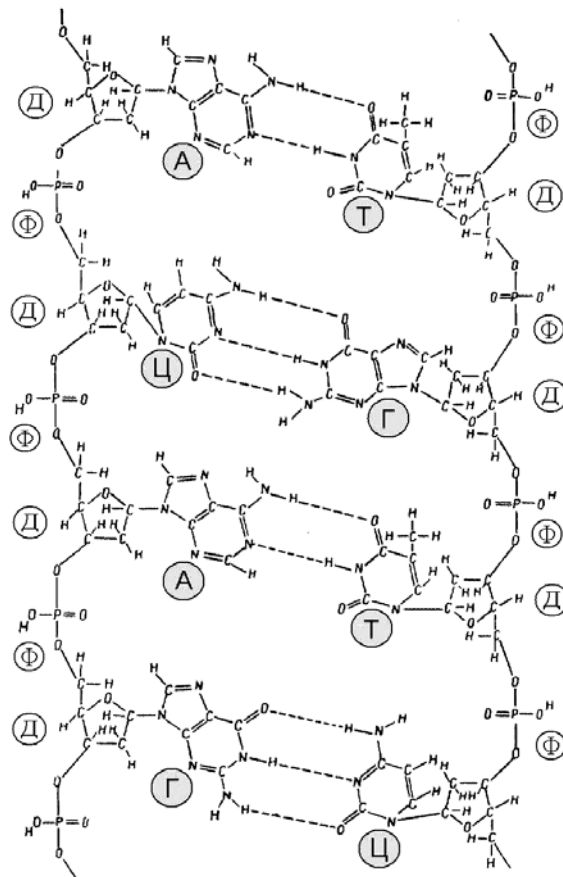


Мал. 10. Будова окремого нуклеотиду (вгорі) та фрагменту одинарного ланцюжка ДНК

У ланцюжку ДНК окремі нуклеотиди сполучені один з одним через фосфорну кислоту міцним хімічним зв'язком. Вуглеводний та фосфорний компоненти у всіх нуклеотидів однакові, але основ є чотири типи: аденін, цитозин, гуанін та тимін. Для запису генетичного коду їх позначають буквами **А**, **Ц**, **Г** і **Т** відповідно.



Мал. 11. Модель будови ДНК (за Ф. Уотсоном та Дж. Кріком)

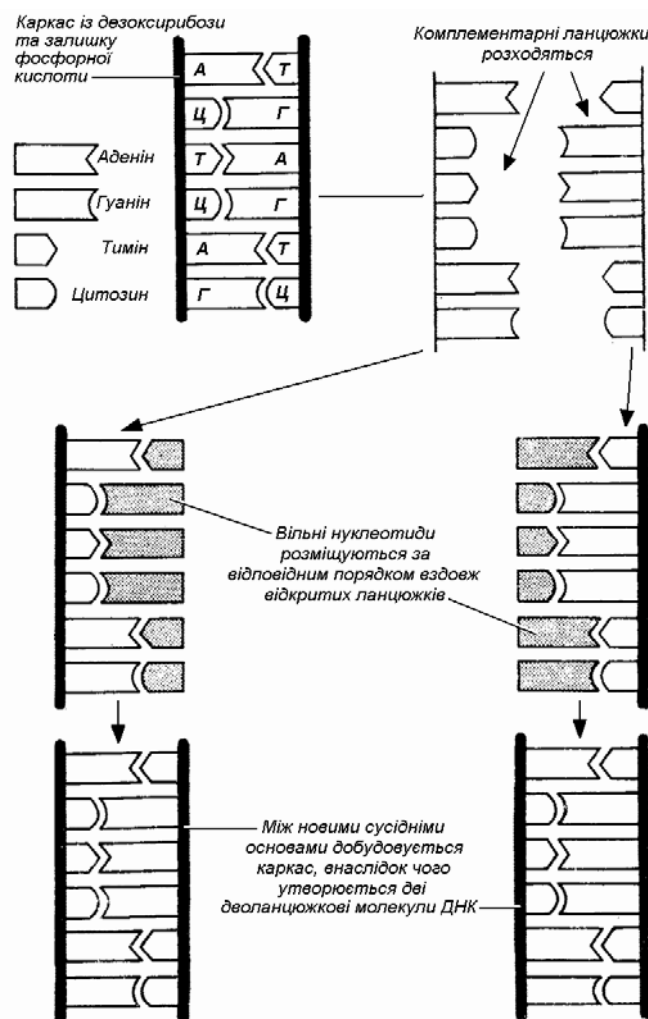


Мал. 12. Хімічна будова молекули ДНК:  
 А – аденін, Т – тимін, Г – гуанін, Ц – цитозин,  
 Ф – залишок фосфорної кислоти, Д – дезоксирибоза



Молекула ДНК утворена не одним, а двома такими ланцюжками, які з'єднуються між собою слабкими водневими зв'язками через основи. Основи пари підходять один до одного, як ключ до замка. При цьому аденін завжди парується з тиміном, а гуанін з цитозином. (Мал. 11 та 12).

Завдяки такій комплементарній (доповнювальній) будові ця подвійна молекула здатна точно відтворювати себе, утворюючи ідентичні подвійні молекули. Перед подвоєнням ДНК слабкі водневі зв'язки між основами рвуться і дві напівмолекули розходяться, як застібка-блискавка. Після цього на кожній з них добудовується нова комплементарна половинка, внаслідок чого утворюється дві нові молекули ДНК, абсолютно ідентичні початковій. Одна з них має стару «праву» сторону і нову «ліву», а інша, навпаки, – стару «ліву» та нову «праву». (Мал. 13).

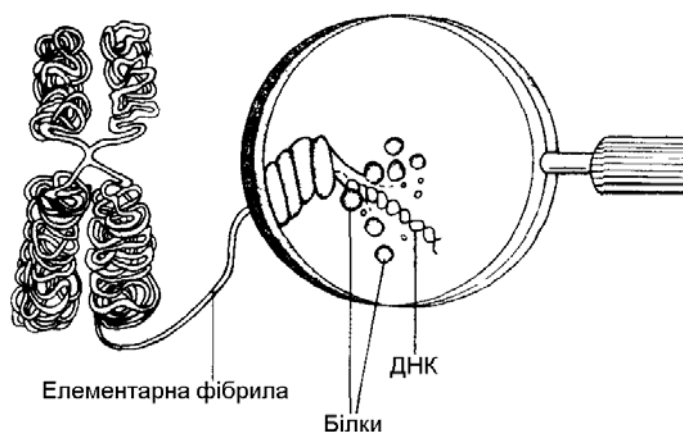


Мал. 13. Подвоєння ДНК (за Ф. Уотсоном та Дж. Кріком)

Потрібно пам'ятати, що це лише модель і що в дійсності цей процес відбувається набагато складніше.

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

ДНК знаходиться в хромосомах разом з білками (гістоновими та негістоновими) та невеликою кількістю РНК. У кожній хромосомі міститься лише одна молекула ДНК. Під час поділу клітини хромосоми значно укорочуються, потовщуються і стають видимими під мікроскопом. Це відбувається внаслідок багаторівневої спіралізації молекули ДНК. (Мал. 14).



Мал. 14. Схематична будова хромосоми

**Ген та його основна функція.** Сучасній генетиці багато відомо про будову хромосом, про структуру та функції ДНК, але вона все ще неспроможна дати точне визначення гена. Найбільш розповсюджене сучасне уявлення стверджує, що *ген* – це невелика ділянка хромосоми, що виконує певну біохімічну функцію та здійснює специфічний вплив на структурні, фізіологічні та біохімічні властивості організму. Біохімічна функція гена полягає у тому, що він обумовлює синтез певного ферменту. **Ферменти** – це особливі білки, які в живих клітинах відіграють роль біологічних каталізаторів. За допомо-

гою ферментів здійснюються всі біохімічні реакції обміну речовин та енергії в живих організмах. Виявилося, що гени містять інформацію про послідовність амінокислот у молекулах «первинних білків» – поліпептидів. **Поліпептиди** являють собою ланцюжки із амінокислот, кількість яких варіює від 6 до кількох десятків. Із певної кількості відповідних поліпептидів за допомогою особливих ферментів синтетаз утворюється молекула того чи іншого білка. Крім того, окремі поліпептиди в організмі можуть виконувати функції гормонів, біологічно активних речовин, антибіотиків тощо.

**Генетичний код.** Відомо, що до складу білка входить 20 різних амінокислот, а типів основ ДНК – всього 4. Яким же чином інформація про послідовність основ у молекулі ДНК перетворюється в послідовність амінокислот у молекулі білка? Виявилося, що цю умову найкраще задовольняє кодування однієї амінокислоти трьома основами. Функціональна генетична одиниця із трьох основ дістала назву **триплету**, або **кодона**. І справді, коли б одна амінокислота кодувалася двома основами, то це б дало змогу включити в молекулу білка всього тільки 16 різних амінокислот із 20. Залежність порядку розташування амінокислот у молекулах поліпептидів від порядку розташування триплетів основ у молекулі ДНК називається **генетичним кодом**. (Табл 1).

Табл. 1. Генетичний код інформаційної РНК

		Друга основа									
		У		Ц		А		Г			
Перша основа	У	УУУ	Фен	УЦУ	Сер	УАУ	Тир	УГУ	Цис	У	Третя основа
		УУЦ		УЦЦ		УАЦ		УГЦ		Ц	
		УУА	Лей	УЦА		УАА	Терм	УГА	Терм	А	
		УУГ		УЦГ		УАГ		УГГ	Три	Г	
		ЦУУ		ЦЦУ		ЦАУ	Гіс	ЦГУ		У	
		ЦУЦ		ЦЦЦ		ЦАЦ		ЦГЦ		Ц	

Ц	ЦУА	Лей	ЦЦА	Про	ЦАА	Глу	ЦГА	Арг	А
	ЦУГ		ЦЦГ		ЦАГ		ЦГГ		Г
А	АУУ	Ілей	АЦУ	Тре	ААУ	Асн	АГУ	Сер	У
	АУЦ		АЦЦ		ААЦ		АГЦ		Ц
	АУА		АЦА		ААА	Ліз	АГА	Арг	А
	АУГ	Мет	АЦГ		ААГ		АГГ		Г
Г	ГУУ	Вал	ГЦУ	Ала	ГАУ	Асп	ГГУ	Глі	У
	ГУЦ		ГЦЦ		ГАЦ		ГГЦ		Ц
	ГУА		ГЦА		ГАА	Глу	ГГА		А
	ГУГ		ГЦГ		ГАГ		ГГГ		Г

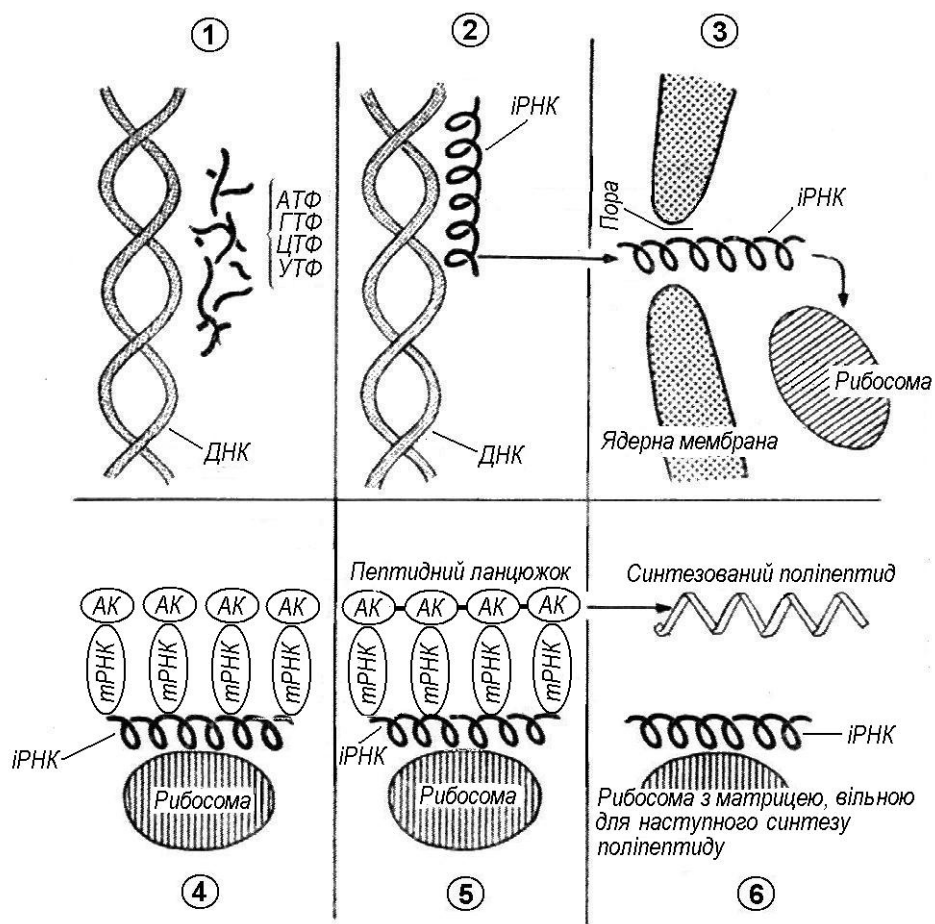
**Примітка.** Генетичний код ДНК містить комплементарні основи, а *У* замінений у ньому на *Т*.

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

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

Генетичний код є **універсальним**, бо в усіх живих організмів одні й ті ж амінокислоти кодуються одними й тими ж триплетами. Цікаво, що певна амінокислота може кодуватися більш ніж одним триплетом. Згадайте, що число можливих триплетів 64, а число амінокислот 20. Крім того, код не перебивається, тобто кожна основа може належати тільки одному триплету

Механізм синтезу білків (поліпептидів) у клітині надзвичайно складний. Він вимагає участі іншого виду нуклеїнових кислот – рибонуклеїнової кислоти (РНК) та особливих клітинних органел – рибосом. (Мал. 15).



Мал. 15. Схема біосинтезу поліпептиду

Сучасні молекулярно-генетичні дослідження показали, що будова гена та принцип зчитування інформації для синтезу білка у еукаріотів (організмів, клітини яких мають справжнє ядро) відрізняється від такого у прокаріотів (одноклітинних організмів, які позбавлені справжнього ядра). Виявилося, що гени еукаріотів містять як кодовані ділянки, які несуть інформацію для синтезу специфічного білка (вони були названі екзонами), так і некодовані (названі інтронами). Причому, некодованих ділянок може бути в декілька разів більше, ніж кодованих. А у людини з усієї генетичної ДНК лише близько 5% складають кодовані ділянки.

Завдяки такій будові один і той же ген еукаріотів може нести інформацію для кодування не одного поліпептиду, як у прокаріотів, а, залежно від

специфіки тканини, в якій вони функціонують, – великої кількості різних поліпептидів. Наприклад, деякі гени можуть нести код для синтезу майже 40 тис. поліпептидів. Це досягається за рахунок зміни порядку зчитування кодіваних ділянок гена. Цікаво, що у людини, за сучасними даними, 74% генів працюють саме за таким принципом.

#### 2.1.4. Гени в хромосомах

Як відомо з хромосомної теорії спадковості, гени в хромосомах розташовуються лінійно. Місце в хромосомі, де знаходиться даний ген, називається *локусом* цього гена. Певний локус може займати лише одна з форм одного й того ж гена – домінантна, рецесивна або інша. Такі різні стани гена називаються *алелями*. Для більшості генів відомі лише два алелі – *домінантний* та *рецесивний*. Але часто має місце так званий *множинний алелізм*, коли існує ціла низка станів певного гена.

Найпростішим прикладом множинного алелізму може бути успадкування груп крові у людини за системою *ABO*. Кожна людина має одну з чотирьох груп крові, які зумовлені взаємодією трьох множинних алелей одного й того ж гена –  $I^A$ ,  $I^B$  та  $I^0$ . Алелі  $I^A$  та  $I^B$  є домінантними, а  $I^0$  – рецесивний. Нижче подані групи крові та сполучення пар алелей, які їх визначають.

I, або 0 –  $I^0 I^0$ ;

II, або A –  $I^A I^A$ ,  $I^A I^0$ ;

III, або B –  $I^B I^B$ ,  $I^B I^0$ ;

IV, або AB –  $I^A I^B$ .

У випадку IV групи крові домінування того чи іншого алеля не спостерігається, але відсутній і проміжний ефект. Кров цієї групи одночасно проявляє ознаки II та III групи.

Алелі гена, розташовані в тотожних локусах гомологічних хромосом, можуть бути однаковими – домінантними (*AA*) або рецесивними (*aa*). Таке сполучення пари алелей одного гена називається *гомозиготним*. Якщо ген

представлений двома різними алелями (*Aa*), то такий стан буде *гетерозиготним*.

### 2.1.5. Мутації

**Генні мутації.** Хоча реплікація (подвоєння) ДНК під час мейозу або мітозу відбуваються з досить великою точністю, час від часу трапляються помилки, які призводять до зміни послідовності нуклеотидів у ланцюжку ДНК. Таке явище називається *мутацією* гена. Мутація може бути спричинена заміною однієї пари основ на іншу, а також втратою нуклеотидів чи появою одного або кількох нових нуклеотидів. Більш суттєві наслідки будуть у випадку втрати або появи нуклеотидів. Тоді порядок прочитання триплетів неминуче зсуюється на одну-дві основи вправо або вліво, внаслідок чого генетичний код зчитується неправильно. Якщо випали чи добавились одночасно три основи, то зміни торкнуться лише однієї амінокислоти, а решта ланцюжка залишиться нормальною.

Генні мутації, що виникають у гаметах, справляють на організм різноманітний вплив. Більшість із них є *летальними* (смертельними), оскільки викликають дуже серйозні порушення розвитку. Відомо, наприклад, що у людини близько 20% вагітностей закінчуються природним викиднем протягом 12 тижнів з моменту зачаття, і близько половини цих випадків спричинені генними мутаціями..

Переважна більшість генних мутацій *рецесивна* по відношенню до "нормального" алеля. Майже всі вони шкідливі для організму, бо викликають функціональні та структурні порушення, що призводять до захворювання, яке може закінчитися смертю. Рецесивна мутація проявиться лише тоді, коли в геномі організму два мутантних алеля гена складуть гомологічну пару. Інколи виникають і домінантні мутантні алелі, які проявляються відразу. Домінантні мутації теж можуть бути шкідливими.

Мутації, що відбуваються в соматичних клітинах, передаються лише тим клітинам, які утворюються з клітини-мутанта шляхом мітозу. Вони мо-

жуть проявитися лише в тому організмові, де вони виникли, і потомству не передаються.

**Хромосомні аберації.** Під час мейозу в процесі кон'югації гомологічних хромосом може трапитися порушення нормальної рекомбінації, внаслідок чого з'являються гамети з пошкодженими хромосомами. Такі пошкодження називаються хромосомними абераціями. Відома ціла низка хромосомних аберацій – інверсії, делеції, дуплікації, транслокації та інші. *Інверсією* називається обертання окремої ділянки хромосоми на  $180^{\circ}$ . Втрата певної ділянки хромосоми – це *делеція*, а подвоєння – *дуплікація*. Інколи має місце обмін ділянками між негомологічними хромосомами. Така хромосомна аберація дістала назву *транслокації*.

Окрім перебудов у межах окремих хромосом, трапляються випадки нерозходження окремих хромосом під час мейозу. Це призводить до того, що в якійсь гаметі може не вистачати окремої хромосоми або бути зайва. Більшість таких порушень веде до загибелі плоду ще на ранніх стадіях розвитку. Проте інколи при цьому народжуються хоча і життєздатні особини, але з тяжкими порушеннями фізичного та психічного розвитку.

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

### 2.1.6. Генетична рівновага в популяціях

У попередньому матеріалі йшла мова про закономірності успадкування якісних ознак у межах кількох поколінь однієї пари батьківських особин. Тепер нашим об'єктом аналізу буде популяція. *Популяція* – це сукупність особин одного виду, яка тривалий час займає певний простір та відтворює себе протягом значної кількості поколінь.

Для усвідомлення генетичних процесів у популяції, які визначаються однією парою алелей, розглянемо просту модель успадкування груп крові людини за системою *MN*. Група крові за цією системою визначається двома алелями  $L^M$  та  $L^N$ , які успадковуються незалежно від алелей *I* за системою



*AB0*. Гомозиготи  $L^M L^M$  мають групу крові *M*, гомозиготи  $L^N L^N$  – групу крові *N*, а гетерозиготи  $L^M L^N$  – групу крові *MN*.

Уявимо собі замкнуту людську популяцію, в якій є певна кількість алелей  $L^M$  та  $L^N$ . Частота наявності кожного з цих алелей може мати різні значення в межах від 0 до 100%. В одному випадку вся популяція може бути представлена тільки гомозиготами  $L^M L^M$ , у іншому – гомозиготами  $L^N L^N$ . Не виключено, що алелі  $L^M$  та  $L^N$  у популяції представлені порівну, і частота кожного з них буде дорівнювати 50%, або 0,5.

Може також бути, що в популяції представлені всі три типи поєднань алелей, а частота наявності кожного алеля складає 0,5 (50%). Зрозуміло, що в такій популяції з рівною вірогідністю будуть утворюватися гамети з алелем  $L^M$  (0,5) та гамети з алелем  $L^N$  (0,5). Якщо шлюби в популяції відбуваються випадково, то ми можемо скористатися решіткою Пеннета, щоб узнати частоту утворення гомозигот і гетерозигот у наступному поколінні (значення частот перемножуються). (Табл. 2).

Табл. 2. Частоти алелей груп крові за системою *MN* у популяції

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

Виявилось, що частоти наявності гомозигот ( $L^M L^M$  та  $L^N L^N$ ) у нашій популяції складають по 0,25, тоді як частота наявності гетерозигот ( $L^M L^N$ ) у два рази вище – 0,5. Частоти ж наявності кожного алеля ( $L^M$  та  $L^N$ ) будуть, як і до цього, однаковими – по 0,5. Відповідно в наступному поколінні цієї популяції ( $F_2$ ), за умови збереження випадковості шлюбів, будуть знову одержані ті ж співвідношення.

Звичайно, в популяціях спостерігаються самі різні частоти наявності алелей. До того ж між алелями гена можуть існувати домінантно-рецесивні відношення і тоді гетерозиготи за зовнішнім проявом ознаки можуть співпадати з домінантними гомозиготами. За таких обставин частоти наявності самої ознаки не співпадатимуть з частотами наявності гомозигот і гетерозигот.

Розглянемо це на моделі людській популяції з успадкуванням форми волосся. Кучеряве волосся є домінантною ознакою, а пряме – рецесивною. Позначимо алель, яка визначає кучеряве волосся літерою ***H***, а алель прямого волосся – ***h***. Тоді гомозиготні особини за домінантним алелем (***HH***) та гетерозиготні особини (***Hh***) матимуть кучеряве волосся, а гомозиготні особини за рецесивним алелем (***hh***) – пряме.

Нехай аналізована нами популяція є ізольованою, шлюби в ній відбуваються випадково, а частоти наявності алелей ***H*** та ***h*** відповідно складають 0,1 та 0,9. Звичайно частоти гамет, які несуть ці алелі, будуть відповідно такими ж. Знову за допомогою решітки Пеннета визначимо частоту різних поєднань алелей в поколінні ***F<sub>1</sub>***. (Табл. 3).

Табл. 3. Частоти алелей форми волосся у популяції

		Жіночі гамети	
		0,1 <b><i>H</i></b>	0,9 <b><i>h</i></b>
Чоловічі гамети	0,1 <b><i>H</i></b>	0,01 <b><i>HH</i></b>	0,09 <b><i>Hh</i></b>
	0,9 <b><i>h</i></b>	0,09 <b><i>Hh</i></b>	0,81 <b><i>hh</i></b>

Таким чином, у поколінні ***F<sub>1</sub>*** частоти гомозигот і гетерозигот будуть наступними:

$$\mathbf{HH} \text{ — } 0,1^2 = 0,01; \quad \mathbf{Hh} \text{ — } 2 \cdot 0,1 \cdot 0,9 = 0,18; \quad \mathbf{hh} \text{ — } 0,9^2 = 0,81.$$

Зверніть увагу на те, що сума цих частот складає одиницю (0,01 + 0,18 + 0,81). Якщо визначити частоту наявності самої ознаки, то виявиться, що в

даній популяції кількість людей з кучерявим волоссям складає 19%, а з прямим – 81%.

Тепер поцікавимося, які гамети буде продукувати нове покоління? Гомозиготи **HH** даватимуть лише гамети з алелем **H**, гетерозиготи **Hh** – вірогідно однакову кількість гамет з алелем **H** і алелем **h**, а гомозиготи **hh** лише гамети з алелем **h**. Таким чином, частоти наявності гамет з алелем **H** і алелем **h** будуть наступними:

$$H — 0,01 + 1/2 \cdot 0,18 = 0,10; \quad h — 0,81 + 1/2 \cdot 0,18 = 0,90$$

Виходить, що співвідношення частот алелей у замкненій популяції за умови випадковості шлюбів зберігається і в наступному поколінні. Цю закономірність можна записати у вигляді буквених виразів. Коли ми позначимо частоти алелей літерами **p** та **q**, то зможемо записати, що в популяції  $p + q = 1$ . Тепер підставимо літерні позначення частот алелей в решітку Пеннета (Табл. 4).

Табл. 4. Частоти алелей форми волосся у популяції в літерних значеннях

		Жіночі гамети	
		p <b>H</b>	q <b>h</b>
Чоловічі гамети	p <b>H</b>	p <sup>2</sup> <b>HH</b>	pq <b>Hh</b>
	q <b>h</b>	pq <b>Hh</b>	q <sup>2</sup> <b>hh</b>

На підставі здійснених у таблиці розрахунків можна записати, що

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

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

Звичайно, в дійсності таких ідеальних популяцій людей практично не існує. Всі сучасні популяції людей відкриті, внаслідок чого здійснюються чисельні шлюби з особинами інших популяцій. Крім того в будь-якій популяції

має місце природний мутаційний процес. Усе це значною мірою впливає на картину розподілу частот алелей, а отже й частот гомозигот і гетерозигот у популяції. Таким чином, в реальних популяціях закон Харді–Вайнберга не буде справджуватися.

### **Контрольні запитання до теми 2.1**

1. Які висновки зробив Г. Мендель у результаті моногібридного схрещування гороху?
2. Сформулюйте перший та другий закони Г. Менделя.
3. У чому полягає третій закон Г. Менделя?
4. Назвіть основні положення хромосомної теорії спадковості. Хто експериментально підтвердив та сформулював цю теорію?
5. Поясніть мітоз та мейоз. У чому їх основні відмінності?
6. Що Ви знаєте про хромосоми людини?
7. Поясніть явище рекомбінації хромосом при утворенні гамет.
8. Що таке зчеплення та кросинговер?
9. У чому полягає генетична унікальність індивіда?
10. Поясніть основні особливості молекулярної будови ДНК.
11. У чому полягає механізм генетичного коду та синтезу поліпептиду?
12. Що таке мутація? Які бувають мутації?
13. Поясніть механізм генетичної рівноваги у популяції за допомогою закону Харді – Вайнберга.

### **2.2. Генетика кількісних ознак**

У попередньому розділі були описані закономірності успадкування якісних, або дискретних ознак, які не мають проміжних форм. Ці закономірності можна зображати у вигляді достатньо простих схем. Згадаймо, що якісні ознаки звичайно визначаються одним-двома головними генами, у яких може бути два або кілька алелей, а зовнішні умови практично не впливають на сту-

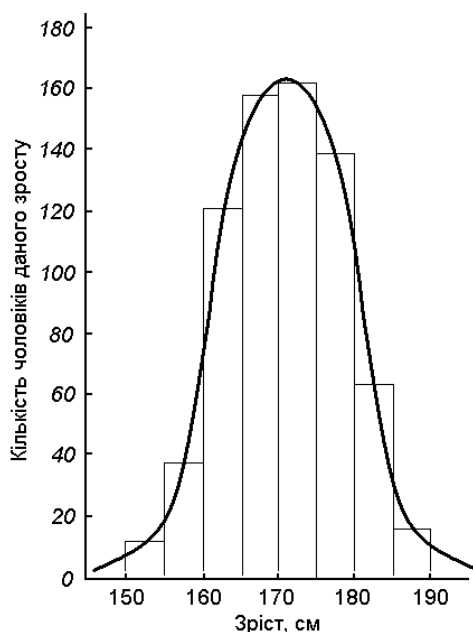
пінь їх прояву. Таким ознаками у людини є групи крові, форма волосся (кучеряве – пряме), ямка на підборідді та багато інших, у тому числі патологій.

Ознак, які визначаються виключно генами і на які умови життєвого середовища не справляють ніякої дії, у людини дуже мало. Більшість же ознак є результатом взаємодії численних генів між собою та з факторами довкілля. Це – *кількісні ознаки*, які проявляються у вигляді неперервної мінливості від мінімального до максимального їх вираження. До таких ознак у людини відносяться зріст, маса, колір шкіри та волосся, інтелект, темперамент тощо.

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

### 2.2.1. Визначення кількісних ознак

Звичайно кількісні ознаки вимірюються різноманітними способами в залежності від типу ознаки та мети дослідження. Зріст вимірюється спеціальною лінійкою і визначається в сантиметрах. Маса тіла визначається в кілограмах з точністю до десятої частини. Деякі ознаки, наприклад, рівень інтелект чи темперамент визначається за допомогою спеціальних тестів.



Мал. 16. Діаграма та крива розподілу частот зросту людини

В результаті таких вимірювань достатньої кількості особин (як правило, не менше тисячі) та групування їх за правилом зростання ми одержимо неперервний ряд мінливості. Цей ряд можна представити у вигляді діаграми або графіка (мал. 16).

На малюнку зображено розподіл по зросту понад 1000 дорослих чоловіків. Прямокутники показують кількість чоловіків, які мають певний зріст. Наприклад, 14 чоловіків мали зріст від 151 до 155 см, 36 чоловіків – від 156 до 160 см, 120 чоловіків – від 161 до 165 см і т.д. Ці ж дані можна представити у вигляді дзвоноподібної кривої, яка називається кривою нормального розподілу.

### 2.2.2. Генотип та фенотип

Для подальшого аналізу кількісних ознак необхідно познайомитися з такими поняттями як генотип і фенотип. Ми вже знаємо, що спадкова інформація про ознаки та властивості організму міститься в його генах. Уся сукупність генів даного організму називається його *генотипом*. Свій генотип кожна людина одержує у момент зачаття і несе його без жодних змін через усе своє життя. Протягом життя активність генів може мінятися, але їх склад залишається незмінним.

Поняття генотип не тотожний поняттю геном. Генотип притаманний певній особині, а *геном* – це сукупність генів, характерна для гаплоїдного набору хромосом даного виду організмів.

*Фенотип* являє собою сукупність усіх ознак та властивостей організму в кожний період його життя. Це і зовнішній вигляд, і внутрішня будова, і фізіологічні процеси, і особливості поведінки, спостережувані у даний момент.

Якщо генотип успадковується і залишається незмінним протягом життя індивіда, то фенотип не успадковуються – він розвиваються. Фенотип є результатом дії генотипу лише частково, бо в його становленні значну роль відіграють умови зовнішнього середовища.

Між генетиками весь час ведуться дискусії відносно того, що важливіше для розвитку організму – генетична конституція чи середовище. Особливо гострі суперечки мають місце там, де справа торкається поведінки людини та її психологічних характеристик – розумових і творчих здібностей, темпераменту тощо.

Здоровий глузд підказує, що важливі обидва фактори, бо фенотип є результатом взаємодії між генотипом і середовищем. Якщо людина не буде мати природжених здібностей, наприклад, скрипаля, то ніякі зусилля навчання та виховання не створять видатного музиканта. І навпаки, якщо людина матиме вроджені музичні здібності, то без вчасного відповідного навчання та виховання цей талант буде загублено.

### **2.2.3. Фактори виникнення кількісної мінливості**

Тимчасово знехтуємо впливом факторів оточуючого середовища на фенотип і зосередимо свою увагу тільки на проблемі сумісної дії багатьох генів, яка сама по собі спричинює кількісну мінливість.

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

Одним із основних чинників кількісної мінливості є полімерні гени.

**Полімерні гени.** Ще на початку ХХ століття було виявлено, що окрема кількісна ознака обумовлена сумісною дією певної сукупності генів, механізм передачі кожного з яких наступним поколінням здійснюється за законами Г. Менделя. Такі гени були названі *полімерними*, а ознаки, що визначаються такими генами, – *полігенними*.

При полімерному успадкуванні ефекти доміантних алелей можуть проявлятися двома способами.

У одних випадках інтенсивність прояву ознаки прямо пропорційна кількості доміантних алелей полімерного гена. Такий тип полімерії називається **кумулятивним** (накопичувальним).

Яскравим прикладом такого типу полімерії може бути успадкування кольору шкіри у людини, яке визначається 4-ма парами алелей. При цьому корінний мешканець тропічної Африки, який відрізняється найтемнішим кольором шкіри, має таку сукупність полімерних генів:  $P_1P_1P_2P_2P_3P_3P_4P_4$  (усі алелі доміантні), а, наприклад, норвежець –  $p_1p_1p_2p_2p_3p_3p_4p_4$  (усі алелі рецесивні). Звичайно, населення середземноморських країн у своєму генотипі має приблизно половину доміантних алелей, які визначають колір шкіри, у різноманітних комбінаціях ( $P_1P_1P_2P_2p_3p_3p_4p_4$ ;  $P_1p_1P_2P_2P_3p_3P_4p_4$  тощо). Якщо ми зобразимо результати визначення кольору шкіри достатньої вибірки людей у вигляді діаграми чи кривої, то одержимо картину, подібну до розподілу частот зросту людини. (Мал. 16)

Але зустрічаються випадки полімерії, коли достатньо наявності хоча б одного доміантного алеля, щоб ознака проявилася максимально, і збільшення кількості інших доміантних алелей помітного ефекту не справляє. При цьому у  $F_2$  має місце розщеплювання типу 15 : 1 (за умови 2-х пар алелей) або 63 : 1 (за умови 3-х пар алелей) без наявності проміжних значень ознаки. Такий тип полімерії називається **некумулятивним**.

Характерним прикладом некумулятивної полімерії може бути успадкування оперення ніг у курей. Внаслідок схрещування порід, що мають оперені та неоперені ноги, усе покоління  $F_1$  матиме оперені ноги. В поколінні  $F_2$  відбувається розщеплення на два фенотипові класи за співвідношенням 15/16 з опереними ногами та 1/16 з неопереними. Таким чином, у даному випадку ознака контролюється двома парами алелей. Тоді батьківська порода курей з опереними ногами буде гомозиготною за доміантними алелями обох генів ( $L_1L_1L_2L_2$ ), а з неопереними – гомозиготною за рецесивними алелями ( $l_1l_1l_2l_2$ ).



Перше покоління гібридів між цими породами матиме формулу  $L_1l_1L_2l_2$ . Кури другого покоління з опереними ногами будуть мати у генотипі від 1 до 4 домінуючих алелей ( $L_1l_1l_2l_2$  .....  $L_1L_1L_2L_2$ ), а з неопереними – усі 4 алеля рецесивних ( $l_1l_1l_2l_2$ ).

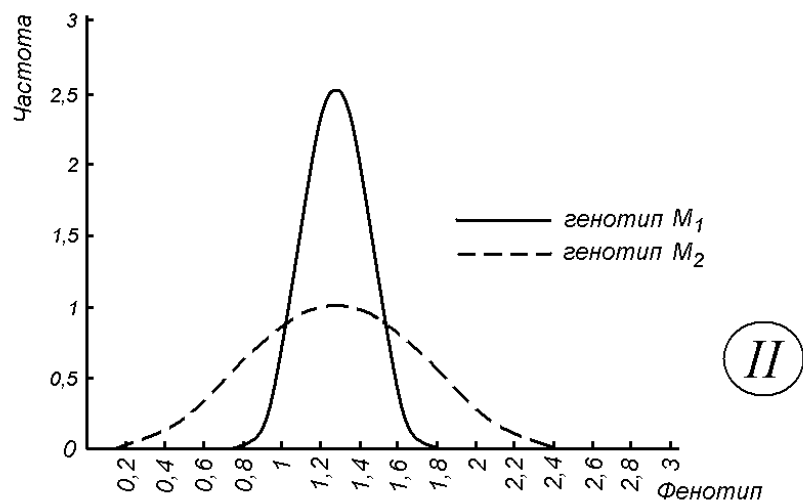
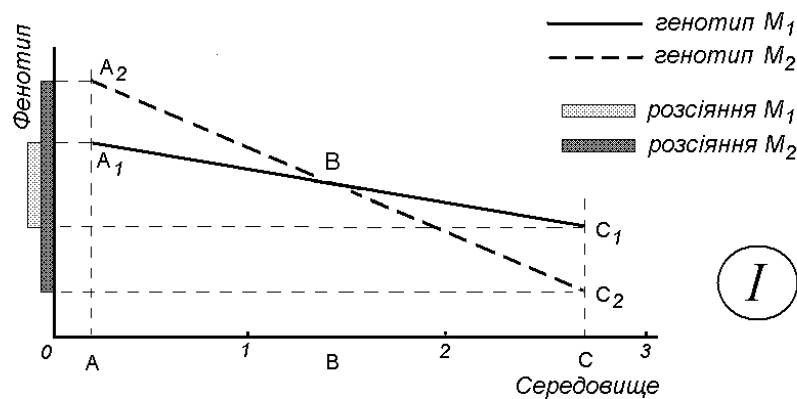
**Умови середовища та норма реакції.** Дуже часто неперервний характер може мати й мінливість, яка цілком визначається умовами середовища. Наприклад, якщо генетично ідентичні рослини (клони, чисті лінії) вирощувати в різноманітних умовах (кількість поживних речовин, води, тепла, світла тощо), то одержимо чітку неперервну мінливість за різними ознаками (висота стебла, розмір листків, кількість та маса насіння тощо). Сучасна генетика для досліджень здатна також створювати чисті, або інбредні лінії (близькоспоріднене запліднення) та клони (одержання організмів із соматичних клітин) тварин, у тому числі ссавців. Явище впливу середовища на фенотип можна спостерігати і у людини, коли справжніх (однойцевих) близнюків виховувати в різних умовах. Як засвідчили численні спостереження, ці близнюки відрізняються між собою за фізичним, психічним та розумовим розвитком.

У розглянутих вище випадках генотип організмів є постійною величиною, а фенотип – функцією умов зовнішнього середовища. Для аналізу цього явища необхідно ввести таке генетичне поняття як **норма реакції**.

Якщо даний генотип за певною ознакою чутливий до змін умов середовища, то, помістивши безліч однакових генотипів у різні строго фіксовані умови середовища, ми одержимо безліч різноманітних фенотипів. На підставі вимірювання значень даної ознаки ми зможемо побудувати графік залежності характеристики фенотипу від параметрів середовища. Цей графік і буде характеризувати норму реакції даного генотипу за даною ознакою. Різні генотипи за однією і тією ж ознакою мають різні норми реакції. (Мал. 17).

На малюнку представлені результати дослідження залежності густини шерсті у двох інбредних ліній мишей від температури оточуючого середовища. Для спрощення аналізу припустимо, що ця залежність носить лінійний характер: чим вище температура, тим менше густина шерсті тварин. Дані ге-

нотици різняться за чутливістю до температурних умов. Генотип  $M_1$  виявився менш чутливим до температури, ніж  $M_2$ , про що свідчить менший нахил прямої на графіку *I*. Але при певній температурі фенотипи тварин, що належать до різних інбредних ліній, будуть співпадати (точка перетину *B* двох ліній). Таким чином, ми не зможемо однозначно виявити, як саме відрізняються ці дві інбредні лінії мишей за густиною шерсті. І справді. За низької температури середовища (ліва частина графіка) генотип  $M_2$  переважає генотип  $M_1$  за густиною шерсті. Існує також певна температура (точка *B*), коли за густиною шерсті генотипи не будуть відрізнятися. І нарешті, за підвищеної температури середовища (права частина графіка) за густиною шерсті буде переважати генотип  $M_1$ . За даної ситуації ми з впевненістю можемо сказати лише про те, що ці дві лінії мишей за густиною шерсті мають різні норми реакції на температурні умови зовнішнього середовища.



Мал. 17. Норми реакції (*I*) та криві розподілу частот (*II*) двох генотипів з різною чутливістю до змін умов середовища

Якщо ми спроектуємо відрізки  $A_1C_1$  (генотип  $M_1$ ) та  $A_2C_2$  (генотип  $M_2$ ) на вісь фенотипу, то побачимо, що в одному й тому ж діапазоні умов середовища розсіяння фенотипної мінливості у більш чутливого до середовища генотипу  $M_2$  буде значно більшим, ніж у менш чутливого генотипу  $M_1$ . Ця закономірність чітко виявляється і за кривими розподілу частот фенотипів (графік *II* малюнка). Числовий вираз такого розсіяння у генетиці називається *дисперсією*. У розглянутому прикладі ми маємо справу з середовищною дисперсією. Отже, чим вища чутливість генотипу до умов середовища, тим більше його фенотипна дисперсія, яка визначається особливостями середовища існування.

Таким чином, фенотип визначається не лише генотипом. Внаслідок цього порівнювати різні генотипи потрібно не за їх фенотипами, а за нормами реакції (дисперсіями). Недаремно генетики говорять, що успадковуються не певні ознаки, а норми реакцій.

#### 2.2.4. Співвідношення впливу генотипу та середовища

За фенотипом люди відрізняються один від одного принаймні з двох причин. По-перше, кожна людина має свій, тільки їй притаманний генотип, що приводить до виникнення генетично обумовленої мінливості. По-друге, кожна людина розвивається в особливих умовах середовища, що спричинює середовищну мінливість. Розглянемо, як із генетичної та середовищної мінливості формується загальна мінливість, або фенотип.

Уявімо собі гіпотетичну популяцію людей, у якій ми провели вимірювання якоїсь кількісної ознаки у 1000 осіб. Припустимо, що дана ознака визначається геном, який може існувати в трьох різних формах, тобто має три алеля. Позначимо їх літерами *K*, *L*, *M*. Тоді генотипи популяції будуть мати усі можливі комбінації алелей (табл. 5). Нехай люди з генотипом *KK* мають найнижчі показники ознаки, а люди з генотипом *MM* – найвищі. Генотип *LL*

займає проміжне положення. Ефекти домінування відсутні, і гетерозиготи виявляються проміжними між гомозиготами.

Ми знаємо, що на конкретну величину ознаки роблять вплив не тільки гени, але й умови існування, наприклад, якість харчування, сімейний догляд у дитинстві тощо. Кожний генотип буде характеризуватися певним середнім значенням ознаки та розсіянням (дисперсією) її вимірних значень навколо середнього значення. Числове значення дисперсії розраховується за допомогою спеціальних формул варіаційної статистики. Чим вища чутливість певного генотипу до умов середовища, тим більша різноманітність його фенотипів, а отже і дисперсія. Зрозуміло, що це буде середовищна дисперсія.

Табл. 5. Визначення складових частин фенотипної мінливості

Генотип	Кількість осіб	Частота в популяції	Середнє значення ознаки	Дисперсія
<i>KK</i>	70	0,07	150	23,4
<i>KL</i>	300	0,30	160	52,1
<i>LL</i>	400	0,40	170	139,7
<i>KM</i>	200	0,20	180	132,6
<i>LM</i>	20	0,02	190	103,2
<i>MM</i>	10	0,01	200	6,7

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

З таблиці ми бачимо, що дисперсії генотипів значно розрізняються внаслідок їх різної чутливості до умов середовища. Пам'ятаймо, що дисперсія усередині кожного генотипу визначається цілком впливами середовища. Загальна ж мінливість у популяції характеризується величиною загальнопо-

пуляційної дисперсії, яка складається з двох частин. Одна з них – це відмінності між генотипами за їх середніми значеннями ознаки, а друга – відмінності в межах кожного з генотипів, які визначаються тільки середовищем. У нашій популяції генетична складова дисперсії виникає за участю тільки шести генотипів. Звичайно, реальні популяції налічують безліч різноманітних генотипів.

У розглянутій нами гіпотетичній популяції загальна дисперсія виявилася рівною 162,9, а середня середовищна дисперсія – 71,7. Різниця між загальнопопуляційною та середньою середовищною дисперсіями складе генетичну дисперсію популяції – 91,2. Величина генетичної дисперсії означає, що генетична складова обумовлює трохи більше половини всіх індивідуальних відмінностей в популяції.

### 2.2.5. Показник успадковуваності

Для кращої наочності зобразимо генетичну дисперсію популяції, яку ми аналізували в попередньому розділі (табл. 5), у вигляді долі одиниці, для чого поділимо генетичну дисперсію на загальну:  $91,2 : 162,9 = 0,56$ . Цей показник дістав назву *коефіцієнта успадковуваності*, який позначається символом  $h^2$ . Значок квадрата тут вказує на те, що коефіцієнт успадковуваності є складовою дисперсії ( $\sigma^2$ ). До того ж символом  $h$  позначається ступінь домінування.

Таким чином, у розглянутій нами популяції частка генетичної складової у фенотипній дисперсії складає 56%. Це означає, що мінливість даної ознаки в популяції на 56% складається за рахунок мінливості генотипів і на 44% – за рахунок мінливості умов середовища.

Успадковуваність є одним із основних показників, якими оперує генетика кількісних ознак людини, а особливо генетика поведінки. Звичайно цей показник не потрібно сприймати як свідчення чогось неминучого, що неможливо змінити під впливом умов середовища.

По-перше, успадковуваність не є властивістю власне ознаки, а залежить від складу генотипів тієї популяції, на якій проведено дослідження. В іншій популяції з іншим складом генотипів успадковуваність тієї ж ознаки може бути зовсім іншою. Вона може змінитися і тоді, коли одна й та ж ознака буде вивчатися на тій же території, але через деякий час. Адже з часом може змінитися склад генотипів даної популяції внаслідок міграції, вимирання певних генотипів тощо. В обох випадках зміни зазнають як генетична, так і середовищна дисперсії, а отже і коефіцієнт успадковуваності.

По-друге, показник успадковуваності досить чутливий також до змін умов середовища. Повернімося до мал. 17. Зверніть увагу, що в умовах середовища **B** генетична дисперсія практично відсутня, хоча обидва генотипи наявні. У цьому випадку коефіцієнт успадковуваності близький до нуля. За інших умов середовища (зони **A** та **C**) сукупність тих же генотипів показує чітку генетичну дисперсію. Коефіцієнт успадковування у цих випадках буде значимим.

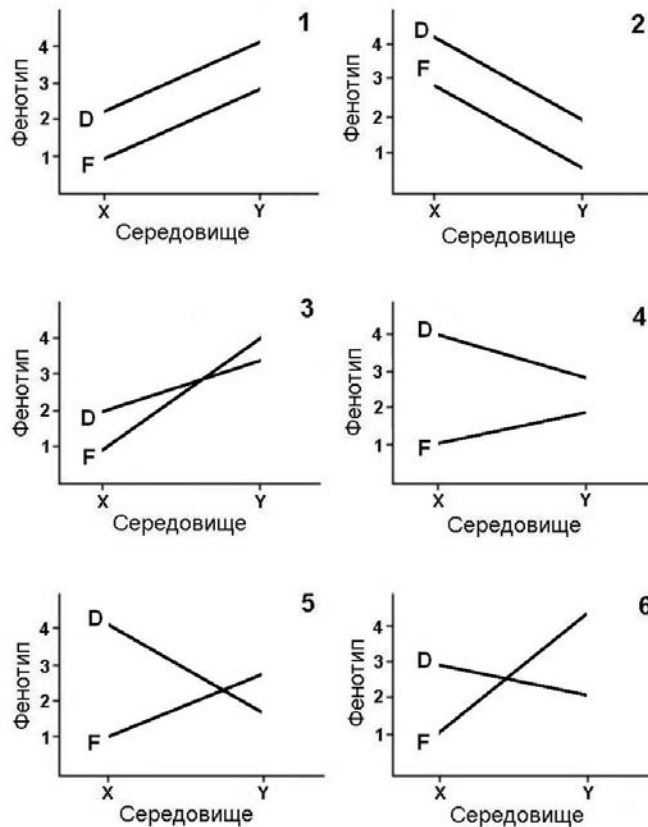
Таким чином, високий показник успадковуваності певної ознаки зовсім не означає, що її не можна змінити під впливом умов середовища. Коефіцієнт успадковуваності свідчить лише про частку генетичної мінливості, яка характерна для даної популяції в даний час та за існуючих умов середовища. Необхідно чітко усвідомити, що він характеризує популяцію, а не конкретного індивіда чи його фенотип. Сучасна генетика не спроможна визначити співвідношення генетичних та середовищних факторів у формуванні фенотипу конкретної особини – людини, тварини і взагалі будь-якого живого організму.

#### **2.2.6. Популяційна мінливість як результат взаємодії генотипу та середовища**

Для розуміння природи популяцій важливо пам'ятати, що два основні джерела відмінностей між організмами (генотип і середовище) тісно пов'язано один з одним і перебувають у постійній взаємодії. Відмінності між носія-

ми різних генотипів можуть не виявитися, якщо будуть відсутні ті чинники середовища, які дають змогу генотипним відмінностям стати видимими, фенотипними. Так, люди з винятковими музичними здібностями не зможуть розвинути їх, якщо вони не матимуть нагоди для спеціальних занять. Те ж саме справедливе для будь-якої сфери людської діяльності: тільки в сприятливих умовах середовища люди з особливими природними, спадковими задатками будуть значно відрізнятися від решти особин популяції. Якщо умови середовища не сприятимуть розвитку здібностей, ми навряд чи виявимо великі різницю між фенотипами людей, що мають різні генотипи.

Отже, відмінності між людьми за генотипами можуть виявлятися або не виявлятися залежно від умов середовища: в одному середовищі ці відмінності будуть чітко виражені, тоді як в іншому не з'явиться навіть підозри, що вони існують. Іншими словами, при одному й тому ж генотипному складі популяції можуть існувати умови середовища, які здатні міняти дисперсію фенотипів. Якщо умови середовища ведуть до збільшення фенотипових відмінностей між носіями різних генотипів, результатом буде збільшення фенотипної дисперсії в популяції. Якщо ж середовище нівелює відмінності між індивідами, фенотипна дисперсія зменшуватиметься.



Мал. 18. Приклади генотип-середовищної взаємодії

Це явище дістало назву *генотип-середовищної взаємодії*. Оскільки така взаємодія впливає на мінливість ознаки в популяції, це означає, що вона здатна формувати певну частку фенотипної дисперсії.

Розберемося з цим на прикладі гіпотетичної популяція, яка складається з двох генотипів – *D* та *F* (мал. 18). Вимірювання якоїсь кількісної ознаки цих генотипів здійснюється за різних умов середовища (*X* та *Y*). Результати вимірювань залежно від ступеня прояву ознаки позначають цифрами від 1 до 4. Кількість усіх можливих комбінацій чинників *D*, *F*, *X* та *Y* дорівнює 24 ( $1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 4 = 24$ ). Але, щоб проілюструвати явище генотип-середовищної взаємодії, достатньо кількох комбінацій. Зрозуміло, що в кожній комбінації аналізується своя ознака та відповідні їй фактори умов середовища.

На перших двох графіках в різних умовах середовища генотип *D* має вищі значення ознаки, ніж генотип *F*. Паралельні лінії генотипів означають, що їх фенотипні дисперсії за різних умов середовища залишаються однако-



вими. Виходить, що генотип-середовищна взаємодія, як складова дисперсії, у даних випадках відсутня.

Перший та другий графіки подібні, хоча розрізняються напрямком зміни фенотипів при переході з середовища  $X$  в середовище  $Y$ . Для першого варіанту прикладом може бути така ситуація: учні молодших класів, що навчалися у молодого недосвідченого вчителя, потрапляють до сильного педагога, і при цьому всі покращують свої показники, але зберігають ті ж відносні рангові місця. Зворотна ситуація може бути прикладом для другого графіка.

Третій графік відрізняється від перших двох тим, що лінії тут перетинаються. В середовищі  $X$  генотип  $D$  випереджає генотип  $F$ , а в середовищі  $Y$  – навпаки. Обидва генотипи при переході з середовища  $X$  в середовище  $Y$  показують приріст фенотипних значень ознаки, але в різній мірі. Генотип  $F$  виявляється чутливішим до умов середовища, бо показує приріст ознаки на 3 одиниці, тоді як генотип  $D$  – всього на 1. У цьому випадку генотип-середовищна взаємодія буде відмінною від нуля. Прикладом такої взаємодії може бути така ситуація, коли товариська ( $D$ ) і нетовариська ( $F$ ) дитина під час хвороби перебувають в лікарні (середовище  $X$ ) або удома (середовище  $Y$ ). Звичайно діти почувають себе краще в домашніх умовах, але для товариської дитини ізоляція від однолітків обтяжує, і їй буде комфортніше в лікарні.

На четвертому графіку генотип  $D$  в обох середовищах переважає генотип  $F$ , але вони по-різному реагують на зміну умов середовища. При переході з середовища  $X$  в середовище  $Y$  генотип  $D$  зменшує значення ознаки, в той час як генотип  $F$  – збільшує. У цьому випадку теж наявна взаємодія генотипу та середовища як частка загальної (фенотипної) дисперсії. Ілюструвати четвертий графік можна ситуацією, коли звичайні ( $D$ ) та розумово відсталі ( $F$ ) діти навчаються в звичайній (середовище  $X$ ) і спеціалізованій (середовище  $Y$ ) школах. Зрозуміло, що в звичайній школі розумово відсталі діти будуть вчитися значно гірше за звичайних дітей, тоді як в спеціалізованій школі з програмою, розрахованою на розумово відсталих дітей, останні дадуть приріст успішності, а нормальні діти відставатимуть від своїх однолітків.

На п'ятому графіку знову, як і на третьому, спостерігається перетин ліній. При переході з середовища  $X$  в середовище  $Y$  генотип  $D$  демонструє зменшення прояву ознаки, тоді як генотип  $F$  – збільшення. До того ж, в середовищі  $X$  фенотипні відмінності між генотипами значніші, ніж в середовищі  $Y$ . І в цьому випадку генотип-середовищна взаємодія впливає на дисперсію фенотипів. Прикладом розглянутої ситуації можуть бути люди з високим ( $D$ ) та низьким ( $F$ ) рівнями активації. В умовах тиші та ізоляції ( $X$ ) більш ефективно працюватимуть перші, тоді як в умовах шуму ( $Y$ ) – другі.

Лінії  $D$  та  $F$  перетинаються і на шостому графіку. Але тут генотипи розрізняються за чутливістю до умов середовища – генотип  $F$  реагує на їх зміну значно сильніше, ніж генотип  $D$ . Генотип-середовищна взаємодія при цьому суттєва. Шостий графік можна ілюструвати ситуацією, коли одні діти мають середній рівень розвитку з підвищеними просторовими здібностями (генотип  $D$ ), а інші – яскраві мовні здібності, але слабкі просторові (генотип  $F$ ). Діти з такими генотипами будуть показувати різну успішність на заняттях з геометрії ( $X$ ) та літератури ( $Y$ ).

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

## **Контрольні запитання до теми 2.2**

1. Поясніть поняття «кількісні ознаки».
2. Який графік характеризує мінливість кількісних ознак у популяції?
3. Дайте визначення понять «генотип» та «фенотип».
4. Що таке полімерні гени?
5. Обґрунтуйте норму реакції організмів як результат взаємодії генотипу та умов середовища.
6. Як визначається співвідношення впливу генотипу та умов середовища на фенотип?
7. Що таке успадкованість та його значення в генетиці людини?

8. Наведіть приклади популяційної мінливості як результату взаємодії генотипу та умов середовища.

### 2.3. Прикладна генетика

У другій половині ХХ сторіччя на межі генетики та молекулярної біології сформувалася нова потужна галузь науки – *біотехнологія*. Її значення ілюструється тим фактом, що в США саме на біотехнологію витрачається майже половина коштів, виділених для академічних наукових досліджень. Біотехнологія сьогодні все більше використовується в промисловості, медицині, сільському господарстві та багатьох інших сферах людської діяльності. Її досягнення можуть бути спрямовані на благо людей, але можуть завдати людству і значну шкоду. За такої ситуації слід пам'ятати, що, чим ширшою інформацією ми володіємо, виробляючи власну точку зору, і чим більше людей готові обговорювати ці проблеми, тим з більшою вірогідністю ухвалені нами рішення виявляться правильними.

#### 2.3.1. Генна інженерія

Генна інженерія – це найпотужніший метод прикладної генетики та біотехнології. Вона дає змогу вивчати і змінювати генетичний код живих організмів. Людина дістала можливість змінювати інші організми для своїх потреб, а в недалекому майбутньому й лікувати спадкові хвороби.

**Бактерії.** Основні методи генної інженерії були розроблені в другій половині ХХ століття на бактеріях. Вони полягали у введення в організм нового гена. Такий ген може бути синтезований наново, а може бути перенесений з іншого організму. Якщо в геном бактерії вбудувати ген, що кодує якийсь-небудь білок, бактерійна клітина перетворюється на живу фабрику по продукуванню цього білка.

Одержати будь-яку кількість копій гена всього з одного його зразка сьогодні неважко. Цей процес дістав назву клонування. Для *клонування гена* користуються так званим *вектором*, у ролі якого виступає звичайно плазміда

або бактеріофаг . **Плазміда** являє собою невеликий кільцевий фрагмент ДНК, виявлений в деяких бактеріях. Вона відокремлена від основної ДНК і реплікується незалежно від неї. **Бактеріофаги** (або, скорочено, фаги) – це віруси, які можуть вводити свою ДНК в бактеріальну клітину, де ця ДНК реплікується.

Фрагменти ДНК, тобто гени, які необхідно клонувати, за допомогою спеціального ферменту вилучають із генома організма-донора , а потім за допомогою іншого ферменту сполучають з плазмідною чи фаговою ДНК. Якщо таку гібридну ДНК ввести в бактеріальну клітину, то в процесі розмноження бактерії збільшується і кількість копій цієї ДНК. Модифіковані таким чином бактерії здатні продукувати необхідні людині речовини, чого в нормі вони робити не здатні, наприклад інсулін, гормон росту людини, коров'ячий соматотропін тощо..

**Інсулін** – це гормон білкової природи, який утворюється в підшлунковій залозі і грає життєво важливу роль в регуляції вмісту цукру в крові. Недолік інсуліну служить однією з причин цукрового діабету – тяжкого захворювання, через яке потерпає близько 3% населення Земної кулі. Зараз більше 2 млн. хворих на діабет у всьому світі користуються для лікування інсуліном, одержаним за допомогою модифікованих бактерій, коли в бактеріальний генном вбудовується ген інсуліну людини.

**Гормон росту** – це білок, який виробляється гіпофізом і діє на всі тканини організму. Нестача цього гормону в дитинстві приводить до карликовості з нормальними пропорціями тіла. Для медичних потреб гормон росту одержують за допомогою бактерій з вбудованим в їх генном людським генном, що забезпечує синтез цього білка. Регулярні ін'єкції такого гормону хворим дітям відновлюють їхній зріст майже до нормального рівня.

**Коров'ячий соматотропін** – це гормон, подібний до гормону росту людини. Він теж виробляється в гіпофізі та стимулює поділ клітин у тілі тварин. Ген, що кодує коров'ячий соматотропін, був вбудований в генном бактерії описаним вище способом. Ін'єкції навіть невеликих доз цього гормону ко-

ровам збільшують продукцію молока на 25%, а масу худоби, вирощуваної на м'ясо – на 10-15%. Після припинення ін'єкцій маса корів та їх удійність поверталися до початкового рівня.

За допомогою генної інженерії стало можливим створення бактерій, здатних очищати поверхню водоймищ від нафтового забруднення. Існуючий нині спосіб хімічного очищення надзвичайно шкідливий для живої природи. В даний час проводяться випробування створених штучно бактерій, які здатні руйнувати вуглеводні сполуки нафти.

**Рослини і тварини.** Багатоклітинні організми теж можна змінювати за допомогою генної інженерії. Організми, які генетично перебудовані з використанням методів генної інженерії, прийнято називати *трансгенними*.

Виведення трансгенних організмів є перспективною альтернативою традиційним методам селекції тварин та рослин. Поліпшення сортів рослин та порід тварин традиційними методами – тривалий процес, який потребує 7–12 років. Генна інженерія дає можливість створювати нові форми рослин і тварин з потрібними людині властивостями всього за кілька років. Трансгенні рослини чи тварини, подібно до бактерій, можуть стати дешевим і простим засобом виробництва достатньої кількості різноманітних корисних продуктів, і не тільки харчових.

### 2.3.2. Трансгенні організми

**Трансгенні рослини.** Найефективніший метод перенесення генів у рослини – *використання плазмід* одного з видів ґрунтової бактерії як вектора. За допомогою вектора потрібний ген вбудовується в геном клітин рослини, яку ми хочемо змінити. Для цього клітини рослини розмножують в пробірці у поживному розчині. Клітини рослин з вбудованою в їх геном зміненою плазмідною називаються трансформованими. Діючи певними гормонами, можна із трансформованої клітини виростити цілу рослину.

Ця технологія використовується для виведення поліпшених сортів томатів, картоплі, кукурудзи, рису, цукрового буряка та багатьох інших рослин.

Ці сорти більш продуктивні, дають продукцію з підвищеним вмістом певних речовин (білків, жирів, вуглеводів тощо), а головне, є стійкими проти збудників хвороб та комах-шкідників. Остання особливість дасть змогу зменшити забруднення біосфери отрутохімікатами, які сьогодні широко застосовуються в рослинництві.



Мал. 19. Перша трансгенна тварина

**Трансгенні тварини.** Один із перших успішних експериментів по створенню трансгенних тварин був здійснений на мишах. В геном миші був вбудований ген, що кодує гормон росту щура. Такі трансгенні миші росли в 2-3 рази швидше, ніж їх родичі, не несучі чужого гена, і досягали приблизно в 2 рази більших розмірів. (Мал. 19). Для створення трансгенних тварин використовують *різні методи введення ДНК*: за допомогою вірусів; мікроін'єкції в яйцеклітини; в стовбурні клітини; способом фагоцитозу та інші

В даний час все більш популярним стає процес, який є більш контрольованим в порівнянні з іншими. Декілька клітин раннього зародка розмножують в живильному середовищі. ДНК вводять в ці клітини різними способами, у тому числі за допомогою мікроін'єкції. Перевага даного методу полягає в тому, що трансформовані клітини можна визначити до того, як вони будуть уведені в материнські організми як яйцеклітини. Таким чином забезпечується народження трансгенного організму.

Один з найперспективніших напрямків генної інженерії – продукування рідкісних і дорогих білків, вживаних у медицині, з молока трансгенних корів або овець. Прикладом може слугувати одержання білка з молока трансгенних овець, який ефективно лікує спадкову емфізему легенів людини, викликану мутацією гена. Трансгенні тварини були одержані шляхом введення в їх геном нормального алеля цього гена людини.

Вбудовування людського гена в геном вівці було використано і при отриманні одного з ферментів згортання крові, відсутність якого спричиняє один із видів гемофілії. Генетики працюють над одержанням таким же шляхом фібриногену – головного білка системи згортання крові. Його передбачають використовувати як клей для з'єднання тканин після хірургічних операцій.

### **2.3.3. Клонування тварин**

Клонуванням називають створення численних генетичних копій одного індивідуума за допомогою безстатевого розмноження. У хребетних тварин цей процес природним шляхом не відбувається. Проте, пересадивши ядро, узятє з клітини кишечника або шкіри жаби, в яйцеклітину, власне ядро якої було зруйновано ультрафіолетовими променями, в 60-х роках ХХ ст. в Оксфордському університеті вдалося виростити пуголовка, що перетворився потім в жабу, ідентичну тій батьківській особині, від якої було узятє ядро.

Подальші подібні експерименти довели, що диференційовані клітини (клітини різноманітних специфічних тканин тіла) містять всю інформацію, необхідну для розвитку повноцінного організму. А наприкінці минулого століття в Шотландії біло здійснено успішне клонування високоорганізованої хребетної тварини – вівці (Доллі) з клітини материнського вимені.

Клонування тварин представляється вельми перспективним. Можна, наприклад, використовувати зародки тварин на стадії декількох клітин і, розділивши такий зародок на окремі клітини, одержати певну кількість генетично ідентичних (однакових) організмів. Цей процес можна повторювати бага-

то разів, тому що на цій стадії клітини ще не досягають необоротної спеціалізації. Таким чином можна створити безліч ідентичних копій однієї тварини, що має цінні ознаки. Потім одержані зародки можна пересадити в матку замісних матерів для виношування плоду та наступного народження тварин з бажаними ознаками. Подібне клонування зародків починає грати все більш важливу роль у тваринництві, наприклад при розведенні великої рогатої худоби, овець та кіз. Воно прискорює отримання будь-якої кількості тварин від бажаних материнських особин.

Клонування людини було вперше здійснено в США в 1993 р., проте клоновані зародки були доведені лише до стадії декількох клітин, щоб показати, що в принципі це можливо.

#### **2.3.4. Етичні та соціальні проблеми генної інженерії**

З перших же кроків генної інженерії учені повністю усвідомлювали, як важливо мати на увазі потенційну небезпеку та етичні проблеми, пов'язані з цією новою галуззю біології.

**Безпека людини та біосфери.** Першим дозволеним до продажу харчовим продуктом були трансгенні томати. На цьому прикладі ми розглянемо питання, що стосуються *безпечності трансгенних харчових продуктів*. Одна з головних проблем безпеки пов'язана з наявністю в геномі модифікованих томатів гена стійкості до антибіотика канаміцину, який відіграє роль маркера для виявлення трансформованих клітин. Внаслідок споживання плодів таких томатів ген стійкості проти антибіотика може потрапити в геном бактерії *Escherichia coli*, що живе в кишечнику людини. Оскільки бактерії виводяться з організму разом з фекаліями, ген може розповсюдитися в навколишньому середовищі та передатися іншим хвороботворним бактеріям, які, потрапивши в організм людини, виявляться стійкими до антибіотиків. Однак насправді ген томату разом зі всією іншою ДНК звичайно буде розщеплений в травному каналі людини. Навіть якщо цього не трапиться, вірогідність того, що ген пройде через серію організмів, надзвичайно мала. Крім того, гени



стійкості до деяких антибіотиків, на жаль, вже поширені в навколишньому середовищі.

Ще одним прикладом подібно модифікованих рослин є впроваджена у виробництво кукурудза, яка містить бактеріальний ген, що підвищує її стійкість до шкідників та хвороб, а також маркерний ген стійкості до антибіотика ампіциліну.

У зв'язку з протестами громадськості дослідники шукають способи видалення небажаних маркерних генів після здійснення трансформації.

Існує теоретична вірогідність, що трансгенні рослини можуть передавати спорідненим бур'янам, шляхом схрещування з ними, стійкість до гербіцидів, хвороб, засухи та інших несприятливих чинників. Внаслідок цього можуть утворитися так звані супер-бур'яни, з якими буде дуже важко боротися і які заповнять сільськогосподарські угіддя.

Всупереч існуючим побоюванням, вирощування та використання генетично модифікованих організмів у багатьох країнах зростає. Варто зауважити, що поки-що ніякого помітного шкідливого впливу на здоров'я людини, свійських тварин та взагалі на біосферу зафіксовано не було.

**Етичні проблеми.** Люди часто вважають, що через свій розум мають право переробляти інші організми заради власної користі. Проте останнім часом така антропоцентрична точка зору зазнає все більшої критики. Крім того, невідомо, чим може обернутися введення генів людини в геноми лабораторних тварин – така методика широко використовується нині для вивчення молекулярних механізмів багатьох хвороб людини.

Всупереч таким побоюванням, виведення генетично модифікованих тварин для потреб сільського господарства, фармакології та медицини – реальності нашого життя, і подальші зусилля генетиків мають бути спрямовані на гарантування безпечності трансгенних організмів для людини та біосфери.

Клонування вівці Доллі було неминучим наслідком прогресу, досягнутого в генетиці та біотехнології. Тепер з'явилася можливість створення безлічі ідентичних копій тварин з потрібними ознаками. Метод клонування може

бути здійснений і стосовно людини, але тут з'являється значна етична проблема через непередбачувані біологічні та соціальні наслідки. Поки-що наукові дослідження в цьому напрямку заборонені.

### **Контрольні запитання до теми 2.3**

1. Назвіть основні напрямки прикладної генетики.
2. Що таке генна інженерія?
3. У чому, на Вашу думку, полягає небезпека трансгенних організмів?
4. Що таке клонування тварин?
5. Обґрунтуйте етичні та соціальні проблеми генної інженерії.

### **3. МЕТОДИ ВИВЧЕННЯ ГЕНЕТИКИ ЛЮДИНИ**

#### **3.1. Людина як об'єкт генетичних досліджень**

Дослідження закономірностей спадковості та мінливості людини стикаються зі значними труднощами, пов'язаними з неможливістю довільного схрещування, пізнім настанням статевої зрілості, малим числом нащадків в кожній сім'ї, складним каріотипом, великою кількістю груп зчеплення та неможливістю урівняти умови життя потомства.

Однак, всупереч цьому, успіхи сучасної генетики людини досить значні. До того ж людина має навіть ряд переваг порівняно з іншими видами живих організмів. На сьогодні у людини вивчено велику кількість різноманітних ознак, у тому числі патологічних, які для інших організмів невідомі. По-перше, це – ряд якісних ознак, які успадковуються за законами Г. Менделя. По-друге, численні ознаки обміну речовин, успадкування яких в своїй основі теж підпорядковане законам класичної генетики. По-третє, кількісні ознаки, які домінують у описі такого складного організму як людина.

Значну долю кількісних ознак людини складають особливості її поведінки, психічної, пізнавальної та творчої діяльності. Ці ознаки надзвичайно складні, бо обумовлені не лише спадковістю, а й впливом зовнішніх умов, у тому числі соціальних. І справді, наприклад, у членів однієї і тієї ж сім'ї, крім спільних генів, як правило, наявні і спільні умови середовища. Якщо ознака чутлива до впливу середовища, то схожість родичів за цією ознакою визначатимуть не тільки спільні гени, але й спільне середовище. Таке явище створює певні методичні труднощі при визначенні ролі генів у формуванні сімейної схожості. Коли ми досліджуємо рослини чи тварини, то легко можемо для всіх особин експерименту забезпечити спільні умови вирощування. Цього неможливо здійснити у дослідженнях людей, тому на формування схожості між батьками та дітьми, братами і сестрами, близнятами і т.п., окрім генів, неминуче впливатиме спільне середовище.

Внаслідок цього необхідно розрізняти схожість сімейну та схожість генетичну. Цілий ряд спільних рис у родичів будуть сімейними, не маючи спадкової природи. Типовим прикладом сімейної схожості може бути ситуація, коли в релігійних сім'ях частіше всього і батьки, і діти сповідують певну релігію, але звичайно така поведінка зумовлена не генетичними чинниками.

Проте сімейну схожість дуже часто сприймають як спадкову, не маючи до того достатніх підстав. Причиною цього є упереджені соціальні переконання. Так, сімейна схожість за ступенем релігійності чи за політичними переконаннями звичайно не вважається генетично обумовленою, але разом з тим багато хто упевнений, що схожість між батьками та дітьми за музичними здібностями є наслідком спільних генів. Насправді в останньому випадку цілком можливе й інше пояснення – виключно середовищне, бо, як правило, в музичних сім'ях діти виховуються в певних традиціях, які забезпечують раннє залучення їх до музики та стимулюють розвиток музичності.

Наявність сімейної схожості поряд зі спадковою необхідно враховувати в генетичних дослідженнях людини. Для того, щоб розмежувати вплив генетичних та середовищних чинників на фенотипічний прояв ознаки, використовуються спеціальні математичні розрахунки (див. розділи 2.2.4; 2.2.5 та 2.2.6.).

Усе, що нині відомо про спадковість та мінливість людини, одержано за допомогою різноманітних методів дослідження – популяційного, генеалогічного, близнюкового, прийомних дітей, цитогенетичного, біохімічного та молекулярно-генетичного.

### **3.2. Популяційний метод**

Дослідженнями спадкової структури населення займається демографічна статистика, даними якої користуються генетики для визначення частоти окремих генів або хромосомних аномалій в людських популяціях.

Популяційний метод дозволяє аналізувати розповсюдження спадкових хвороб людини та прогнозувати їх частоту в наступних поколіннях, оцінювати наслідки споріднених шлюбів, визначати вплив генетичних та середовищних чинників на фенотипічну мінливість людини за окремими ознаками, а також окреслювати генетичну історію окремої людської популяції. Для приблизного визначення співвідношення чисельності різних генотипів та фенотипів у популяції користуються формулою Харді-Вайнберга (див. розділ 2.1.6).

У популяціях різні аномалії розповсюджені з різною частотою. При цьому рецесивні алелі знаходяться переважно в гетерозиготному стані. Наприклад, приблизно кожний сімдесятий мешканець Європи гетерозиготний за геном альбінізму, тоді як проявляється ця ознака лише з частотою 1 на 20000. Дальтоніки тут зустрічаються з частотою 1 на 156, а гетерозиготний стан алеля дальтонізму наявний у кожного сьомого європейця.

Шкідливі наслідки споріднених шлюбів особливо наочно виявляються в ізольованих популяціях обмеженого розміру, так званих ізолятах. Ізолятом називають групу особин популяції, які одружуються переважно з особинами своєї групи і тому характеризуються значною генетичною спорідненістю. Такими ізолятами можуть бути невеликі океанські острови, віддалені поодинокі селища, замкнені етнічні громади тощо. В межах ізоляту дуже часто подружжя несе однакові мутантні гени, наслідком чого є збільшення вірогідності прояву рецесивних алелей в гомозиготному стані. Наприклад, на Маріанських островах та острові Гуам (Океанія) смертність серед місцевого населення від бічного склерозу спинного мозку більш, ніж в 100 разів перевищує смертність від цієї хвороби в інших країнах. А у Південній Панамі значну частину корінного населення складають альбіноси, які з'являються тут в кожному поколінні.

Популяційний метод привабливий і тим, що він допомагає зрозуміти динаміку генетичної структури різних популяцій та сприяє виявленню зв'язків між ними. Різні популяції можуть істотно розрізнятися за генетич-

ним наповненням, наприклад за генами груп крові. При цьому вдається виявити деякі цілком чіткі закономірності. Так, в Індії та Китаї концентрація алеля  $I^B$  найбільша, а на схід та захід від цих країн спостерігається поступове зниження її аж до повного зникнення цього гена серед корінних мешканців Америки, Австралії та Полінезії. В той же час у них максимуму досягає концентрація алеля  $I^O$ . Алель  $I^A$  у корінного населення Америки, Індії, Аравії, Тропічної Африки та Західної Європи зустрічається надзвичайно рідко.

### 3.3. Генеалогічний метод

Генеалогічний метод полягає у складанні родоводів та дослідженні успадкування окремих ознак у ряді поколінь. Він є одним із найбільш універсальних та використовуваних методів у генетиці людини. Генеалогічний метод дає змогу вирішити цілий ряд теоретичних та прикладних проблем:

- чи є дана ознака спадковою (по наявності її у родичів);
- тип і характер успадкування (домінантне чи рецесивне, аутосомне чи зчеплене зі статтю);
- зиготність осіб родоводу (гетерозиготні чи гомозиготні);
- частота або вірогідність фенотипічного прояву гена;
- вірогідність народження дитини зі спадковою патологією.

Генеалогічний метод складається із таких етапів: збору даних про всіх родичів обстежуваного, складання родоводу, аналізу родоводу та висновків.

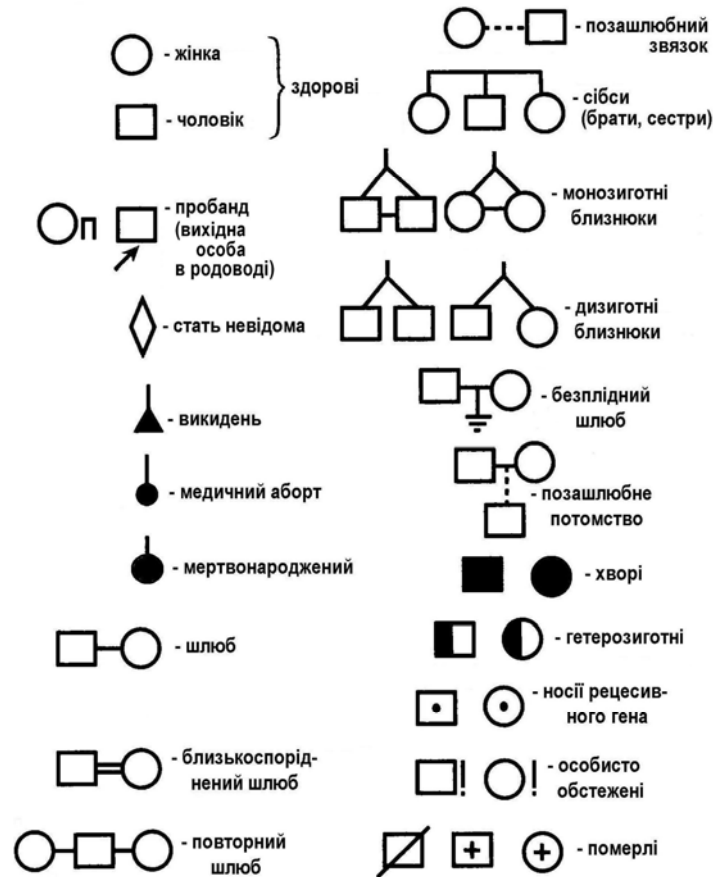
#### 3.3.1. Збір даних.

Звичайно родовід складається за однією або декількома ознаками. Залежно від мети дослідження, родовід може бути повним або частковим, однак краще скласти якнайповніший родовід по висхідному, низхідному та бічним напрямкам. Складність збору даних полягає в тому, що обстежуваний носій ознаки (пробанд) повинен добре знати своїх родичів та стан їх здоров'я по лінії матері та батька не менше як у 3 поколіннях, що зустрічається дуже рідко. Але опитування, як правило, недостатньо. Для деяких членів родоводу

доводиться призначати повне медичне обстеження для уточнення стану їх здоров'я.

### 3.3.2. Складання родоводу.

Для складання родоводів вживаються умовні позначення (мал. 20).



Мал. 20. Умовні позначення для складання родоводів

При цьому необхідно дотримуватися певних правил: складання родоводу починається з пробанда, кожне покоління зліва нумерується римськими цифрами, символи, що позначають особин одного покоління, розташовуються по горизонталі та нумеруються арабськими цифрами в порядку їх народження. Основою родоводу є пробанд, з якого починається генетичне дослідження родини.

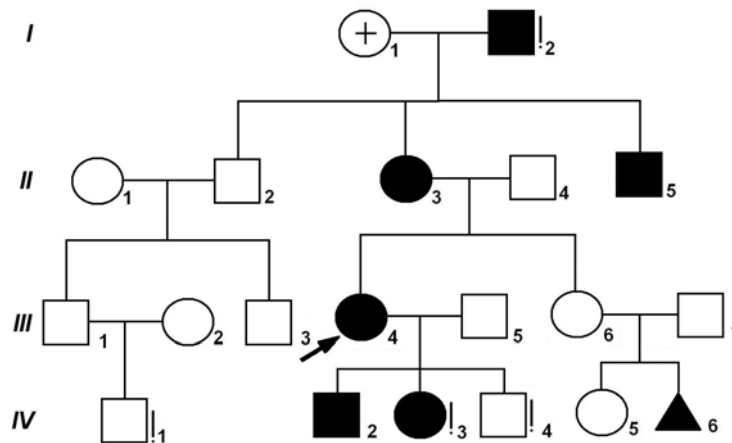
### 3.3.3. Аналіз родоводу.

При аналізі родоводу перш за все визначається природа досліджуваної ознаки. Якщо ця ознака зустрічається у ряді поколінь, то можна вважати, що

вона має спадкову природу. Після цього необхідно визначити тип успадкування ознаки. Для цього використовуються прийоми генетичного аналізу, а також різні статистичні методи обробки даних багатьох родоводів.

Розглянемо приклади генетичного аналізу родоводів з простими типами успадкування ознак – аутосомно-домінантним, аутосомно-рецесивним та зчепленим зі статтю.

**Аутосомно-домінантний тип успадкування** характеризується тим, що ген досліджуваної ознаки знаходиться в певній аутосомі і проявляється як в гомозиготному, так і в гетерозиготному стані. У родоводі він визначається такими властивостями: досліджувана ознака наявна в кожному поколінні, до того ж незалежно від статі, прояв ознаки спостерігається також по горизонталі – у братів та сестер (мал. 21).



Мал. 21. Родовід із аутосомно-домінантним типом успадкування (брахідактилія, або короткопалість)

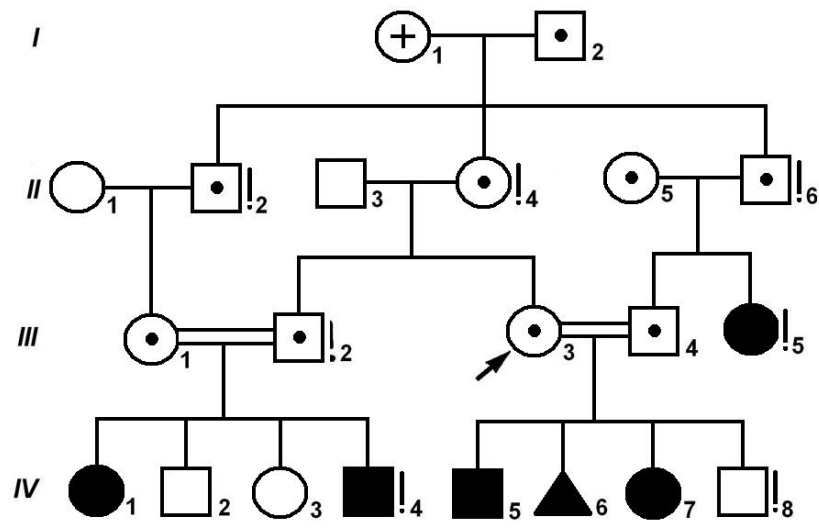
Народження дітей з аутосомно-домінантною ознакою може мати таку вірогідність залежно від зиготності батьків за алелями, які контролюють ознаку:

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



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

При **аутосомно-рецесивному типі успадкування** ген досліджуваної ознаки розташований в аутосомі, а проявляє свою дію тільки в гомозиготному стані. Цей тип успадкування характеризується такими особливостями: досліджувана ознака наявна не в кожному поколінні, дитина з ознакою може народитися у батьків, які позбавлені цієї ознаки (гетерозиготні батьки), ознака зустрічається з однаковою частотою незалежно від статі та спостерігається по горизонталі (мал. 22).



Мал. 22. Родовід із аутосомно-рецесивним типом успадкування (альбінізм)

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

25%, якщо обоє батьків гетерозиготні;

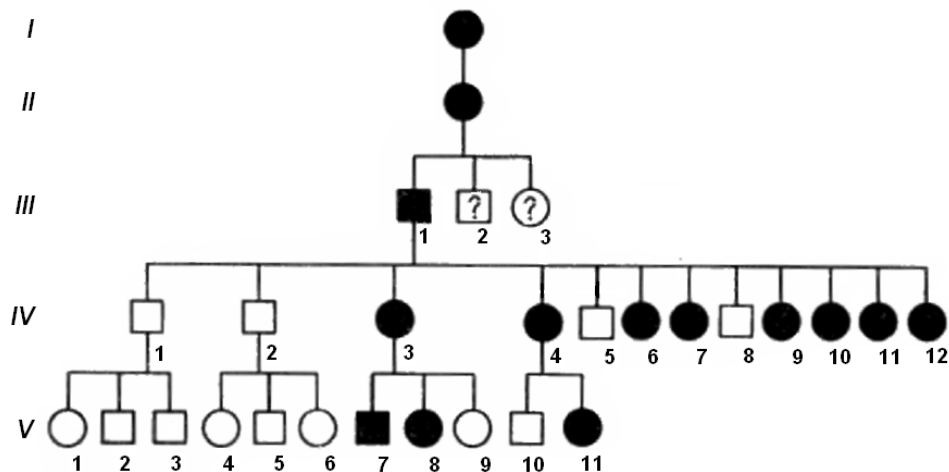
50%, якщо один із батьків гетерозиготний, а інший гомозиготний за цим рецесивним алелем;

100%, якщо обоє батьків гомозиготні за рецесивним алелем.

У випадку спадкової хвороби аутосомно-рецесивного типу вірогідність успадкування звичайно складає 25%. Через тяжкість захворювання такі хворі або не доживають до настання статевої зрілості, або не одружуються.

Успадкування, зчеплене зі статтю, може бути Х-зчепленим доміантним, Х-зчепленим рецесивним та Y-зчепленим. Це означає, що ген, який контролює досліджувану ознаку, знаходиться в статевих хромосомах – Х або Y.

**Х-зчеплений доміантний тип успадкування** має такі властивості: жінок з такою ознакою в два рази більше, ніж чоловіків; ознака зустрічається в кожному поколінні; батько-носій ознаки передає її всім своїм дочкам, а сиnam не передає; мати-носій ознаки може передати її половині своїх дітей незалежно від статі; у дітей ознака проявиться тоді, коли її нестиме хоча б один із батьків; діти батьків, які позбавлені ознаки, теж не матимуть її. Прикладом такої ознаки може бути коричневе забарвлення емалі зубів (мал. 23).



Мал. 23. Родовід із Х-зчепленим доміантним типом успадкування (коричневе забарвлення емалі зубів)

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

Розглянемо приклади цього типу успадкування.

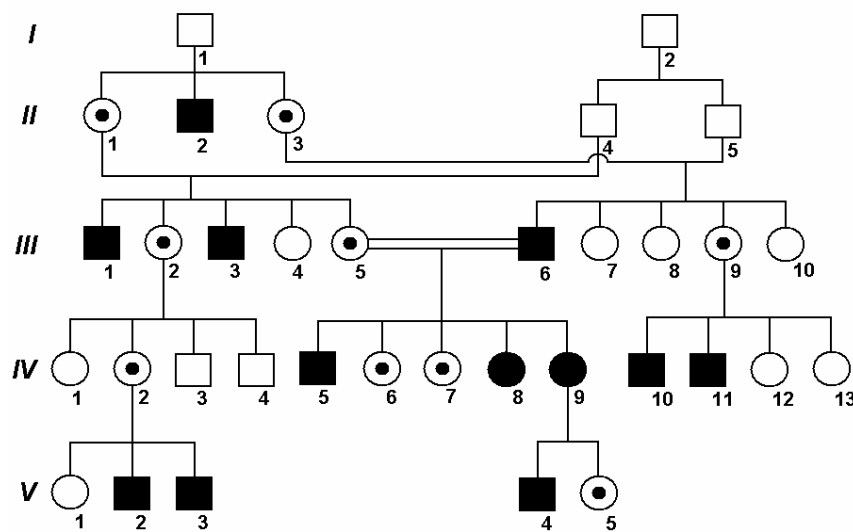
Якщо одружуються жінка, позбавлена ознаки, та чоловік з ознакою, то всі їх діти будуть без ознаки. При цьому дочки одержать від батька Х-

хромосому з алелем ознаки (рецесивним) і будуть гетерозиготними носіями, бо другу X-хромосому (з домінантним алелем) вони одержать від матері.

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

Вірогідність народження дівчаток з ознакою дуже мала і можлива лише тоді, коли батько має ознаку, а мати гетерозиготний носій гена ознаки. При цьому половина дівчат буде з ознакою, а друга половина нестиме алель в гетерозиготному стані.

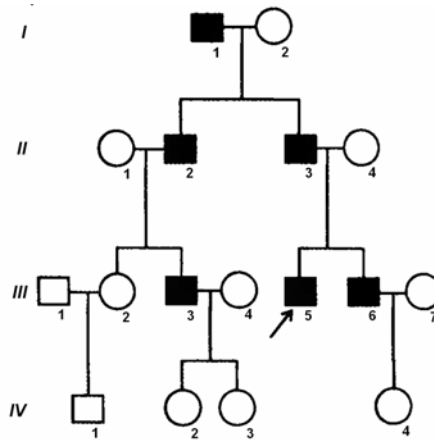
Класичним прикладом успадкування ознак за X-зчепленим рецесивним типом може бути хвороба гемофілія, яка характеризується посиленими кровоточащими через недостатню кількість в організмі чинників згортання крові (мал. 24).



Мал. 24. Родовід із X-зчепленим рецесивним типом успадкування (гемофілія)

**Y-зчеплене успадкування.** Y-хромосома людини містить зовсім небагато генів, які передаються від батька тільки синам. Таке успадкування називається *голандричним*. При цьому ознака наявна в усіх поколіннях і у всіх чоловіків.

Прикладом голандричного успадкування може бути успадкування гіпертрихозу (наявність волосся по краю вушних раковин; мал. 25).



Мал. 25. Родовід із Y-зчепленим типом успадкування (гіпертрихоз)

### 3.4. Близнюковий метод

Близнюковий метод – один з найбільш ранніх методів вивчення генетики людини, але він не втратив свого значення і в наш час.

Близнятами називаються одночасно народжені особини у одноплідних тварин (кінь, велика рогата худоба тощо) та людини. Близнята бувають монозиготними або дизиготними.

**Монозиготні близнята** розвиваються із однієї яйцеклітини, заплідненої одним сперматозооном, тому вони називаються також однойцевими. Такі близнята однієї статі та генетично абсолютно однакові, але можуть відрізнятися по фенотипу, що зумовлюється дією чинників зовнішнього середовища. Монозиготні близнята мають однакові групи крові за системами *ABO*, *MN*, *Rh* та іншими, однаковий колір очей, однотипні візерунки на пальцях, а також лінії та візерунки на долонях тощо. Усі ці фенотипічні ознаки використовуються як критерії визначення зиготності близнят.

**Дизиготні близнята** розвиваються із двох одночасно дозрівши яйцеклітин, запліднених двома сперматозоонами, і тому вони називаються також різнояцевими. Такі близнята можуть бути однієї статі чи різностатевими, але спадково настільки різними, як і діти цієї подружньої пари, що народилися в різний час.

На сьогодні в середньому на кожні 100 пологів припадає одне народження близнят. Демографи розрахували, що на Землі проживає близько 50

млн. пар близнят. Приблизно одну третину всіх близнят складають монозиготні, а дві третини – дизиготні. Кількість монозиготних близнят у різних регіонах земної кулі – величина відносно постійна з невеликими коливаннями (0,37– 0,40%). Це свідчить про те, що поява монозиготних близнят майже не залежать від умов зовнішнього середовища. Частота народження дизиготних близнят різна у різних країнах і має значні коливання: від 0,23% (Японія) до 2,23% (Південна Африка). Причини такої різниці невідомі, проте цей факт свідчить про вплив середовищних чинників. У старших за віком подружжях народження дизиготних близнят зустрічається частіше. Дослідження показали, що певну роль у народженні близнят має спадкова схильність до багатоплідної вагітності. Відомі випадки повторного народження близнят у одній сім'ї. Протягом останніх десятиріч кількість близнят, особливо дизиготних, знижується.

Людські близнята – цінний матеріал для вивчення важливої загальнобіологічної проблеми – ролі генетичних факторів та умов оточуючого середовища у розвитку ознак. У генетиці людини умовами середовища вважають сукупність біосферних та соціальних чинників.

Якщо досліджувана ознака наявна в обох близнюків однієї пари, то ця пара є конкордатною за даною ознакою. При співставленні монозиготних та дизиготних близнят визначають коефіцієнт парної конкордантності, який показує долю близнюкових пар, де досліджувана ознака проявилася в обох партнерів. **Коефіцієнт конкордантності (C)** виражається в процентах або в долях одиниці та визначається за формулою:

$$C = [Cn : (Cn + Dn)] \cdot 100\% \text{ (в процентах),}$$
$$C = Cn : (Cn + Dn) \text{ (в долях одиниці),}$$

де  $Cn$  – кількість конкордатних пар,  $Dn$  – кількість неконкордантних пар.

Порівняння парної конкордантності монозиготних та дизиготних близнят дає уявлення про співвідношення ролі генотипу та середовища у розвит-

ку тієї чи іншої ознаки. Коли значення коефіцієнтів конкордантності монозиготних та дизиготних близнят близькі, то вважається, що розвиток ознаки визначається переважно умовами оточуючого середовища. Якщо ж ступінь конкордантності у монозиготних близнят вище, ніж у дизиготних, це свідчить про домінуючу роль генетичних факторів у розвитку ознаки. (Табл. 6).

Таблиця 6. Конкордантність (в %) за деякими ознаками серед монозиготних (*МБ*) та дизиготних (*ДБ*) близнят людини

Близня-та	Ко-лір очей	Фор-ма губ, ушей	Весня-нки	Цукровий діабет	Туберку-льоз	Кір	Ши-зоф-ренія
<i>МБ</i>	100	100	100	65	67	97	69
<i>ДБ</i>	28	65	73	18	23	96	10

З наведеної таблиці видно, що, якщо один партнер має ту чи іншу ознаку (у тому числі захворювання), то вірогідність наявності цієї ознаки у іншого партнера у монозиготних близнюків значно вища, ніж у дизиготних. Цікаво також, що при захворюванні на одні інфекційні хвороби (кір, коклюш, вітряна віспа тощо) домінуюче значення мають інфекційні чинники (оточуюче середовище), а при захворюванні на інші (туберкульоз, ревматизм, запалення середнього вуха тощо) суттєвий вплив має генотип.

Для кількісної оцінки співвідношення впливу генотипу та середовища на досліджувану ознаку найчастіше користуються *коефіцієнтом успадкованості*, який вираховується за формулою Хольцингера:

$$h^2 = [(C_{MZ}\% - C_{DZ}\%) \cdot 100\%] : [100\% - C_{DZ}\%] \text{ ( в процентах),}$$

$$h^2 = (C_{MZ} - C_{DZ}) : (1 - C_{DZ}) \text{ ( в долях одиниці),}$$

де  $h^2$  – коефіцієнт успадкованості,  $C_{MZ}$  – конкордантність (доля близнюкових пар, в яких досліджувана ознака наявна в обох партнерів; в частинах одиниці, або в процентах) монозиготних близнят,  $C_{DZ}$  – конкордантність дизиготних близнят.

Величина коефіцієнта успадкованості свідчить про співвідношення впливу генетичних та середовищних факторів на розвиток ознаки. Якщо результат розрахунків наближається до 100% (71-100%), то основна роль у розвитку ознаки належить спадковості, і навпаки, чим ближче результат до 0 (0-40%), тим більше роль середовищних чинників. При значенні коефіцієнта успадкованості в межах 41-70% ознака розвивається під дією факторів оточуючого середовища, але за наявності генетичної зумовленості.

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

### **3.5. Метод прийомних дітей**

Дослідження прийомних дітей теж дозволяє розмежувати вплив генетичних та середовищних чинників. Якщо діти були усиновлені в перші дні життя і ніколи не бачили своїх біологічних батьків, то з ними вони мають лише спільні гени. З батьками, які їх виховали, у прийомних дітей немає ніякої генетичної схожості, але спільні умови середовища існування. Співставлення прийомних дітей з їх біологічними та приймальними батьками здійснюється за допомогою коефіцієнтів кореляції. *Коефіцієнт кореляції ( $r$ )* для вимірних ознак вираховується за спеціальною формулою варіаційної статистики і визначається в долях одиниці.

Значна кореляція дітей (0,70-1,00) з біологічними батьками за певною ознакою свідчить на користь спадкових чинників, а з батьками, які їх виховали, – на користь умов середовища. Так, дослідження закономірностей успадкування коефіцієнту інтелекту (*IQ*) показало, що середня загальна кореляція цієї ознаки у дітей з приймальними батьками становила 0,19 (з батьком – 0,17; з матір'ю – 0,21). У той же час, цей показник між цими ж дітьми та їх

біологічними батьками становив 0,50, що свідчить про значну роль генотипу в розвитку інтелекту..

Застосування у генетичних дослідженнях методу прийомних дітей вимагає надзвичайної уваги та дотримання певних правил. Перш за все, необхідно обов'язково враховувати ефект пренатального середовища з боку біологічної матері для ознаки, чутливої до пренатальних впливів.

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

Для підвищення надійності даних в дослідження включають звичайні сім'ї як контрольні. Порівняння даних, одержаних в приймальних сім'ях, з даними, одержаними в звичайних сім'ях, дозволяє перевірити, чи не розрізняються стилі батьківсько-дитячих відносин в двох типах сімей.

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

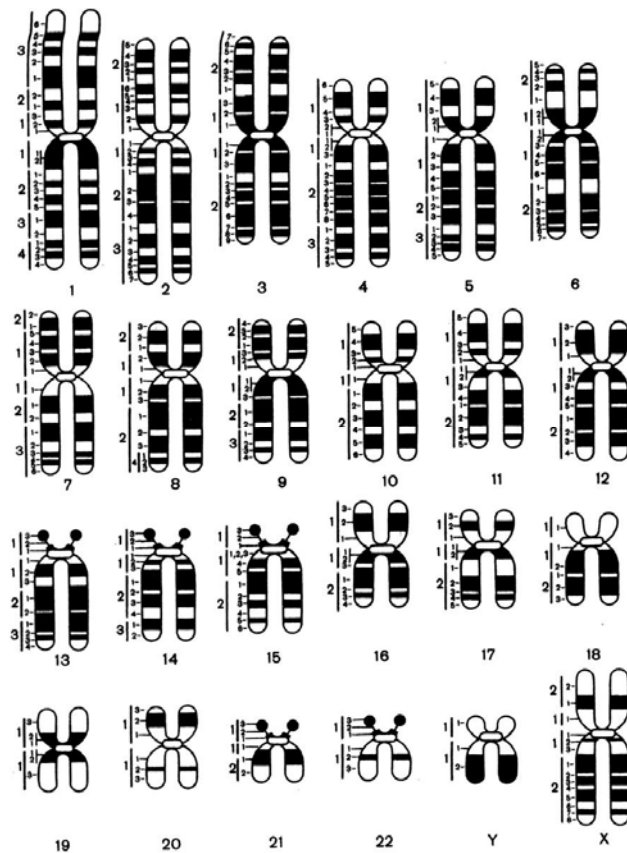
У ряді країн (у тому числі в Україні та Росії), у зв'язку з існуючими тут традиціями усиновлення (таємниця усиновлення охороняється законом), використання методу прийомних дітей практично неможливе.



### 3.6. Цитогенетичні методи

#### 3.6.1. Аналіз каріотипу

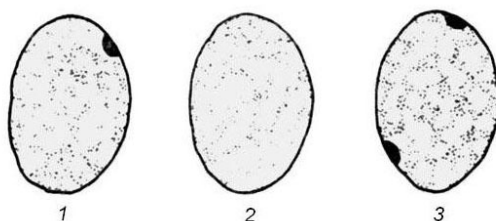
Принципи цитогенетичних досліджень сформувалися протягом 20–30-х років минулого століття на класичному об'єкті генетики – мушці дрозофілі та деяких рослинах. Метод полягає у мікроскопічному дослідженні хромосом на метафазній стадії мітозу. У людини найзручнішим об'єктом для цього виявилися культивовані в спеціальному розчині лімфоцити периферійної крові. Звичайно досліджувані клітини підлягають спеціальній обробці, в результаті якої хромосоми виявляються чіткими та віддаленими одна від одної. Важливим етапом є фарбування хромосом за допомогою різноманітних методик в залежності від мети дослідження. Це дає можливість підраховувати їх і аналізувати. Нормальний каріотип людини включає 46 хромосом, із яких 22 пари аутосом та 2 статеві хромосоми.



Мал. 26. Схематичний вигляд диференційно фарбованих хромосом людини

Кожна хромосома при застосуванні особливого фарбника по своїй довжині виявляє чітке диференціювання на темні та світлі смуги – так звані диски. Послідовність розташування цих дисків, їхня форма строго специфічні для кожної хромосоми. (мал. 26).

Якщо порушення стосується статевих хромосом, то дослідження спрощується. У цьому випадку проводиться не аналіз усього каріотипу, а обстежуються соматичні клітини на наявність у них статевих хроматинів. **Статевий хроматин** – це невелике дископодібне тільце, яке інтенсивно фарбується цитологічними барвниками. Воно виявляється в інтерфазних клітинних ядрах безпосередньо під ядерною мембраною. Статевий хроматин являє собою спіралізовану X-хромосому і утворюється у жінок ще в ранньому ембріогенезі до розвитку статевих залоз. Його наявність можна визначити у будь-яких тканинах. Частіше всього досліджуються епітеліальні клітини слизової оболонки щок. У каріотипі нормальної жінки є дві X-хромосоми, і одна із них утворює тільце статевих хроматинів. Кількість тільць статевих хроматинів на одиницю менша, ніж число X-хромосом у даної особини (мал. 27). У жінок, які мають каріотип  $45[XO]$  (X-моносомія; синдром Шерешевського-Тернера), ядра клітин не мають статевих хроматинів. При синдромі X-трисомії ( $47[XXX]$ ) у жінки утворюються два тільця, у чоловіка з каріотипом  $47[XXY]$  (синдром Кляйнфельтера) є одне тільце (як у нормальних жінок).



Мал. 27. Статевий хроматин у ядрах клітин нормальних жінки (1) та чоловіка (2), а також у жінки з X-трисомією (3)

Визначення статевих хроматинів використовують і в судовій медицині, коли необхідно за плямами крові встановити статеву приналежність особи.

Аналіз каріотипу має широке застосування для вивчення морфології хромосом людини в нормі та при патології, визначення їх кількості, вивчення

процесу старіння тканин тіла, діагностування різноманітних захворювань спадкової природи тощо. При необхідності він здійснюється разом з генеалогічним методом, коли цитологічні дані вдається пов'язати з фенотипічним проявом ознаки.

### **3.6.2. Генетика соматичних клітин**

Найбільший інтерес для генетики людини представляє метод гібридизації соматичних клітин. Оскільки соматичні клітини несуть увесь обсяг спадкової інформації, цей метод дає змогу вивчати на них генетичні закономірності всього організму. Для дослідження звичайно використовують клітини сполучної тканини (фібробласти) або лімфоцити крові. Гібридизація культивованих разом соматичних клітин різних організмів здійснюється за допомогою вірусу парагрипу. Гібридизація можлива між клітинами не тільки організмів різних видів (людина – миша), а й різних типів (людина – комар). Гібридна клітина містить усі хромосоми обох батьківських клітин. Наприклад, гібридні клітини людини і миші мають 43 пари хромосом: 23 – від людини та 20 – від миші. Надалі відбувається поступове видалення хромосом того організму, клітини якого мають більш повільний темп розмноження. У гібридних клітин людини–миші видаляються хромосоми людини.

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

На підставі досліджень гібридних соматичних клітин виявлено, що ген групи крові за системою *ABO* знаходиться в 9-ій хромосомі, за системою *MN* – в 2-ій хромосомі, а за системою *Rh* – у 1-ій хромосомі.

Дослідження соматичних клітин людини з використанням спеціальних ДНК-маркерів дає змогу досить точно встановлювати локалізацію генів у хромосомах. Таким способом було визначено, що ген захворювання шкіри гіперкератозу (надмірного зроговіння епідермісу шкіри), знаходиться в 17-ій хромосомі, а ген хвороби Альцгеймера (стареча недоумкуватість) – у 21-ій. Здійснюється вивчення генетичної картини таких захворювань як цукровий діабет, шизофренія та інших.

### **3.7. Біохімічні методи**

Причиною численних спадкових порушень обміну речовин є різноманітні дефекти ферментів, які виникають внаслідок мутацій відповідних генів. Такі захворювання дістали назву ферментопатій, або ензимопатій. Серед них найбільш розповсюдженими є фенілкетонурія, алкаптонурія, галактоземія, муковісцидоз, хвороба Гоше, хвороба Тея – Сакса, альбінізм та інші. Біохімічні показники (первинний продукт гена, накопичення патологічних метаболітів в організмі хворого) чіткіше віддзеркалюють сутність хвороби порівняно з клінічними показниками. Використання сучасних біохімічних методів – електрофорезу, хроматографії, спектроскопії тощо – дають можливість визначити будь-які метаболіти, специфічні для конкретної спадкової хвороби. Об'єктами біохімічних аналізів можуть бути сеча, піт, плазма та клітини крові, культури клітин (фібробласти, лімфоцити).

*Хроматографія* – це спосіб розділення різних сумішей на складові частини. Метод полягає в тому, що в нерухомому середовищі, через яке протікає розчинник, кожний із компонентів, захоплений розчинником, рухається із певною швидкістю, незалежною від швидкостей інших компонентів. Якщо, наприклад, суміш пігментів, які визначають зелений колір рослини, розчини-

ти в певному розчиннику і пропустити через якесь нерухоме середовище, скажімо, через мелену крейду, то ця суміш розділиться на кілька різних пігментів. За таким же принципом визначається наявність певного ферменту в складній суміші різноманітних речовин організму.

*Електрофорез* являє собою одну із модифікацій хроматографії, коли необхідно розділити молекули з різними зарядами. В хроматографічному середовищі під дією електричного поля різні молекули суміші рухаються в той чи інший бік в залежності від їх відносних мас та зарядів. Електрофорез широко застосовується для виділення та ідентифікації амінокислот.

*Спектроскопія* полягає у визначенні будови молекул різноманітних речовин за допомогою спеціальних приладів спектроскопів. В залежності від типу приладу спектроскопія здійснюється в ультрафіолетовій, видимій або інфрачервоній частинах спектру. Світло пропускають через досліджувану речовину і аналізують характер його спектру на виході. На підставі того, що кожний хімічний елемент має свої характерні лінії у спектрі, визначається хімічна структура молекули даної речовини. Таким чином можна ідентифікувати певний фермент чи іншу хімічну сполуку в організмі або визначити будову раніше невідомої речовини.

Біохімічні методи дуже трудомісткі, вимагають спеціального обладнання і тому не можуть використовуватися для масових популяційних досліджень з метою раннього виявлення хворих із спадковою патологією обміну. Останніми роками у різних країнах розробляються і використовуються для масових досліджень спеціальні програми. Перший етап такої програми називається скринінгом (просіюванням) і полягає у тому, щоб серед великої кількості обстежуваних виділити ймовірно хворих, які мають якесь спадкове відхилення від норми. На цьому етапі звичайно використовують прості та доступні експрес-методи для виявлення продуктів обміну у сечі, крові. На другому етапі проводиться уточнення (підтвердження чи спростування діагнозу). Для цього використовуються точні хроматографічні методи визначення ферментів, амінокислот тощо.

Використовують також мікробіологічні тести, які ґрунтуються на тому, що деякі штами бактерій ростуть тільки на середовищах, які містять певні амінокислоти, вуглеводи. Якщо у крові або сечі є необхідна для росту речовина, то у чашці Петрі навколо фільтрувального паперу, просоченого однією з цих рідин, спостерігається активне розмноження бактерій, чого не буває у випадку обстеження здорової людини.

Біохімічні методи застосовуються також і для виявлення гетерозиготних носіїв спадкових аномалій, які у фенотипі проявляються невиразно. При цьому застосовується біохімічне тестування, мікроскопічне дослідження клітин крові та тканин, визначення активності певного ферменту, зміненого внаслідок мутації тощо. Такі заходи необхідні для здійснення своєчасного лікування та профілактики, а також для визначення вірогідності мати хвору дитину в генетично ризиковій сім'ї.

### **3.8. Молекулярно-генетичний метод**

Цей метод дозволяє аналізувати фрагменти ДНК, знаходити та ізолювати окремі гени та їх сегменти і визначати в них послідовність нуклеотидів. Його успішно використовують для ідентифікації генних мутацій, а також для вивчення геному людини. Він зазнав широкого застосування з 70–80 років минулого століття у зв'язку з розвитком молекулярної генетики.

Початковим етапом молекулярно-генетичного аналізу є одержання достатньої кількості зразків ДНК за допомогою клонування. Для цього використовують геномну ДНК – всю ДНК клітини або окремі її фрагменти.

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

Копійовані фрагменти ДНК за допомогою електрофорезу на агаровому або поліакридамідному гелі розділяють на фракції за розмірами. Це можливо завдяки тому, що під дією електричного поля фрагменти ДНК рухаються по гелю із швидкістю, залежною від їх довжини – чим вони коротші, тим швидше рухаються. В результаті фрагменти ДНК через деякий час займають певне положення на полосі гелю у вигляді окремих смуг. Довжину кожного фрагмента визначають шляхом порівняння відстаней, пройдених ним та стандартним відрізком ДНК (з відомими розмірами та послідовністю основ).

Для ідентифікація виділених фрагментів ДНК їх спочатку розділяють на два ланцюжка, а потім гібридизують з відповідними маркерними фрагментами ДНК. Якщо при цьому утворюється нормальна подвійна спіраль, то досліджуваний фрагмент був без порушень. Якщо ж спіраль має дефекти, то досліджуваний фрагмент є мутантним.

Різні модифікації цього методу дозволяють у лабораторії аналізувати навіть незначну кількість ДНК, узятую у хворого. Їх успішно використовують для пренатальної діагностики спадкових хвороб. При цьому ДНК виділяють із ембріональних клітин, які наявні в навколоплідній рідині. Аномальний ембріон легко розпізнається, бо його ДНК гібридизується тільки з маркерним фрагментом ДНК, який має комплементарну мутантну послідовність нуклеотидів.

В 90-х роках минулого століття за допомогою молекулярно-генетичної методики були ідентифіковані та локалізовані гени, відповідальні за такі тяжкі спадкові хвороби нервової системи людини як хорея Гентингтона, міотонічна дистрофія, синдром ломкої Х-хромосоми та інші. Виявилось, що ген хореї Гентингтона локалізований в короткому плечі 4-ої хромосоми. Він має ділянку, де нуклеотидна послідовність представлена багаторазовим повторенням трьох основ ЦАГ (цитозин–аденін–гуанін). У нормі кількість таких повторів коливається від 11 до 34, а у хворих, внаслідок мутації гена, їх 37–86. Хвороба успадковується за аутосомно-домінантним типом, і ознака проявляється в усіх носіїв гена.

### Контрольні запитання до розділу 3

1. Назвіть особливості людини як генетичного об'єкта.
2. Які методи дослідження генетики людини Ви знаєте?
3. Що таке популяційний метод дослідження в генетиці людини?
4. Обґрунтуйте значення генеалогічного методу для генетики людини.
5. Назвіть основні принципи аналізу родоводу.
6. Що дає близнюковий метод для генетики людини?
7. Поясніть явище конкордантності.
8. Про що свідчить величина коефіцієнту успадкованості?
9. У чому полягає значення методу прийомних дітей для вивчення генетики людини?
10. Які бувають цитогенетичні методи дослідження генетики людини?
11. Яке практичне значення аналізу каріотипу людини?
12. Обґрунтуйте значення генетики соматичних клітин в дослідженні геному людини.
13. У чому полягають біохімічні методи генетики людини та їх практичне значення?
14. Що таке сучасний молекулярно-генетичний метод вивчення генетики людини та його практичне значення?



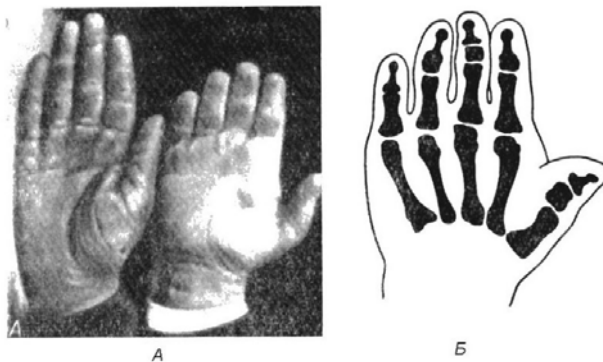
## 4. КЛАСИЧНА ГЕНЕТИКА ЛЮДИНИ

### 4.1. Менделюючі ознаки

Усім живим організмам, у тому числі і людині притаманні відкриті Г. Менделем загальні закономірності успадкування ознак. Таким чином, кожна ознака людини визначається парою алелей гена, які розташовані в однакових локусах гомологічних хромосом. Для людини, як і для всіх організмів характерні усі типи успадкування: аутосомно-домінантне, аутосомно-рецесивне; успадкування, зчеплене зі статтю; успадкування внаслідок взаємодії неалельних генів тощо.

#### 4.1.1. Аутосомно-домінантне успадкування

При аутосомно-домінантному успадкуванні ознака передається від одного із батьків приблизно половині дітей, незалежно від статі. Оскільки ознака не буває в прихованому стані, вона є домінантною. Той же факт, що її прояв не залежить від статі, свідчить про те, що ген, який її визначає, локалізований в одній із аутосом.



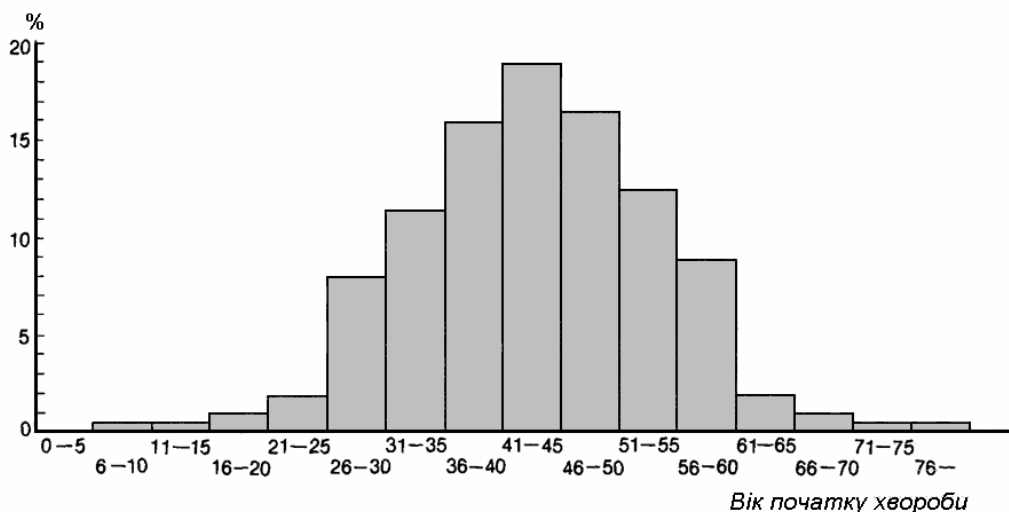
Мал. 28. Фенотипічний прояв брахідактилії:

А – короткопала рука порівняно з нормальною,  
Б – зверніть увагу на аномальне укорочення двох кінцевих кісткових фаланг середнього пальця та зрощення цих кісточок у одне ціле в II, IV та V пальцях

Характерним прикладом аутосомно-домінантного успадкування є брахідактилія, про що вже згадувалося в розділі 3.3.3. Носії ознаки відзначаються не тільки укороченими фалангами пальців рук та ніг, але й зменшенням

кількості самих фаланг (мал. 28). Аномалія проявляється на всіх чотирьох кі-  
нцівках. Крім того, люди з короткими пальцями мають низький зріст (у ме-  
жах 150-160 см) унаслідок укорочення кісток ніг, і короткі руки. У всьому  
іншому вони практично здорові.

Іноді домінантне захворювання характеризується *відсутністю фіксо-  
ваного вікового періоду прояву* клінічних симптомів. У цьому випадку, не  
дивлячись на тяжкість хвороби, звичайно можна скласти змістовні родоводи.  
Класичним прикладом такого явища може бути хорея Гентингтона, яка су-  
проводжується дегенерацією нервових клітин у базальних гангліях, що при-  
водить до безладних мимовільних рухів, руйнування особистості та поступо-  
во наростаючого недоумства. Обстеження значної кількості хворих у різних  
країнах показало, що початок хореї Гентингтона може припадати на різний  
віковий період (мал. 29). У переважній більшості носіїв гена клінічні симп-  
томи хвороби виявляються тільки після одруження. Можна припустити, що  
тут могли трапитися випадки нових мутацій, але обстеження тисяч уражених  
не виявило жодного випадку мутантної природи хвороби.

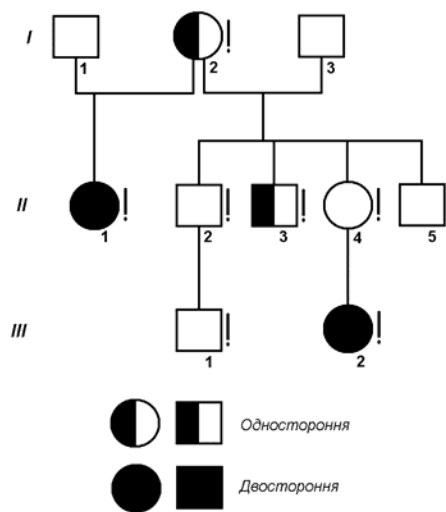


Мал. 29. Розподіл випадків хореї Гентингтона за віком початку захворювання

Інше характерне для домінантних ознак людини явище – неповна пене-  
трантність. *Пенетрантність* – це статистичне поняття, яке визначається як  
процент особин з фенотипічним проявом ознаки від загальної кількості носіїв  
гена в популяції. У випадку неповної пенетрантності при передачі ознаки

іноді одне покоління пропускається. При цьому в гетерозиготного індивіда ознака, попри очікування, не виявляється.

Прикладом захворювання з неповною пенетрантністю може бути ретинобластома – злоякісна пухлина сітківки очей у дітей раннього віку. Двосторонні випадки ретинобластоми завжди мають домінантне успадкування. Цікаво, що більшість односторонніх одиничних пухлин не має спадкової природи і, ймовірно, викликається соматичною мутацією. Навіть у тих родо- водах, які показують регулярне домінантне успадкування, нерідко можна знайти пропуск покоління за хворобою (мал. 30). Обстеження численних уражених родоводів засвідчили, що пенетрантність усіх випадків ретинобла- стоми (односторонніх і двосторонніх) складає близько 90%. Треба пам'ятати, що показник пенетрантності може залежати від використовуваних методів обстеження.



Мал. 30. Родовід з ретинобластомою: неуражена жінка **II.4** повинна бути гетерозиготою, оскільки її мати **I.2** і дочка **III.2** уражені

Для багатьох домінантних ознак людини характерна варіююча **експресивність** генів. За такої ситуації ген проявляється в усіх гетерозигот, але різною мірою. Один з прикладів варіюючої експресивності домінантного гена є нейрофіброматоз. Це захворювання супроводжується наявністю множинних пігментних плям, шкірних та підшкірних пухлин та проявляється з моменту народження. У одних хворих наявні усі симптоми, а у інших, навіть у тих же

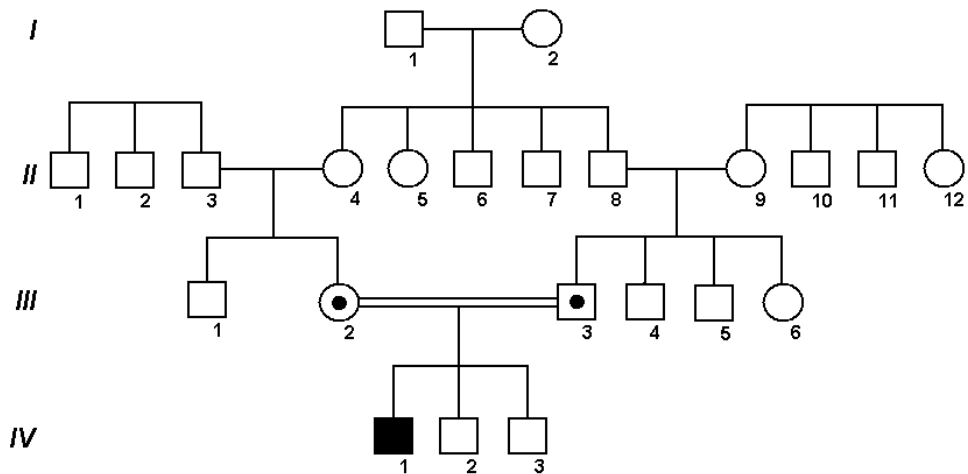
сім'ях, можна знайти лише пігментні плями. Генетичний механізм цього явища поки що не вивчено.

Крім наведених вище прикладів, за аутосомно-домінантним характером у людини успадковуються такі морфологічні ознаки як праворукість, темний колір волосся, білий локон над лобом, кучеряве або жорстке волосся, карі очі, великі очі, довгі вії, перенісся з горбинкою, товсті губи, веснянки, ямка на підборідді, значна волосатість тіла та багато інших, а також численні спадкові патології: раннє облісіння чоловіків, гіпертензія, мігрень, катаракта, деякі форми короткозорості та далекозорості, заяча губа, полідактилія, арахнодактилія, карликовість, гемолітична жовтянка, діабет нецукровий тощо.

#### **4.1.2. Аутосомно-рецесивне успадкування**

На відміну від аутосомно-домінантного успадкування, при якому майже все уражене потомство є результат шлюбу між гетерозиготою та здоровою гомозиготою ( $Aa \times aa$ ), більшість одружень, досліджуваних при рецесивних захворюваннях, трапляється між фенотипно нормальними гетерозиготами –  $Aa \times Aa$ . У потомстві від такого шлюбу генотипи  $AA$ ,  $Aa$  і  $aa$  будуть представлені у співвідношенні 1:2:1, і вірогідність того, що дитина виявиться ураженою ( $aa$ ), складе 25%.

Розглянемо особливості аутосомно-рецесивного успадкування на прикладі пігментної ксеродерми – захворювання, яке недавно привернуло увагу спеціалістів з молекулярної генетики. Ця патологія супроводжується підвищеною чутливістю клітин шкіри до ультрафіолетових променів. Перші ознаки хвороби виявляються у віці 2-3 років, коли після перебування на сонці виникає стійка запальна реакція відкритих ділянок шкіри, особливо обличчя. У подальшому розвиваються процеси руйнування тканин шкіри, які завершуються злякисними пухлинами. За відсутністю лікування настає смерть. Хвороба може проявитися серед дітей близькоспоріднених шлюбів. На мал. 31 представлений типовий родовід, в якому батьки є двоюрідними братом та сестрою, які успадкували аномальний ген від спільного предка.



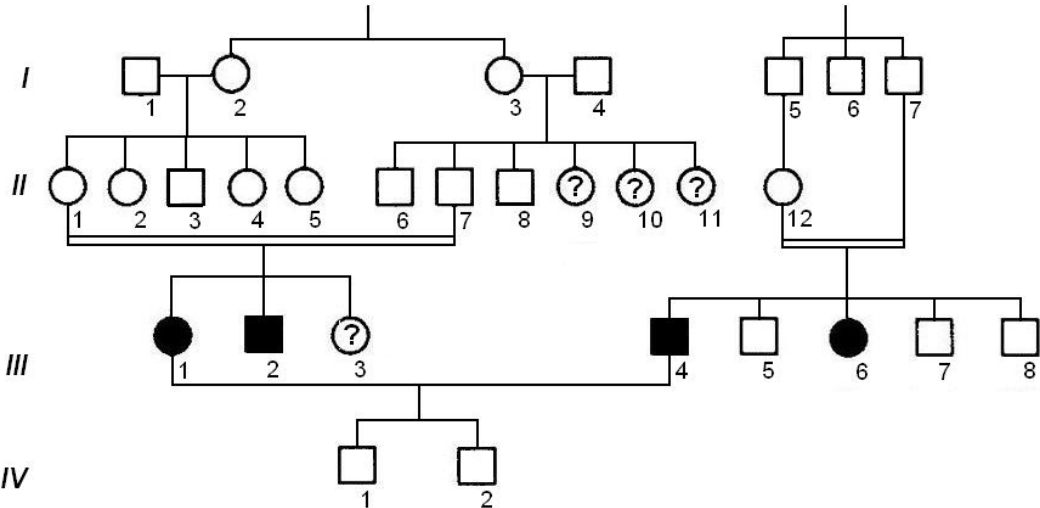
Мал. 31. Родовід з поодиноким випадком пігментної ксеродерми у шлюбі двоюрідних брата та сестри

Зниження числа споріднених шлюбів та зменшення розміру сім'ї в сучасному світі роблять все більш важким надійне визначення аутосомно-рецесивного типу успадкування генеалогічними засобами. За таких умов доцільно користуватися біохімічним або іншими сучасними методами дослідження генетики людини (див. розділи 3.6.2; 3.7; 3.8). Якщо захворювання рідкісне, і особливо якщо у дитини виявляються симптоми природженого порушення метаболізму і при цьому можна встановити відсутність певного ферменту, то рецесивний тип успадкування вельми вірогідний (звичайно за відсутності доказів протилежної можливості).

**Генетична гетерогенність.** Шлюби двох гомозигот за однією і тією ж рецесивною аномалією дуже рідкісні. При цьому всі діти уражені. В генетичній літературі описано ряд таких прикладів стосовно альбінізму. Однак, у деяких випадках у батьків-альбіносів народжувалися діти з нормальною пігментацією. Якщо ці діти не є позашлюбними, то можна припустити, що батьки гомозиготні за різними генами альбінізму, тобто в генотипі людини мають бути принаймні два локуси альбінізму. Таке явище дістало назву *генетичної гетерогенності*. Пізніше гетерогенність альбінізму була підтверджена за допомогою біохімічного методу.

Генетична гетерогенність була виявлена та підтверджена багатьма методами також для спадкової глухонімоти (мал. 32). Зверніть увагу, що в

представленому родовіді обоє батьків мають уражених рідних братів та сестер. До того ж вони є дітьми близькоспоріднених шлюбів. Проте двоє їх синів не глухі, бо є подвійними гетерозиготами за двома різними генами глухонімоти – *AaBb*. Батьки ж були гомозиготами *AAbb* та *aaBB* відповідно.



Мал. 32. Родовід з глухонімотою, що ілюструє генетичну гетерогенність

До ознак з генетичною гетерогенністю у людини відносяться пряме волосся, світлі очі, кирпатий ніс, тонка шкіра, резус-від’ємна 1-ша група крові, численні хвороби обміну речовин (фенілкетонурія, галактоземія, гістидінемія тощо).

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

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

### 4.1.3. Інші типи домінування ознак

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

**Неповне домінування** полягає у проміжному прояві ознаки при гетерозиготному стані алелей гена. Воно може торкатися як нормальних, так і патологічних ознак.

За цим типом у людини успадковуються такі ознаки як розміри носа, рота і очей, відстань між очима, вип'яченість губ та інші.

Розглянемо цей тип успадкування на прикладі патології – однієї з форм анофтальмії (відсутність очних яблук). У домінантних гомозигот ( $AA$ ) очні яблука нормальних розмірів; у гетерозигот ( $Aa$ ) очні яблука зменшені в розмірі, але зір збережений, а у рецесивних гомозигот ( $aa$ ) очні яблука відсутні. Від шлюбу двох індивідів із зменшеними розмірами очних яблук ( $Aa$ ) вірогідно четверта частина дітей матиме нормальні очі ( $AA$ ), половина – зменшені очні яблука ( $Aa$ ) та четверта частина дітей народиться без очних яблук ( $aa$ ). Ви можете переконатися у цьому самі, скориставшись решіткою Пеннета.

Інша ситуація виникає у разі, коли відносини домінантності та рецесивності відсутні і обидва алеля проявляються у фенотипі. Подібна взаємодія називається **кодомінуванням** (сумісним домінуванням).

Явище кодомінування у людини можна проілюструвати на прикладі успадкування 4-ої групи крові за системою  $ABO$ . При цьому чотири групи крові визначаються трьома алелями  $I^A$ ,  $I^B$  та  $I^O$ , які розташовані в 9-ій парі хромосом. Перші два алеля є домінантними, а третій – рецесивний. I група крові визначається парою алелей  $I^O I^O$ , II –  $I^A I^A$  або  $I^A I^O$ , III –  $I^B I^B$  або  $I^B I^O$ , а IV –  $I^A I^B$ . У останньому випадку функціонує два різних домінантних алеля одного гена, що і є явищем кодомінування.

За принципом кодомінування у людини успадковується також одна із груп крові (група  $MN$ ) за системою  $MN$ . Ген цієї системи крові може перебувати в стані двох алелей –  $L^M$  та  $L^N$ , які не мають між собою домінантно-

рецесивних відносин. Якщо один із батьків має групу крові  $MM (L^M L^M)$ , а інший –  $NN (L^N L^N)$ , то всі їхні діти матимуть групу крові  $MN$  і будуть гетерозиготами за геном  $L (L^M L^N)$ .

Явище *наддомінування* пов'язано з тим, що у ряді випадків домінантні алелі в гетерозиготному стані проявляються сильніше, ніж у гомозиготному. Воно досить розповсюджене у живій природі. Його можна спостерігати і у людини. Проілюструємо це на прикладі осіб, гетерозиготних за алелями нормального та серпоподібноклітинного гемоглобіну  $Hb^A$  та  $Hb^S$  відповідно. За певних умов оточуючого середовища (оптимальна кількість кисню в чистому повітрі низинної місцевості тощо) генотип  $Hb^A Hb^S$  відрізняється більшою життєздатністю, ніж  $Hb^S Hb^S$  і навіть  $Hb^A Hb^A$ .

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

## 4.2. Взаємодія неалельних генів

Вище були розглянуті ознаки, які визначаються одним геном. Однак звичайно на фенотипний прояв одного певного гена впливають інші гени. Прикладом складної взаємодії генів може бути успадкування резус-фактора. Хоча це явище мало вивчене, вважається, що резус-фактор визначається трьома генами. Внаслідок взаємодії цих генів позитивний резус-фактор може проявлятися сильніше чи слабкіше.

Найбільш вивченими типами взаємодії генів є епістаз, комплементарність і полімерія.

### 4.2.1. Епістаз

Епістаз – це взаємодія неалельних генів, при якій спостерігається пригнічення прояву одного гена дією іншого, неалельного гена. Розрізняють домінантний та рецесивний епістаз.



За *домінантного епістазу* доміантний алель одного гена пригнічує прояв доміантного алеля іншого гена. Це явище виявлено в системі груп крові *ABO*. При цьому доміантний алель *Le* викликає утворення групоспецифічного антигену Lewis, а неалельний йому доміантний алель *Se* – секрецію антигенів АВН у слині. У індивідів з генотипами *LeLe sese* або *Lele sese* антиген Lewis-а присутній у слині та в еритроцитах. Якщо ж алель *Le* комбінується хоча б з одним алелем *Se*, кількість антигену Lewis у слині зменшується, а із еритроцитів він зовсім зникає.

У подібних випадках пригнічуючий ген називається *геном-модифікатором*. Іншими прикладами модифікуючого впливу генів у людини можуть бути мала брахідактилія, катаракта, клішнєподібна кисть та інші.

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

Прикладом рецесивного епістазу у людини може служити так званий бомбейський фенотип, коли індивід, у якого наявний алель  $I^B$  за системою груп крові *ABO* і який має III або IV групу крові ( $I^B I^B$ ,  $I^B I^O$  або  $I^A I^B$  відповідно), ідентифікується за реакцією аглютинації (скипання крові) як людина I групи крові ( $I^O I^O$ ). Таке явище виникає в результаті того, що даний індивід є рецесивною гомозиготою (*hh*) за геном *H*, який визначає синтез попередника антигенів *A* та *B*. Для фенотипічної реалізації алелей  $I^A$  та  $I^B$  необхідна присутність хоча б одного доміантного алеля *H*.

#### 4.2.2. Комплементарність

Комплементарність – це такий тип взаємодії, коли ознаку визначає певна кількість неалельних генів. При цьому фенотипний прояв ознаки визначають різноманітні комбінації доміантних та рецесивних алелей цих генів.

Розвиток нормального слуху знаходиться під генетичним контролем десятків різних неалельних генів, гомозиготний рецесивний стан одного з яких може приводити до однієї з форм спадкової глухоти. Таких форм у лю-

дини відомо понад 30. Якщо один із батьків є гомозиготою за рецесивним алелем *aa*, а другий – гомозиготою за іншим рецесивним алелем *bb*, то вони глухі. Тим не менше, всі їхні діти матимуть нормальних слух, бо будуть подвійними гетерозиготами за обома генами (*AaBb*), коли домінантні алелі взаємно доповнюватимуть один одного. (Мал. 32).

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

### 4.2.3. Полімерія

Полімерія – це вид взаємодії, коли ефекти декількох неалельних генів, що визначають одну й ту ж ознаку, приблизно однакові. Подібні ознаки одержали назву кількісних, або полімерних ознак. Як правило, ступінь прояву полімерних ознак перебуває в прямій залежності від кількості домінантних алелей генів, що їх визначають. Полімерні гени звичайно позначають однаковими літерами. (Див. розділ 2.2.3).

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

Полімерне успадкування у людини характерне також для таких ознак як зріст, маса тіла, забарвлення волосся (крім рижого), колір райдужки очей та багато інших кількісних ознак. Чим більша кількість неалельних генів контролює розвиток тієї чи іншої ознаки, тим менш помітні переходи між фенотипами.

#### **4.2.4. Плейотропія**

Взагалі, як свідчать дослідження, всі гени, тією чи іншою мірою, взаємопов'язані у своїх функціях. За такої ситуації один ген може впливати на функції цілої низки неалельних генів. Таке явище дістало назву *плейотропії*.

Найяскравішим прикладом плейотропної дії гена у людини є синдром Марфана – захворювання, яке успадковується за аутосомно-домінантним типом. Арахнодактилія ("павукові" пальці) – один з симптомів цієї спадкової хвороби. Іншими симптомами її є високий зріст через сильне видовження кінцівок, надмірна рухливість суглобів, короткозорість, спричинена підвивихом кришталика, та аневризма аорти. Синдром з однаковою частотою зустрічається у чоловіків і жінок. В основі вказаних симптомів лежать порушення розвитку сполучної тканини, що виникає на ранніх етапах онтогенезу і що приводить до множинних фенотипічних проявів.

Плейотропною дією характеризуються також інші численні спадкові патології.

Певні етапи метаболізму (у першу чергу синтез складних органічних сполук) забезпечуються генами. Продукти метаболічних реакцій, у свою чергу впливають на перебіг інших метаболічних реакцій. В результаті такого порушення метаболізму на одному етапі відобразяться на подальших етапах. Іншими словами, зміна експресивності одного гена вплине на цілий ряд елементарних ознак.

### **4.3. Успадкування ознак і стать**

#### **4.3.1. Генетика статі**

Каріотип людини містить 22 пари аутосом та 1 пару статевих хромосом. Набори аутосом у чоловіків та жінок за формою однакові, а пари статевих хромосом розрізняється. У жінок – це дві Х-хромосоми, а у чоловіків – Х-хромосома та Y-хромосома. Х-хромосома не відрізняється від аутосом се-

редніх розмірів (№№ 6–12). Чоловіча статеву Y-хромосома морфологічно подібна до найдрібніших хромосом (№№ 21, 22). (Див. мал. 7 та 26).

Статеві хромосоми представлені в кожній соматичній клітині людини. При утворенні гамет під час мейозу гомологічні статеві хромосоми розходяться в різні статеві клітини. Отже, кожна яйцеклітина крім 22 аутосом несе одну статеву хромосому X, і її гаплоїдний набір складає 23 хромосоми. Всі сперматозоони також мають гаплоїдний набір хромосом, із яких 22 – аутосоми, а одна – статеву. При цьому одна половина сперматозоонів містить X-хромосому, інша половина – Y-хромосому.

Табл. 7. Генетичне визначення статі у людини

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

Стать людини визначається у момент запліднення, коли хромосомні набори гамет об'єднуються. Згадаємо, що зигота містить 22 пари аутосом і одну пару статевих хромосом. Якщо яйцеклітину запліднив сперматозоон з X-хромосоною, то в зиготі пара статевих хромосом буде XX, і з неї розвинується дівчинка. Якщо ж запліднення здійснив сперматозоон з Y-хромосоною, то набір статевих хромосом у зиготі – XY. Така зигота дасть початок чоловічому організму. Таким чином, стать майбутньої дитини визначає різногаметний за статевими хромосомами чоловік. Співвідношення статей при народженні приблизно відповідає співвідношенню 1:1. (Табл. 7).

Проте насправді це не зовсім так. Співвідношення статей серед новонароджених (відоме як вторинне співвідношення статей на відміну від первинного співвідношення при заплідненні) трохи зсунуто у бік хлопчиків

(102-106 хлопчиків на 100 дівчаток). Первинне співвідношення статей точно невідоме, але є деякі дані, що воно також мінливе. Виявилося, що як первинне, так і вторинне співвідношення статей залежить від тривалості періоду між статевим актом і овуляцією, від частоти статевих актів, загальних умов, включаючи навіть стан війни та миру. Цікаво, що й за штучного запліднення частка хлопчиків серед новонароджених виявляється істотно вище, ніж дівчаток.

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

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

Нормальні ж особини чоловічої статі розвиваються тільки у випадку, якщо всі статеві чоловічі гормони, діючи на зачатки зовнішніх і внутрішніх статевих органів, функціонують в певний час і у визначеному місці.

У даний час описано близько 20 різноманітних дефектів генів, які при нормальному чоловічому каріотипі (XY) приводять до порушення формування зовнішніх і внутрішніх статевих ознак. Внаслідок цього розвивається гермафродитний організм того чи іншого типу. Ці генні мутації пов'язані з порушенням синтезу статевих гормонів, сприйнятливості рецепторів до них тощо.

#### **4.3.2. Успадкування ознак, зчеплених зі статтю**

Статеві хромосоми X та Y частково гомологічні, бо мають спільні гомологічні ділянки, в яких локалізовані алельні гени. Проте, не дивлячись на це, вони значною мірою розрізняються за формою, розмірами та генетичним наповненням. Адже, крім гомологічних ділянок, X- та Y-хромосоми несуть

велику кількість неалельних генів. В Х-хромосомі розташовані гени, яких немає в Y-хромосомі, а ряд генів Y-хромосоми відсутні в Х-хромосомі.

Таким чином, у чоловіків у статевих хромосомах деякі гени не мають відповідного алеля в гомологічній хромосомі. У такому разі ознака визначається не парою алельних генів, як звичайна менделююча ознака, а тільки одним алелем. Подібний стан гена називається *гемізіготним*, а ознаки, розвиток яких обумовлений одиночним алелем, розташованим в одній з альтернативних статевих хромосом, одержали назву зчеплених зі статтю. Такі ознаки розвиваються переважно у особин однієї статі і по-різному успадковуються у чоловіків та жінок.

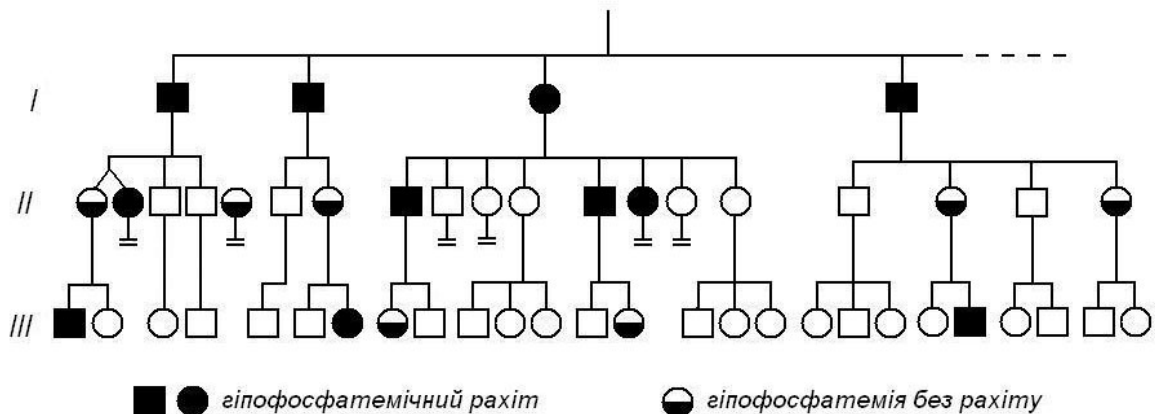
Ознаки, зчеплені з Х-хромосомою, можуть бути домінантними та рецесивними.

**Х-зчеплений домінантний тип успадкування.** За домінантним Х-зчепленим типом успадковуються переважно хвороби – гіпофосфатемічний рахіт, «заяча губа», фолікулярний гіперкератоз (надмірне зроговіння епідермісу шкіри), осередкова гіпоплазія (недорозвиненість органу або його частини), плямиста хондродисплазія (аномалії перетворення хрящової тканини в кісткову), темна емаль зубів та інші.

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

Характерним прикладом Х-зчепленого домінантного успадкування може бути недостатній вміст фосфору в крові (гіпофосфатемія), що часто спричиняє гіпофосфатемічний рахіт. У родоводі на мал. 33 всі дочки уражених чоловіків, одружених на здорових жінках, хворіли на гіпофосфатемію

або рахіт, тоді як всі їхні сини були здоровими. Уражені матері мали як уражених, так і здорових синів і дочок приблизно порівну.



Мал. 33. Родовід сім'ї з гіпофосфатемічним рахітом

Варто відмітити, що у чоловіків симптоми захворювання, як правило, гостріші, ніж у жінок. Адже у останніх дія аномального домінуючого алеля частково компенсується гомологічним нормальним алелем у парній Х-хромосомі.

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

Розглянемо успадкування, зчеплене з Х-хромосомою, на прикладі рецесивного гена гемофілії. У чоловіка ген гемофілії, локалізований в Х-хромосомі, не має алеля в Y-хромосомі, тобто знаходиться в гемізіготному стані і звичайно проявляється. Щоб краще розібратися у генетичному механізмі успадкування цієї хвороби, застосуємо відповідні позначення:

$H$  — ген нормальної здатності крові скипатися,

$h$  — ген гемофілії,

$X^H Y$  — чоловік здоровий,

$X^h Y$  — чоловік, хворий на гемофілію;

у жінок гемофілія може виявитися тільки в гомозиготному стані:

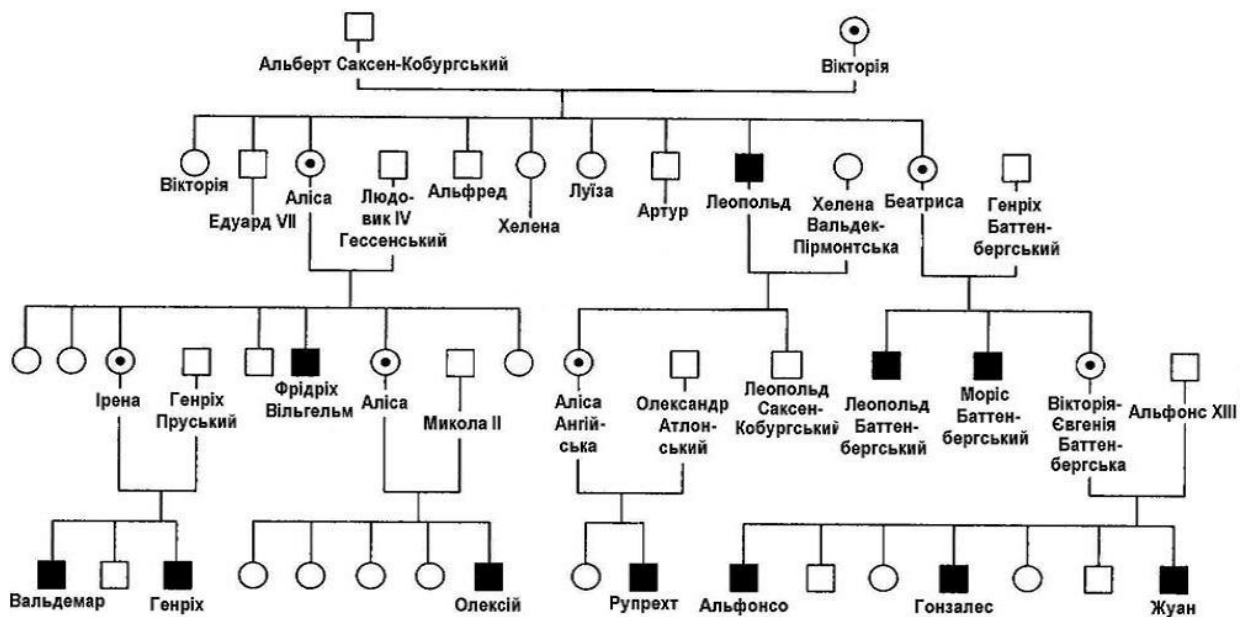
$X^H X^H$  — жінка здорова,

$X^H X^h$  — гетерозиготна здорова жінка, але є носієм гена гемофілії,

$X^h X^h$  — жінка, хвора на гемофілію.

Звичайно захворювання вражає чоловіків. Усі їхні здорові дочки є гетерозиготними носіями гену гемофілії, оскільки одержали від батька X-хромосому з аномальним геном.

Серед синів гетерозиготних матерів ( $X^H X^h$ ) співвідношення хворих і здорових складає 1:1, оскільки гамети  $X^H$  та  $X^h$  утворюються з рівною вірогідністю.

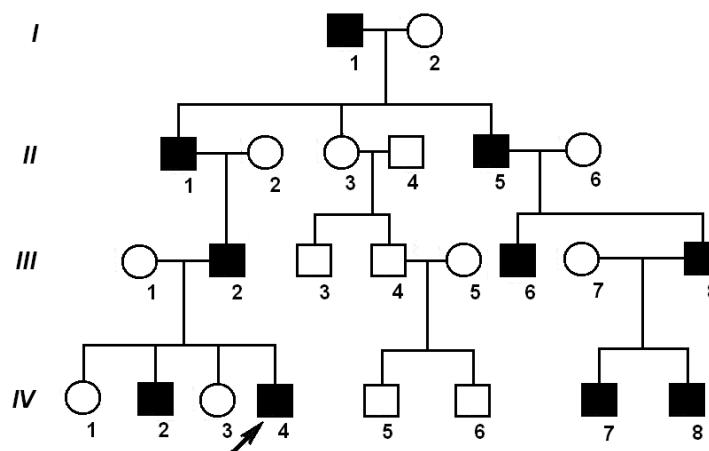


Мал. 34. Родовід з X-зчепленою гемофілією А в царських сім'ях Європи

Найвідомішим прикладом X-зчепленого рецесивного успадкування стало успадкування класичної гемофілії типу А серед нащадків англійської королеви Вікторії (мал. 34). Королева Вікторія була гетерозиготною за геном гемофілії і передала його синові-гемофіліку та трьом дочкам. Один із нащадків королеви – царевич Олексій (син останнього російського царя Миколи II та внуки королеви Вікторії Аліси, яка була носієм гена гемофілії) також був уражений цією хворобою. Згідно представленого родоводу, як і слід чекати при рецесивному X-зчепленому успадкуванні, хворіють на гемофілію лише чоловіки. Проте зустрічаються сім'ї, в родовах яких є випадки близькородних шлюбів, коли гемофілія середнього ступеня виявляється і у жінок.



**Успадкування ознак, зчеплених з Y-хромосомою.** Окрім того, що присутність у геномі людини Y-хромосоми чітко визначає чоловічу стать, ця хромосома містить принаймні кілька десятків генів, у тому числі генів, що визначають розвиток сім'яників, контролюють інтенсивність росту, визначають волосатість середніх фаланг пальців, наявність волосся на зовнішньому краї вушних раковин (гіпертрихоз) і деякі інші ознаки. Ознака, ген якої локалізований в Y-хромосомі, передається від батька всім синам, і лише синам (мал. 35). Звичайно патологічні мутації, що зумовлюють порушення будови та функцій сім'яників, не успадковуються у зв'язку із стерильністю їх носіїв.



Мал. 35. Родовід із Y-зчепленим типом успадкування ознаки (волосатість середніх фаланг пальців)

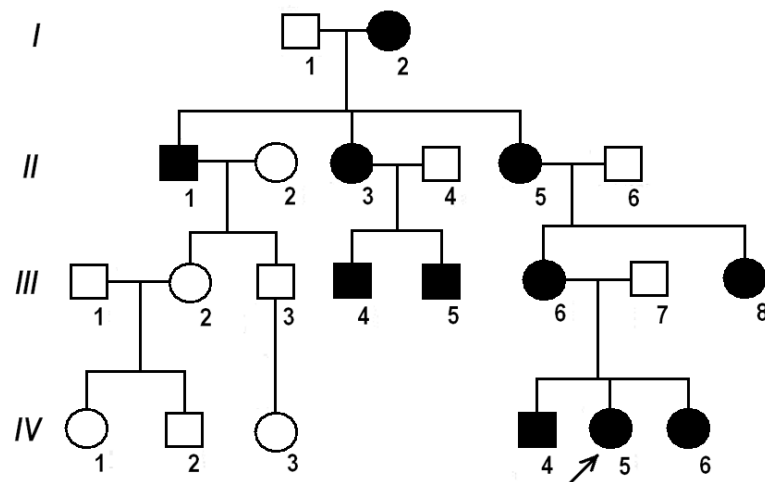
Гомологічні зони X- та Y-хромосом містять алельні гени, які з однаковою вірогідністю наявні у особин обох статей. До ознак, що визначаються цими генами, відносяться нездатність розрізняти кольори та пігментна ксеродерма (злоякісне ураження шкіри сонячними променями). Обидві патології рецесивні.

Ознаки, що визначаються алельними генами, розташованими в X- та Y-хромосомах, успадковуються за класичними менделевими правилами.

**Мітохондріальна, або цитоплазматична спадковість.** Мітохондріальний геном представлений у вигляді кільцевої подвійної молекули ДНК, яка містить близько 17 тис. пар основ, що приблизно в 10 тис. разів менше, ніж в хромосомі середнього розміру.

Сьогодні визначено понад 10 мутацій мітохондріальних генів, які спричинюють різні захворювання, визначальними симптомами яких є тяжкі ураження ЦНС, органів зору, серця та м'язів. Серед цих патологій найпоширенішими є атрофія зорового нерва Лебера, хвороба Лея та інші, які об'єднуються в групу мітохондріальних енцефаломіопатій.

Оскільки мітохондрії успадковуються дитиною від матері з цитоплазмою овоцитів, усі діти хворої жінки успадкують патологію незалежно від їх статі. Уражені дівчата, виходячи заміж, народжуватимуть тільки хворих дітей, тоді як у хворих чоловіків усі діти будуть позбавлені цієї хвороби. (Мал. 36).



Мал. 36. Родовід з мітохондріальним типом успадкування патологічної ознаки (атрофія зорового нерва Лебера).

#### 4.3.3. Успадкування, обмежене та контрольоване статтю

На характер прояву генів істотний вплив здійснює загальне генне середовище, або генетичний фон організму. Дуже важливим компонентом генетичного фону є статеві конституція. Хоча пенетрантність і експресивність багатьох генів не залежить від статі, існує ряд генів, дія яких істотно розрізняється залежно від статі, не дивлячись на те, що самі ці гени розташовані в аутосомах і не мають відношення до визначення статі. Ознаки, обумовлені такими генами, бувають двох типів: обмежені статтю та контрольовані статтю.

**Ознаки, обмежені статтю.** Ознаки, обмежені статтю, фенотипово виявляються лише у однієї статі. Дослідами встановлено, що кількість і якість молока у самок ссавців контролюється генетично. Гени молочності розташовані в аутосомах і в рівній мірі присутні у обох батьків, але виявляються тільки у самок. Так, у самця морської свинки починається секреція молока, якщо у нього видалити сім'яники, які продукують статевий гормон, і ввести йому статевий гормон самки. У людини не вивчали обмеженого статтю прояву гена молочності, але можна припустити, що кількість і якість молока у жінок визначається генами, які наявні також і в чоловіків.

Поза сумнівом також те, що різні анатомічні і фізіологічні риси, властиві жіночій статі, такі, наприклад, як ширина тазу або вік настання менструацій, контролюються генами, що отримуються від обох батьків.

Таким же чином контролюються і такі суто чоловічі ознаки, як ріст волосся на обличчі або кількість і розподіл його на тілі. Це підтверджується наслідками міжетнічних шлюбів. Чоловіки-кавказці відрізняються більшою кількістю волосся на тілі, чим чоловіки-китайці. У синів же, народжених у шлюбі між представниками цих двох етнічних типів, часто спостерігається проміжний характер волосистості. Це є доказом того, що від матери також передаються гени волосистості, що виявляються тільки у дітей чоловічої статі.

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

**Ознаки, контрольовані статтю.** Обмеженість статтю є крайнім випадком явища, коли прояв деяких ознак залежить від статі. Якщо ж генотип виявляється у обох статей, але по-різному, то така дія гена вважається контрольованою (точніше – модифікованою) статтю.

Дослідження успадкування співецьких голосів у людини показало, що сопрано, мецо-сопрано, альт, тенор, баритон і бас контролюються багатьма

взаємно незалежними чинниками, у тому числі статевою конституцією. При цьому розвиток голосового апарату у відповідному напрямі у чоловіків і жінок відбувається в період статевого дозрівання під впливом статевих гормонів.

Статевий контроль спостерігається також стосовно пенетрантності та експресивності багатьох інших ознак. Заяча губа і вовча паша є природженими аномаліями, що мають генетичну основу. Пенетрантність цього гена не повна, а експресивність варіює від вельми незначної борозенки до повного розщеплення м'якого і навіть твердого піднебіння. Контрольованість статтю виявляється в тому, що пенетрантність ознаки вища серед чоловіків, ніж серед жінок (близько 60% осіб з цим дефектом чоловічої статі), а ступінь вираження ознаки у чоловіків досить високий.

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

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

Ще однією типовою ознакою, що піддається контролю з боку статі, є облісіння. Аналіз успадкування цієї ознаки, як і багатьох інших ознак людини, стикається з істотними труднощами у зв'язку з тим, що облісіння може бути слабким або повним, лисина може виникати зі сторони лоба і на верхівці голови, з'являтися в ранньому віці або в зрілому. Крім того, в деяких випадках облісіння обумовлене якимись особливими обставинами – порушенням функції щитоподібної залози або перенесеними інфекційними хворобами. Проте більшість типів звичайного облісіння виникають у здорових людей і в

багатьох родовах виявляються в цілій низці поколінь або у членів одного покоління. Внаслідок цього спадкова основа цієї особливості цілком вірогідна.

Ця ознака може спостерігатися у обох статей, але відносно частіше вона зустрічається у чоловіків. Це обумовлено не зчепленням гена зі статтю, оскільки чоловік, схильний до облісіння, передає цю ознаку половині своїх синів і лише небагатьом дочкам. Якщо дана ознака спостерігається у обох батьків, то він виявляється або у всіх їх дітей, або у всіх синів і лише у деяких дочок. Крім того, виявлено, що у більшості лисих жінок батьки були схильні до облісіння.

Для пояснення цього явища було зроблено припущення, що облісіння контролюється одним геном. При цьому домінантний алель цього гена в гомозиготному стані (*BB*) обумовлює нормальний ріст волосся у представників обох статей. Особи, гомозиготні за рецесивним алелем (*bb*), характеризуються появою лисини незалежно від статі. У гетерозиготних чоловіків (*Bb*) лисина розвивається, а у гетерозиготних жінок ні.

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

#### **Контрольні запитання до розділу 4**

1. На прикладі брахідактилії поясніть особливості аутосомно-домінантного успадкування ознак у людини.
2. Що таке пенетрантність? Наведіть приклади.
3. На прикладі нейрофіброматозу поясніть явище експресивності генів.
4. Обґрунтуйте значення близькоспоріднених шлюбів у прояві рецесивних ознак. Наведіть приклади.

5. Поясніть явище генетичної гетерогенності на прикладі спадкової глухонімоти.
6. Наведіть приклади неповного домінування ознак у людини.
7. На прикладі успадкування груп крові за системою АВО поясніть явище кодомінування.
8. Що таке епістаз? Наведіть приклад домінантного епістазу у людини.
9. Яким чином комплементарна взаємодія генів визначає гетерогенність ознаки?
10. Наведіть приклади полімерних ознак у людини. Яка їх генетична природа?
11. Що таке плейотропія? Поясніть це явище на прикладі синдрому Марфана.
12. Поясніть механізм генетичного визначення статі у людини.
13. Назвіть особливості успадкування домінантних та рецесивних ознак, зчеплених з Х-хромосомою? Наведіть приклади.
14. Обґрунтуйте особливості успадкування ознак, зчеплених з Y-хромосомою на прикладі наявності волосся на середніх фалангах пальців рук.
15. Поясніть особливості мітохондріальної спадковості. Наведіть приклади.
16. Що Ви знаєте про успадкування ознак, обмежених та контрольованих статтю?

## **5. СПАДКОВІ ХВОРОБИ**

### **5.1. Вплив геному та умов зовнішнього середовища на патогенез**

Організм є інтегральною (цілісною) системою складно взаємодіючих частин, яка нерозривно пов'язана із зовнішнім середовищем. Таким чином, як нормальні, так і патологічні ознаки організму є результатом взаємодії як генетичних (внутрішніх), так і середовищних (зовнішніх) чинників (див. розділ 2.2.2.). Саме тому розуміння головної властивості патологічних процесів можливе тільки з урахуванням результатів взаємодії спадковості та середовища.

Існують форми спадково обумовленої патології, прояви яких майже не залежать від впливу середовища. Разом із тим це не означає, що все в людині зводиться тільки до її генетики. Людина соціальна за своєю природою, і це значною мірою визначає перебіг захворювання. Збільшення частки хвороб неінфекційного походження (атеросклероз, ішемічна хвороба серця, онкологічні патології, психічні та інші захворювання) в сучасній структурі захворюваності, смертності та інвалідності є досить переконливим підтвердженням цього. Соціальна природа людини багато в чому стає визначальним чинником в реалізації патологічних генотипів.

Широкі соціально-економічні перетворення істотно змінюють генетичну структуру людських популяцій. Зміни таких показників як рівень кровної спорідненості, густина населення, інтенсивність і напрям міграції, система шлюбів, розмір сім'ї та інші, неминуче позначаються як на спектрі, так і на поширеності спадкових захворювань.

Соціально-економічна діяльність людини приводить до появи в біосфері нових хімічних з'єднань і фізичних чинників, що мають тератогенні (такі, що спричиняють народження дітей з вадами розвитку) та мутагенні властивості. Масштаби забруднення середовища хімічними сполуками та

джерелами випромінювання вражаючі. Сьогодні близько 7 млн. синтетичних хімічних сполук розповсюджені в життєвому середовищі людини. Мешканець великого промислового міста протягом доби контактує майже з 50 тисячами з них. Не дивлячись на відсутність чітких доказів взаємозв'язку ступеня забруднення середовища людини з частотою генетично детермінованих захворювань і вроджених аномалій, число останніх спричинюють народження дітей з вадами розвитку помітно збільшується. Погіршення екологічної ситуації створює умови, сприятливі для реалізації спадкової схильності до полігенних захворювань.

Ряд факторів зовнішнього середовища здатні обумовлювати захворювання при будь-якому генотипі. Однак і в цьому випадку характер ураження, інтенсивність і різноманітність симптомів та інші характеристики захворювання багато в чому визначаються генетичною конституцією організму. Крім того, навіть при жорсткій генетичній визначеності патології умови зовнішнього середовища, біологічні особливості організму, весь його генотип загалом можуть здійснювати істотну модифікуючу дію на характер, частоту і ступінь прояву патологічного гена. Така висока пластичність генотипу створює великі можливості для лікування та профілактики спадкових патологій, розробки ефективних медико-освітніх програм, реабілітації та адаптації хворих.

### **Контрольні запитання до теми 5.1**

1. Назвіть основну умову розуміння головної властивості патологічних процесів.
2. Які соціальні фактори впливають на поширеність та спектр спадкових захворювань?
3. У чому полягає дія шкідливих екологічних чинників на частоту спадкових патологій?
4. Поясніть поняття «пластичність генотипу».



## 5.2. Класифікація спадкових захворювань

Дотепер відомо понад 12 тис. спадкових ознак та патологій, і цей показник постійно збільшується. Описуються все нові, раніше невідомі спадкові хвороби. В рамках вже відомих синдромів виділяють різні за механізмом виникнення патологічні форми. Це стосується таких неінфекційних захворювань як атеросклероз, гіпертонічна хвороба, бронхіальна астма, виразка шлунку, злоякісні новоутворення, псоріаз, ряд психічних і багато інших патологій. Сучасні методи генетичного аналізу дозволяють серед захворювань, обумовлених спадковою схильністю, виділяти моногенні форми, тобто аномалії, зумовлені мутацією одного гена. Постала необхідність створення раціональної класифікації спадкових патологій.

Перші класифікації спадкових захворювань спиралися головним чином на клінічні (описові) особливості певних груп патологій. При цьому виділяли, наприклад, спадкові хвороби скелета, спадкові хвороби обміну речовин, спадкові хвороби шлунково-кишкового тракту і т.п. Оскільки однією з особливостей спадкового захворювання є ураження багатьох органів і систем, використання чисто клінічного підходу не дозволяє уникнути помилок класифікації. Наприклад, аутосомно-домінантний синдром «рука-серце» (синдром Холта – Орама) залежно від ведучого клінічного симптому може діагностуватися, як променева косорукість (дефект променевої кістки), і, отже, буде віднесений згідно клінічної класифікації в групу «ураження скелета». Разом з тим у іншого хворого з ідентичною мутацією (наприклад, у брата описаного пацієнта) ведучим у клінічній картині захворювання може бути ураження серця при мінімальній аномалії кісткової системи (у вигляді незначного недорозвитку великого пальця). Таким чином, цей хворий потрапляє в групу спадкових захворювань «ураження серцево-судинної системи».

Найбільш раціональним у класифікації спадкових патологій виявився *генетичний підхід*. У основі таких класифікацій лежать генетичні відміннос-

ті, наприклад, вид мутантних клітин (соматичні чи статеві) або тип успадкування (аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний і т.п.) тощо.

У даний час відомо декілька класифікацій спадкових хвороб.

Наприклад, в основу класифікації академіка Н.П. Бочкова (1984; нар. 1931) покладено критерій співвідношення генетичних та середовищних чинників у виникненні, перебігу та наслідках захворювань. При цьому виділяється 4 групи хвороб.

I група – власне спадкові хвороби (моногенні та хромосомні), причиною яких є мутації. Прояви мутацій практично не залежать від середовища, тобто хвороба є або її немає. До цієї групи хвороб відносяться, наприклад, численні вроджені порушення обміну речовин (фенілкетонурія, галактоземія, мукополісахаридози), порушення синтезу структурних білків (хвороба Марфана, неповний остеогенез), спадкові порушення транспортних білків (гемоглобінопатії, хвороба Вестфаля – Вільсона – Коновалова), хромосомні хвороби (синдром Дауна, синдром Шерешевського-Тернера тощо).

II група – спадкові хвороби, обумовлені мутацією, яка виявиться лише при дії на організм специфічного для мутантного гена чинника зовнішнього середовища. До даної групи відносяться такі хвороби, як печінкова порфірія, реакції на деякі ліки (наприклад, тривала зупинка дихання) та екогенетичні (що виникли в процесі еволюції в результаті впливу середовища) аномалії (фавізм – пучок волосся на попереково-крижовій ділянці шкіри).

III група – хвороби, виникнення яких в істотній мірі визначається чинниками середовища. Вони об'єднують більшість розповсюджених захворювань, особливо хвороб зрілого та похилого віку. Найчастіше та найтяжче ці захворювання розвиваються у схильних до них людей. Прикладами таких патологій є гіпертонічна хвороба, онкологічні хвороби, психічні хвороби.

Між II і III групами немає різкої межі, і їх часто об'єднують в групу хвороб із спадковою схильністю, розрізняючи моногенну чи полігенну їх природу.

IV група – хвороби, що викликаються винятково чинниками зовнішнього середовища (травми, опіки, відмороження, особливо небезпечні інфекції і т.п.). Але і при цих захворюваннях особливості їх перебігу, ефективність терапії, спектр виникаючих ускладнень, швидкість одужання, об'єми компенсаторних реакцій організму, наслідки захворювання тощо визначаються генетичними чинниками.

У сучасній клінічній генетиці людини широко використовується класифікація, що базується на характерних відмінностях *первинного патогенетичного механізму* виникнення хвороб. За цим принципом усю спадкову патологію можна розділити на 5 груп.

I. Генні хвороби – порушення, які викликаються генними мутаціями. Вони передаються з покоління в покоління і успадковуються за законами Г. Менделя.

II. Хромосомні хвороби – аномалії, що виникають в результаті порушень структури та кількості хромосом.

III. Хвороби, обумовлені спадковою схильністю (спричинювані множинними чинниками). Ці захворювання виникають на основі певної генетичної конституції та наявності відповідних чинників зовнішнього середовища. Іншими словами – за наявності середовищних чинників реалізується спадкова схильність.

IV. Генетичні аномалії, які виникають внаслідок мутацій в соматичних клітинах (генетичні соматичні хвороби). До них відносяться деякі пухлини, окремі вади розвитку, аутоімунні захворювання (нерозпізнавання імунною системою організму своїх власних клітин).

V. Хвороби генетичної несумісності матері та плоду, які розвиваються в результаті імунологічної реакції організму матері на антигени плоду.

## **Контрольні запитання до теми 5.2**

1. Який критерій покладено в основу класифікації хвороб за Н.П. Бочковим?

2. Назвіть групи патологій за Н.П. Бочковим та ілюструйте їх прикладами.

3. Обґрунтуйте класифікацію спадкових захворювань на основі первинного патогенетичного механізму.

### **5.3. Загальна характеристика спадкових патологій**

Не дивлячись на різноманіття клінічної картини спадкових захворювань, можна виділити їх загальні риси, які дадуть підстави стверджувати або заперечувати наявність патології у обстежуваної людини. Основою формування загальних клінічних характеристик різних форм спадкових патологій є генетичний контроль ключових ланок обміну речовин та морфогенних процесів.

Первинною ланкою перебігу спадкових патологій є генні мутації та порушення структури або кількості хромосом.

Особливості патогенезу спадкових захворювань в основному визначаються трьома чинниками: характером пошкодження спадкових структур, генетично визначеними морфо-фізіологічними особливостями організму та дією факторів навколишнього середовища. Ці чинники і обумовлюють індивідуальний характер перебігу патологічних процесів у кожному конкретному організмі.

Хоча спадкові захворювання, як і будь-які інші хвороби, мають свої характерні риси, жодну з приведених нижче особливостей не можна розглядати як щось абсолютне, бо тільки наявність характерних рис в сукупності дозволяє прогнозувати спадкову патологію у пацієнта.

#### **5.3.1. Основні властивості спадкових патологій**

**Генні патології.** Мутаційна зміна нуклеотидної послідовності у молекулі ДНК є причиною моногенних спадкових хвороб. Специфіка патогенезу моногенних захворювань визначається особливостями хімічної природи первинного продукту гена, обумовленими конкретною мутацією, і тією роллю,

яку цей продукт грає в життєдіяльності організму. При одних мутаціях, що обумовлюють повну відсутність необхідної організму речовини (наприклад, соматотропного гормону або цитохрому-450), нормальний розвиток організму або утруднений, або неможливий. За інших мутацій, що приводять до дефіциту біологічно активної речовини або структурного білка, виникають захворювання, що характеризуються розладом структури та функції окремих тканин, органів або фізіологічних систем.

Описані варіанти патогенезу моногенних (менделюючих) захворювань надзвичайно різноманітні, що переважно визначається величезним числом порушень біохімічних реакцій, які здійснюються в організмі. Не дивлячись на це, виділені деякі загальні закономірності розвитку моногенних форм патології. Наприклад, для багатьох спадкових хвороб обміну речовин визначено прямий зв'язок між мутантним геном і порушеною біохімічною реакцією.

Дотепер відкриті та детально описані сотні видів спадкових аномалій метаболізму, спричинених мутацією одного гена. Обумовлена мутацією гена аномалія амінокислотної послідовності поліпептидного ланцюга істотно порушує активність ферментів. Переважна більшість випадків спадкових патологій обміну пов'язані саме із **зміною активності ферментів**, що призводить до розладу або зупинки реакцій у даному ланцюзі метаболізму, викликаючи розвиток тієї або іншої хвороби. При цьому захворювання може виникати внаслідок таких причин: 1) накопичення субстрату, або надлишку речовини (наприклад, церебросиду при хворобі Гоше), яка підлягає дії ферменту; 2) збільшення вмісту речовини-попередника (наприклад, метіоніну при цистатіонінурії); 3) недостатнє утворення речовини (зокрема, дефіцит цитидінтрифосфату при оротовій ацидурії); 4) збільшення концентрації токсичних продуктів метаболізму (наприклад, фенілацетилглютаміну, фенілоцтової, фенілпірвіноградної кислоти та інших фенілкетонових похідних при фенілкетонурії).

Проте навіть у випадках схожості виду порушень, наприклад при накопиченні субстрату, механізми розвитку різних захворювань будуть різні. В

одному випадку субстрат (наприклад, високомолекулярна речовина у разі амавротичної ідіотії Тея – Сакса), що нагромаджується, може відкладатися в клітинах, поступово приводячи їх до загибелі. В інших випадках надлишок низькомолекулярної розчинної речовини створює високу її концентрацію в біологічних рідинах організму. Наприклад, при галактоземії (внаслідок недостатності галактозо-1-фосфат-уридилтрансферази) відбувається накопичення глюкозо-1-фосфата, токсичні концентрації якого ушкоджують різні тканини, у зв'язку з чим виникають цироз печінки, катаракта, ушкоджуються нирки, нейрони головного мозку.

**Хромосомні патології.** Характерною особливістю патогенезу хромосомних хвороб є *раннє порушення морфогенезу*. Воно виявляється розладом поділу та дозрівання клітин, порушенням їх міграції та диференціації, що обумовлює виникнення множинних аномалій формування різних органів і тканин. В основі спостережуваних явищ лежить, як вважають, незбалансованість геному.

Розрізняють три типи ефектів у процесі розвитку хромосомних хвороб: специфічні, напівспецифічні та неспецифічні. *Специфічні ефекти* залежать від зміни кількості структурних генів (унікальних для будь-якої хромосоми), що кодують синтез того чи іншого білка. При трисоміях число їх збільшується, а при моносоміях – зменшується. *Напівспецифічні ефекти* при хромосомних хворобах обумовлені зміною числа генів, представлених в геномі великою кількістю копій (наприклад, гени рибосомних, гістонових, скоротливих білків і т.п.). *Неспецифічні прояви* при хромосомних абераціях можуть бути обумовлені зміною структури гетерохроматину (генетично інертних ділянок хромосом), який виконує важливу роль у процесах клітинного поділу, росту тощо.

У випадку хромосомних аберацій прояв відхилення від нормального розвитку, як правило, корелює із ступенем хромосомного дисбалансу. Чим більше хромосомного матеріалу залучено до аберації, тим раніше захворювання виявиться в онтогенезі і тим значнішим буде порушення фізичного та

психічного розвитку людини. При цьому надлишок хромосомного матеріалу менше впливає на клінічну картину хвороби порівняно з його втратою. Наприклад, втрата однієї з аутосом перешкоджає імплантації яйцеклітини в стінку матки. В той же час відомі значні хромосомні синдроми, обумовлені трисоміями різних хромосом.

Надлишок або нестача гетерохроматинових ділянок хромосом можуть і не мати клінічних наслідків. На відміну від цього втрата еухроматинових (генетично активних) ділянок хромосом завжди приводить до втрати унікальних генів та до розвитку тяжких патологій.

### **5.3.2. Вік прояву спадкових захворювань**

Більшість спадкових хвороб розпізнається в перинатальному (під час та одразу після пологів) та ранньому дитячому віці. Як правило, перші симптоми захворювання діагностуються з моменту народження або невдовзі після нього. Наприклад, деякі спадкові синдроми, що супроводжуються вадами розвитку (розщеплення губи або піднебіння, додаткові пальці на кисті та стопі, відсутність кінцівки, дефекти передньої черевної стінки, пупкова грижа тощо), можуть бути виявлені при народженні дитини. Прикладами раннього прояву (або вродженого характеру) спадкових хвороб є всі хромосомні синдроми, ахондроплазія та ряд інших аномалій скелета. Проте в деяких випадках перші клінічні прояви спадкового захворювання можуть виявлятися і в більш старшому віці.

Спостереження показали, що 25 % усіх моногенних хвороб розвиваються до народження. Приблизно до 3 років виявляється ще 50 % таких захворювань. Разом з тим відомі спадкові захворювання з пізніми термінами прояву (хвороба Альцгеймера, хорея Гентингтона та інші).

Необхідно також підкреслити, що є цілий ряд відмінностей у патологій, які проявляються в різні вікові періоди життя людини (табл. 8). Наприклад, з віком зменшується частота моногенних хвороб і збільшується частка мультифакторних (багаточинникових), прояв яких провокується чинниками на-

вколишнього середовища. Це можна пояснити тим, що з віком знижується роль спадкових факторів у розвитку патологій.

Таблиця 8. Деякі властивості спадкових патологій залежно від віку прояву

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

### 5.3.3. Прогредієнтність та хронічність спадкових патологій

*Прогредієнтним* називається перебіг захворювання з постійним погіршенням загального стану та з наростанням негативних симптомів у пацієнта. Для багатьох спадкових хвороб характерне поступове наростання їх тяжкості по мірі розвитку патологічного процесу. Наприклад, при фенілкетонурії у процесі росту дитини з'являються і посилюються симптоми затримки психомоторного та розумового розвитку, формується вторинна мікроцефалія. Хвороба Тея – Сакса починається з 6-місячного віку демієлінізацією нервових волокон, що поступово приводить до летального наслідку.



Спадкові хвороби, що починаються в будь-якому віці, мають **хронічний характер**. Наприклад, діти, хворі на спінальну аміотрофію Вердніга – Гофмана, поступово втрачають рухову активність у результаті загибелі мотонейронів передніх рогів спинного мозку, а у хворих з легеневою формою муківісцидозу формується хронічна пневмонія через підвищену в'язкість секретів бронхіальних слизових залоз. У випадку гомозиготної  $\beta$ -таласемії на фоні наростаючого недокрів'я поступово збільшуються розміри печінки та селезінки, розвиваються аномалії кісткової та імунної системи. Численні форми спадкових патологій були виявлені саме при обстеженні пацієнтів з хронічним перебігом захворювання.

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

Ступінь цих явищ для одного і того ж захворювання у різних пацієнтів може розрізнятися.

#### **5.3.4. Ураження багатьох органів і систем при спадкових захворюваннях**

Практично для всіх форм спадкової патології характерна **множинність ураження**. В першу чергу це обумовлено плейотропною дією гена, тобто його здатністю контролювати розвиток різних ознак організму. Наприклад, при синдромі Марфана уражуються кісткова, серцево-судинна системи та органи зору; при синдромі Лоренса – Муна уражені кісткова, сечостатева, ендокринна системи та органи зору; при галактоземії патологією охоплені печінка, ЦНС, зір.

Механізми первинної плейотропної дії генів при деяких спадкових захворюваннях уже відомі. Це, як правило, хвороби обміну речовин, у тому числі хвороби накопичення. Так, при аутосомно-рецесивному захворюванні Вестфаля – Вільсона – Коновалова дефект сироваткового білка церулоплазміну

не забезпечує ефективний транспорт міді. Це спричинює відкладення її надлишку в різних органах і тканинах, що викликає множинні ураження.

### **5.3.5. Сімейний характер спадкових патологій**

Більшість спадкових захворювань характеризується наявністю їх у членів однієї сім'ї. На відміну від інфекційних захворювань розподіл випадків спадкових патологій у поколіннях та залежно від статі підлягає закономірностям Г. Менделя.

Разом з тим наявність захворювання тільки у одного з членів родоходу не виключає спадкового характеру цієї хвороби. Подібна ситуація може бути обумовлена такими причинами: а) наявністю нової домінантної мутації, що відбулася в аутосомі чи в статевій хромосомі одного з батьків, б) явищем неповної пенетрантності домінантного гена, в) гетерозиготністю обох батьків за патологічним рецесивним геном, г) наявністю рецесивної Х-зчепленої патології.

### **5.3.6. Специфічні симптоми спадкових захворювань**

Наявність рідкісних специфічних симптомів або їх поєднань у хворого дає підстави думати про спадкову або природжену природу його захворювання. Наприклад, у дитини з розщепленням піднебіння наявність симетричних заглибин або свищів на слизовій оболонці нижньої губи дозволяє підозрювати аутосомно-домінантний синдром Ван дер Вуда; наявність широкого 1-го пальця кистей та стоп у дитини з прогресуючою розумовою відсталістю наводить на думку про аутосомно-домінантний синдром Рубінштейна – Тейбі тощо.

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

### 5.3.7. Резистентність спадкових хвороб до лікування

Говорячи про *резистентність* (стійкість) спадкових хвороб до лікування, потрібно пам'ятати про відносність цього поняття.

По-перше, ця клінічна особливість пояснюється тим, що у багатьох випадках виправити первинні ланки патогенезу захворювань, навіть якщо відомий первинний продукт мутантного гена, не завжди вдається. По-друге, явище резистентності часто спричинюється тим, що симптоми спадкових захворювань сприймаються як саме захворювання.

Цим пояснюється безуспішність використання стандартних схем, підходів і методів терапії. Наприклад, лікування екземи, яка є шкірним проявом протокопропорфірії (спадкова хвороба крові), часто полягає у лікуванні симптому, тоді як для даного захворювання розроблені надійні методи профілактики та терапії, засновані на закономірностях його патогенезу. При нерозпізаному синдромі Костмана інтенсивна антибіотикотерапія гнійничкових виразок слизистих оболонок і шкіри не рятує дитини від прогресуючого перебігу хвороби, що виявляється у вигляді фурункулів, нагноєнь підшкірної клітковини, важких стоматитів, блефаритів (запалення країв повік) і т.п.

Важливо підкреслити, що будь-яка окремо взята з відомих клінічних особливостей не може бути абсолютним критерієм для визначення спадкового захворювання. Проте сукупність декількох характерних для даної спадкової патології особливостей може слугувати достатньою основою для її визначення.

### 5.3.8. Поліморфізм спадкових патологій

Під *поліморфізмом* розуміється численність клінічних ознак та лабораторних показників будь-якого захворювання, а також різноманітність їх прояву. Наприклад, у частини хворих на синдром Марфана можна діагностувати випинання мітрального клапана серця, а у інших – аневризму (розслаблення та випинання стінки) аорти. З боку органів зору може виявлятися підвивих кришталика, а може мати місце незначна короткозорість тощо.

Іншим прикладом різноманітного прояву симптоматики при одному й тому ж захворюванні є нейрофіброматоз I типу (наявність численних пігментних плям, шкірних та підшкірних пухлин). Відомі випадки, коли у одного хворого на нейрофіброматоз спостерігається повна клінічна картина, для якої характерні множинні пухлини, тоді як у іншого хворого (навіть у члена тієї ж сім'ї) реєструються лише пігментні плями.

Описані вище явища спричинюються такими особливостями генів, у тому числі й мутантних, як *пенетрантність та експресивність* (див. розділ 4.1.1.). Згадаємо, що пенетрантність – це вірогідність, або частота прояву захворювання (ознаки) у носіїв даного гена. Експресивність же визначається як ступінь прояву дії певного гена.

Якщо та чи інша ознака визначається лише наявністю відповідного гена, то говорять про 100%-ну пенетрантність цього гена. Коли ж за наявності гена захворювання виявляється не в усіх випадках, то говорять про неповну пенетрантність.

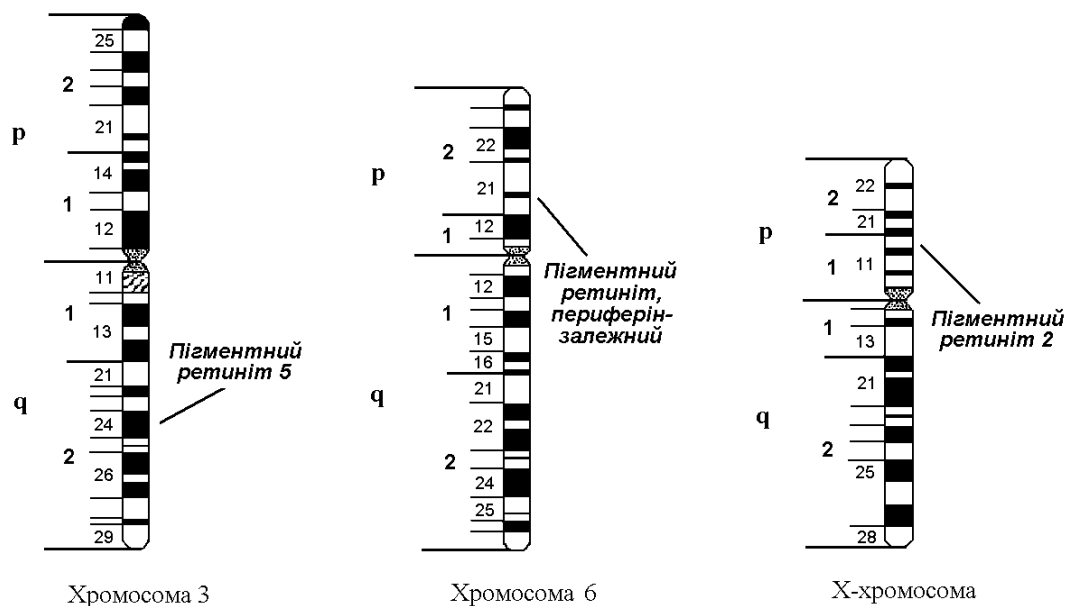
Одне і те ж захворювання може по-різному протікати у різних хворих, навіть у членів одного родоводу. Тоді говорять про різну експресивність гена, яка і має місце у другому з описаних вище випадків. Іноді прояв гена буває настільки незначним, що ознаки його не виявляються існуючими нині діагностичними методами.

Клінічний поліморфізм спадкових хвороб, визначуваних одним геном, може проявитися різним часом початку захворювання або різною тяжкістю клінічних проявів. Наприклад, хорея Гентингтона, середній вік початку якої приблизно 40 років, може початися в дитячому віці, а в деяких випадках – лише після 60 років.

### **5.3.9. Генетична гетерогенність патологій**

Коли клінічно схожі хвороби в різних сім'ях обумовлені дефектами різних генів, говорять про *генетичну гетерогенність* спадкових патологій. Вживані назви багатьох патологічних станів або навіть захворювань часто

приховують властиву їм гетерогенність, надаючи вигляду однорідності. За кожною, наприклад, з таких назв, як «синдроми кровоточивості», «м'язова дистрофія», «розумова відсталість», «глухота», «анемія», «глікогеноз» (аномальне накопичення глікогену) і т.д., ховається кілька клінічно, біохімічно та генетично різних захворювань. Фенотипно (клінічно) однорідне захворювання може бути генетично гетерогенним, якщо його ланцюг біохімічних реакцій блокований в різних точках, як, наприклад, при адреногенітальному синдромі (порушення біосинтезу гормонів). Відсутність або нестача одного й того ж кінцевого продукту, наприклад гемоглобіну, що приводить до анемії, також може бути наслідком мутацій різних генів.



Мал. 37. Локалізація генів деяких форм пігментного ретиніту на хромосомах

Нижче подаються ознаки гетерогенності спадкового захворювання.

1. Наявність сімей з різними типами успадкування клінічно схожих захворювань. Наприклад, пігментний ретиніт (зниження нічного зору, звуження полів зору з подальшою прогресуючою втратою зору до повної сліпоти) може успадковуватися як аутосомно-домінантний, або як аутосомно-рецесивний, або як Х-зчеплена рецесивна ознака. Показано, що ген аутосомно-домінантної форми локалізований на довгому плечі хромосоми 3 (**3q24**), ген аутосомно-рецесивної форми – на короткому плечі хромосоми 6 (**6p21.3**),

а ген X-зчепленої форми – на короткому плечі X-хромосоми (*Xp11.3*) (мал. 37). Цікаво, що, крім щойно названих форм пігментного ретиніту, виявлено ще принаймні 9, аномальні гени яких локалізовані в хромосомах 1, 7 (2 гени), 8, 17, 19 та X (3 гени, крім названого).

2. Народження дітей (див. розділ 4.1.2, мал. 32, IV покоління) з нормальним слухом від батьків, які обоє хворі на аутосомно-рецесивну глухоту різних форм. Сьогодні виявлено значну кількість форм глухоти з аутосомно-рецесивним типом успадкування, спричинених мутаціями у генах, локалізованих, наприклад, у хромосомах 2, 3, 4, 7, 13, 14, 17, 21 та інших.

3. Наявність різних провідних біохімічних дефектів. Так, при синдромі Санфіліппо (порушення вуглеводного обміну, що супроводжується важкими фізичними вадами та розумовою відсталістю) виділяють 4 типи біохімічних дефектів. Кожний з цих типів характеризується браком того чи іншого ферменту, який бере участь у вуглеводному обміні на певній його стадії.

### **Контрольні запитання до теми 5.3**

1. Що є первинною ланкою перебігу спадкових патологій?
2. Назвіть чинники, які зумовлюють індивідуальний характер перебігу патологічних процесів у кожному конкретному організмі.
3. Які причини зумовлюють виникнення моногенних патологій? Назвіть приклади.
4. У чому полягає характерна особливість патогенезу хромосомних захворювань?
5. Назвіть типи ефектів у процесі розвитку хромосомних патологій та їх механізми.
6. Що Ви знаєте про вікові особливості прояву моногенних патологій?
7. Поясніть поняття «прогресивність спадкової патології».
8. Обґрунтуйте хронічність спадкових патологій на конкретному прикладі.

9. Чим обумовлене ураження багатьох органів і систем при моногенних спадкових патологіях?

10. Назвіть можливі причини наявності спадкової патології тільки в одного з членів родоуду.

11. На прикладі конкретної хвороби поясніть поняття «специфічні симптоми спадкової патології».

12. У чому полягає явище резистентності спадкових патологій?

13. Що таке поліморфізм спадкових патологій? Назвіть приклади.

14. Назвіть причини поліморфізму спадкових патологій.

15. Поясніть явище генетичної гетерогенності спадкових патологій на прикладі пігментного ретиніту.

#### **5.4. Генні хвороби**

Сьогодні відомо близько 4500 генних захворювань, характер успадкування яких визначається законами Г. Менделя. (Див. розділ 4.1.). Вони складають численну та різноманітну за клінічною картиною групу патологій, в основі яких лежить мутація одного гена.

Середня загальна частота новонароджених з генними хворобами складає 1%. Із них 42% уражені аутосомно-домінантними патологіями, стільки ж – аутосомно-рецесивними, 15% – зчепленими з Х-хромосоудою та 1% – Y-зчепленими та мітохондріальними. Хвороба вважається досить розповсюдженою, якщо її частота складає 1 на 10000 новонароджених. При частоті 1 уражений на 11000–40000 новонароджених патологія має середню розповсюдженість.

##### **5.4.1. Аутосомно-домінантні патології**

На цей час ідентифіковано близько 1900 аутосомно-домінантних захворювань. Найбільш відомими аутосомно-домінантними захворюваннями є хорея Гентингтона, синдром Марфана, синдром Холта – Орама, нейрофіброматоз, ахондроплазія та інші. Характерною ознакою цих патологій є пору-

шення синтезу структурних або специфічних білків (наприклад, гемоглобіну). Дія мутантного гена проявляється практично завжди. Хворі хлопчики та дівчатка народжуються з однаковою частотою.

**Хорея Гентингтона** зустрічається приблизно з частотою від 1:10000 до 1:20000. Мутантний ген *HD-huntingtin*, який викликає це захворювання, локалізований в короткому плечі 4-ої хромосоми (*4p16.3*) (мал. 38). Мутація полягає у збільшенні кількості триплетних повторів (*ЦАГ*) ділянки гена, яка кодує кінцеву частину молекули білка хантинтину, функція якого поки-що невідома. У нормі кількість повторів варіює в межах від 11 до 34 триплетів. У хворих це число може бути від 37 до 100 і більше. Чим більше повторів має мутантний ген, тим раніше починається хвороба.

Чоловіки хворіють частіше, ніж жінки. У основі патології лежить прогресуюче ураження мозкових клітин, переважно базальних ядер (смугове тіло). При цьому мозок хворого за розмірами скорочується приблизно на 20–30%.

Характерними ознаками хвороби є неритмічні хаотичні мимовільні скорочення м'язів різних частин тіла та розлад поведінки. Захворювання може починатися з будь-якого з цих симптомів або з обох відразу. Воно може розвинутися в будь-якому віці, але найчастіше перші симптоми його з'являються в 30-50 років.

Хорея Гентингтона починається поволі. Першими симптомами можуть бути непосидючість, метушливість рухів, які проте не розцінюються хворим та його родичами як захворювання. Проте з часом рухові аномалії наростають і можуть привести до інвалідності. Характерні часті, раптові неритмічні судомні рухи кінцівок або тулуба. Можливі спазми м'язів обличчя, схлипування, порушення мови. Порушується координація рухів при ходьбі: хода стає танцювальною (хореїчною). Пам'ять не погіршується аж до пізніх стадій захворювання, проте увага, мислення та виконавські функції порушуються вже на самому початку захворювання. Часто спостерігається пригніченість, байдужість, відчуженість, дратівливість, втрата контролю над поведінкою. В



деяких випадках розвивається маячня та нав'язливі стани, у зв'язку з чим помилково діагностується шизофренія.

Тривалість захворювання різна, але в середньому складає 15 років. При ранньому початку (до 20 років) патологія супроводжується стійким підвищенням м'язового тону, порушеннями координації рухів та мислення і прогресує швидше (середня тривалість складає 8 років). При цьому можливі часті епілептичні напади.

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

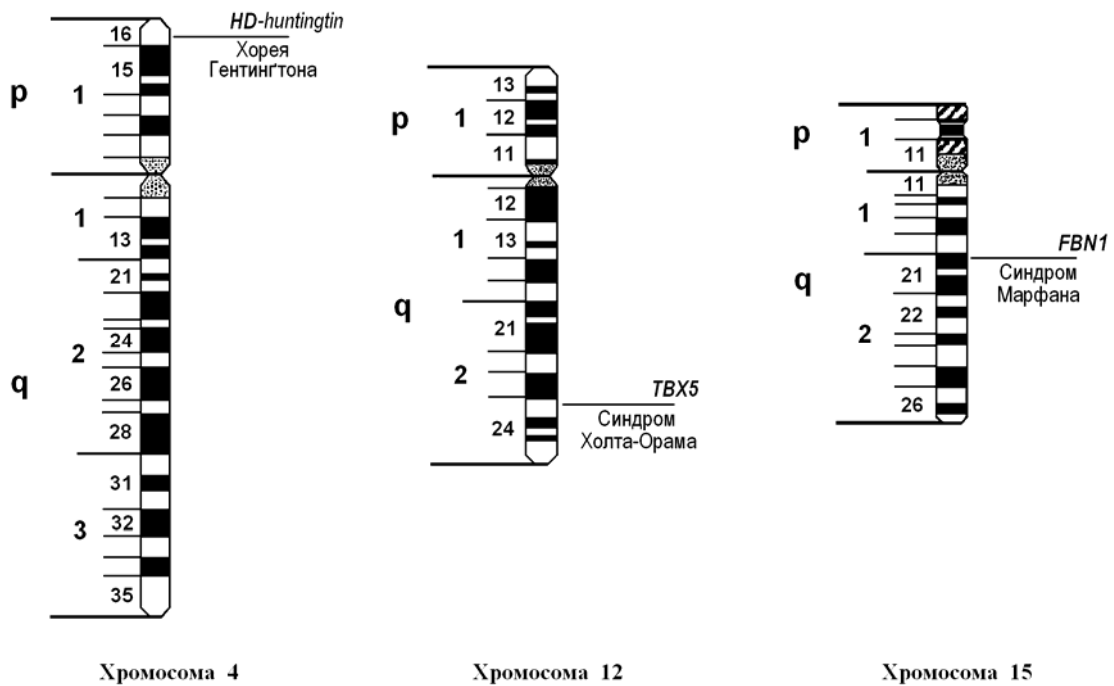
Хорея Гентингтона супроводжується двома складними проблемами.

По-перше, ознаки патології звичайно виявляються в середньому віці, коли численні хворі вже мають дітей. Після появи симптомів тривалість життя складає в середньому близько 15 років, і це повільне згасання є додатковим джерелом переживань для хворих та їх рідних.

По-друге, оскільки ген, що кодує хорею Гентингтона, домінуючий, він завжди буде проявлятися. Так, якщо уражений один із батьків, вірогідність народження хворою дитини складає 50%.

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

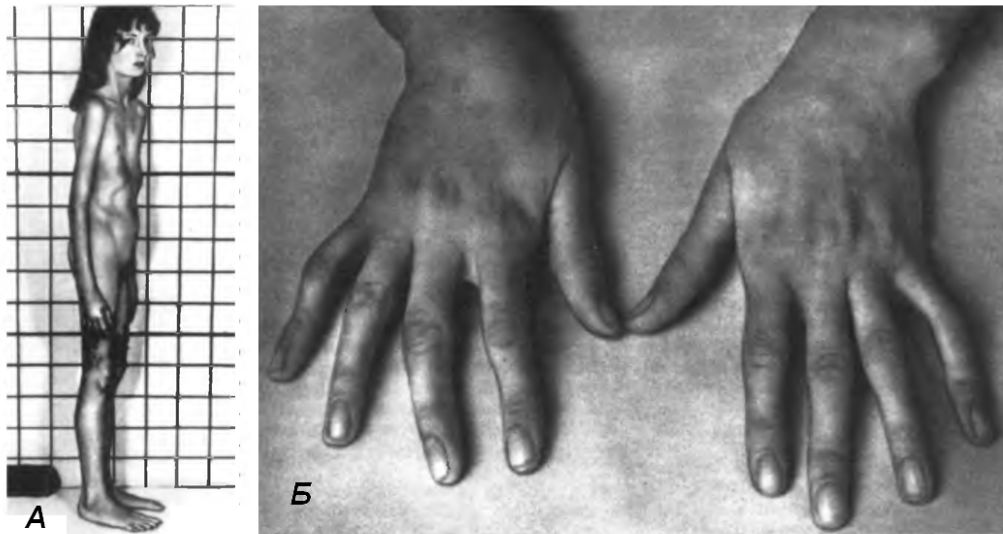
**Синдром Марфана** полягає у системному ураженні сполучної тканини і характеризується високою пенетрантністю та різною експресивністю. Частота його складає 1:10000-20000. Хвороба спричинена мутацією гена *FBNI*, локалізованого у довгому плечі хромосоми 15 (*15q21.1*) (мал. 38). Виявлена велика кількість мутацій цього гена, що спричинює значну клінічну поліморфність хвороби. Ген *FBNI* кодує синтез білка фібриліну, що входить до складу сполучної тканини і забезпечує її пружність. Блокування синтезу цього білка веде до підвищеної розтяжності сполучної тканини.



Мал. 38. Локалізація генів деяких аутосомно-домінантних патологій людини

Синдром Марфана уражує опорно-рухову, серцево-судинну системи та органи зору. Хворі мають характерний зовнішній вигляд: високий зріст, астенічну (кволу, слабку) статуру (мал. 39). Порушення опорно-рухової системи включають непропорційно довгі пальці (арахнодактилія – «павукові» пальці), видовжений череп, деформацію грудної клітки (воронкоподібна або кілеподібна), викривлення хребта, надмірна рухомість суглобів, плоскостопість. Найбільш характерними порушеннями серцево-судинної системи є випинання мітрального клапана в бік лівого передсердя, розширення аорти у висхідному або черевному відділі з розвитком аневризми (випинання). Патологія органів зору полягає у короткозорості високого ступеня внаслідок підвивиху (або зсуву) кришталика та різному кольорі райдужки. Можуть бути також пахові, стегнові, діафрагмальні грижі. Іноді трапляється опущення нирок, емфізема легенів (див. термінологічний словник), ослаблення слуху аж до повної глухоти. Попри всі ці порушення психічний та розумовий розвиток хворих відповідає нормі.

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



Мал. 39. Синдром Марфана:  
а) непропорційна статура, б) арахнодактилія

Лікування переважно симптоматичне: вживаються ліки для уповільнення руйнування аорти, а також гормональні препарати для стимуляції пропорційного статевого дозрівання дівчат. Позитивний вплив показує масаж, лікувальна гімнастика, інколи реконструктивна серцево-судинна хірургія.

**Синдром Холта – Орама** (синдром «рука – серце») супроводжується множинними природженими вадами розвитку. Частота захворювання поки що не визначена. Мутації гена *TBX5*, який розташований в довгому плечі хромосоми 12 (*12q24.1*), призводять до відсутності його продукту, внаслідок чого розвивається хвороба (мал. 38).

Клінічна картина синдрому Холта – Орама характеризується аномаліями верхніх кінцівок і природженими вадами серця. Вади розвитку рук варіюють від недорозвитку чи відсутності 1-го пальця кисті або його трьохфаланговості до недорозвитку або повної відсутності променевої кістки з формуванням променевої косоруки. Частіше вражається ліва рука. Спостерігаються і інші скелетні зміни: недорозвиток лопаток і ключиць, сколіоз (бокове викривлення хребта), воронкоподібна деформація груднини, викривлення мізинця, зрощення пальців, недорозвиток інших пальців кисті. У 50% хворих 1-ий палець не протиставлений решті пальців кисті. (Мал. 40).



Мал. 40. Аномалії великих пальців рук у хворого на синдром Холта – Орама

У переважної більшості хворих (до 85%) виявляються різні форми природжених вад серця: дефекти міжпередсердної та міжшлуночкової перегородок, відкрита артеріальна протока (за нормою наявна в кровоносній системі плоду), звуження аорти та легеневої артерії, випинання мітрального клапана в бік лівого передсердя тощо.

Інтелект хворих на синдром Холта – Орама, як правило, зберігається.

Прогноз життя залежить від тяжкості ураження серця.

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

#### **5.4.2. Аутосомно-рецесивні патології**

Відомо до 1900 аутосомно-рецесивних патологій, характерною ознакою яких є порушення функції одного чи кількох ферментів. Такі хвороби називаються *ферментопатіями*, або *ензимопатіями*. Найбільш поширеними серед них є муковісцидоз, фенілкетонурія, галактоземія, хвороба Гоше, адреногенітальний синдром та інші. Дія мутантного гена проявляється лише у гомозиготному стані. Хворі хлопчики та дівчатка народжуються з однаковою частотою.

**Муковісцидоз.** Спадкове захворювання, обумовлене системним ураженням усіх екзокринних залоз організму – бронхолегеневої системи, кишечника, підшлункової залози, жовчної системи печінки, слинних, потових, слизних залоз, що призводить до утворення в'язкого секрету. В'язкі виділення закупорюють протоки залоз, накопичуються там і утворюють кісти (патологічні порожнини), що спричиняє порушення їх функцій.

Муковісцидоз – одне з найтяжчих та найпоширеніших моногенних захворювань дитячого віку. Частота захворювань для країн Європи та Північної Америки варіює в межах 1 на 2000-4000 новонароджених; у країнах Азії зустрічається рідко.

Ген муковісцидозу *CFTR* локалізований в 32-ому сегменті довгого плеча 7-ої хромосоми (*7q32*) і кодує білок-регулятор трансмембранної провідності іонів хлору (мал. 41). У даний час відомо понад 900 патологічних мутацій цього гена, переважно делецій трьох пар основ. У випадку гомозиготності мутантних алелей цього гена аніони хлору затримуються в епітеліальних клітинах, підсилюють поглинання катіонів натрію та води, спричинюючи «висушування» секретів екзокринних залоз.

Клінічні прояви хвороби розвиваються лише у гомозигот по аномальному гену. У гетерозиготних носіїв цього гена звичайно не виявляється ніяких симптомів захворювання.

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

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

Для дітей, уражених муковісцидозом, характерна схильність до повторних бронхітів, пневмоній, розвитку спадання частини легені, до хронічних кишкових захворювань, запалення підшлункової залози, запорів, випадання прямої кишки. При цьому спостерігається погане сприймання жирної їжі, рі-

дкі та часті випорожнення, затримка фізичного розвитку. У чоловіків з часом може виявитися безплідність. Середня тривалість життя хворих на муковісцидоз складає близько 30 років.

Для діагностування муковісцидозу користуються аналізом поту на підвищений вміст іонів натрію та хлору та іншими клінічними показниками функціональних порушень дихальної та травної систем.

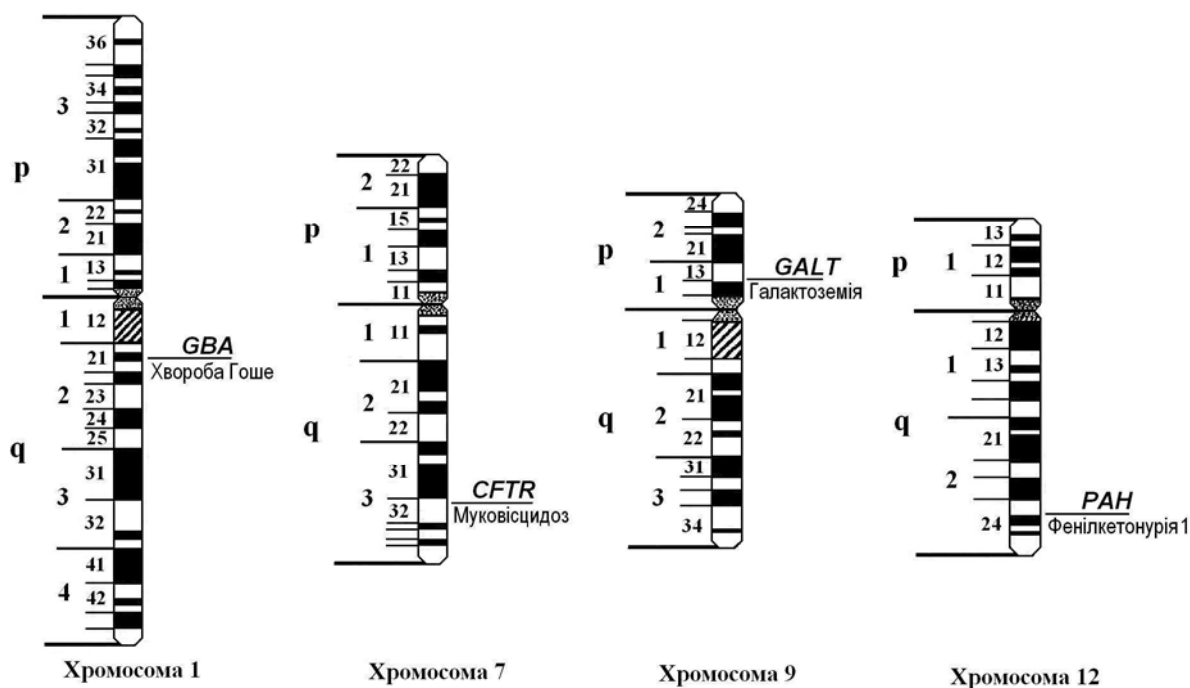
Лікування муковісцидозу переважно симптоматичне. При цьому застосовують засоби, що розріджують мокроту, ферментні препарати для поліпшення перетравлювання жирів їжі. Для боротьби з інфекцією застосовуються антибіотики з попереднім визначенням чутливості виділеного збудника. Використовуються також фізіотерапевтичні методи. Одним із видів фізіотерапії є лікувальна фізкультура, яка включає цикл активного дихання, аутогенний та руховий дренаж легень у поєднанні з перкусивним масажем (постукування пальцями рук). Метою лікувальної фізкультури є видалення мокроти з бронхіального дерева. Інколи при необхідності застосовують хірургічне втручання (кишкова непрохідність, накопичення повітря чи газів у порожнині плеври легень, пересаджування органів – легень, печінки, підшлункової залози).

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

У даний час активно розробляються методи *генної терапії* муковісцидозу. Освоєна технологія клонування ДНК нормального гена. Доведено, що її введення в культуру уражених клітин усуває дефект мембранних каналів. Найбільш вірогідною тканиною-мішенню є епітелій дихальних шляхів.

Розробляються системи перенесення генів на основі векторів – аденовірусів та ліпосом. До проблем, пов'язаних з генотерапією, відносяться дуже низький рівень перенесення генної конструкції в епітеліальні клітини, низький рівень експресії упродовженого гена та її скороминущий характер, розвиток імунної відповіді на білок вектора як антитілами, так і фагоцитами, розвиток як місцевих так і системних запальних реакцій.

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



Мал. 41. Локалізація генів деяких аутосомно-рецесивних патологій

**Фенілкетонурія.** Серед новонароджених частота фенілкетонурії складає приблизно 1:10000, а серед розумово відсталих дітей – 1:1000.

Як відомо, білки їжі в шлунково-кишковому тракті розщеплюються до амінокислот, які всмоктуються в кров. За нормою амінокислота фенілаланін під впливом ферменту фенілаланін-4-гідроксилази, що утворюється в печінці, перетворюється на амінокислоту тирозин. Синтез цього ферменту здійснюється геном *PAH*, який розташований у 24 сегменті довгого плеча 12-ої хромосоми (*12q24*). Сьогодні відомо близько 200 мутацій цього гена, кожна з яких спричинює фенілкетонурію. (Мал. 41).

Може трапитися, що у подружній парі і чоловік, і жінка мають дефективний алель цього гена. Самі вони не страждають від нестачі цього ферменту, оскільки у кожного з них на гомологічній хромосомі знаходиться нормальний алель гена *PAH*. Однак, коли дитина від кожного із таких батьків успадковує аномальний ген, у неї розвивається фенілкетонурія. При цьому необхідний фермент або не виробляється зовсім, або має дуже слабку актив-

ність. У крові хворого нагромаджується велика кількість амінокислоти фенілаланіну та продуктів її напіврозпаду (фенілпіровиноградна, фенілоцтова кислоти тощо), які токсичні для організму, отруюють нервову систему дитини, шкідливо діють на інші органи і тканини. В даний час молекулярний механізм даної патології досліджено досить добре.

Хвороба супроводжується виразною затримкою психічного розвитку дитини, яка, як правило, абсолютно не засвоює найпростіші поняття, не може навчитися розмовляти і не розуміє мови. Перші ознаки хвороби з'являються в 2–6-місячному віці. Ранніми симптомами є запах цвілі («мишачий» запах), який має сеча та шкіра хворої дитини, напади блювання та загальне збудження. Характерними ознаками хвороби є також зниження м'язового тону, судомні напади. Як правило, діти, хворі на фенілкетонурію – блакитноокі блондини зі світлою шкірою та вираженими проявами алергії слизових оболонок.

З перших днів життя в крові такої дитини підвищений рівень фенілаланіну, а з сечею виділяється надмірна кількість фенілпіровиноградної та інших кислот. Саме ці показники використовують для діагностування фенілкетонурії

Лікування фенілкетонурії здійснюється шляхом призначення малобілкової дієти, що обмежує надходження фенілаланіну з їжею до мінімальної вікової потреби. В харчовий раціон хворих вводять овочі, фрукти, соки, а також спеціальні продукти з низьким вмістом білка. Особлива увага надається додатковому вживанню вітамінів, мінеральних речовин та мікроелементів. Дієтотерапія призначається на тривалий термін (мінімум до 8-10 років).

Під контролем лікаря проводиться лікування, спрямоване на стимуляцію розвитку нервової системи дитини.

Якщо лікування почати не пізніше двомісячного віку, то в більшості випадків розвиток дитини йде практично нормально. В процесі дорослішання в організмі хворого формуються механізми, які протистоять патології, і він,



при проведенні певної корекції в харчуванні, може вести звичайний спосіб життя.

**Галактоземія.** Ще одним захворюванням, при якому дефект одного гена приводить до серйозних біохімічних змін в організмі, що викликають порушення розвитку і навіть загибель дитини, є галактоземія. Вона трапляється у 1 дитини на 15-20 тисяч новонароджених

Галактоземія спричинюється гомозиготною комбінацією аномальних алелей гена *GALT*, який локалізований в 13-му сегменті короткого плеча 9-ої хромосоми (*9p13*) (мал. 41). Відомо понад 50 аномальних мутацій цього гена, переважно у вигляді замін нуклеотидів.

Захворювання виявляється з перших місяців життя дитини і пов'язане з вигодовуванням грудним або коров'ячим молоком. Відомо, що основним вуглеводом у молоці є молочний цукор – лактоза. Лактоза в шлунково-кишковому тракті розщеплюється на два моносахариди – галактозу та глюкозу. Проте клітинами організму використовується тільки глюкоза. Галактоза ж у нормі за допомогою ферменту галактозо-1-фосфат-урідилтрансферази також перетворюється на глюкозу. При галактоземії виявляється відсутність цього ферменту. В результаті в крові накопичується велика кількість галактози, яка отруйно діє практично на всі органи та тканини тіла дитини. Вигодовування дитини молоком досить швидко веде до розладу травлення, збільшення печінки, затримки розумового та психічного розвитку. Дитина жовтіє і різко худне, розвивається помутніння кришталика, що спричинює сліпоту. Гострі форми галактоземії призводять до смерті у перші місяці життя дитини.

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

Основний метод лікування хвороби полягає у призначенні низьколактозної дієти. Якщо хворій дитині з перших тижнів життя не давати молока, то вона розвивається нормально. Для харчування таких дітей розроблені спеціальні безлактозні суміші на основі соєвого або мигдалевого молока. При цьо-

му дієта повинна включати достатню кількість овочів, фруктів, а також м'ясо, сало, крупи тощо.

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

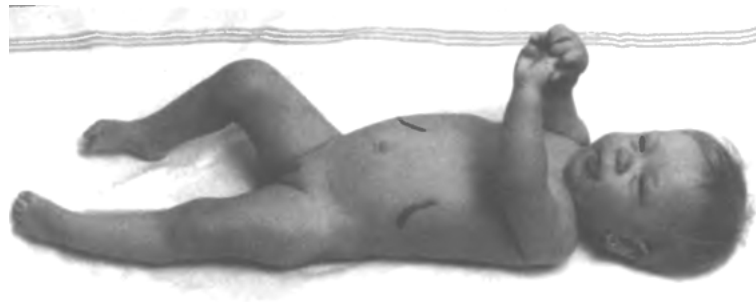
**Хвороба Гоше** (цереброзидоз). Хвороба Гоше не вважається розповсюдженою хворобою (частота її складає 1:40-60 тис. новонароджених), але займає серед спадкових ензимопатій особливе місце, бо є прикладом успішного розвитку досліджень таких патологій. Так, для хвороби Гоше визначено первинний біохімічний дефект, досліджені структури нормального білка і нормального гена, розроблені та впроваджені в практику методи ферментозамінної терапії, а в окремих випадках застосовуються трансплантації кровотворних клітин, визначені напрямки генної терапії.

Хвороба Гоше обумовлена мутацією гена **GBA**, локалізованого в 21-му сегменті довгого плеча 1-ої хромосоми (**1q21**) (мал. 41). Ген **GBA** контролює синтез ферменту бета-D-глюкоцереброзидази, який бере участь у розщепленні глюкозилцераміду на глюкозу та церамід. Дослідження патології на генному рівні ускладнюється значною кількістю (понад 100) різноманітних мутацій гена, які відрізняються різною активністю ферменту глюкоцереброзидази.

Наслідком мутації гена є недостатня активність глюкоцереброзидази, в результаті чого глюкозилцерамід накопичується в лізосомах лейкоцитів, здатних до фагоцитозу. Розміри таких клітин непомірно збільшуються (клітини Гоше). Клітини Гоше утворюються в тканинах головного мозку, печінки, селезінки, червоного кісткового мозку, лімфатичних вузлів та інших органів, що є характерною ознакою даної патології. Нагромадження цереброзиду в клітинах нервової системи спричиняє її руйнування.

Розрізняють дитячу та юнацьку форми хвороби Гоше. Дитяча форма проявляється в перші місяці життя затримкою фізичного та розумового розвитку, збільшенням живота, печінки та селезінки, ускладненням ковтання, спазмами горлянки. Можлива дихальна недостатність через ущільнення ле-

геневої тканини, судоми. Смерть хворої дитини настає протягом першого року життя. (Мал. 42).



Мал. 42. Хвороба Гоше

Діагностується хвороба Гоше на підставі визначення активності ферменту бета-D-глюкоцереб्रोзидази в лейкоцитах хворого та одного з батьків, а також у фібробластах (клітини, що утворюють волокна) шкіри хворого. Крім того, здійснюють аналіз ДНК лейкоцитів хворого та одного із батьків.

До недавнього часу медицина не володіла ефективними засобами лікування уражених хворобою Гоше. Терапія носила переважно частковий характер (видалення селезінки, трансплантація кісткового мозку, обмеження рухової активності тощо).

Останнім часом дане захворювання стало предметом міждисциплінарного вивчення з боку генетики, ортопедії, гематології та молекулярної біології, що привело до обґрунтування та використання нових методів лікування. В даний час лікування хвороби Гоше, на відміну від інших генетичних захворювань, вважається високоефективним. Гарні результати показує ферментозамінна терапія – регулярне введення в кров ферменту бета-D-глюкоцереб्रोзидази, який ефективно виконує свою функцію.

### **5.4.3. Патології, зчеплені зі статтю**

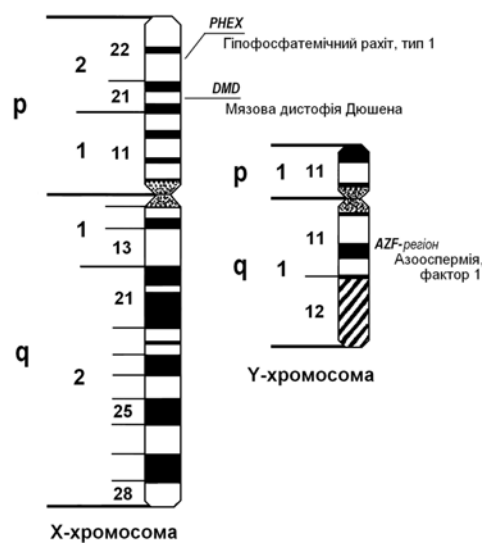
Відомо понад 650 хвороб, зчеплених (або гадано зчеплених) з X-хромосомою. Тяжкість захворювання залежить від статі. Повний прояв хвороби спостерігається переважно у чоловіків, оскільки вони гемізіготні (напівзіготні) за генами, локалізованими в X-хромосомі. Якщо патологічний ген

є рецесивним, то гетерозиготні жінки здорові, але є носіями цього гена, а гомозиготні жіночі ембріони переважно летальні. У випадку домінантності аномального гена гетерозиготні жінки уражені легкою формою хвороби, а гомозиготи летальні. У чоловіків тільки одна X-хромосома, тому у них X-зчеплена хвороба частіше виявляється повністю, незалежно від того, домінантна вона у жінок чи рецесивна.

Таким чином, поняття домінантного та рецесивного X-зчеплення стоується звичайно прояву ознаки у жінок. Хоча і тут часто відсутні чіткі визначення домінантності чи рецесивності ряду хвороб.

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

**X-зчеплені домінантні захворювання.** Ці патології зустрічаються рідше, ніж рецесивні. Найбільш відомими серед них є гіпофосфатемічний рахіт, синдром Блоха – Сульцбергера (пігментне нетримання), осередкова мезоектодермальна дисплазія, окремі форми нефрогенного нецукрового діабету, темна емаль зубів та деякі інші. Хворіють як чоловіки, так і жінки.



Мал. 43. Локалізація генів деяких патологій, зчеплених зі статтю

**Гіпофосфатемічний рахіт** тип 1 – найпоширеніше захворювання серед дитячих рахітів, частота якого складає 1:25000. Воно зумовлене мутацією гена **PHEX**, локалізованого на короткому плечі X-хромосоми (**Xp22.1**), який контролює реабсорбцію (зворотне поглинання) фосфатів у ниркових каналцях та в кишечнику (мал. 43). Патологія полягає у різкому зменшенні концентрації неорганічного фосфору в крові (гіпофосфатемія), що може призвести до порушення процесу перетворення неактивної форми вітаміну D в активну. Хлопчики хворіють тяжче, ніж дівчатка, бо вони гемізіготні, а дівчатка гетерозиготні за цим геном. У матерів деяких хворих спостерігаються клінічні ознаки патології у вигляді деформації кісток або низького зросту, у інших виявляється лише гіпофосфатемія натщесерце.

Перші ознаки хвороби виразно стають помітні на початку 2-го року життя або пізніше, коли дитина починає ходити. Звертають на себе увагу хитка («качина») хода, зменшення рухової активності, низькорослість, наростаюче ) (- або ( )-подібне викривлення гомілок і менш виражена деформація решти частин скелета (мал. 44). Іноді дитина перестає ходити через болі в кістках. У хворих можливі спонтанні переломи.



Мал. 44. Гіпофосфатемічний рахіт

Психічно дитина розвивається нормально, але стає мовчазною, не спілкується з однолітками. У дівчаток хвороба проявляється у легкій формі – ли-

ше затримкою росту та гіпофосфатемією. Іноді захворювання у дитини проходить без лікування, але поновлюється в дорослому віці, наприклад у жінок під час вагітності та лактації.

Лікування загальноновизнаними дозами вітаміну D виявляється безуспішним. Проте хвороба відступає під дією великих доз активних метаболітів цього вітаміну. В лікувальний комплекс включають також препарати кальцію та фосфору. У випадку тяжких уражень скелета застосовують ортопедичні засоби, а якщо необхідно, то і хірургічне втручання. З метою запобігання деформації кісток немовляті не дають надто рано ставати на ноги та ходити.

**X-зчеплені рецесивні захворювання.** На ці хвороби нездужають переважно чоловіки. Тяжкість таких патологій варіює в широких межах, наприклад у чоловіків – від безпліддя за синдрому Леша – Найхана до порівняно легких порушень у вигляді деяких форм облісіння. До X-зчеплених рецесивних захворювань відносяться міодистрофія Дюшена, гемофілія (див. розділи 3.3.3. та 4.3.2.), ангідротична ектодермальна дисплазія, вроджена гіпоплазія наднирникових залоз, адренолейкодистрофія, дальтонізм та інші.

**М'язова дистрофія Дюшена** є досить розповсюдженою та тяжкою нервово-м'язовою хворобою. Частота її складає 1:3000-5000 новонароджених хлопчиків. Захворювання обумовлене порушенням синтезу білка дистрофіну, ген якого (**DMD**) локалізований в короткому плечі X-хромосоми (**Xp21.2**) (мал. 43).

Перші ознаки хвороби, у вигляді утруднень при вставанні з підлоги чи після присідання, з'являються у 3-5 років. Хворі діти не вміють бігати та скакати. Захворювання полягає у прогресуючій дистрофії м'язів з поступовим до 14-15 років знерухомленням дитини. М'язова тканина заміняється жировою та сполучною, починаючи з м'язів ніг. Ознаки хвороби розповсюджуються поступово угору по тілу. При цьому порушується моторика шлунково-кишкового тракту. На завершальній стадії хвороби атрофія захоплює м'язи обличчя, глотки та дихальні м'язи, порушуються функції серця. Хворі гинуть протягом 2-3-го десятиліття життя.

У половини хворих можливе зниження інтелекту аж до дебільності.

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

**Y-зчеплені хвороби.** Цих патологій відомо всього кілька, оскільки чоловіча статева хромосома має незначну кількість генів (близько 100), із яких ідентифіковано близько 20. Гени, які визначають такі патології, не мають аналогів у X-хромосомі. Таким чином, Y-зчеплені хвороби визначаються лише одним алелем, виявляються тільки у чоловіків і передаються від батька усім синами. Серед цих захворювань – азооспермія, гіпертрихоз (волосатість країв ушних раковин), перетинки між пальцями ніг та іхтіоз (лускоподібна шкіра).

**Азооспермія.** На Y хромосомі людини розташовано кілька десятків генів, контролюючих формування статевих ознак, у тому числі розвиток ячок та процес сперматогенезу. Різні мутації в структурі цих генів, як правило, приводять до порушення розвитку статевої системи. Основні гени, контролюючі сперматогенез у чоловіків, розташовані в певній ділянці довгого плеча Y-хромосоми (*Yq11*) (мал. 43). Цю ділянку прийнято називати AZF-регіон (від англ. azoospermic factor). Його підрозділяють на три субрегіони – *AZFa*, *AZFb* та *AZFc*. У кожному з цих субрегіонів знаходяться різні гени, мутації яких ведуть до широкого спектру порушень сперматогенезу – від недостатньої кількості сперматозоонів у спермі (олігоспермія) до їх повної відсутності (азооспермія).

Частота розповсюдження спадкової азооспермії варіює в межах 0,17-0,24%. Вона виникає в результаті мікрodelецій у локусі AZF Y-хромосоми. Найтяжчими є мікрodelеції в субрегіонах *AZFa* та *AZFb*.

На даний момент ефективних засобів лікування спадкової азооспермії не існує, і вірогідність відновлення фертильності для хворих дуже мала. Однак, це не значить, що їх сім'яники не здатні виробляти хоча б незначну кількість нормальних гамет. Проблема в іншому: поки-що не існує технології, яка б забезпечила сепарацію зрілих сперматозоонів із їх загальної маси з наступним штучним заплідненням. Крім того, досить часто від сперми чоловіків з порушеннями локуса *AZF* формуються нежиттєздатні ембріони.

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

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

**Пігментна ксеродерма.** Внаслідок спадкового дефекту ферментів хеліказ, які беруть участь у репарації (відновлення) пошкоджень ДНК, має місце послаблення або повна відсутність репаративних процесів у ДНК при ушкоджувальному впливові різноманітних мутагенних факторів, внаслідок чого у людини під дією УФ-променів сонячного світла розвивається досить рідкісна хвороба – пігментна ксеродерма. Популяційна частота її складає 1:250000. Відомі також інші назви цієї патології: пігментна атрофія шкіри Брокера, атрофія шкіри з меланозом і телеангіектазіями Нейсера, прогресуючий лентикулярний меланоз Піка.





#### Мал. 45. Пігментна ксеродерма

При пігментній ксеродермі на відкритих частинах тіла у дітей віком від 3 місяців до 3 років з'являються пігментні плями, які поступово перетворюються на пухлини (мал. 45). Хвороба має несприятливий прогноз, бо звичайно спостерігається летальний наслідок.

Ген цієї форми пігментної ксеродерми та його локалізація поки-що не визначені.

Хворі повинні уникати впливу на шкіру сонячного проміння, використовувати сонцезахисні креми. Для лікування пігментної ксеродерми використовують спеціальні ароматичні та клітиновідновлюючі ліки.

#### **5.4.4. Мітохондріальні хвороби**

Мітохондріям належить провідна роль в утворенні енергії в результаті окислення вуглеводів, жирів та білків. Дефект будь-якого з ферментів мітохондрій порушує їх функцію. При цьому в першу чергу страждають найбільш енергозалежні тканини і органи – центральна нервова система, скелетні та серцевий м'язи, нирки, печінка, ендокринні залози. На фоні хронічного дефіциту енергії в них рано чи пізно виникають патологічні зміни і розвиваються захворювання, які одержали назву мітохондріальних. Сучасній медицині відомо близько 200 таких хвороб. В їх клініці зустрічається сама різні патології, але домінують ураження центральної нервової системи та м'язової тканини.

Симптомами, типовими для мітохондріальних захворювань, є м'язові болі, слабкість і атрофія мускулатури, нездатність до фізичних навантажень, опущення верхніх повік, ушкодження периферійних нервових волокон, судоми, відсутність рефлексів, атрофія зорового нерва, нейросенсорна глухота, мігрень, летаргійні стани, порушення психомоторного розвитку (рухові акти, трудова діяльність, навички та вміння), недоумкуватість, розлад пам'яті, уваги, мислення, мови та поведінки.

Мутації, що виникли в мітохондріальних генах, передаються в нові мітохондрії при поділі цих органел. Виходить, що навіть у межах однієї клітини наявні мітохондрії з різними варіантами геномів. Таким чином, людина з мутацією в мітохондріальному гені несе суміш нормальної та мутантної ДНК. При цьому співвідношення мітохондрій з мутантними та нормальними геномами може бути будь-яким, тому прояв мітохондріальних захворювань у різних хворих неоднаковий. У подібних випадках мутації спочатку можуть взагалі не мати зовнішніх ознак. Нормальні мітохондрії до певного часу забезпечують клітини енергією, компенсуючи недостатність функції мітохондрій з дефектами. Це проявляється різним за тривалістю безсимптомним періодом при багатьох мітохондріальних захворюваннях. Проте рано чи пізно настає момент, коли дефектні мітохондрії нагромаджуються в кількості, достатній для прояву патологічних ознак. Вік маніфестації захворювання варіює у різних хворих. Ранній початок захворювання приводить до тяжчого його перебігу та несприятливого прогнозу.

Успадкування мутацій у мітохондріальному геномі носить особливий характер. Якщо гени, локалізовані в ядерній ДНК, діти одержують порівну від обох батьків, то мітохондріальні гени передаються нащадкам тільки від матері. Це пов'язано з тим, що всю цитоплазму з мітохондріями, що містяться в ній, нащадки одержують разом з яйцеклітиною, тоді як в сперматозоонах цитоплазма практично відсутня. З цієї причини жінка з мітохондріальним захворюванням передає його всім своїм дітям, а хворий чоловік – ні.

Кожний із відомих сьогодні синдромів, викликаних порушенням функціонування мітохондрій, визначається якою-небудь мутацією наступного типу: нуклеотидні заміни в генах, втрати або вставки фрагментів мтДНК, зміна числа копій мтДНК.

Сьогодні ідентифіковано понад 20 спадкових мітохондріальних патологій, до яких належать спадкова атрофія зорових нервів Лебера, пігментний ретиніт (точніша назва хвороби: нейропатія, атаксія та пігментний ретиніт),

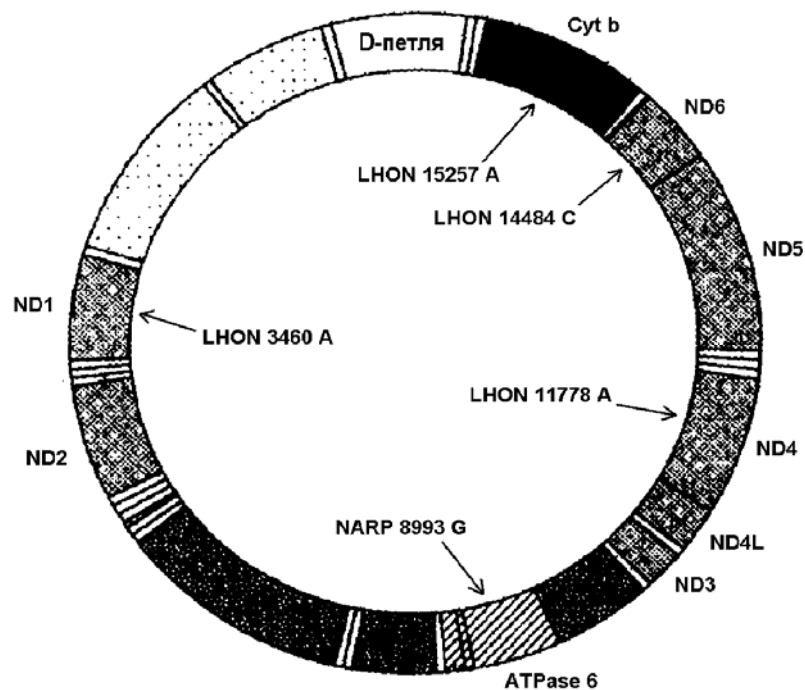
міоклональна епілепсія з надзвичайно червоними м'язовими волокнами, нейросенсорна глухота тощо.

**Атрофія зорових нервів Лебера.** Відомо принаймні 10 точкових мутацій генів, які пов'язані з синдромом Лебера. Вони спричинюють заміну тієї чи іншої амінокислоти у одного з ферментів-дегідрогеназ, що призводить до порушення його активності. При даному захворюванні у людей 20-30 років відбувається майже повна втрата центрального зору через атрофію зорових нервів та дегенерацію гангліозного шару клітин сітківки. Хворіють переважно чоловіки (80-85%). Виявлено, що у 95% випадків причиною патології є мутації в трьох мітохондріальних генах – **ND1** (мутація LHON 3460 A), **ND4** (мутація LHON 11778 A) та **ND6** (мутація LHON 14484 C) (мал. 46).

Решта 7 мутацій, пов'язаних з хворобою Лебера, вважаються «вторинними» і можуть підсилювати дію первинних мутацій, збільшуючи ризик прояву захворювання.

Синдром Лебера – найпоширеніше з усіх відомих на даний час мітохондріальних спадкових захворювань – його частота в Європі складає близько 1:25000.

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



Мал. 46. Локалізація генів деяких мітохондріальних патологій (М-хромосома)

**Нейропатія, атаксія та пігментний ретиніт.** Цю комплексну хворобу викликає точкова мутація NARP 8993 G в гені *ATPase 6*, який кодує один із ферментів АТФ-синтетазного комплексу. (мал. 46). Захворювання розвивається за наявності в клітинах 70-90% аномальної мтДНК. Ознаками патології є затримка розвитку, розумова відсталість, прогресуюче звуження зорових полів та нічна сліпота, біль та порушення чутливості у відповідних зонах іннервації, розлад координації довільних рухів і нейрогенна м'язова слабкість. До речі, сьогодні відомо принаймні 15 форм пігментного ретиніту (прогресуюче звуження зорових полів та нічна сліпота), спричинених домінантними та рецесивними мутаціями генів, які локалізовані в ряді аутосом та Х-хромосомі.

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

## Контрольні запитання до теми 5.4

1. Як розподіляються патології за типом успадкування?
2. Назвіть аутосомно-домінантні захворювання, які Ви знаєте.
3. Де локалізований ген, мутація якого призводить до хореї Гентингтона, та в чому полягає ця мутація?
4. Назвіть характерні симптоми хореї Гентингтона.
5. У якому віці проявляється хорея Гентингтона та яка тривалість життя хворих?
6. Розкрийте генетичні причини синдрому Марфана.
7. Назвіть основні ознаки синдрому Марфана та тривалість життя хворих
8. Які найпоширеніші аутосомно-рецесивні патології Ви знаєте?
9. Поясніть загальні особливості успадкування аутосомно-рецесивних захворювань.
10. Розкрийте генетичні причини муковісцидозу.
11. Назвіть основні симптоми муковісцидозу.
12. Що Ви знаєте про генну терапію муковісцидозу?
13. Поясніть генетичний механізм фенілкетонурії.
14. Дайте коротку клінічну характеристику фенілкетонурії.
15. Розкрийте генетичні причини галактоземії.
16. Назвіть характерні ознаки галактоземії.
17. У чому полягає основна особливість успадкування Х-зчеплених патологій?
18. Охарактеризуйте Х-зчеплені домінантні патології на прикладі гіпофосфатемічного рахіту.
19. Охарактеризуйте Х-зчеплені рецесивні патології на прикладі м'язової дистрофії Дюшена.
20. Наведіть приклади Y-зчеплених захворювань. Яка характерна особливість їх успадкування?

21. Дайте коротку характеристику мітохондріальних патологій (у тому числі особливості успадкування) на прикладі атрофії зорового нерва Лебера.

### **5.5. Хромосомні хвороби**

До хромосомних захворювань відносяться такі патології, які спричинюються структурними порушеннями (абераціями) окремих хромосом або зміною їх кількості. На цей час їх відомо понад 700. Хромосомні хвороби виникають в результаті порушень процесу утворення гамет одного із батьків (нерозходження тієї чи іншої пари гомологічних хромосом у процесі мейозу). Такі аномалії майже не успадковуються (всього 3-5%), а виникають щоразу заново.

Характерно, що хромосомні порушення зумовлюють близько половини всіх викиднів та 7% мертвонароджених.

Загальною особливістю всіх форм хромосомних хвороб є множинність ураження. Це черепно-лицьові дефекти, вроджені вади розвитку внутрішніх органів і частин тіла, сповільнений внутрішньоутробний та постнатальний ріст і розвиток, відставання психічного розвитку, порушення функцій нервової, ендокринної та імунної систем. При кожній формі хромосомних хвороб спостерігається 30-80 різних відхилень від норми, які немов би перекривають інші форми. Ряд хромосомних хвороб характеризується лише певним поєднанням відхилень у розвитку, а не специфічними вадами, що і використовуються в клінічній і патологоанатомічній діагностиці.

Патогенез хромосомних хвороб починається на ранній стадії ембріогенезу, тому при народженні всі основні вади розвитку вже в наявності (окрім вад розвитку статевих органів).

Виявилося, що найбільш специфічні для того або іншого синдрому ознаки обумовлені порушеннями генетичного матеріалу порівняно невеликих сегментів хромосом. Так, специфічні клінічні симптоми синдрому Дауна мають місце при трисомії окремого сегмента довгого плеча 21-ої хромосоми

(21q22.1). Для розвитку синдрому Лежена при делеціях короткого плеча 5-ої хромосоми найбільш важлива середня частина сегменту (5p15). Характерні риси синдрому Едвардса пов'язані з трисомією сегменту хромосоми 18q11.

Доречно зауважити, що 2/3 хромосомних аномалій складають аномалії статевих хромосом. Частота синдромів, пов'язаних з порушеннями будови чи кількості хромосом X та Y, складає 5:1000 новонароджених. Хромосомні ушкодження виявлені у 5-15% чоловіків з безпліддям або порушеннями сперматогенезу. При цьому 75% таких чоловіків мають аномалії статевих хромосом і 25% – аномалії аутосом.

Характерно, що у випадку аномалій статевих хромосом спостерігається відсутність численних вад розвитку та розумової відсталості, які типові для аномалій аутосом. За патології хромосом X та Y лише 1% хворих мають затримку розумового розвитку. До того ж вона виражена менше, ніж при аномаліях аутосом.

Клінічний поліморфізм кожної хромосомної хвороби в загальній формі обумовлений генотипом організму і умовами середовища. Варіації в проявах патології можуть бути дуже широкими: від летального ефекту до незначних відхилень у розвитку. Так, 60-70% випадків трисомії 21-ої хромосоми закінчуються загибеллю на ембріональній стадії, в 30% випадків народжуються діти з синдромом Дауна з широко варіюючими клінічними проявами. За моносомії по X-хромосомі (синдром Шерешевського-Тернера) розвивається лише 10% зародків (інші гинуть), а якщо врахувати ще доімплантаційну загибель зигот  $X0$ , то живі новонароджені з синдромом Шерешевського-Тернера складають тільки 1%.

### **5.5.1. Хромосомні аберації**

Патологій, спричинених порушеннями структури хромосом (переважно делеціями та дуплікаціями), на сьогодні клінічно і цитогенетично ідентифіковано близько 70. Серед них найбільш відомими є синдром Вільямса – Бей-

рена, синдром Лежена, синдром Вольфа – Хіршхорна, міопатія Шарко – Марі – Тус та деякі інші.

**Синдром Лежена** (синдром «котячого крику») зустрічається з частотою 1:40000-50000 живих новонароджених внаслідок делеції в короткому плечі 5-ої хромосоми (*5p*). Розмір втраченого фрагмента в різних випадках різний. Для розвитку клінічної картини хвороби має значення не розмір утраченого фрагменту, а конкретна незначна ділянка хромосоми. Більшість випадків делецій виникає заново.

Виразним симптомом цієї хвороби є характерний плач дитини, який нагадує нявчання кішки. Такий плач пов'язаний з аномальним розвитком гортані (її звуженням, м'якістю хрящів, набряклістю чи надзвичайною складчастістю слизової оболонки, зменшенням надгортанника) або голосових зв'язок. Захворювання супроводжується різкою затримкою фізичного та розумового розвитку, мікроцефалією (надто зменшена голова). Хворі мають своєрідний зовнішній вигляд: місяцеподібне лице з низько розташованими та деформованими вухами, непропорційно мала верхня щелепа, збільшена відстань між очима, монголоїдний розріз очей та епікант (вертикальна складка шкіри у внутрішньому куті очної щілини), косоокість (мал. 47). Спостерігаються аномалії опорно-рухової системи, гіпотонія (зниження тонусу) м'язів, клишоногість, плоскостопість, зрощення суміжних пальців ніг, численні вади серця. Більшість дітей вмирає досить рано і лише близько 10% досягає 10-річного віку.



Мал. 47. Синдром Лежена



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

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

**Синдром Вольфа – Хіршхорна** спричинюється переважно делецією в короткому плечі 4-ої хромосоми (*4p*). Розмір делеції варіює від незначного до такого, що захоплює половину дистальної (крайньої) частини короткого плеча хромосоми. Виявлено, що переважна більшість делецій виникає заново. Поряд з делеціями патологію у новонароджених можуть викликати інверсії та дуплікації. Частота захворювання невелика – 1:100000 живих новонароджених.

Ознаками синдрому Вольфа – Хіршхорна є численні вроджені вади розвитку, затримка розумового та психічного розвитку. Вага хворих новонароджених невелика, не дивлячись на нормальну тривалість вагітності. Серед зовнішніх ознак характерними є мікроцефалія, дзьобоподібний ніс, епікант, опущені зовнішні кути очних щілин, деформовані вушні раковини, розщеплена верхня губа та піднебіння, маленький рот, деформовані стопи тощо.

Хворі діти мають низьку життєздатність і вмирають переважно до 1-го року.

### **5.5.2. Порушення кількості аутосом**

Відомо близько 300 хвороб, спричинених порушеннями кількості аутосом. Найбільш відомими серед них є синдром Дауна, синдром Патау, синдром Едвардса, трисомія по 8-ій хромосомі та інші.

**Синдром Дауна** є найбільш вивченою хромосомною хворобою. Частота цього синдрому серед новонароджених складає 1:700-800 (0,12-0,14%) і не варіює за часовою, етнічною або географічною ознакою у батьків однакового віку. Звичайно загальна популяційна частота патології значно вища, бо

понад 2\3 уражених плодів гине до народження. Частота народження дітей з синдромом Дауна залежить від віку матері (близько 80% випадків) і в меншій мірі від віку батька. Так, у віці 20 років вона складає в середньому 0,06%, а у віці 45 років – 3%. У надто молодих матерів (до 18 років) частота народження дітей з синдромом Дауна теж досить висока і складає близько 2%. Співвідношення хлопчиків і дівчаток серед хворих складає 1:1.

В переважній більшості випадків (до 94 %) у хворих виявляється проста трисомія 21-ої хромосоми (каріотип  $47, XX (XY) + 21$ ). Близько 4 % синдромів Дауна спричинені транслокаціями довгого плеча 21-ої хромосоми переважно на 14-у хромосому. Невелика (близько 2%) частка дітей з синдромом Дауна має мозаїчні форми ( $47+21/46$ ).

Найголовніші діагностичні ознаки синдрому Дауна: монголоїдні очі (косо розміщені, з епікантом), широке перенісся, деформовані вушні раковини, напіввідкритий рот, збільшений язик, короткі шия, кисті та стопи тощо (мал. 48). Наявне також значне відставання у рості та статевому розвитку (хворі звичайно безплідні). Хвороба часто супроводжується вадами серця, органів травлення, неврологічними розладами (косоокість, мимовільні ритмічні коливальні рухи очних яблук, низький тонус м'язів тощо).



Мал. 48. Діти різного віку з характерними рисами синдрому Дауна

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

Медична допомога дітям з синдромом Дауна неспецифічна та різноманітна. Вроджені вади серця виправляють хірургічно. Хворі потребують постійного уважного догляду, загальнозміцнювального лікування, повноцінного харчування. Профілактика полягає у запобіганні застудних та інфекційних захворювань.

За відсутності виражених вад розвитку прогноз для життя відносно сприятливий.

Численні хворі на синдром Дауна в наш час здатні вести самостійне життя, оволодівають нескладними професіями, створюють сім'ї.

**Синдром Патау** по частоті розповсюдження (1:5000-7000 новонароджених) займає друге місце після синдрому Дауна серед аутосомних трисомій і також не залежить від статі. У переважній більшості випадків (80-85%) він спричинюється трисомією 13-ої хромосоми при каріотипі **47, XX (XY) + 13**. Решта випадків зумовлена транслокаціями її фрагментів на інші аутосоми.

Зовнішні ознаки синдрому настільки характерні, що дозволяють практично відразу після народження виявити це захворювання. Перш за все звертають на себе увагу мікроцефалія, скошений лоб, вузькі очні щілини, запале перенісся, низько розташовані та деформовані вушні раковини тощо. Найхарактернішими зовнішніми вадами розвитку є розщеплення верхньої губи та піднебіння, а також полідактилія. (Мал. 49).



Мал. 49. Аномалії обличчя (А) та стопи (Б) за синдрому Патау:

У більшості хворих виявляються вроджені вади серця, органів травлення, нирок, статевих органів, органів зору. Ураження центральної нервової системи наявне в 100 % випадків, внаслідок чого всі діти з синдромом Патау відзначаються глибокою ідіотією ( $IQ = 0-21$ ).

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

Тривалість життя хворих дітей незначна – на першому році вмирає 95%. У віці понад 3 роки зустрічаються одиниці.

### **5.5.3. Порушення кількості статевих хромосом**

Дотепер ідентифіковано понад 300 захворювань, спричинених порушеннями кількості статевих хромосом. Серед них найбільш відомими є синдром Клайнфельтера, синдром дисомії Y-хромосоми, синдром Шерешевського – Тернера, синдром трисомії X-хромосоми та інші.

**Синдром Клайнфельтера** спричинюється каріотипом **47, XXУ**. Зайву X-хромосому хворий з рівною вірогідністю може отримати як від батька, так і від матері. Частота даної патології варіює в межах 0,5-2,0 на 1000 новонароджених хлопчиків. Поряд з цим зустрічаються варіанти з більшим числом X-чи Y-хромосом, які також відносяться до синдрому Клайнфельтера.

Основні клінічні ознаки з'являються в період настання статевої зрілості. Класичними проявами цієї хвороби є високий зріст, євнухоподібна статура з вузькими плечима та широким тазом, гінекомастія (збільшення молочних залоз), але всі ці симптоми одночасно зустрічаються лише в половині випадків. Крім того у хворих спостерігається слабкий ріст волосся на обличчі, у пахвових западинах, на лобку, гіпогонадізм (недорозвиненість яєчок), який призводить до азооспермії та статевого інфантилізму (дитяча поведінка). (Мал. 50).



Мал. 50. Синдром Клайнфельтера

Супутні ознаки: деформація вушних раковин, алопеція (плішивість), катаракта, надмірний розвиток верхньої щелепи, вади серця тощо. Однак ці ознаки не мають діагностичного значення.

Близько 15% хворих на синдром Клайнфельтера мають ознаки легкої слабкості. У випадку значнішого порушення інтелекту спостерігається аутизм, недовірливість, схильність до алкоголізму, асоціальна поведінка.

Лікування симптоматичне гормональними препаратами.

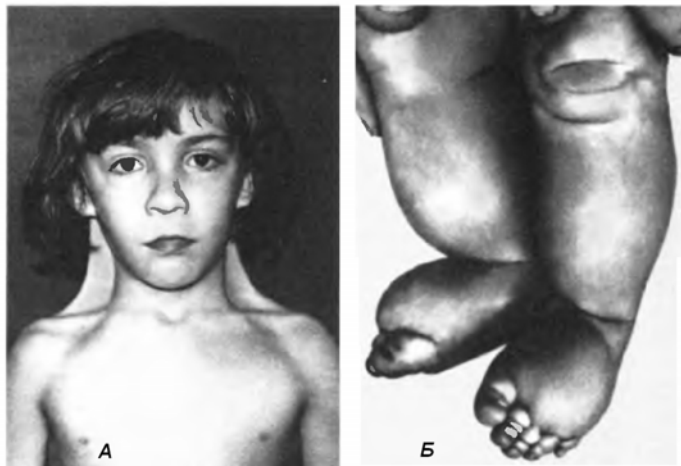
**Синдром Шерешевського – Тернера** розповсюджений з частотою 1:2000-5000 новонароджених дівчаток.

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

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

Основними діагностичними ознаками цієї хвороби є низький зріст, набряк кистей та стоп, двостороння шкірна складка на шиї, низьке розташування та деформація вушних раковин, широка грудна клітка з широко розміщеними сосками, вроджені вади серця та нирок, недорозвиненість молочних за-

лоз та яєчників, відсутність менструацій, статевий інфантилізм (мал. 51). Інколи спостерігається розумова відсталість та психопатія (неадекватна поведінка та недостатня соціальна адаптація). Тривалість життя хворих на синдром Шерешевського-Тернера наближається до норми.



Мал. 51. Синдром Шерешевського – Тернера:  
А – крилоподібні складки шкіри на шії,  
Б – характерні лімфатичні набряки на ногах

При мозаїчних формах клінічні прояви хвороби мінімальні.

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

### **Контрольні запитання до теми 5.5**

1. Чим відрізняються хромосомні хвороби від генних за механізмом успадкування та початком прояву?
2. Назвіть загальні особливості прояву хромосомних патологій.
3. Яка частка серед усіх хромосомних патологій спричинюється аномаліями статевих хромосом?
4. Поясніть явище поліморфізму хромосомних патологій та наведіть приклади.
5. Які хвороби, спричинені порушеннями структури хромосом, Ви знаєте?
6. Поясніть генетичний механізм синдрому Лежена.

7. Назвіть основні ознаки синдрому Лежена та тривалість життя хворого.
8. Які хвороби, спричинені зміною кількості аутосом, Ви знаєте?
9. На прикладі синдрому Дауна охарактеризуйте особливості генетичного механізму та прояву хвороб, спричинених порушеннями кількості аутосом.
10. Поясніть генетичний механізм синдрому Патау.
11. Назвіть характерні симптоми та тривалість життя хворого на синдром Патау.
12. Які Ви знаєте хвороби, спричинені порушеннями кількості статевих хромосом?
13. Поясніть генетичний механізм синдрому Клайнфельтера.
14. Охарактеризуйте особливості перебігу синдрому Клайнфельтера.
15. Що спричинює появу синдрому Шерешевського – Тернера?
16. Назвіть основні ознаки синдрому Шерешевського – Тернера?

## **5.6. Спадкові хвороби з неklasичним типом успадкування**

Розвиток молекулярної генетики в останні десятиліття привів до відкриття нових груп спадкових хвороб, спричинення та перебіг яких суттєво відрізняються від розглянутих вище. Серед них виділяються захворювання, пов'язані з особливостями батьківського походження мутацій: геномний імпринтинг, одnobатьківська дисомія, хвороби експансії, соматичні рекомбінації тощо.

### **5.6.1. Хвороби імпринтингу**

Недавно було виявлено, що деякі гени, передані потомству, несуть специфічний «відбиток» статі одного з батьків. Іншими словами – деякі гени батька та матері проявляються у нащадків по-різному. Це явище дістало назву *геномного імпринтингу* (залишання сліду).

Дитина одержує один набір хромосом з батьківським «позначенням» деяких генів, інший набір хромосом – з материнським «позначенням». При утворенні у нащадка статевих клітин попереднє «позначення» стирається, а гени визначаються заново, відповідно до статі даного організму. Внаслідок цього деякі гени, одержані від одного з батьків, перебувають в неактивному, або імпринтинговому стані.

У людини вже знайдено понад 60 генів, які по-різному проявляються в чоловічому та жіночому організмі. Очікується, що геном людини може містити до 200 подібних генів.

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

Найчастішою причиною виникнення цих захворювань є мікроделеція критичного регіону хромосоми 15 (*15q11-q13*). Така делеція виявляється у 2/3 хворих. Синдром Прадера – Віллі розвивається, коли дитина успадковує делецію від батька, а причиною синдрому Ангельмана стає така ж делеція, одержана від матері. Таким чином, виникнення цих двох спадкових синдромів, що клінічно розрізняються, *визначається тим, від кого з батьків було одержане хромосомне ушкодження.*

**Синдром Прадера – Віллі.** Основними клінічними проявами хвороби є низький тонус м'язів, недорозвиток статевих органів, ожиріння, розумова відсталість, зменшені розміри кистей та стоп, а також множинні вади розвитку частин тіла. Частота захворювання складає 1:10000 – 1:20000 новонароджених незалежно від статі.

Нездужання починає проявлятися з перших днів життя дитини проблемами з годуванням через слабкість смоктального та ковтального рефлексів. Тримати голову хвора дитина починає після 6 місяців, сидіти – після року, а ходити на 3-4 році життя.



По досягненні 1,5-2 років м'язовий тонус міцніє, розвивається відчуття постійного голоду – хворий може їсти практично безперервно, внаслідок чого швидко розвивається тяжке ожиріння. Серед вад морфогенезу найбільш часто спостерігається видовжена голова, збільшена відстань між симетричними органами, епікант, мигдалеподібний розріз очей, «риб'ячий» рот і т.п. (Мал. 52).



Мал. 52. Синдром Прадера – Віллі

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

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

Тривалість життя хворих в середньому складає 25-30 років.

**Синдром Ангельмана.** Початкова назва цієї хвороби – синдром «щасливої ляльки» через характерні клінічні прояви: напади неконтрольованого сміху, різкі судомні рухи рук, незвичайна хода, плескання долонями і специфічний вираз обличчя. Частота її складає 1:20 000 новонароджених.

Основними клінічними проявами синдрому Ангельмана, крім визначених вище, є затримка розумового та фізичного розвитку (мала голова, плоска потилиця, велика нижня щелепа, надто широкий рот, рідкі зуби, часте висовування язика, недостатня пігментація шкірних покривів та волосся (мал. 53).



Мал. 53. Синдром Ангельмана

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

Лікування симптоматичне.

### 5.6.2. Хвороби експансії

Під *експансією* в генетиці розуміють різке збільшення числа копій певних ділянок молекули ДНК (повтори) в наступних поколіннях родоуду. До хвороб експансії належать синдром Мартіна – Белла, хорея Гентингтона, міотонічна дистрофія та інші (див. розділи 3.8. та 5.4.1.).

**Синдром Мартіна – Белла.** Інша назва хвороби – синдром ламкої Х-хромосоми через наявність цього явища в усіх хворих.

Ламкість Х-хромосоми спричинюється значним збільшенням в її молекулі ДНК (ген *FMR-I*; локалізація *Xq27.3*) кількості триплетних повторів *ЦГГ (CGG)*. У здорових людей число цих повторів коливається від 5 до 50, а збільшення цього показника понад 200 приводить до пошкодження Х-хромосоми та розвитку захворювання. Експансія тринуклеотидних повторів відбувається під час овогенезу, тому розвиток хвороби можливий лише при передачі аномального гена від матері.

Синдром Мартіна – Белла успадковується за *Х-зчепленим рецесивним типом* і зустрічається переважно у хлопчиків, хоча виявляється також у тре-

тини жінок-носіїв аномального гена. Частота його складає 1:1250 – 1:5000 осіб чоловічої статі.

Зовнішніми ознаками хвороби є видовжена голова, великі відкоплені вушні раковини, виступаючий лоб, крупний ніс, товсті губи, масивне підборіддя, збільшені яєчка, у багатьох випадках збільшені кисті та стопи (мал. 54).



Мал. 54. Синдром Мартіна – Белла

Неврологічні порушення найчастіше проявляються низьким м'язовим тонусом, водянкою головного мозку, порушеннями довільної моторики губ та язика.

У всіх випадках виявляється розумова відсталість і мовні вади різного рівня.

Лікування симптоматичне. Непогані результати дає поетапна педагогічна корекція.

### **Контрольні запитання до теми 5.6**

1. Які групи хвороб з некласичним типом успадкування Ви знаєте?
2. Проясніть явище генетичного імпринтингу.
3. На прикладі синдромів Прадера – Віллі та Ангельмана обґрунтуйте генетичний механізм імпринтингу.
4. Які характерні симптоми синдромів Прадера – Віллі та Ангельмана?
5. Поясніть явище генетичної експансії.

6. Які хвороби експансії Ви знаєте?
7. Розкрийте генетичний механізм синдрому Мартіна – Белла.
8. Назвіть основні ознаки синдрому Мартіна – Белла.

### **5.7. Спадкова схильність до хвороб**

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

Причини та особливості розвитку даних хвороб досить складні, багатовірневі, остаточно не з'ясовані. Звичайно вони різні для кожної хвороби. Проте стосовно спільних особливостей розвитку таких хвороб існує загальноновизнане уявлення.

В основі спадкової схильності до хвороб лежить широкий генетично збалансований поліморфізм популяції людини за ферментами, структурними і транспортними білками, а також за антигенними системами. У популяціях людини принаймні 25-30% локусів (із близько 40 000) представлено двома і більше алелями. Отже, індивідуальні комбінації алелей неймовірно різноманітні. Вони забезпечують генетичну унікальність кожної людини, яка виражається не тільки в здібностях, фізичних відмінностях, але і в реакціях організму на патогенні чинники навколишнього середовища. *Хвороби із спадковою схильністю виникають у осіб з відповідним генотипом (поєднання «приваблюючих» алелей) при провокуючій дії чинників середовища.*

Хвороби із спадковою схильністю умовно можна розділити на такі основні групи: 1) природжені вади розвитку; 2) поширені психічні та нервові хвороби; 3) поширені хвороби середнього віку.

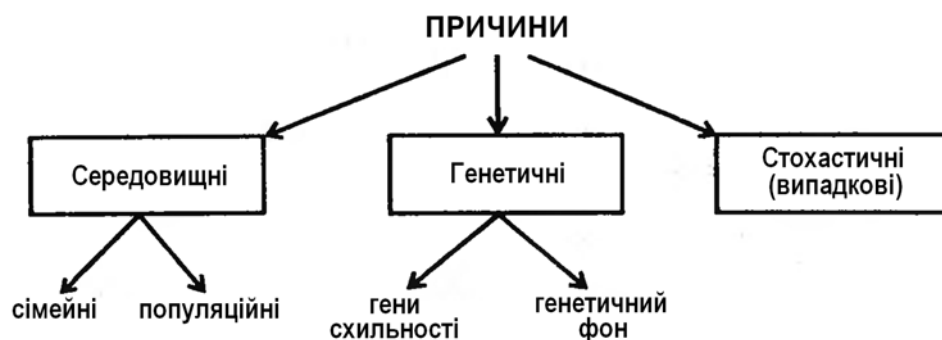
Найпоширенішими *вродженими вадами розвитку* є розщеплення верхньої губи та піднебіння, вивих стегна, клишоногість тощо. До поширених

*психічних і нервових хвороб із спадковою схильністю* належать шизофренія, епілепсія, маніакально-депресивні психози, розсіяний склероз та інші. Серед соматичних *хвороб середнього віку* відомі псоріаз, бронхіальна астма, виразка шлунку та 12-палої кишки, ішемічна хвороба серця, гіпертензія, цукровий діабет тощо.

Механізми виникнення хвороб із спадковою схильністю, не дивлячись на їх складність, все більше і більше піддаються генетичному аналізу у зв'язку з успіхами розшифрування генома людини. У патогенезі цих хвороб переважне значення мають спадкові чинники. Патогенез такої хвороби – складний, багатогранний і багаторівневий процес, тому значення спадкових чинників неможливо визначити однозначно у всіх випадках. Часто важко відділити чинники один від одного як стосовно інтенсивності, так і тривалості їх дії. Розуміння причин і перебігу хвороб із спадковою схильністю ускладнюється ще й тим, що їх розвиток – результат взаємодії генетичних факторів (моногенних чи полігенних) з чинниками середовища, іноді дуже специфічними, іноді менш специфічними. Лише найновіші досягнення у вивченні геному та складанні генних карт хромосом людини дозволяють наблизитися до виявлення ефектів головного аномального гена.

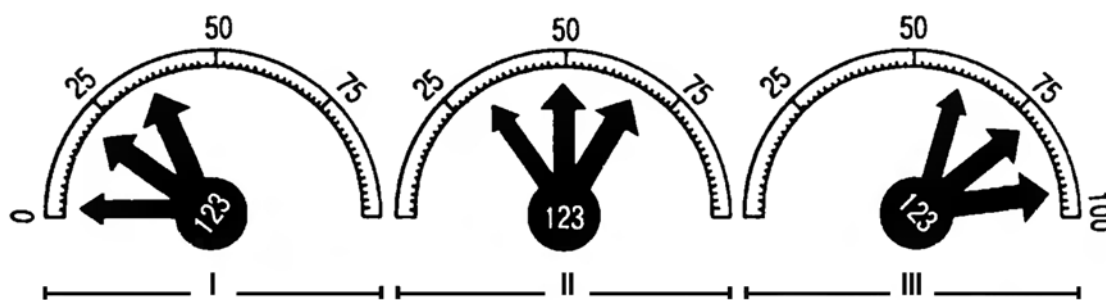
Насправді кожне захворювання із спадковою схильністю – це генетично гетерогенна група з однаковим клінічним кінцевим проявом. У кожній групі є декілька різновидів, які обумовлені різними генетичними та негенетичними причинами. Наприклад, групу ішемічних хвороб серця можна розділити на кілька моногенних форм гіперхолестеринемій (підвищений вміст холестерину в крові).

Причини розвитку хвороб із спадковою схильністю представлені на мал. 55. Кількісне поєднання кожної з цих причин у розвитку захворювань може бути різним у різних людей.



Мал. 55. Причини хвороб із спадковою схильністю

Для прояву хвороб із спадковою схильністю необхідне конкретне поєднання спадкових і зовнішніх чинників. Чим більше виражена спадкова схильність і більше шкідливих факторів середовища, тим для індивіда вище вірогідність захворіти (і в більш ранньому віці, і у важчій формі). Порівняльне значення зовнішніх та спадкових чинників у розвитку хвороб схематично показано на мал. 56.



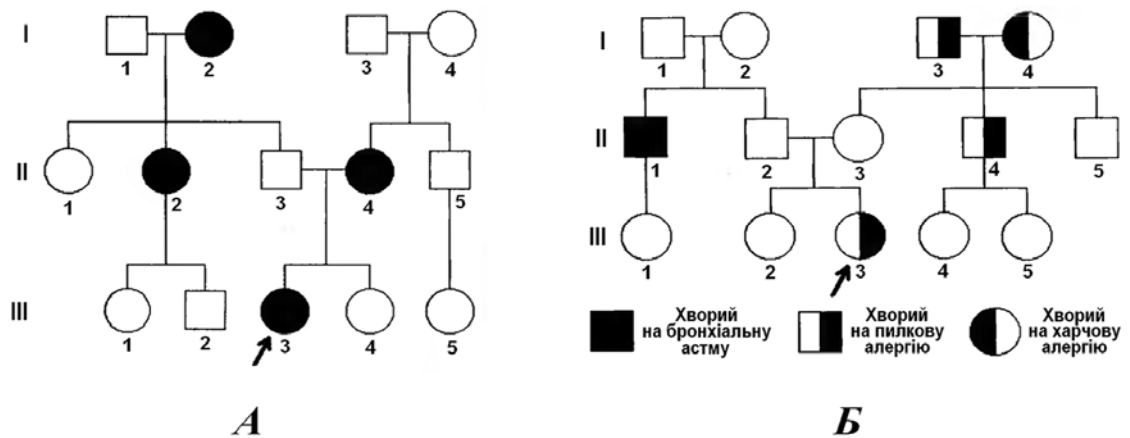
Мал. 56. Співвідношення ролі генетичних факторів та чинників оточуючого середовища у розвитку хвороб із спадковою схильністю:

*I, II, III* – ступені спадкової схильності (слабка, помірна, сильна відповідно);  
*1,2,3* – провокуючі чинники середовища різної сили; по шкалі – частка хворих (%).

На схемі умовно визначено три рівня спадкової схильності та три ступені дії середовища: слабкий, помірний та сильний. При слабкій спадковій схильності та незначному впливові середовища організм підтримує гомеостаз і хвороба не розвивається. Однак при посиленні дії шкідливих чинників середовища у певної частини осіб виявиться хвороба. За умови значної спадкової схильності до патології одні й ті ж чинники середовища викликають нездужання у більшій кількості людей.

Хвороби із спадковою схильністю відрізняються від інших форм спадкової патології (генних і хромосомних хвороб) характером клінічної картини. На відміну від генних хвороб, при яких всіх членів сім'ї пробанда можна розділити на хворих і здорових, клінічна картина хвороб із спадковою схильністю має безперервні переходи в межах однієї і тієї ж форми патології.

Для хвороб із спадковою схильністю характерна відмінність в їх прояві і тяжкості перебігу залежно від статі та віку. Механізми поширеності таких хвороб за часом достатньо складні, оскільки в популяціях як генетичні характеристики схильності, так і чинники середовища можуть змінюватися в той чи інший бік.



Мал. 57. Родоводи з гіпертензією (А) та алергічними патологіями (Б)

Одна з характерних особливостей хвороб із спадковою схильністю – підвищена частота (накопичення) в певних сім'ях, яка обумовлена їх генетичною конституцією. На мал. 57 приведені приклади родоводів, «обтяжених» гіпертензією та алергічними хворобами. Генеалогічний аналіз таких родоводів дає змогу краще визначити прогноз перебігу патології в сім'ї, а також лікувальні та профілактичні заходи проти неї.

Спадкова схильність до хвороби може мати моногенну або полігенну основу.

### 5.7.1. Моногенно зумовлена схильність до хвороб

Моногенно обумовлені форми спадкової схильності до хвороб спричинюються мутаціями окремих генів. Ця схильність, як правило, успадковується за аутосомно-рецесивним або Х-зчепленим рецесивним типом. Проте розщеплення за патологічною ознакою в поколіннях не відповідає менделевим законам, оскільки носій аномального гена протягом життя контактує з провокуючими хворобу чинниками середовища, які можуть мати мінливий характер.

Нині виявлено понад 40 генів, які беруть участь у біотрансформації сторонніх або шкідливих речовин, що надходять в організм із оточуючого середовища. У нормі вони продукують такі ферменти як цитохром P450, N-ацетилтрансфераза, пароксоназа сироватки, холінестераза сироватки, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, лактаза, інгібітори протеаз тощо. Патологічні реакції організму на сторонні речовини викликаються мутантними алелями цих генів. При цьому кожному гену відповідає конкретний специфічний провокуючий чинник. Варіабельність «концентрації» таких чинників (найчастіше хімічних речовин у складі їжі, води, повітря) призводить до того, що одна й та ж хвороба виявляється по-різному навіть у межах однієї сім'ї.

Джерелом провокуючих факторів можуть бути забруднена атмосфера, продукти харчування та харчові добавки, фізичні фактори, біологічні агенти тощо.

**Забруднення атмосфери** вихлопними газами, газоподібними речовинами численних виробничих об'єктів є серйозною екологічною проблемою. З деякими з цих шкідливих чинників людина стикається завжди, з іншими – зрідка. Хімічні сполуки та пилові частинки з повітря, потрапляючи в організм через легені, шкіру і слизові оболонки, можуть викликати певні реакції спадкового характеру.

Найбільш вивченою мутацією, що обумовлює реакцію на забруднення атмосфери, є недостатність  *$\alpha_1$ -антитрипсина* (білка сироватки крові), який є



інгібітором (стримувачем) протеаз (ферментів, що розщеплюють білки та пептиди). Цей білок продукується геном *PI*, який розташований в довгому плечі 14-ої хромосоми (*14q32*). В нормі концентрація  $\alpha_1$ -антитрипсина підвищується при різних фізіологічних і патологічних станах (вагітність, запалення тощо). Різні його форми (продукти алелей *PI<sup>M</sup>*, *PI<sup>S</sup>*, *PI<sup>Z</sup>*) розрізняються за антитрипсиною активністю. Неактивна форма білка спричинюється алелем *PI<sup>Z</sup>* і є рецесивною ознакою. Частота гомозигот *PI<sup>Z</sup>PI<sup>Z</sup>* у європейців складає 0,05%, гетерозигот – 4,5%.

Особи із спадковою недостатністю інгібітору протеаз, якщо вони гомозиготні за мутантним алелем (*PI<sup>Z</sup>PI<sup>Z</sup>*), у віці 30-40 років надзвичайно схильні до розвитку хронічних запальних захворювань і емфіземи легенів. Остання у таких осіб розвивається в 30 разів частіше, ніж у популяції, і протікає дуже важко. Куріння та запилене повітря істотно прискорюють розвиток емфіземи. Навіть у осіб, гетерозиготних за геном недостатності інгібітору протеаз (генотип *PI<sup>M</sup>PI<sup>Z</sup>*), частота яких в деяких популяціях перевищує 10%, наявні патологічні реакції на підвищену запиленість повітря та куріння, тобто підвищений ризик розвитку емфіземи легенів. Отже, для цієї групи осіб необхідно виключити вплив виробничих пилових чинників, щоб запобігти розвитку хвороби. Методи визначення недостатності  $\alpha_1$ -антитрипсина розроблені і можуть застосовуватися при професійних оглядах і відборах для роботи на відповідних підприємствах.

При наявності у вдихуваному повітрі вуглеводнів (куріння та відповідні виробництва) особи, що відзначаються високим вмістом *арилгідрокарбонгідроксилази* в організмі (домінантна гомозигота за алелем Val гена *CYP1A1*; локалізація *5q22-q24*), мають досить значний ризик захворіти на рак легенів.

Знайдена також генетична схильність до раку сечового міхура. Вона пов'язана з мутаціями в локусі *N-ацетилтрансферази* печінки (ген *NAT2*; локалізація *8p23.1-p21.3*). Під дією цього ферменту канцерогенні речовини розкладаються та виводяться з організму. За швидкістю знешкодження канцерогенів розрізняють три фенотипи: швидкі (гомозиготи за нормальним

алелем), повільні (гомозиготи за мутантним алелем) та проміжні (гетерозиготи). Рак сечового міхура частіше розвивається у повільних фенотипів. Ризик особливо підвищується при дії чинників середовища (куріння, виробництво гумових виробів, фарби).

**Продукти харчування.** Певні харчові продукти можуть викликати небажані реакції у генетично чутливих індивідів.

Одним із відомих захворювань цієї групи є **непереносимість лактози** (молочний цукор). У осіб з цим дефектом після вживання молока виникає розлад травлення. Суть дефекту зводиться до відсутності в кишечнику синтезу **лактази** (фермент, що розщеплює лактозу), внаслідок чого нерозщеплена лактоза служить сприятливим субстратом для розмноження гнильної мікрофлори. Мутантні алелі R гена лактази (ген **LAC**, мутантний алель позначається **LAC\*R**; локалізація **2q21**) досить поширені у східних народів (до 95–100%) та у американських індіанців і афроамериканців (70–75%). Серед європейців частота гомозигот за цими мутаціями невелика (5–10%).

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

**Фізичні чинники та метали.** Характерним прикладом спадкової чутливості до фізичних чинників (УФ промені) є одна із форм **пігментної ксеродерми** (див. розділ 5.4.3.), яка успадковується за аутосомно-рецесивним типом.

У науковій літературі описана також різна чутливість до солей важких металів (свинець, ртуть, кадмій тощо). Наприклад, отруєння органічними сполуками ртуті викликає нейропсихічні розлади різного рівня у різних осіб. Гетерозиготні носії генів **цистинозу** та **анемії Фанконі** можуть бути схильні

до токсичної дії металів або інших ниркових токсинів. Підвищена, хоча і не «токсична» присутність свинцю може бути провокуючим чинником гіперактивної поведінки у дітей із спадковою схильністю.

**Біологічні агенти.** Імунітет визначається генетичними механізмами і має неоднаковий рівень прояву у різних особин. Добре відомі факти різної чутливості людей до вакцин при введенні одних і тих же доз препаратів. У деяких людей з'являються чіткі клінічні прояви хвороби, у інших реакція на імунізацію абсолютно відсутня. Це є наслідком генетичного поліморфізму реакцій на дію зовнішніх біологічних чинників.

Класичним прикладом спадкової стійкості до біологічних агентів служать деякі спадкові хвороби, наприклад, *серпоподібно-клітинна анемія* (мутація гена *HBB*; локалізація *11p15.5*) та *недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази* (див. вище). У цих випадках малярійний плазмодій не може розмножуватися в еритроцитах мутантних гомозигот і гетерозигот. Характерно, що в регіонах з високою захворюваністю на малярію (Африка, Греція, Італія, Філіппіни, Азербайджан, Узбекистан) спостерігається висока частота мутантних алелей генів, які спричинюють серпоподібно-клітинну анемію та недостатність глукжозо-6-фосфатдегідрогенази.

### 5.7.2. Полігенно зумовлена схильність до хвороб

Полігенна спадкова схильність до хвороб визначається поєднанням алелей декількох генів. Кожний алель окремо скоріше нормальний, ніж патологічний, а спричинює хворобу певна їх комбінація. Ідентифікація цих генів та їх алелей вельми складна. Свій патологічний потенціал вони проявляють разом з комплексом декількох чинників оточуючого середовища. Патології, спричинені такими ситуаціями, дістали назву *мультифакторних хвороб*. Співвідношення значень генетичних і середовищних чинників різна не лише для даної хвороби, але і для кожного хворого.

Для визначення полігенної спадкової схильності до хвороб застосовують, як і у випадку моногенної схильності, три основні методи – генеалогіч-

ний, близнюковий та популяційно-статистичний. При цьому кожний метод має певні обмеження (порівняно з вивченням моногенних форм), які слід враховувати при проведенні дослідження. Слід також підкреслити, що для проведення таких досліджень потрібно набагато більше родоводів чи близнюкових пар, ніж при вивченні моногенних ознак. Інколи для вирішення однієї задачі необхідно проаналізувати декілька сотень і навіть тисяч родоводів.

Полігенні патології відзначаються такими характерними властивостями:

- чим рідше зустрічається хвороба в популяції, тим вище ризик для родичів пробанда і тим більше різниця у величині ризику між родичами 1–2 та 2–3 ступенів спорідненості;

- чим сильніше виражена хвороба у пробанда, тим вище ризик захворювання для його родичів;

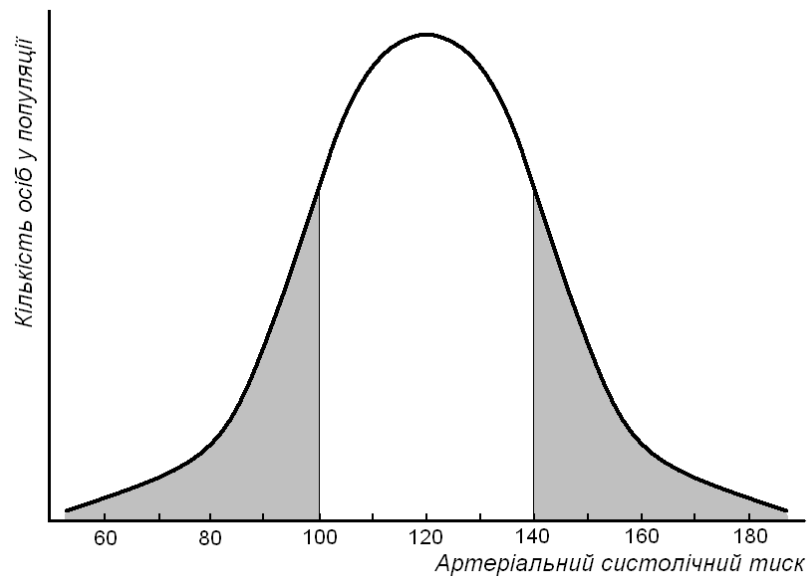
- ризик для родичів пробанда буде вище, якщо є іншій хворий кровний родич;

- якщо частота хвороби варіює залежно від статі, то ризик для родичів буде вищий, якщо пробанд відноситься до статі, що менше уражена.

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

**Неперервні мультифакторні ознаки.** Велика кількість нормальних і патологічних ознак людини є неперервними мультифакторними ознаками. Для них характерний поступовий, плавний перехід від мінімальних до максимальних їх значень. Такий розподіл ознаки називається нормальним. При цьому більшість особин знаходиться поблизу її середнього значення. (Мал. 58).

Крім морфологічних характеристик людини (див. розділ 2.2.), нормальний розподіл властивий також таким ознакам як артеріальний тиск крові, кількість лейкоцитів у крові, температура тіла, емоційність, пам'ять, інтелект та багато інших.



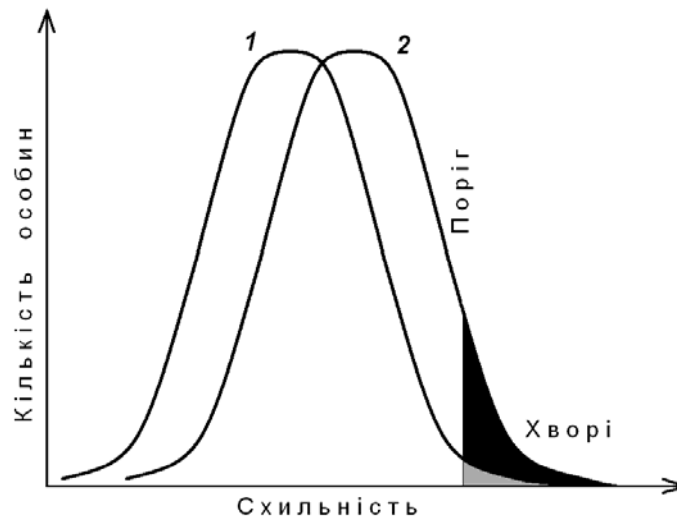
Мал. 58. Крива розподілу значень артеріального тиску крові в популяції людини

Середнє значення таких ознак вважається нормальним, а зменшення чи збільшення їх значення – аномальним. Так, нормальний артеріальний тиск крові (в мм ртутного стовпчика) знаходиться в межах 100-140 (сistolічний тиск) та 60-90 (діастолічний тиск) (мал. 58). Якщо людина має кров'яний тиск, нижчий цих показників, то вона страждає на гіпотензію, а якщо вищий – то на гіпертензію. У обох випадках – це досить серйозні патології. Гіпотензія супроводжується головним болем, слабкістю, іноді – втратою свідомості. Перебіг гіпертензії при відсутності ускладнень звичайно безсимптомний і виявляється лише при вимірюванні тиску. Можливі симптоми цієї аномалії – періодичний головний біль, запаморочення, миготіння «мух» перед очима, шум у вухах, біль у зоні серця, серцебиття. З часом гіпертензія спричинює патологічні зміни кровоносних судин, порушення функцій серця, мозку, нирок, зору. Розповсюдженість гіпертензії серед людей старшого віку складає 10-20%.

**Переривисті мультифакторні ознаки.** Найбільш відомими переривистими мультифакторними патологіями є такі вроджені вади розвитку як клишоногість, вивих стегна, звуження воротаря шлунку, розщеплення верхньої губи та піднебіння і такі поширені захворювання дорослих як аномалії серця,

ревматоїдний артрит, виразкова хвороба, бронхіальна астма, цукровий діабет, шизофренія, епілепсія та інші.

Особливості успадкування таких патологій добре демонструються на прикладі вродженої вади розвитку – розщеплення верхньої губи та піднебіння (мал. 59). Батьки дитини з даною вадою, як правило, здорові. Проте народження хворої дитини свідчить, що кожний з них є носієм багатьох умовно аномальних алелей, кількість яких все ж таки недостатня, щоб дефект сформувався у батьків. Якщо дитина випадково успадкує критичну кількість «аномальних» алелей, тобто певна межа буде перевищена, виникає вада розвитку – розщеплення верхньої губи та піднебіння.



Мал. 59. Розподіл схильності до розщеплення верхньої губи та піднебіння в популяції (1) та в родичів пробанда (2)

Схильність до цієї патології визначається як генотипом, так і факторами середовища і характеризується кривою нормального розподілу. Частина популяції, розташована праворуч від межового рівня, показує частоту захворювання в популяції – 0,1%. Однак, для батьків хворої дитини крива схильності зсувається вправо. Це означає, що для родичів першого ступеня спорідненості частота (або ризик) захворювання складає вже 4%. Близькість до патологічної межі конкретних індивідів у популяції відзначається накопиченням у них певних незначних аномалій (розщеплення язичка, дефекти зу-

бів і прикусу, асиметрія прикріплення крил носа), які знаходяться в зоні розвитку вади.

Якщо серед особин лівої частини популяції хворі зустрічаються рідко, то по мірі руху вправо частота хворих збільшується аж до переважної більшості в крайній правій частині кривої. Це означає, що при низькій генетичній схильності до патології необхідне дуже несприятливе поєднання багатьох чинників оточуючого середовища, щоб хвороба проявилася. Однак за високої генетичної схильності захворювання здатне розвинутиися і без видимих проваючих факторів середовища.

### **5.7.3. Генетика онкологічних патологій**

Онкологічні хвороби займають одне з перших місць серед поширених мультифакторних спадкових патологій як за різноманітністю форм, так і за популяційною частотою. Генеалогічний та близнюковий методи дослідження виявили значну роль генетичних чинників у розвитку онкопатологій. Однак було також доведено, що не менше значення у цьому процесі мають фактори оточуючого середовища. Взяти хоча б відомі професійні форми раку у рентгенологів, рак шкіри у осіб, що контактують з кам'яновугільною смолою, рак сечового міхура у працівників анілінових виробництв, первинний рак печінки як наслідок вірусного гепатиту, рак легенів у працівників азбестових заводів тощо.

Попри великі успіхи в молекулярній генетиці, залишаються поки-що невідомими численні процеси взаємодії генетичних і середовищних чинників у розвитку злякисних новоутворень.

Злякисні новоутворення є *генетичними хворобами соматичних клітин*. Механізми генетичних соматичних хвороб дуже складні, внаслідок чого їх важко класифікувати. Мутації, що визначають розвиток пухлини, можуть трапитися в статевих або соматичних клітинах. У першому випадку вони існували вже в гаметі і, отже, присутні у всіх клітинах організму, в другому – виникають у соматичній клітині як результат постійного мимовільного або

спровокованого мутаційного процесу. Виникнення пухлини часто починається в соматичних клітинах з мутації того ж локуса, в якому вже є мутація гаметного походження.

Звичайно неможливо чітко розмежувати етапи злоякісних новоутворень людини, обумовлені спадковістю та викликані чинниками середовища. Однак у окремих випадках це вдається зробити за допомогою ряду методів дослідження – популяційно-статистичного, генеалогічного, близнюкового, генетичних маркерів, біохімічного та в дослідях на тваринах.

Популяційні дослідження показують, що поширеність таких форм злоякісних новоутворень, як рак молочної залози та рак шлунку, в різних популяціях розрізняється. Наприклад, частота раку молочної залози у жінок Західної Європи та Північної Америки у 8 разів вище, ніж у японок чи китаянок, а ризик виникнення раку шлунку у японців і китайців у 10 разів нижче, ніж у європейців. Проте різниця зменшується, хоча і не ліквідується, через 2-3 покоління за умови життя китайців і японців у країнах Західної Європи та Північної Америки.

Вивчення родоводів показують, що якщо жінка хвора на рак молочної залози, то у її родичок I ступеня спорідненості ризик виникнення тієї ж форми раку зростає в 2-3 рази. Подібні результати одержані також у випадку раку шлунку.

Спадкова схильність до злоякісних новоутворень у меншій мірі виявляється в близнюкових дослідженнях. Тут теж наявна різниця в рівні конкордантності монозиготних та дизиготних близнюків, але вона незначна.

Провокуючими факторами розвитку злоякісних пухлин є окремі форми вірусів, які інтегруються в геном клітин. Вивчення їх ролі привело до відкриття так званих онкогенів у клітинах ссавців. У нормальних клітинах цих тварин може бути два типи послідовностей ДНК, гомологічних вірусним онкогенам. Один із типів назвали *протоонкогенами*, які фактично є нормальними генами. Інший тип дістав назву *клітинних онкогенів*, тобто генів з он-



когенними властивостями. На сьогодні виявлено понад 100 онкогенів: *ras*, *myc*, *fos*, *mos* та інші.

У нормальному стані протоонкоген бере участь у контролі клітинного циклу, а при підвищенні його експресії перетворюється на клітинний онкоген, провокуючи розвиток злоякісної пухлини одним із чотирьох способів.

1. Внаслідок інтеграції ДНК, комплементарної РНК ретровіруса (так званої кДНК), в хромосому поблизу онкогена може розпочатися його неконтрольована експресія.

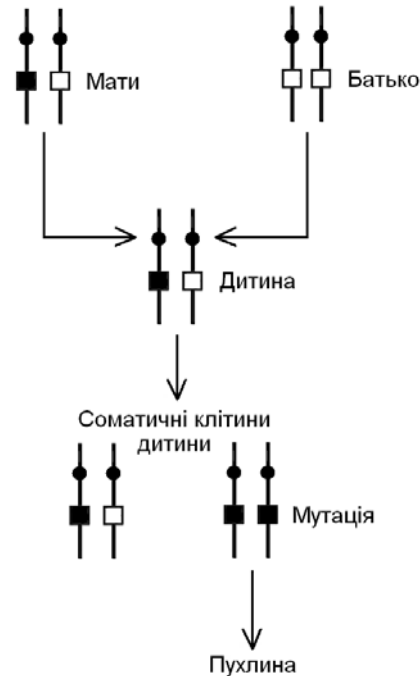
2. Збільшення числа копій онкогена в сотні разів веде до значного зростання концентрації онкопротеїнів у клітині. Такий механізм характерний для певних пухлин, наприклад, дрібноклітинного рака легень, до якого призводить неконтрольоване копіювання онкогенів *C-myc*, *N-myc* та *L-myc*.

3. Можуть трапитися мутації протоонкогенів, які спричинять їх активацію та накопичення онкогенних білків. Може також спостерігатися неконтрольоване копіювання мутантного онкогена, що посилює онкогенні властивості клітини.

4. Хромосомні транслокації можуть порушувати біохімічну функцію або рівень активності протоонкогена через інше його «оточення». Прикладом цього може бути хронічний мієлоїдний лейкоз, при якому ділянка довгого плеча хромосоми 22 переміщена на довге плече хромосоми 9, а зовсім невелика частина хромосоми 9 відповідно приєднана до хромосоми 22. В результаті цієї транслокації, яка позначається *t(9;22)(q34; q11)*, клітинний онкоген *C-abl* з хромосоми 9 переноситься в регіон гена *bcr* хромосоми 22, що приводить до синтезу химерного продукту, що має онкогенні властивості.

В експериментах з гібридизації злоякісних та нормальних клітин були виявлені особливі аутосомно-домінантні гени, які дістали назву **антионкогенів** – генів-супресорів (генів-пригнічувачів) онкогенів. Сьогодні відомо понад 40 таких генів (*Rb*, *Wtl*, *BRCA1*, *BRCA2* тощо), але припускається, що кількість їх у нормальній клітині відповідає кількості онкогенів. Антионкогени пригнічують неконтрольований поділ клітин. Якщо обидва алелі антионкоге-

на (один – батьківського походження, а інший – материнського) виявляться мутантними або втраченими внаслідок делеції, то в такому організмі починається неконтрольований поділ клітин. На даний час виявлені певні закономірності дії генів-супресорів пухлин.



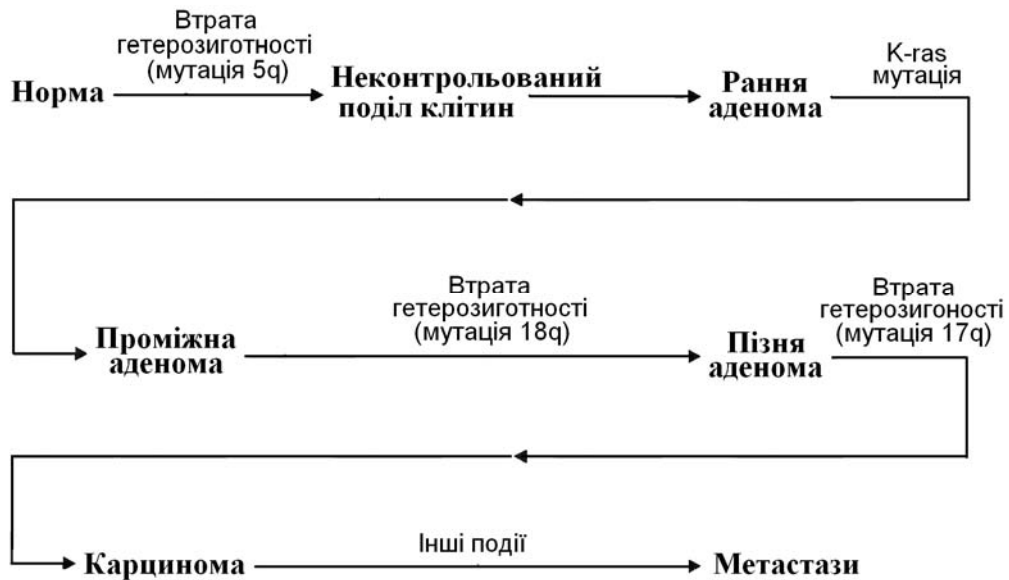
Мал. 60. Втрата гетерозиготності по гену-супресору пухлини:

□ – нормальний алель гена-супресора, ■ – аномальний алель гена-супресора

Людина може успадкувати від одного з батьків аномальний алель гена-супресора. Це може бути мутація або мікроделеція цього гена. Гетерозиготність індивіда за даним локусом забезпечує його від виникнення пухлини, оскільки ген-супресор є домінантним. Проте в процесі життя в соматичних клітинах постійно відбувається мутаційний процес, який може торкнутися і нормального алеля антионкогена. При цьому клітина стає гомозиготною за аномальним геном, внаслідок чого припиняється пригнічення онкогена і розвивається злоякісна пухлина. (Мал. 60).

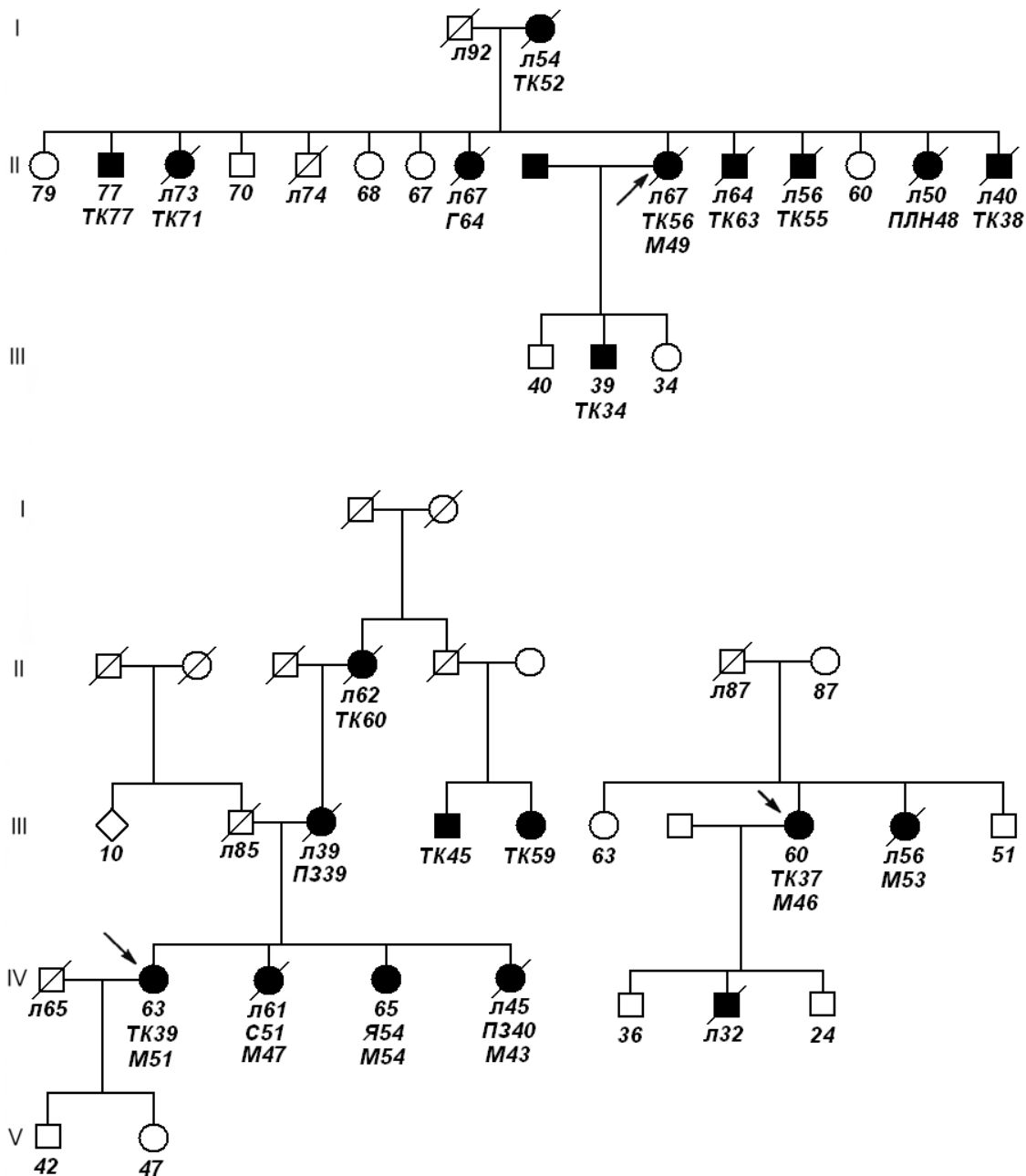
У людини виявлено та описано досить значну кількість онкопатологій, спричинених втратою гетерозиготності по гену-супресору пухлин. Для більшості з них відомі не тільки локалізація гена, але і його структура, первинні продукти та можливі мутації. Цікаво, що для виникнення певних злоякісних пухлини необхідна втрата гетерозиготності не в одному, а в кількох локусах.

Крім того, потрібні ще мутації в самих онкогенах. Прикладами можуть бути рак нирки (локалізація *3p*), рак легень (*3p, 13q, 17p*), рак молочної залози (*1q, 3p, 13q, 17p*), рак печінки (*11p*), рак товстої кишки (*5q, 17p, 18q*) та інші. Це свідчить про полікомпонентність генетичного механізму розвитку онкопатології.



Мал. 61. Роль генетичних процесів у розвитку раку товстої кишки

На мал. 61 показано роль генетичних подій у патогенезі раку товстої кишки. До них відносяться гетерозиготність за локусом *5q* (норма), втрата цієї гетерозиготності, мутація онкогена *K-ras* і т.д. Перетворення доброякісної пухлини (аденоми) в злоякісну (карциному) відбувається за рахунок накопичення мутацій та втрати гетерозиготності. Послідовність генетичних подій не має принципового значення для кінцевого ефекту (пухлини). Важливо, щоб у клітині відбулися всі події. Наприклад, при втраті гетерозиготності *18q* і *17q* до того, як виникне мутація *K-ras*, не може початися формування аденоми. Проте, як тільки відбудеться мутація в гені *K-ras*, стадія аденоми пройде дуже швидко, оскільки в тканині вже є передумови для інтенсивного розмноження клітин з причини втрати гетерозиготності *18q* та *17q*.



Мал. 62. Родоводи трьох онкологічних сімей:

**ТК** – рак товстої кишки, **ПЗ** – рак підшлункової залози, **С** – рак сечівника, **Я** – рак яєчника, **Г** – рак горла, **ПЛН** – початкова локалізація пухлини невідома, **М** – рак матки, **л** – смерть; числа показують вік виявлення патології, смерті або обстеження.

Разом з формами злоякісних новоутворень, що розвиваються на основі успадкованих мутацій (це близько 5% випадків раку молочної залози та товстої кишки), є також сімейні синдроми, що схиляють до раку. Є ціла низка ознак наявності таких синдромів у родоводі: 1) широке розповсюдження злоякісних пухлин у родичів I та II ступенів спорідненості, 2) випадки схожих

форм раку у близьких родичів (наприклад, молочної залози та яєчника, кишечника та матки), 3) наявність двох членів сім'ї зі схожими рідкісними формами раку, 4) незвичайно ранній вік розвитку онкопатології, 5) двосторонні пухлини парних органів, 6) синхронність або безперервність виникнення пухлин, 7) пухлини в органах двох різних систем у одного індивіда. Нижче (мал. 62) приведені три родоводи, обтяжені злякисними новоутвореннями.

Описано вже близько двох десятків спадкових синдромів, які виявляють сімейну схильність до онкопатологій. Серед них – неполіпозний рак товстої кишки, аденоматозний поліпоз, ретинобластома, рак молочної залози та інші. Для всіх цих захворювань відома локалізація гена, а для деяких і його структура, що дозволяє проводити їх генетичну діагностику задовго до розвитку пухлин.

Розглянуті вище складові канцерогенезу (протоонкогени, клітинні онкогени, антионкогени, втрата гетерозиготності за генами-супресорами, зчеплення з генетичними маркерами) не вичерпують всієї різноманітності компонентів генетичної схильності до раку та причин пухлинного процесу. Можна визначити щонайменше ще дві групи спадкових характеристик індивіда, що стосуються канцерогенезу, – особливості репаративних (відновлювальних) процесів та біохімічних систем в організмі.

У підтримці динамічної стабільності генетичних структур клітини, які визначають нормальну поведінку клітини, істотну роль відіграють **репаративні процеси**. Організм людини має природну здатність до репарації пошкоджень ДНК (мутацій генів), які виникають спонтанно або під впливом сторонніх чинників. Спадкові аномалії в системах репарації ДНК ведуть до злякисних новоутворень – пігментної ксеродерми, спадкового неполіпозного раку товстої кишки тощо.

**Біохімічні системи** організму людини надзвичайно складні та розгалужені. Окремі з них представлені генетично поліморфними формами. Різноманітність ферментів, які активізують (естерази, оксигенази, цитохром P450) або знешкоджують (різноманітні трансферази) сторонні для організму

сполуки, визначає індивідуальну чутливість до канцерогенних факторів. (Див. розділ 5.7.1.).

Розглянуті вище особливості розвитку та перебігу онкологічних захворювань свідчать про те, що аналіз родоводів та надання медико-генетичної консультації з приводу онкологічних патологій є надзвичайно складною справою.

### **Контрольні запитання до теми 5.7**

1. Поясніть загальний механізм хвороб зі спадковою схильністю.
2. Які групи хвороб зі спадковою схильністю Ви знаєте? Наведіть приклади.
3. Назвіть причини хвороб зі спадковою схильністю.
4. Які характерні особливості прояву хвороб зі спадковою схильністю порівняно з генними та хромосомними хворобами?
5. Обґрунтуйте генетичний механізм хвороб з моногенною схильністю.
6. Назвіть джерела провокуючих чинників хвороб із моногенною схильністю.
7. Які забруднення атмосфери є провокуючими чинниками хвороб із моногенною схильністю?
8. Поясніть механізм розвитку хвороби із моногенною схильністю при недостатності  $\alpha_1$ -антитрипсину.
9. Обґрунтуйте генетичний механізм та назвіть основні симптоми целіакії.
10. Що Ви знаєте про біологічні агенти як провокуючі чинники хвороб з моногенною схильністю?
11. Чим визначається полігенно зумовлена схильність до хвороб?
12. Які методи використовуються для визначення полігенно спадкової схильності до хвороб?
13. Назвіть характерні властивості полігенних патологій.

14. Чим характеризуються неперервні мультифакторні ознаки? Поясніть це на прикладі розподілу значень артеріального тиску в популяції людини.

15. Назвіть приклади переривистих мультифакторних патологій.

16. Охарактеризуйте особливості успадкування переривистих мультифакторних патологій на прикладі розщеплення верхньої губи та піднебіння.

17. Що Ви знаєте про поширеність онкозахворювань серед населення Світу?

18. Поясніть поняття «онкоген».

19. Назвіть можливі шляхи розвитку злоякісної пухлини.

20. Що таке антионкогени?

21. Поясніть генетичний механізм розвитку онкопатології у разі втрати гетерозиготності по гену-супресору онкогена.

22. Розкрийте механізм розвитку онкопатології на прикладі раку товстої кишки.

23. Назвіть ознаки наявності схильності до злоякісних пухлин у родододі.

24. Покажіть роль репаративних процесів та біохімічних систем організму людини у розвитку онкопатології.

## **5.8. Основи фармакогенетики**

### **5.8.1. Фармакогенетика як наука**

Фармакогенетика сформувалася в середині минулого століття на межі медичної генетики та клінічної фармакології. Вона вивчає залежність реакцій організму на лікувальні засоби від спадкових факторів, а також генетичні особливості пацієнтів, що впливають на фармакологічну відповідь.

*Біотрансформація лікувальних засобів* в організмі людини відбувається під впливом певних ферментів. Ці ферменти за допомогою активних центрів зв'язуються з лікувальними речовинами та прискорюють процеси їх-

нього хімічного перетворення. Біотрансформація ліків може здійснюватися не одним ферментом, а цілою їх групою, особливо в тих випадках, коли хімічне перетворення речовини в організмі проходить у кілька етапів. Для кожного ферменту характерна висока специфічність. Він каталізує лише певну ланку хімічного процесу.

Синтез ферментів перебуває під суворим генетичним контролем. При мутації відповідних генів виникають спадкові порушення структури та властивостей ферментів – так звані ферментопатії. Залежно від характеру мутації гена змінюється *швидкість синтезу ферменту* або синтезується *атиповий фермент*.

До першої групи відносяться *гени, що кодують ферменти біотрансформації, та гени речовин-транспортерів*, що беруть участь в усмоктуванні, розподілі та виведенні лікувальних засобів з організму. У наш час активно вивчається роль генів, які контролюють синтез і роботу ферментів біотрансформації ліків, наприклад ізоферментів цитохрому Р-450. В останні роки почате вивчення впливу на фармакокінетику лікувальних засобів поліморфізму генів речовин-транспортерів лікувальних засобів..

До другої групи віднесені *гени, що кодують «молекули-мішені» лікувальних засобів* (рецептори, ферменти, іонні канали), а також гени, продукти яких беруть участь у патогенетичних процесах (фактори згортання крові, аполіпопротеїни тощо). Саме виявлення конкретних алельних варіантів цих генів і є суттю фармакогенетичних тестів. Застосування таких тестів дозволяє заздалегідь визначати фармакологічну відповідь на лікувальні засоби, а, отже, індивідуалізовано підійти до вибору ліків та режиму їх дозування, а у деяких випадках і тактики ведення пацієнтів. Через це фармакогенетика вважається одним із перспективних напрямків так званої *персоналізованої медицини*.

Завданням клінічної фармакогенетики є також розробка методів діагностики, профілактики та корекції нетипової відповіді організму на дію лікувальних засобів.



Спадкові фактори, що визначають нетипові реакції на лікувальні засоби, в основному мають біохімічну природу. Найчастіше це недостатність ферментів, які каталізують біотрансформацію препаратів. Атипові реакції на лікувальні речовини можуть спостерігатися також при спадкових порушеннях обміну речовин.

Медицина стикається з різноманітними ускладненнями медикаментозної терапії. По-перше, це підвищена чутливість пацієнта до ліків на зразок передозування, хоча пацієнту призначена доза, що відповідає його віку та масі тіла. По-друге, повна або часткова відсутність дії ліків у деяких хворих навіть при збільшенні дози. По-третє, нехарактерні реакції на ліки всупереч тому, чого можна було б чекати, виходячи з механізму дії даних ліків.

Зважаючи на те, що генетичні особливості пацієнта більш, ніж на 50% можуть визначати неадекватну фармакологічну відповідь, якої ми не чекаємо від ліків (їх неефективність або розвиток небажаних наслідків), персоналізація застосування ліків на основі саме генетичних досліджень є найбільш перспективним напрямком.

Перелік лікувальних засобів, при застосуванні яких необхідно використати фармакогенетичне тестування, швидко розширюється. В основному це ліки, при застосуванні яких можуть виникнути проблеми ефективності та безпеки. В даний час розробляються фармакогенетичні тести, що дозволяють вибирати найбільш ефективні для конкретного пацієнта засоби, що знижують артеріальний тиск, або протиатеросклеротичні засоби, до того ж у мінімальних дозах. Крім того, застосування такого фармакогенетичного тестування надає більшу впевненість лікареві стосовно призначення тих чи інших препаратів. Наприклад, окремі антикоагулянти рідко призначаються не тільки через неможливість повноцінного контролю зсідання крові, але й через те, що лікарі побоюються розвитку кровотеч. Якщо ж антикоагулянт призначається з використанням фармакогенетичного тестування, то лікар може бути упевнений у безпеці пацієнта. До речі, застосування фармакогенетичного тесту-

вання може підвищити прихильність хворого до лікування, оскільки він знає, що лікар призначив йому препарат у дозі, що підходить саме йому.

### **5.8.2. Фармакогенетичні аспекти спадкових патологій**

**Атипова псевдохолінестераза.** У сироватці крові та різних тканинах міститься фермент псевдохолінестераза.

У більшості людей під час проведення хірургічних операцій після внутрішньовенного введення розчину певних ліків (міорелаксантів) настає розслаблення скелетних м'язів, що приводить до зупинки дихання. Ця реакція триває протягом 2-3 хв. Невелика тривалість дії міорелаксанту обумовлена тим, що під впливом псевдохолінестерази він швидко руйнується.

Однак у деяких людей параліч мускулатури та зупинка дихання тривають 1-2 години і більше в результаті різкого зниження активності сироваткової псевдохолінестерази. При обстеженні родичів хворих з атиповою псевдохолінестеразою було встановлено, що в багатьох із них також знижена активність цього ферменту та відповідно підвищена чутливість до міорелаксанту. У такий спосіб був доведений спадковий характер даної патології.

Вважається, що синтез білкової частини молекули псевдохолінестерази забезпечується структурним геном  $E^u$ . Відомо два мутантних алеля цього гена  $E^s$  та  $E^f$ , які спричиняють утворення атипових молекул ферменту, що відрізняються від нормальних своїм амінокислотним складом. Дефект успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Аномальні алелі відрізняються за силою прояву. У гомозигот  $E^sE^s$  та  $E^fE^f$  і гетерозигот  $E^sE^f$  патологічний ефект проявляється повністю. Гетерозиготи  $E^uE^s$  та  $E^uE^f$  мають нормальну активність псевдохолінестерази.

Частота патології у популяціях Європи складає близько 1:3500 новонароджених. У популяціях Азії та Африки аномальні алелі псевдохолінестерази зустрічаються дуже рідко.

**Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.** До розповсюджених спадкових аномалій фармакорекцій відноситься також недостатність ферме-

нту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (див. розділ 5.7.1.). Кількість людей з таким дефектом варіює в різних популяціях від 0 до 15%.

Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа відіграє важливу роль в обміні вуглеводів, у тому числі в еритроцитах, де вона забезпечує нормальну проникність мембран еритроцитів, уберігаючи їх від окисної дії різних речовин, у тому числі й ліків.

При недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази прийом деяких лікувальних засобів веде до масового руйнування еритроцитів (гемолізу) внаслідок дестабілізації їх мембран.

Гострий гемоліз уперше спостерігали в американських негрів при прийомі одного з протималарійних препаратів. Гемолітична криза розвивалася у 10% пацієнтів. Наступні біохімічні та генетичні дослідження показали, що у таких хворих активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази не перевищує 15%. Виявилося, що контроль за синтезом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази здійснюється геном *Y6PD*, локалізованим у довгому плечі X-хромосоми (*Xq28*). Аномальний алель успадковується рецесивно. Серед жінок хворіють лише гомозиготи за аномальним алелем, а серед чоловіків – усі носії цього алеля.

Як правило, хвороба починається раптово: з'являється озноб і різка слабкість, знижується кількість еритроцитів і розвивається стан, загрозливий для життя. Рідше першими симптомами є головний біль, сонливість, блювання, жовтяниця, які пов'язані з гемолізом.

Людей з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази варто попереджати про небезпеку застосування відповідних препаратів, а також про необхідність виключення з харчового раціону кінських бобів, агрусу, червоної смородини.

**Недостатність N-ацетилтрансферази.** Невдовзі після впровадження в медичну практику протитуберкульозного препарату ізоніазиду (тубазиду) було виявлено, що переносимість цих ліків у хворих неоднакова. Одні хворі переносять препарат добре, у той час як в інших виникають тяжкі побічні реакції – головний біль, запаморочення, нудота, блювання, болі за грудиною,

дратівливість, безсоння, серцебиття тощо. В основі індивідуальної чутливості організму до ізоніазиду лежить неоднакова інтенсивність його засвоєння. Біотрансформація цього препарату здійснюється за участі N-ацетилтрансферази – ферменту, що міститься в печінці людини (див. розділ 5.7.1).

Активність цього ферменту генетично обумовлена і у різних людей неоднакова. Було виявлено, що після одноразового прийому ізоніазиду одні хворі виділяють із сечею 6-7% похідних цього препарату, а інші – удвічі більше. У повільних інактиваторів концентрація ізоніазиду в крові завжди значно вище, ніж у швидких. Процентне співвідношення між повільними та швидкими інактиваторами ізоніазиду серед населення коливається у великих межах. Наприклад, повільними інактиваторами є тільки 5% ескімосів та 45% американців, інші інактивують ізоніазид швидко. Число швидких інактиваторів у Західній Європі та Індії досягає 50%, а в Японії - 90-95%.

Недостатність N-ацетилтрансферази успадковується за аутосомно-рецесивним типом.

Розходження у швидкості метаболізму ізоніазиду мало впливають на результати лікування туберкульозу, але вони значною мірою позначаються на частоті побічних реакцій препарату. У повільних інактиваторів побічні ефекти виникають набагато частіше.

При призначенні ізоніазиду хворим на туберкульоз необхідно враховувати швидкість його метаболізму. За інших рівних умов у швидких інактиваторів ізоніазид застосовують у більших дозах, ніж у повільних інактиваторів.

Швидкість засвоєння може бути різною не тільки для ізоніазиду, але й для інших лікарських препаратів - сульфадимезину, гідралазину, празозину.

**Недостатність каталази.** Фермент каталаза руйнує перекиси, що утворюються в організмі, а також бере участь у метаболізмі етилового та метилового спирту. Під дією каталази утворюється величезна кількість дрібних пухирців молекулярного кисню. На цьому засноване застосування розчинів перекису водню в медичній практиці для обробки ран, виразок і т.п. При нор-

мальній активності каталази перекиси, які утворюються в організмі, не встигають окисляти ендogenous речовини, у тому числі гемоглобін.

Повна відсутність каталази в крові та тканинах організму спричинює хворобу, яку було названо акаталазією. Акаталазія успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Вона звичайно проявляється у підлітковому віці повторними виразками ясен, які важко загоюються.

У більш важких випадках виникає альвеолярна гангрена, атрофія ясен, випадіння зубів. Злоякісна форма акаталазії характеризується поширенням гангрени на м'які тканини та кістки щелеп. Виражених змін в еритроцитах не відбувається, тому що у крові дефіцит каталази компенсується іншими ферментами.

Люди з акаталазією мають високу чутливість до спиртних напоїв через зменшення швидкості окислювання етилового спирту.

Лікування акаталазії симптоматичне.

Крім перерахованих вище, на даний час вивчено вже багато випадків аномальних реакцій на ліки при різних спадкових хворобах.

Так, наприклад, **печінкова порфірія** загострюється при прийомі протисудомних препаратів, деяких снодійних – барбітуратів, та знеболюючих – амідопірину та антипірину.

**Первинна подагра** загострюється при вживанні алкоголю, сечогінних засобів. А при спадкових захворюваннях обміну білірубіну – **синдромах Жильбера та Криглера – Наяра** протизаплідні засоби з естрогенами викликають загострення з проявами у вигляді жовтяниці.

## **Контрольні запитання до теми 5.8**

1. Дайте визначення фармакогенетики як науки.
2. Назвіть основні завдання фармакогенетики.
3. Поясніть, яким чином відбувається біотрансформація лікувальних засобів в організмі людини?

4. Охарактеризуйте основні ускладнення сучасної медикаментозної терапії та їх причини.

5. Що таке фармакогенетичне тестування? У яких випадках його застосовують? Наведіть приклади.

6. Яким чином нетипова фармакологічна реакція пацієнта пов'язана з його генетичними особливостями?

7. Які спадкові патології, що потребують фармакогенетичного тестування, Ви знаєте?

8. Що таке недостатність каталази та N-ацетилтрансферази? Як вони проявляються у пацієнтів?

9. На прикладі недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та атипової псевдохолінестерази поясніть залежність фармакорекцій людини від її особливостей генотипу.

## **5.9. Профілактика спадкових патологій**

### **5.9.1. Соціальні та медичні аспекти спадкових патологій**

Усі спадкові патології людини визначаються сукупністю мутацій, які одержані від попередніх поколінь та виникли заново. Наслідками такого мутаційного вантажу є підвищена потреба в медичній допомозі, соціальній опіці та знижена тривалість життя хворих.

Відомо, що медичну допомогу особам із спадковими патологіями приходить надавати **в 5-6 разів частіше**, ніж іншим хворим. Спадкова хвороба потребує великого обсягу медичної допомоги, а іноді й постійного лікування. Крім того, наявність спадкової аномалії значно підвищує ризик інфекційних захворювань, отримання опіків, травм тощо. Більше того, ці останні виникають частіше, протікають важче і довше у зв'язку з меншими можливостями підтримання біохімічного, імунного та гормонального гомеостазу у хворих на спадкову хворобу (табл. 9).

Для хворих на спадкові патології передбачені такі *види допомоги*: 1) у випадку вроджених вад розвитку – дитяча хірургія, 2) при хромосомних хворобах – соціальна підтримка, 3) при генних хворобах – медичне лікування та соціальна підтримка.

Таблиця 9. Наслідки спадкових аномалій у розвинених країнах (за даними ВООЗ)

Аномалії	Середня частота на 1000 новонароджених	Наслідки (%%)		
		Рання смерть	Хронічний стан	Успішне лікування
Тяжкі вроджені вади розвитку	30	22	24	54
Хромосомні хвороби	4	34	64	2
Генні хвороби	10	58	31	11
<b>Р а з о м</b>	44	31,3	29,2	39,5

*Тривалість життя* хворих із спадковою патологією залежить від форми хвороби і рівня медичної допомоги. Навіть у країнах із розвиненою системою охорони здоров'я не менше 50% усіх спадково хворих умирає в дитячому віці. Середня тривалість життя хворих із спадковою патологією на 20 років нижче середнього показника (50 років замість 70).

Про *соціальне значення профілактики* спадкових хвороб свідчить інвалідність хворих та економічні витрати на їх утримання. Протягом багатьох років такі хворі не можуть себе обслуговувати. З 1000 новонароджених близько 5 є «кандидатами» на багаторічну важку інвалідність з дитинства.

Поряд із медично-соціальною значимістю профілактики спадкових хвороб не менше важливими є *психологічні аспекти* в сім'ї за наявності хворої дитини. Тяжкість хвороби та прогресуюче погіршення стану хворого створюють атмосферу психологічної напруженості навіть у дуже дружних сім'ях. Подружжя або родичі з'ясовують (або підозрюють), хто «винуватий»

у народженні хворої дитини. Непросто вирішити в сім'ї також питання про передачу дитини в інтернат, якщо вона живе з батьками. Крім того, постійний догляд за хворою дитиною вимагає великих матеріальних, моральних та фізичних затрат, що теж викликає конфлікти.

Необхідність профілактики спадкових хвороб диктується також і закономірностями їх розповсюдження в популяції. Ці хвороби передаються з покоління в покоління. При поліпшенні медичної допомоги такі хворі не тільки довше житимуть, що автоматично підвищує число хворих із спадковою патологією в популяції, але й передаватимуть мутації наступним поколінням.

У зв'язку з планованим розміром сім'ї (переважно 1-3 дитини) різниця в кількості дітей між здоровими та спадково обтяженими подружжями нівелюється. Природний добір перестає регулювати чисельність потомства. У спадково обтяжених сім'ях буває більше вагітностей. Зрозуміло, що частина з них закінчується загибеллю потомства на різних стадіях пренатального розвитку. Однак кількість живих дітей у спадково обтяжених сім'ях така ж, як і в необтяжених. Частина цих дітей є гетерозиготними носіями аномального алеля і будуть передавати його своїм нащадкам. Внаслідок цього буде підтримуватися підвищена частота патологічного алеля в популяції.

### **5.9.2. Загальні принципи профілактики спадкових патологій**

Спадкові патології з точки зору профілактики доцільно поділити на три категорії: 1) заново виникаючі мутації (перш за все порушення кількості хромосом та тяжкі форми домінантних мутацій), 2) хвороби, успадковані від попередніх поколінь (як генні, так і хромосомні), 3) хвороби із спадковою схильністю.

Профілактика спадкових патологій може бути первинною, вторинною та третинною.

**Первинна профілактика** передбачає попередження зачаття хворої дитини. Здійснюється це плануванням народження дітей та поліпшенням життєвого середовища людини.



**Планування народження дітей** здійснюється за трьома основними принципами.

По-перше, це – оптимальний репродуктивний вік, який для жінок складає 21-35 років. Надто ранні або пізні вагітності збільшують ризик народження дитини з вродженою патологією.

По-друге, відмова від дітородіння у випадках високого ризику спадкової чи вродженої патології. Це особливо бажане за умови відсутності надійних методів пренатальної діагностики, лікування, адаптації та реабілітації хворих.

По-третє, відмова від дітородіння в близькоспоріднених шлюбах, або в шлюбах між двома гетерозиготними носіями аномального гена.

**Поліпшення життєвого середовища** людини повинно бути спрямоване переважно на попередження виникнення нових мутацій. Здійснюється це шляхом жорсткого контролю вмісту мутагенів і тератогенів (речовин, які спричиняють народження дітей з вадами розвитку) у навколишньому середовищі.

Дослідження показали, що мутаційний процес у людських популяціях протікає досить інтенсивно. Так, близько 20% усіх спадкових хвороб у кожному поколінні зумовлені новими мутаціями.

**Вторинна профілактика** здійснюється шляхом **припинення вагітності** у разі високої вірогідності захворювання плоду або пренатально діагностованої хвороби. Цей захід можна здійснювати тільки у відповідні терміни та за згодою жінки. Звичайно припинення вагітності – не найкраще рішення, але сьогодні воно є єдиним практично придатним при більшості тяжких і смертельних генетичних дефектів.

**Третинна профілактика.** Під третинною профілактикою спадкової патології розуміється **корекція прояву аномальних генів**. Третинна профілактика особливо успішна при хворобах із спадковою схильністю. З її допомогою можна добитися повної нормалізації або зниження ступеню прояву пато-

логічного процесу. Для деяких форм спадкової патології вона може співпадати з лікувальними заходами.

Третинну профілактику можна здійснювати як пренатально (наприклад, резус-несумісність, галактоземія тощо), так і після народження (галактоземія, фенілкетонурія, гіпотиреоз, целиакія та інші).

У основі сучасної профілактики спадкової патології лежать теоретичні засади генетики людини та медицини, які дають змогу усвідомити: 1) молекулярну природу спадкових захворювань, механізми і процеси їх розвитку протягом пренатального і постнатального періодів, 2) закономірності збереження мутацій (а іноді й розповсюдження) в сім'ях та популяціях, 3) механізми виникнення мутацій в зародкових і соматичних клітинах.

У профілактиці спадкової патології можна визначити 5 генетичних підходів, які розглядаються нижче.

### **5.9.3. Управління експресією генів**

Знаючи первинні продукти того чи іншого патологічного гена та молекулярні механізми патогенезу спадкової хвороби, можна здійснювати фенотипічну корекцію прояву цих генів, або, іншими словами, управляти їх пенетрантністю та експресивністю.

Прикладами управління експресією генів, що тепер уже пройшли тривалу перевірку практикою, є попередження розвитку таких відомих спадкових захворювань як фенілкетонурія, галактоземія та вроджений гіпотиреоз. Клінічна картина цих хвороб формується в ранньому дитинстві. Щоб запобігти цьому, хвороба повинна бути визначена протягом **кількох днів після народження**, щоб відразу розпочати профілактичне лікування. При цьому лікування здійснюється дієтичними (фенілкетонурія, галактоземія) або лікарськими (гіпотиреоз) засобами.

Корекція прояву патологічних генів може починатися також **за кілька місяців до зачаття** і закінчуватися пологами. Так, наприклад, бідна на амінокислоту фенілаланін дієта для матері під час вагітності зменшує прояви

фенілкетонурії у народженої дитини. А вроджена аномалія спинного мозку, яка має полігенний характер, рідше зустрічаються у дітей жінок, які протягом 3-6 місяців до зачаття та перших місяців вагітності вживали дієту з підвищеним вмістом ряду вітамінів (С, Е, фолієва кислота). Це важливо для сімей, в яких вже є хворі діти, а також для популяцій з високою частотою такого аномального гена, наприклад, для населення Ірландії.

Засоби профілактики на основі управління експресією генів особливо важливі та ефективні для попередження *хвороб із спадковою схильністю моногенної природи*. У цьому випадку профілактичні заходи починаються з видалення із середовища чинників, які сприяють чи обумовлюють розвиток хвороби. Для хворих на недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, N-ацетилтрансферази та подібні аномалії – це певні лікарські препарати (див. розділ 5.8.2). Для носіїв певних аномальних алелей – це важкі метали (свинець, мідь тощо), окислювачі та отрутохімікати, які використовуються на окремих виробництвах. При зарахуванні на роботу в таких виробництвах необхідно здійснювати медично-генетичне тестування.

Профілактика *хвороб із спадковою мультифакторною схильністю* значно складніша, оскільки вони мають полігенну природу і провокуються кількома чинниками оточуючого середовища. Однак, за допомогою генеалогічного методу можна добитися помітного уповільнення розвитку хвороби та зменшення її клінічних проявів в результаті уникнення провокуючих чинників. Саме на цьому принципі базується профілактика гіпертонічної хвороби, атеросклерозу, раку легенів.

#### **5.9.4. Видалення ембріонів та плодів із спадковою патологією**

Механізми природного видалення нежиттєздатних ембріонів та плодів *досить розповсюджене* в тваринному світі. У людини цей процес виражений у вигляді спонтанних абортів та передчасних пологів. Звичайно, не всі вони трапляються через неповноцінності ембріона чи плоду; частина з них пов'язана з умовами виношування, тобто із станом жіночого організму. Про-

те можна з упевненістю сказати, що не менше 50% випадків перерваних вагітностей трапляються через вроджені вади розвитку чи спадкову хворобу плоду. Внаслідок цього свідоме видалення ембріонів та плодів з вродженими дефектами є етично виправданим і набуває все більшого розповсюдження. Сучасні методи пренатальної діагностики досить розвинені, щоб установити факт наявності спадкової хвороби ненародженої дитини.

Звичайно процедура пренатальної діагностики і особливо переривання вагітності повинна проводитися *за згодою жінки*.

### **5.9.5. Генна інженерія зародкових клітин**

Профілактика спадкових хвороб може бути найбільш повною та ефективною, якщо в зиготу буде *вбудовано нормальний алель гена*, який функціонально замінить мутантний алель. Іншими способами запобігання розвитку спадкової хвороби можуть бути зворотна мутація патологічного алеля, відновлення дії нормального гена, якщо він блокований, «вимкнення» аномального алеля. Звичайно це складні завдання, але результати сучасних досліджень у галузі генної інженерії свідчать про принципову можливість їх рішення.

Передумови для корекції генів людини в зародкових клітинах вже створені. Їх можна узагальнити у вигляді наступних положень.

По-перше, первинне розшифрування генома людини завершено. Можна сподіватися, що в найближчі роки буде визначено послідовність нуклеотидів для більшості мутантних генів, які спричиняють спадкові хвороби. Інтенсивно розвивається така нова галузь біології як функціональна геноміка, яка вивчає міжгенні взаємодії.

По-друге, сучасна молекулярна генетика спроможна створювати будь-які гени людини на основі біологічного і навіть хімічного синтезу.

По-третє, розроблені методи введення генів у геном людини за допомогою різних векторів (певних вірусів або плазмід бактерій) чи шляхом трансфекції (введення в клітину самих генів).

По-четверте, існуючі методи спрямованого хімічного мутагенезу дозволяють індукувати специфічні мутації в чітко визначеному локусі. Це дасть змогу викликати зворотні мутації патологічних алелей.

По-п'яте, в експериментах на різних тваринах одержані докази трансфекції окремих генів на стадії зиготи (дрозофіла, миша, коза, свиня тощо). Введені гени функціонують в організмі, що розвинувся з такої зиготи, та передаються наступному поколінню. Наприклад, ген гормону росту щурів був уведений в геном зигот мишей. Такі трансгенні миші значно більші за розмірами та масою в порівнянні з нормальними (мал. 19).

Генно-інженерна профілактика спадкових хвороб людини на рівні зигот розроблена поки-що недостатньо. Крім того існують етичні проблеми такої профілактики. Адже йдеться про «композицію» нових геномів, які створені не природним шляхом, а людиною. Ці геноми віллються в генофонд людства. Яка у них буде доля з генетичної та соціальної точок зору? Чи будуть вони функціонувати як нормальні геноми? Чи готове суспільство прийняти на себе наслідки невдалих результатів? Сьогодні відповісти на ці питання важко, а без відповіді на них не можна починати клінічні випробування. Адже йдеться про безповоротне втручання в геном людини. Без об'єктивної оцінки майбутніх наслідків генної інженерії не можна застосовувати ці методи на людині (навіть і з медичною метою на стадії зигот). Генетика людини ще далека від повного розуміння всіх особливостей функціонування генома. Не відомо, як геном працюватиме після введення в нього додаткової генетичної інформації, як буде здійснюватись гаметогенез в такому організмі тощо.

Все сказане вище дало підставу ряду відповідних міжнародних організацій (ВООЗ, ЮНЕСКО, Рада Європи) прийняти рішення тимчасово утриматися від проведення подібних експериментів, а тим більше клінічних випробувань з трансгенезу зародкових клітин людини.

### 5.9.6. Планування сім'ї

При ризику народження хворої дитини понад 20% та відсутності можливостей пренатальної діагностики рекомендується **відмова від дітородіння**.

Як відомо, споріднені шлюби підвищують вірогідність народження дитини із спадковою хворобою, тому одним із способів профілактики спадкових патологій є відмова від таких одружень. Результат такого підходу може бути досить значним. Про це говорять наступні факти.

Виявляється, що не менше 20% населення всього світу віддає перевагу близькоспорідненим одруженням на рівні двоюрідних сибсів. Від таких шлюбів народжується принаймні понад 8% дітей. Цей звичай поширений в країнах Східного Середземномор'я та в Південній Індії, а також серед багатьох популяцій світу, які ведуть племінний спосіб життя протягом тисячоліть. У минулому він був розповсюджений значно більше як необхідний елемент формування поселень.

Близькоспоріднені одруження підвищують частоту народження дітей з рецесивними хворобами. Для батьків-неродичів загальний ризик мертвонароджень, немовлячої та дитячої смертності або серйозних природжених вад розвитку дорівнює приблизно 2,5%. При цьому наявний також певний ризик (в межах 3%) порушення розумового розвитку. Але для подружніх пар двоюрідних сибсів ці показники подвоюються. Якщо дитяча смертність в регіоні висока, то цей ефект ледве помітний. Однак, якщо вона низька, то ефект споріднених шлюбів дуже помітний і виявляється у вигляді природжених вад розвитку та хронічних інвалідогенних захворювань.

У популяціях з високою частотою якої-небудь хвороби, в яких проводиться діагностика на виявлення гетерозиготних носіїв патології, можна рекомендувати відмову від шлюбів між носіями однакових аномальних генів.

З віком (після 30-35 років) підвищується вірогідність народження дитини з хромосомною хворобою у жінок (див. розділ 5.5.2) або з деякими генними хворобами у чоловіків (табл. 10).

Різниця у віці батьків пробандів та в контрольній вибірці складає в середньому 5 років. Хоча причини цього явища не ясні, але для профілактики спадкових хвороб ці факти треба брати до уваги.

Табл. 10. Середній вік батька на момент народження дітей з аутосомно-домінантними патологіями

Хвороби	Вік батька (років)	
	пробанда	здорової дитини
Синдром Марфана	36,6	29,8
Синдром Апера	34,8	30,2
Нейрофіброматоз 1-го типу	34,2	30,7
Ахондроплазія	36,4	29,9
Синдром Ваарденбурга	34,8	29,9

Таким чином, закінчення дітородіння до 30-35 років є одним із чинників профілактики спадкових хвороб. При плануванні народження 2-3 дітей такий віковий період цілком достатній для більшості сімей.

### 5.9.7. Охорона навколишнього середовища

Геном людини постійно поповнюється новими *спонтанними мутаціями*. Близько 20% всієї спадкової патології визначається саме такими мутаціями, а для деяких тяжких домінантних хвороб цей показник сягає 90% і більше. Спадкові хвороби, обумовлені новими мутаціями, неможливо передбачити, бо такі мутації є випадковими і рідкісними для кожного гена.

Поки-що немає можливості втручатися в процес спонтанного мутагенезу у людини. Однак є сподівання, що інтенсивні дослідження у цій галузі приведуть до створення нових методів профілактики спадкових хвороб і природжених вад розвитку.

Поряд із спонтанним мутагенезом у людини можливий *індукований мутагенез* (радіаційний, хімічний, біологічний), який є додатковим джерелом спадкових хвороб. З погляду профілактики спадкової патології він повинен бути повністю виключений.

Необхідно підкреслити, що індукований мутаційний процес небезпечний у плані не стільки індивідуального, скільки популяційного прогнозу. Звідси витікає, що виключення мутагенних чинників із життєвого середовища людини є заходом популяційної профілактики спадкових хвороб.

Методи перевірки зовнішніх чинників на мутагенність розроблені і можуть бути введені в гігієнічні регламентації з охорони довкілля. Це питання дуже важливе, тому що мутагенні ефекти чинників навколишнього середовища виявляються не в даній популяції, а в декількох наступних поколіннях.

До охорони життєвого середовища людини відноситься також виключення з неї чинників, що викликають екогенетичні патологічні реакції. Наприклад, гомозиготним особам з пігментною ксеродермою треба уникати дії ультрафіолетового проміння, особам з недостатністю інгібітора протеаз – з пилом, носіям мутації гена порфірину – із снотворними препаратами і т.д.

#### **5.9.8. Медико-генетичне консультування**

Медико-генетичне консультування – спеціалізований вид медичної допомоги населенню, спрямований на профілактику спадкових хвороб. Суть його полягає у визначенні прогнозу народження дитини зі спадковою патологією, поясненні ймовірності цієї події та у допомозі родині, що консультується, в ухваленні рішення про дітородіння.

В ідеалі цей вид медичної допомоги *бажаний для всіх подружніх пар*, що планують дітородіння. Але загальне медико-генетичне консультування — надзвичайна рідкість. В абсолютній більшості країн родини звертаються до лікаря-генетика тільки при наявності очевидних факторів ризику – особливостей сімейної історії, стану їхнього здоров'я тощо.



Ризик народження дитини зі спадковою хворобою або уродженою вадою розвитку є у будь-якої подружньої пари при кожній вагітності.

Цей ризик складається з багатьох складових:

- спадкового вантажу, що дістався нам від багатьох поколінь предків,
- нових мутацій, що відбуваються в ДНК при утворенні наших яйце-клітин і сперматозоонів,
- несприятливих фізичних, хімічних та інших впливів зовнішнього середовища на організм протягом ембріонального розвитку,
- несприятливих впливів на ембріон з боку материнського організму (інфекційні, ендокринні та інші хвороби матері).

Будь хто з нас може мати один або кілька з перерахованих вище факторів ризику. Через це потрібна кількісна оцінка цього ризику для потомства конкретної родини. В дійсності у більшості випадків ризик народження дитини зі спадковою хворобою низький і не перевищує 5%, але переконатися в цьому дозволяє тільки медико-генетичне консультування.

Медико-генетична консультація складається з трьох етапів – діагностики, прогнозування та висновку.

Як правило, за консультацією звертаються родини, де вже є дитина зі спадковою патологією або хворі родичі.

**Консультування завжди починається з уточнення діагнозу** спадкової хвороби, оскільки точний діагноз є необхідною передумовою будь-якої консультації. Уточнення діагнозу в медико-генетичній консультації проводиться за допомогою генетичного аналізу. При цьому в усіх без винятку випадках застосовується генеалогічний метод дослідження. За умови ретельного складання родоводу, він дає дуже цінну інформацію для визначення діагнозу спадкової хвороби. Не менш, ніж у 10 % випадків застосовується цитогенетичне дослідження. Це необхідно для прогнозу при встановленому діагнозі хромосомної хвороби, а також для уточнення діагнозу в неясних випадках при уроджених вадах розвитку. Біохімічний та імунологічний методи не є специфічними для генетичної консультації, але застосовуються так само ши-

роко, як і при діагностиці неспадкових захворювань. Крім того, у процесі генетичного консультування іноді виникає потреба додаткового обстеження. У таких випадках хворого та його родичів направляють у відповідні спеціалізовані установи.

На **другому етапі** визначають *прогноз для майбутніх дітей*. Генетичний ризик може бути визначений або шляхом теоретичних розрахунків з використанням методів генетичного аналізу і варіаційної статистики, або за допомогою спеціальних таблиць емпіричного ризику. При *моногенних (менделючих) хворобах* прогноз ґрунтується на розрахунку ймовірності появи потомства відповідно до генетичних закономірностей. При цьому, якщо відомий тип успадкування даного захворювання і за родоводом удається визначити генотип батьків, оцінка ризику зводиться до аналізу менделєвого розщеплення.

Якщо в пробанда встановлена вперше виникла мутація, то ризик народження у нього дитини з такою ж патологією незначний.

При *хромосомних хворобах* визначення ризику повторного народження потомства з хромосомними аномаліями залежить від того, які каріотипи батьків (мозаїцизм, структурні аномалії хромосом). У випадку відсутності порушень у каріотипі батьків імовірність повторного народження дитини з хромосомною аномалією оцінюється за емпіричними даними для кожного виду аномалії з урахуванням віку батьків.

При *мультифакторних захворюваннях* основою оцінки ризику є емпіричні дані про популяційну та сімейну частоту кожного з них. Специфічний генетичний ризик до 5 % прийнято вважати низьким, до 10 % – підвищеним у легкому ступені, до 20 % – середнім, вище 20 % – високим. Уже за генетичного ризику середнього ступеню зачаття чи продовження вже наявної вагітності не рекомендується. Можливість проведення пренатальної діагностики є визначальною для ухвалення позитивного рішення у відношенні завершення вагітності.

**Третій етап консультування** включає *формулювання висновку і надання поради батькам*. Заключні етапи консультування вимагають найпильнішої уваги. Консультування не досягне бажаного результату, якщо пацієнти неправильно зрозуміють пояснення лікаря-генетика. Щоб цього не трапилося, під час спілкування з пацієнтами варто враховувати рівень їхньої освіти, соціально-економічний стан родини, властивості особистості та взаємини в родині. Тлумачення ризику повинно бути пристосоване до кожного випадку індивідуально. Крім того, роль лікаря не повинна зводитися тільки до пояснення змісту ризику. Лікар повинен допомогти в ухваленні рішення.

Медичні завдання консультування вирішуються легше, ніж соціально-етичні проблеми. Не викликає сумніву, що, чим тяжче спадкова хвороба, тим більш наполегливо лікар повинен рекомендувати відмовитися від дітородіння. Однак при одній і тій же хворобі, при одній і тій же ймовірності народження хворої дитини різні умови в родині вимагають різних підходів у поясненні ризику. У будь-якому випадку *схвалення рішення про дітородіння залишається за родиною*.

Отже, метою генетичного консультування в загально-популяційному сенсі є зниження вантажу патологічної спадковості, а мета окремої консультації – допомога родині в ухваленні правильного рішення з питань планування родини.

Медико-генетичне консультування найбільш ефективно, коли воно проводиться як *проспективне консультування*. При цьому ризик народження хворої дитини визначається до настання вагітності чи в ранні її терміни. Такі консультації проводять у випадку близькоспорідненого шлюбу, при обтяженій спадковості по лінії чоловіка або дружини, при ризику впливу можливих чи відомих тератогенів у перші три місяці вагітності.

*Ретроспективне консультування* проводиться після народження хворої дитини (вроджені вади розвитку, затримка фізичного розвитку і розумова відсталість) стосовно здоров'я наступних дітей. Бажано, щоб кожна подружня

пара проходила медико-генетичне консультування до планування дітородіння.

На прийомі в лікаря-генетика враховуються всі основні складові вищевказаного ризику. Найбільш трудомісткий процес – оцінка генетичного вантажу, тобто тієї несприятливої спадковості, що дісталася нам від сотень поколінь предків. Такий вантаж мається в кожній людині – адже помилково думати, що повсюдний мутаційний процес зовсім не торкнувся генів наших прабатьків. Кожна людина є носієм у середньому 3-4 генів спадкових хвороб. Це дуже приблизний підрахунок, бо фактична кількість патологічних мутацій у геномі будь-якої людини істотно більше.

Виявити носіїв усіх аномальних генів практично неможливо. В даний час виявлена локалізація вже понад 500 таких генів і цей список постійно збільшується. Звичайно, в першу чергу необхідно визначати частоту найбільш розповсюджених у популяції патологічних алелей.

Крім складання родоводу, лікар-генетик може запропонувати пацієнту генетичне тестування на носійство найпоширеніших і тяжких спадкових захворювань. Найбільш розповсюдженими спадковими хворобами в європейській популяції людей є муковісцидоз, спінальна м'язова атрофія та фенілкетонурія.

У той же час, відсутність у родоводі випадків вищевказаних захворювань ще не є гарантією відсутності носійства відповідних алелей. У переважній більшості випадків діти з такими хворобами народжуються в родинях з необтяженою спадковістю. Це трапляється коли у шлюбі зустрілися носії однакового патологічного гена. При цьому ризик народження хворої дитини звичайно складає 25%.

Для профілактики перерахованих захворювань досить обстежити одного з партнерів подружньої пари. Якщо у нього виявлено носійство аномального алеля гена, то необхідне також обстеження іншого партнера на носійство цього ж алеля. Це обстеження потрібно проводити до запліднення, чи на ранніх термінах вагітності (до 10-14 тижнів).

Крім тягаря патологічної спадковості, лікар-генетик визначає також фактори зовнішнього середовища, що можуть негативно вплинути на геном статевих клітин, а також на розвиток плоду. При цьому враховується ряд моментів: виробничі та побутові шкідливі чинники, стан здоров'я подружжя, наявні хвороби та вживання шлюбними партнерами різних медикаментів у період, що передує зачаттю чи безпосередньо під час вагітності тощо.

Якщо консультування проводиться до настання вагітності, то після кількісної оцінки ризику спадкової та вродженої патології у майбутніх дітей родина одержує рекомендації такого змісту:

- оптимальні заходи підготовки до вагітності,
- індивідуальне спостереження майбутньої матері під час вагітності,
- можливі способи підтвердження чи спростування конкретного спадкового захворювання у плоду в першому-другому триместрах вагітності.

Якщо консультування проводиться вже в період вагітності, то, звичайно, мова може бути тільки про рекомендації стосовно спостереження та пренатальної діагностики. Але все ж таки ***найкращим часом для звертання до медико-генетичної консультації є період, коли родина ще тільки планує народження первістка.***

Для точного визначення того, які алелі генів одержала дитина (а процес цей випадковий і керувати ним неможливо), під час вагітності проводиться процедура узяття зразків навколоплідних вод (амніоцентез) чи ворсинок хоріона (біопсія хоріона).

Біопсія хоріона – це узяття під ультразвуковим контролем проби ворсинок епітелію хоріона (попередника плаценти). Важливо, щоб при цьому не здійснювалося ніяких маніпуляцій безпосередньо з плодом. Біопсія хоріона проводиться між 9-м і 10-м тижнями вагітності. Амніоцентез здійснюється на 15-17-му тижні.

За таких умов, у випадку виявлення захворювання у дитини батьки мають можливість прийняти рішення про припинення чи продовження вагітності.

Останнім часом з'явилася можливість за допомогою технології запліднення «у пробірці» поставити діагноз ембріону ще до переносу його в порожнину матки, що дозволяє подружній парі уникнути переривання вагітності.

Критерієм ефективності медико-генетичного консультування в широкому розумінні служить зменшення частоти патологічних алелей, а окремої консультації – зміна поведінки подружніх пар, що звертаються з питань дітородіння. При широкому впровадженні медико-генетичного консультування може бути досягнуте деяке зниження частоти спадкових хвороб, а також смертності (особливо дитячої) у даній популяції.

### **Контрольні запитання до теми 5.9**

1. Чому медичну допомогу особам із спадковими хворобами надають у 5-6 разів частіше, ніж іншим хворим?
2. Які види допомоги передбачено для хворих на спадкові патології?
3. Що Ви знаєте про тривалість життя хворих на спадкові патології?
4. Назвіть основні соціальні засади профілактики спадкових захворювань.
5. У чому полягає первинна профілактика спадкових патологій?
6. Назвіть основні принципи планування народження дітей.
7. Укажіть головну засаду поліпшення життєвого середовища людини.
8. Обґрунтуйте необхідність заходів вторинної профілактики спадкових захворювань
9. У чому полягає третинна профілактика спадкових захворювань?
10. Поясніть основні принципи управління експресією генів та наведіть приклади.
11. Назвіть особливості профілактики на основі управління експресією генів стосовно моногенних патологій.
12. Назвіть особливості профілактики на основі управління експресією генів стосовно мультифакторних спадкових патологій.

13. Що Ви знаєте про перспективи застосування генної інженерії у профілактиці спадкових патологій?

14. Поясніть основні засади планування сім'ї.

15. У чому полягає охорона навколишнього середовища як фактора профілактики спадкових захворювань?

16. Які завдання стоять перед медико-генетичним консультуванням та з якими соціально-етичними проблемами стикається клінічний генетик? Вкажіть шляхи їх вирішення.

17. З яких етапів складається медико-генетична консультація? Дайте характеристику кожному з них.

18. Що на вашу думку є основними критеріями ефективності медико-генетичного консультування?

## 6. СПАДКОВІ ПОРУШЕННЯ РОЗВИТКУ ТА ПОВЕДІНКИ

Довгий час вважалося, що причинами стійких відхилень у розумовому та фізичному розвитку є пренатальні тератогенні чинники, патологія пологів, травми, інфекції чи інтоксикації у ранньому віці. Досягнення біології та медицини останніх десятиріч привели до корінного перегляду цих уявлень. Переконливо доведено, що значна частина стійких вад розвитку є наслідком спадкових захворювань. Це має не лише суттєвий теоретичний інтерес, а й велике практичне значення.

Коли спадковість якого-небудь порушення розвитку безумовно визначена, то це, перш за все, дозволяє скласти більш точні та повні уявлення про його клінічну картину (наприклад, про найбільш ймовірні ускладнення), про можливі варіанти динаміки і прогнозу хвороби. Такі знання важливі не тільки для розробки медичних лікувально-профілактичних заходів. Вони можуть і повинні стати базою для визначення стратегії і тактики психолого-педагогічної корекційної роботи. Крім того, з'являється можливість розробки науково обґрунтованих критеріїв медико-генетичного консультування та планування сім'ї.

### 6.1. Причини та загальні механізми вроджених вад розвитку

Одне з перших місць у структурі дитячих патологій, перинатальної (пологової) та ранньої дитячої смертності займають вроджені вади розвитку. Вроджена вада розвитку визначається як стійка морфологічна зміна органу, його частини або ділянки тіла, що виходить за межі нормальних варіацій будови та порушує їх функцію.

Причини вад розвитку різноманітні. Це можуть бути мутації, дія провokуючих чинників на схильний до дефекту організм, вплив тератогенних чинників. Тератогенними чинниками, або *тератогенами* вважають фактори оточуючого середовища, які порушують ембріональний розвиток, впливаючи протягом вагітності.



### **6.1.1. Внутрішні чинники порушень розвитку**

**Мутації.** На долю мутацій припадає понад 30 % усіх вад розвитку. Залежно від рівня, на якому відбулася мутація, їх поділяють на генні, хромосомні (порушення структури хромосом) та геномні (порушення кількості хромосом). (Див. розділ 5.2.).

На генні мутації припадає близько 20 % усіх вад. Однією з таких вад розвитку є розщеплення верхньої губи та піднебіння як один з клінічних проявів синдрому Ван дер Вуда.

Вади розвитку, спричинені хромосомними та геномними мутаціями, займають близько 10 %. Прикладом тут можуть бути вади серця при синдромі Дауна.

**Ендокринні хвороби та метаболічні дефекти.** Ці патологічні відхилення можуть приводити до мимовільних викиднів або порушувати морфологічну диференціацію органів плоду. Такі явища виявлені при цукровому діабеті, деяких пухлинах, фенілкетонурії, інших порушеннях обміну речовин у матері.

**Перезрівання статевих клітин.** У разі десинхронізації процесів овуляції та запліднення виникає явище, яке дістало назву «перезрівання статевих клітин». Можливе перезрівання як яйцеклітин, так і сперматозоонів. Перезрівання гамет може призвести до порушень кількості хромосом, що призведе до розвитку ембріону з тяжкими спадковими порушеннями.

**Вік батьків.** У цілому ряді спадкових патологій виявлено вплив віку батьків.

Встановлена залежність частоти деяких вад (наприклад, розщеплення верхньої губи та піднебіння) та аутосомно-домінантних спадкових захворювань (наприклад, ахондроплазії) від віку батька.

Вади дихальної системи частіше виявляються у дітей, народжених юними матерями. У матерів старших вікових груп збільшена вірогідність на-

родження дитини з геномними мутаціями, прикладом чого може бути синдром Дауна.

### **6.1.2. Зовнішні чинники порушень розвитку**

До зовнішніх чинників порушення розвитку належать тератогенні чинники, які діють безпосередньо на ембріон чи плід. На їх частку припадає менше 5 % усіх вад розвитку. Серед них виділяють фізичні, хімічні та біологічні чинники.

**Фізичні чинники.** Фізичні чинники класифікують на кілька груп.

Перш за все, це радіаційні, механічні, вібраційні, шумові та температурні фактори оточуючого середовища. Серед них значне місце посідають механічні чинники.

При порушеннях вагітності інколи утворюються амніотичні тяжі, які можуть приводити до перетяжок на кінцівках, викликаючи їх гіпоплазію (значну затримку розвитку) і навіть ампутацію.

Мала кількість амніотичної рідини може приводити до розвитку вад кінцівок, до гіпоплазії нижньої щелепи тощо.

Перешкоджати нормальному розвитку ембріона або плоду можуть крупні міоми матки (незлоякісна пухлина м'язового шару матки).

**Хімічні чинники.** До хімічних чинників відносяться різноманітні речовини.

Перш за все, це деякі лікарські препарати. Наприклад, при вживанні майбутньою матір'ю протисудомного препарату у дитини може виникнути розщеплення губи та піднебіння, мікроцефалія, гіпоплазія нігтів і кінцевих фаланг пальців або деформація носа. Добре відомі наслідки вживання талідоміду (транквілізатор; препарат, який знімає напруження, тривогу, страх) – виникнення тяжких вад кінцівок, розщеплення губи та піднебіння.

Хімічні речовини, які вживаються в побуті або використовуються на виробництві, теж можуть бути тератогенами. Наприклад, вживання алкоголю вагітною жінкою може викликати тяжкі порушення розвитку плоду. Ембріо-

токсичними властивостями відзначаються широко вживані в промисловості сполуки – бензин, бензол, фенол, солі важких металів.

**Біологічні чинники.** До біологічних чинників відносяться віруси. Відомі тератогенні ефекти вірусів краснухи та цитомегалії. Так, вірус кірної краснухи викликає ураження центральної нервової системи, вади органів зору та слуху.

### **6.1.3. Сумісна дія генетичних і середовищних чинників**

У випадках сумісної дії геному та факторів навколишнього середовища виникають порушення розвитку, які мають мультифакторний характер (див. розділ 5.7.2.). Частка мультифакторних вад складає приблизно 50 %.

Залежно від об'єкту та часу дії ушкоджувальних чинників розрізняють гаметопатії, бластопатії, ембріопатії та фетопатії.

**Гаметопатія** є наслідком ураження статевих клітин, що приводить до порушення генетичних структур. До гаметопатій відносяться всі генетично обумовлені вроджені вади, в основі яких лежать мутації в статевих клітинах батьків хворого.

Якщо ембріон уражується протягом перших 15 днів розвитку (стадія бластоцисти), то таке явище дістало назву **бластопатії**. Наслідком бластопатії може бути зрощення близнят, наявність одного чи двох очних яблук, що злилися і розташовані посередині. Частина мозаїчних форм хромосомних хвороб (див. розділи 5.5.2. та 5.5.3.) – також результат бластопатії.

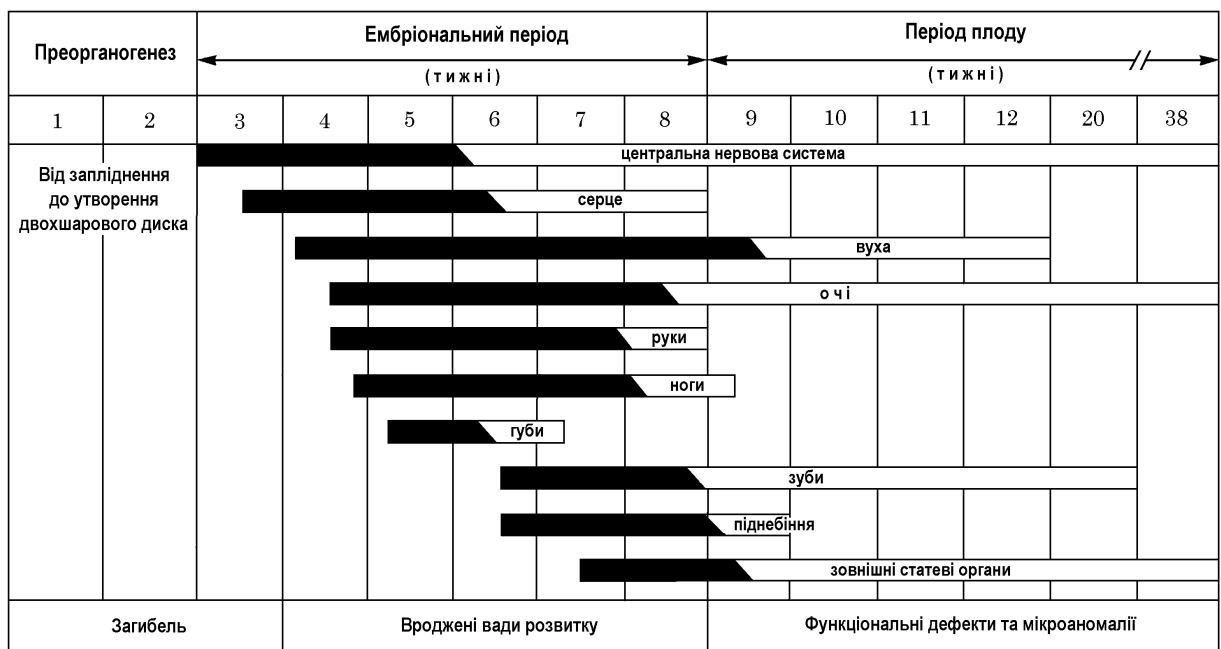
**Ембріопатії** трапляються в результаті дії тератогенного чинника на ембріон в період з 16-го дня до 8-9-го тижня вагітності. До цієї групи відносяться алкогольні, діабетичні, медикаментозні та вірусні ембріопатії.

**Фетопатії** – це результат пошкодження плоду в період з 9-ого тижня до моменту народження. Вади даної групи (затримка переміщення сім'яника в мошонку, відкрита артеріальна протока, пренатальна гіпоплазія певного органу чи всього плоду тощо) порівняно рідкісні.

### 6.1.4. Механізми тератогенезу

Період органогенезу має окремі часові проміжки, протягом яких дія тератогенних чинників може викликати порушення нормального формування органів. Ці проміжки часу називають *тератогенними термінаційними періодами*.

Дія шкідливого чинника на плід може привести до порушення розвитку органу тільки в тому випадку, коли вона мала місце до закінчення періоду формування органу. Якщо тератогенний чинник з'явився після закінчення відповідного термінаційного періоду, то він не буде причиною вади. Чутливість закладок різних органів до дії ушкоджувальних чинників різна (мал. 63). Найбільш рано формуються вади розвитку центральної нервової системи та серця. Слід зазначити, що природжені вади практично всіх органів формуються в перші 7-9 тижнів пренатального розвитку.



Мал. 63. Тератогенні термінаційні періоди для різних органів людини

Природжені вади розвитку, що виникають після закінчення основного періоду формування того чи іншого органу, мають різні типи прояву: гіпоплазія (зупинка розвитку), затримка переміщення органу (наприклад,

сім'яника в мошонку), вторинна зміна органу (наприклад, деформація кінцівки при недостатній кількості амніотичної рідини),

Найбільш поширеними видами природжених порушень розвитку є повна відсутність органу (наприклад, нирки, ока), відсутність або значне зменшення розмірів органу (наприклад, однієї нирки, селезінки, кінцівки), повна відсутність протоки або природного отвору (наприклад, зовнішнього слухового проходу, анусу), переміщення клітин, тканин або частини органу в іншу тканину або орган (наприклад, клітин підшлункової залози в товстий кишечник), збереження ембріональних структур, які в нормі зникають на певній стадії розвитку (наприклад, відкрита артеріальна протока у однорічної дитини), звуження просвіту отвору або каналу (наприклад, клапанного отвору серця), збільшення кількості органів або їх частин (наприклад, подвоєння матки, сечоводів), незвичайне розташування органу (наприклад, нирки в малому тазі, серця – зовні грудної клітки).

У основі тератогенезу лежать порушення поділу, міграції та диференціювання клітин.

**Порушення поділу клітин** може виявлятися у гальмуванні цього процесу аж до повної зупинки. Результатом подібних порушень може бути гіоплазія або відсутність будь-якого органу або його частини, а також затримка злиття ембріональних структур (розщеплення губи та піднебіння, спинномозкова або черепно-мозкова грижа тощо).

Ще один вид порушення контролю поділу клітин виявляється на тканинному рівні, коли не настає природна загибель ембріональних клітин. Такий механізм лежить в основі збереження ембріональних структур та відсутності природної протоки чи отвору.

Наслідком **порушення міграції клітин** може бути розташування органу в незвичайному для нього місці (див. вище).

**Порушення диференціації** може наступити на будь-якому етапі розвитку, що спричинить утворення маси недиференційованих клітин, відсутність

органу, морфологічну та функціональну незрілість, а також збереження ембріональних структур.

### **Контрольні запитання до теми 6.1**

1. Дайте визначення вроджених вад розвитку.
2. Назвіть внутрішні чинники порушення розвитку.
3. Визначте частку різних видів мутацій як внутрішніх чинників порушення розвитку. Наведіть приклади.
4. Як впливає вік батьків на порушення розвитку їхніх дітей?
5. Які зовнішні чинники порушення розвитку Ви знаєте?
6. Укажіть фізичні чинники порушення розвитку та поясніть їх дію.
7. Які речовини можуть бути хімічними чинниками порушення розвитку? Наведіть приклади.
8. Що Ви знаєте про біологічні чинники порушення розвитку?
9. Яку частку серед усіх вад розвитку складають мультифакторні вади та як вони класифікуються?
10. Що таке гаметопатія?
11. У чому полягають бластопатії?
12. Що таке ембріопатія?
13. Поясніть поняття «фетопатії».
14. Дайте визначення тератогенезу.
15. У який пренатальний період можуть сформуватися природжені вади розвитку практично всіх органів?.
16. Назвіть найбільш поширені види природжених порушень розвитку.
17. Які цитологічні процеси лежать в основі тератогенезу? Наведіть приклади.

### **6.2. Розумова відсталість**

Розумовою відсталістю, чи інтелектуальною недостатністю називають стійке порушення пізнавальної діяльності внаслідок ураження головного мо-

зку. Ця вада досить неоднорідна за багатьма показниками – за причинами, клінічною картиною, динамікою, психологічною структурою порушення тощо. Нині розумова відсталість вважається однією із досить поширених вад розвитку. Її популяційна частота у різних країнах світу складає 0,4-2,7 %. До того ж вона має тенденцію до зростання.

Близько 80% розумово відсталих дітей страждає на олігофренію. Більшість олігофренів має значення коефіцієнта інтелекту в межах 51-70 балів. Це так звані дебіли. Більш тяжкі порушення інтелекту (21-50 балів) у імбецилів. При значенні коефіцієнта інтелекту в межах 0-20 балів наявна ідіотія.

**Олігофренія** характеризується цілим комплексом патологічних ознак:

- затримка загального розвитку;
- недостатність абстрактного мислення;
- еволютивний (повільний) характер динаміки хвороби;
- ранній (до 2-2,5 років – домовний період) початок патологічних змін.

**Набута недоумкуватість** (деменція) виникає пізніше, ніж олігофренія. Вона може бути викликана найрізноманітнішими причинами: зовнішнє органічне ураження головного мозку, несприятливий перебіг шизофренії та епілепсії, деякі спадкові дегенеративні хвороби.

У клінічній картині деменції (на відміну від олігофренії) переважають явища порушення вже сформованих (хоча б частково) функцій. Якщо ознаки затримки розвитку і наявні, то вони мають другорядне значення. Віддалений прогноз динаміки деменції, що особливо важливо для корекційної педагогіки, може бути самими різним – від еволютивного до чітко прогредієнтного (див. розділ 5.3.3.).

Однозначне розмежування деменції та олігофренії можливе не завжди. Особливо це важко визначити у віці 2-4 років, коли ознаки затримки розвитку та пошкодження цілком співвідносні за своїми внесками в структуру клінічних проявів. Проте розмежування цих патологічних явищ бажане навіть з чисто практичних позицій, оскільки кожний з цих видів розумової відсталості вимагає особливої стратегії корекційних заходів і може розрізнятися за

прогнозом. Тут доречно зауважити, що 3/4 випадків розумової відсталості є генетично обумовленими і лише 1/4 викликана зовнішніми чинниками.

Слід підкреслити, що розумова відсталість при спадкових хворобах є, як правило, одним з симптомів у складній клінічній картині захворювання. Для деяких спадкових хвороб вона є обов'язковим симптомом, а для інших – фігурує не у всіх випадках.

### **6.2.1. Розумова відсталість при порушення кількості хромосом**

На частку олігофренії, обумовленої різними хромосомними порушеннями, припадає близько 10-12 % усіх випадків розумової відсталості.

Головна клінічна особливість хромосомних хвороб – розумова відсталість і множинні вади розвитку. Серед дітей з множинними вадами розвитку хромосомні хвороби складають близько 43 % випадків.

Серед хвороб, викликаних *кількісними порушеннями аутосом*, найпоширенішим є **синдром Дауна** (див. розділ 5.5.2.). Усі хворі на синдром Дауна характеризуються інтелектуальною недостатністю різного рівня: 5 % – легкою, 75 % – помірною та вираженою, 20 % – важкою.

Хворі діти мають мляве мислення, не здатні до абстракції, через силу опановують прості арифметичні дії. У часові вони орієнтуються гірше, ніж у просторі. Читання дається легше, ніж письмо – більшість читає на швидку і навіть виразно, копіюючи модуляції голосу дорослих. Переказувати прочитане діти з синдромом Дауна здатні тільки з питаннями; самостійний переказ дається з великими труднощами або неможливий.

Мова розвивається пізно: перші слова за типової хвороби з'являються на п'ятий рік, а прості фрази – на восьмий. Особливо слабкою є активна спонтанна мовна діяльність. Запас слів бідний, з багатьох причин (недорозвинена верхня щелепа, патологія зубних рядів, надто великий язик) порушене звукоутворення.

Емоції у хворих на синдромом Дауна бідні, діти несамостійні, не проявляють ініціативи, надто піддаються навіюванням, схильні до наслідування,



імпульсивні (поривні, непередбачувані), невмотивовано вперті, часто проявляють негативізм (особливо до всього нового). Однак, емоційна сфера у них, порівняно з інтелектом, проявляється краще. Діти з синдромом Дауна добре розрізняють ставлення до себе оточуючих, багато хто з них чуйний та по своєму дбайливий, їм властиве відчуття сорому, образи, збентеження, співпереживання.

У хворих на синдром Дауна спостерігається різноманітний темперамент. Одні з них метушливі, неспокійні, дуже допитливі, в усе втручаються, товариські, але полохливі, багато чого бояться, перш за все новизни. У відносинах з іншими часто ласкаві, охоче розмовляють, спроможні користуватися жестами. Радісно сприймають похвалу, ревниві, вимагають до себе уваги і не люблять, щоб їй спрямовували на інших. Разом з тим ці діти дратівливі та злі, здатні нишком образити слабшого. Однак у більшості випадків вони дружні та доброзичливі.

Інші діти малорухливі, незграбні, замкнуті, байдужі, при спробі залучити в розмову відповідають односкладово і часто невлад («забув», «не знаю», «не пам'ятаю» тощо). В роботу включаються поволі, але якщо це відбувається, працюють вельми старанно і терпляче. Емоційні особливості таких дітей можуть бути самими різними.

Синдрому Дауна приділяється велика увага не тільки тому, що він зустрічається частіше, ніж інші хромосомні порушення. Це приклад того, як знання клінічних особливостей (схильність до наслідування, цікавість, у деяких – посидючість, значне збереження емоційної сфери тощо) дозволяє вибрати опорні позиції для побудови навчально-корекційного процесу. Ці знання також дають змогу прогнозувати поведінку учня, особливо в період статевого дозрівання, який характеризується проявами дратівливості, грубості, підвищеної сексуальності, нестійкого настрою в поєднанні з деяким зростанням інтелектуального потенціалу.

При *порушенні числа статевих хромосом* розумові та психічні аномалії відрізняються меншою тяжкістю, ніж при порушеннях числа аутосом. У

цих випадках часто відсутня або виявляється в легких формах розумова відсталість; зате порушення емоційно-вольової сфери звичайно досить виразні і нерідко відносяться до провідних діагностичних ознак захворювання.

Прикладами хвороб, спричинених порушеннями кількості статевих хромосом, є синдроми Шерешевського – Тернера та Клайнфельтера (див. розділ 5.5.3).

При **синдромі Шерешевського – Тернера** (хворіють лише жінки) відставання розумового розвитку незначне і зустрічається лише у 16-25 % випадків. Решта хворих відзначається вузькістю інтересів, низьким потенціалом мислення, підлеглистю та своєрідним життєвим практицизмом.

Дівчатка з синдромом Шерешевського – Тернера добрі, працелюбні, нерідко схильні до повчань, люблять опікувати молодших, поратися вдома. При настанні статевої зрілості нерідко виникають невротичні реакції, пов'язані з усвідомленням своєї неповноцінності. Хворі стають замкнутими, дратівливими, часто ведуть себе брутально.

**Синдром Клайнфельтера** зустрічається тільки у хлопчиків. При цьому розумова відсталість виявляється у 25-50 % випадків і варіює від приміжних станів до дебільності. У хворих звичайно переважає не порушення інтелекту, а відхилення в емоційно-вольовій сфері по типу інфантилізму (дитячості). Їм властиві незрілість думок, нестійкість уваги, низька працездатність через значну стомлюваність, підвищена навіюваність, слабка ініціативність, нездатність до тривалої вольової дії. Хворі на синдром Клайнфельтера схильні до повчальних, часто пустих розмірковувань. У них карикатурна дорослість мови, майже постійна незадоволеність, схильність до бурчання.

Як і у разі синдрому Шерешевського-Тернера, протягом періоду статевого дозрівання виявляються невротичні реакції (найчастіше через усвідомлення своєї патології), що носять виражений та стійкий характер. Поведінка хворих на синдром Клайнфельтера характеризується поганим настроєм аж до депресивного стану, дратівливістю, нав'язливістю думок. Нерідко виявляються статеві збочення (гомосексуалізм).

### 6.2.2. Розумова відсталість, викликана хромосомними абераціями

Спадкові хвороби, спричинені порушеннями будови хромосом, теж характеризуються вадами розумового розвитку. Серед них найвідомішими є синдром Вільямса – Бейрена, синдром Лежена, синдром Вольфа – Хіршхорна та інші.

Найхарактернішими ознаками **синдрому Вільямса – Бейрена** (синдром «обличчя ельфа») є незвичайне обличчя, звуження надклапанної частини аорти або легеневої артерії, підвищений вміст кальцію в плазмі крові.

Популяційна частота захворювання варіює в межах 1:10000-25000 новонароджених незалежно від статі. Патологія спричинена делецією в довгому плечі 7-ої хромосоми (**7q11.23**), яка обіймає близько 15 генів.

Основними клінічними ознаками синдрому Вільямса – Бейрена є короткий ніс з відкритими вперед ніздрями, широка верхня і вузька нижня щелепа, надто широкий рот, повні щоки, відкоплені вуха, епікант, малий зріст. (Мал. 64).



Мал. 64. Синдром Вільямса – Бейрена

Майже всі хворі відзначаються інтелектуальною недостатністю на рівні імбецильності (*IQ* в межах 30-50 балів). Вони звичайно досить балакучі, користуючись великим словарним запасом, але їх мова відзначається набором штампів, які часто вживаються невпопад, без зв'язку з ситуацією. Більшість із них має гарний музичний слух.

Діти з синдромом Вільямса – Бейрена, як правило, доброзичливі, привітні, слухняні. Спостерігаються різноманітні неврозоподібні розлади – страхи, нав'язливі думки, енурез тощо.

Специфічної терапії цього захворювання не існує, тому основне місце тут займає симптоматичне лікування та корекційно-виховна робота.

У шкільному навчанні хворі діти менш успішні, ніж можна сподіватися, виходячи з їх особистісних якостей та рівня інтелекту. Причинами тут є труднощі організації навчально-трудоного процесу, підвищена стомлюваність та пересичливість хворих дітей.

**Синдром Лежена та синдром Вольфа – Хіршхорна** описані вище (див. розділ 5.5.1) і через тяжкість розумової відсталості та незначний термін життя хворих тут не розглядаються.

До спадкових патологій, спричинених хромосомними абераціями, можна віднести також ряд хвороб імпринтингу, серед яких найвідомішими є спадкові синдроми Прадера – Віллі та Ангельмана (див. розділ 5.6.1).

**Синдром Прадера – Віллі.** Майже всі хворі на синдром Прадера – Віллі розумово відсталі, але значення їх коефіцієнта інтелекту може варіювати в широкому діапазоні – від 20 до 90. Мова утруднена з незначним словарним запасом. Часто через підвищену пересичливість і стомлюваність хворих інтелектуальні труднощі здаються більш вираженими, ніж вони є насправді. Якщо враховувати ці особливості в навчальному процесі, то можна досягти значно більших успіхів порівняно з очікуваними.

Хворі на синдром Прадера – Віллі, як правило, доброзичливі, але безініціативні, з частими різкими невмотивованими змінами настрою. У ряді ви-

падків у хворих виявляються аутичні риси характеру, що може привести до помилкового діагнозу «аутизм».

Для дорослих хворих на фоні розумової відсталості різного ступеня тяжкості характерні емоційна нестійкість та низька пізнавальна здатність.

Хворі на **синдром Ангельмана** відзначаються тяжкою розумовою відсталістю аж до рівня ідіотії, невмотивованою веселістю, частим висуванням язика, грубою затримкою мовного розвитку.

### **6.2.3. Розумова відсталість при моногенних хворобах**

До групи моногенних патологій з розумовою відсталістю відносяться деякі спадкові хвороби обміну речовин, хвороби сполучних тканин, окремі форми мікроцефалії, гідроцефалії та ряд інших захворювань.

Як було відзначено вище (див. розділ 5.4.2), серед моногенних захворювань численну групу складають спадкові дефекти обміну, і зокрема ензимопатії, або ферментопатії. На сьогодні відомо понад 100 ензимопатій, із яких майже для половини принципово розроблені методи медикаментозного чи дієтологічного лікування. Рання діагностика і своєчасно почате лікування в більшості випадків забезпечують попередження ураження мозку, а отже і розумову відсталість, на самих уразливих етапах його формування. Успадковуються ензимопатії за аутосомно-рецесивним або Х-зчепленим рецесивним типом. Їх популяційна частота варіює в широких межах – від 1:1000 до 1:1000000 новонароджених.

Визначальною ланкою ензимопатії є відсутність або значне зниження активності певного ферменту, що блокує або викликає істотне порушення того чи іншого біохімічного процесу. Оскільки більшість ферментних систем багатокomпонентні, ензимопатії звичайно представлені кількома генетичними формами. Слід також врахувати, що фермент практично завжди приймає участь у кількох метаболічних ланцюгах, внаслідок чого захворювання вражає кілька систем органів, тобто є полісимптомним. У таких випадках ізольовані порушення інтелекту зустрічаються рідко, але особливо часто вража-

ється зір (при галактоземії, гомоцистинурії, мукополісахаридозах, амавротичній ідіотії тощо).

Однією із поширених і добре вивчених ензимопатій є **фенілкетонурія** (див. розділ 5.4.2.). Головним наслідком цього захворювання є розумова відсталість: в 65% – глибока, в 32% – значна та помірна і лише в 3 % – легка. Це корелює з такими морфологічними ознаками як вторинна мікроцефалія, мала маса мозку, дефекти мієлінізації в корі великих півкуль (особливо в лобових і скроневих зонах) та інших нервових структурах (наприклад, у зорових провідних шляхах).

У дітей, хворих на фенілкетонурію, виявляються значні порушення у розвитку мови: вони або зовсім нездатні говорити, або вживають окремі слова, які не пов'язані з об'єктами. Звуковідтворення та розуміння мови оточуючих порушене.

Відзначається погана координація рухів, часто трапляються епілептиформні напади.

Поведінка хворих різна. В одних випадках вона характеризується руховим неспокоєм, безцільними маніпуляціями з предметами і т.п. В інших – діти пасивні, мляві, позбавлені відчуття прихильності, погано впізнають близьких, поживляються головним чином при згадці про їжу.

Порушення інтелектуального розвитку виявлено також у деяких гетерозигот – носіїв аномального гена. У 4 % випадків виявлена легка інтелектуальна недостатність, а в 6,5 % – нижня межа норми за інтелектом з відповідним невисоким рівнем освіти, професійної та соціальної адаптації.

Вчасна дієтотерапія дозволяє приблизно в 90 % випадків попередити розвиток розумової відсталості. Якщо лікування починається в старшому віці, розвиток інтелектуальної недостатності попередити не вдається, але поведінка дещо нормалізується, рідше трапляються епілептоподібні напади.

При деяких захворюваннях (їх називають «хворобами накопичення») пошкоджені ферменти розпаду деяких речовин, внаслідок чого останні нако-

пичуються в клітинах, порушуючи всю їх життєдіяльність. Прикладом таких патологій можуть бути хвороба Німана – Піка, мукополісахаридози та інші.

У випадку хвороби **Німана – Піка** виявляється дефіцит ферменту розпаду ліпиду сфінгомієліну. Продукти неповного розпаду цього ліпиду накопичуються в клітинах печінки, селезінки, головного мозку, лімфатичних вузлах, лімфоцитах. Хвороба Німана – Піка спричинюється мутацією гена сфінгомієлінази (*SMPD1*), локалізованого в короткому плечі 11-ої хромосоми (*11p15.4-15.1*) і успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Виділяють декілька форм захворювання, але всі вони характеризуються швидким наростанням тяжких неврологічних розладів і порушень фізичного та розумового розвитку. Хворі гинуть у віці 3-5 років. Середня розповсюдженість хвороби Німана – Піка складає 1:250000 новонароджених. Лікування симптоматичне.

До спадкових захворювань з розумовою відсталістю відносять і синдром **Мартіна – Белла** (див. розділ 5.6.2.). Це – Х-зчеплена рецесивна патологія, яка виявляється переважно у хлопчиків.

У всіх випадках синдрому Мартіна – Белла виявляється розумова відсталість, проте глибина її різна. Так, для хворих хлопчиків ступінь розумової аномалії може варіювати від помірного до глибокого (коефіцієнт інтелекту 70-35), в той же час у осіб жіночої статі з цією патологією виявляється лише легка інтелектуальна недостатність.

Мова хворих на синдром Мартіна – Белла часто поспішна, неритмічна, перекручена, з порушенням наголосів, нерозбірлива, з частими повторами та труднощами у підборі слів.

Трапляються окремі симптоми дитячого аутизму та шизофренії. Навіть у тих випадках, коли в клінічній картині провідною ознакою є інтелектуальні порушення, деякі з властивих аутизму особливостей (вразливість, значна здатність до пересичення, низька спроможність спілкування, іноді наявність особливих інтересів) вельми істотні, і їх необхідно враховувати в психолого-педагогічній роботі.

Динаміка хвороби інколи виявляє тенденцію до зниження інтелектуального рівня, що, проте, вимагає спеціального вивчення. Адже, крім біологічних причин, на перебіг патології можуть суттєво впливати неадекватні методи навчання та виховання, вживані протягом кількох років. У зв'язку з цим суттєве значення у роботі з хворими на синдром Мартіна-Белла має поетапна педагогічна корекція.

Серед різноманітних форм розумової відсталості моногенної природи виділяють так звані *ксеродермні форми*, коли інтелектуальний дефект поєднується з ураженням шкіри. Прикладом таких патологій може бути нейрофіброматоз та туберозний склероз.

Для **нейрофіброматозу** характерна наявність множинних пухлин центральної та периферійної нервової системи, органів зору, внутрішніх органів, аномалії кісток та пігментації шкіри, родимі плями.

Виразна форма нейрофіброматозу зустрічається з частотою 1:2500-1:3000 новонароджених, успадковується за аутосомно-домінантним типом.

даний час виділяють дві форми нейрофіброматозу: класичну периферійну (нейрофіброматоз I, або хвороба Реклінгаузена), ген якої (*NF1*) локалізований у 17-й хромосомі (*17q11.2*), та центральну форму (нейрофіброматоз II), ген якої (*NF2*) знаходиться в 22-й хромосомі (*22q12.2*).

Захворювання на **нейрофіброматоз I** виявляється з моменту народження або в перше десятиріччя життя. Визначальною та найбільш ранньою діагностичною ознакою цієї хвороби є висипання дрібних плям кольору кави в пахвових западинах. Для хворих характерні вади будови обличчя та тіла: голова, як правило, велика та деформована, риси обличчя грубі, збільшена відстань між парними органами, очні щілини та вушні раковини деформовані, кисті рук та стопи великі та широкі, шия коротка, грудна клітка дуже спотворена.

Ураження нервової системи різноманітні за спектром, проявом і динамікою, що визначається локалізацією та розміром новоутворень. Проявами їх є зниження інтелекту, порушення пам'яті, уваги, іноді судоми. Ці ознаки мо-



жуть виявлятися не у всіх хворих. Починаються вони з незначних симптомів, але, поступово наростаючи, приводять до розладів мови, ослабленню окремих вищих психічних функцій і, як наслідок, до труднощів навчання. З часом у багатьох випадках шкільні проблеми наростають, ускладнюються індивідуальними аномаліями і можуть привести до переводу на більш низький або індивідуальний рівень навчання.

Характерною особливістю *нейрофіброматозу II типу* є утворення пухлин черепно-мозкових нервів і спинного мозку. В клінічній картині, перш за все, виявляються різні неврологічні розлади, прогресуюче зниження інтелекту та повний розпад психіки. При цьому, як правило, пухлини на шкірі та периферійних нервах не розвиваються. Для корекційної педагогіки цей тип захворювання істотного значення не має.

Лікування нейрофіброматозу симптоматичне. Наявні пухлини видаляються хірургічним шляхом.

#### **6.2.4. Мультифакторіально обумовлена розумова відсталість**

Ця форма розумової відсталості вважається досить поширеною, однак вивчена недостатньо. Вважають, що вона проявляється внаслідок адитивної (сумарної) дії багатьох генів (спадкова складова, або схильність) і чинників середовища (неспадкова складова). Така розумова відсталість, як правило, не супроводжується неврологічними розладами та виразними морфологічними відхиленнями. При цьому інтелектуальна недостатність практично завжди легка та неускладнена за структурою.

Таким чином, спадково обумовлена розумова відсталість різноманітна за клінічними проявами та генетичною природою. При цьому зовнішні чинники втричі рідше, ніж генетичні, є безпосередньою причиною порушень інтелектуального розвитку, однак вони можуть спричинити прояв генетичної патології.

### **6.2.5. Реабілітація хворих із розумовою відсталістю**

Проблеми лікування та реабілітації розумово відсталих дітей тісно взаємопов'язані та охоплюють широке коло медичних, педагогічних і соціальних заходів. Організація всебічної допомоги таким дітям повинна здійснюватися установами охорони здоров'я, соціального забезпечення, загальної та професійної освіти.

Найважливішою умовою реабілітації розумово відсталих дітей є раннє виявлення недуги, своєчасне і поетапне надання лікувальної та корегувально-педагогічної допомоги, яку має здійснювати мережа відповідних установ, диференційованих з урахуванням віку та ступеня розумових вад. Ця мережа включає спеціалізовані дошкільні заклади, допоміжні школи та школи-інтернати для виховання та навчання олігофренів шкільного віку, спеціалізовані професійно-технічні училища для розумово відсталих підлітків, а також інтернати соціального забезпечення для хворих з глибокою розумовою відсталістю.

Лікувально-педагогічна робота повинна формуватися для кожного конкретного випадку з урахуванням клінічної картини захворювання, структури інтелектуального дефекту, темпераменту, мови та моторики хворих. Велике значення в поліпшенні нервово-психічного розвитку дітей-олігофренів мають логопедичні заходи, спрямовані на формування мовних функцій та усунення дефектів мови. При інтелектуальній недостатності, що супроводжується соматичними, неврологічними та руховими аномаліями, велике значення має лікувальна фізкультура, сприяюча розвитку моторики, координації рухів, уваги, емоційної сфери, зміцненню загального фізичного стану хворих.

Навчально-виховна робота в допоміжній школі-інтернаті включає початкові етапи трудового навчання, яке займає одне з основних місць в процесі підготовки розумово відсталих дітей до самостійної суспільно-корисної діяльності. Соціально-трудова адаптація осіб з вадами розумового розвитку має ряд специфічних особливостей, вимагає спеціальних послідовних прийо-

мів і методів професійного навчання з подальшим поступовим включенням підлітків у самостійну трудову діяльність.

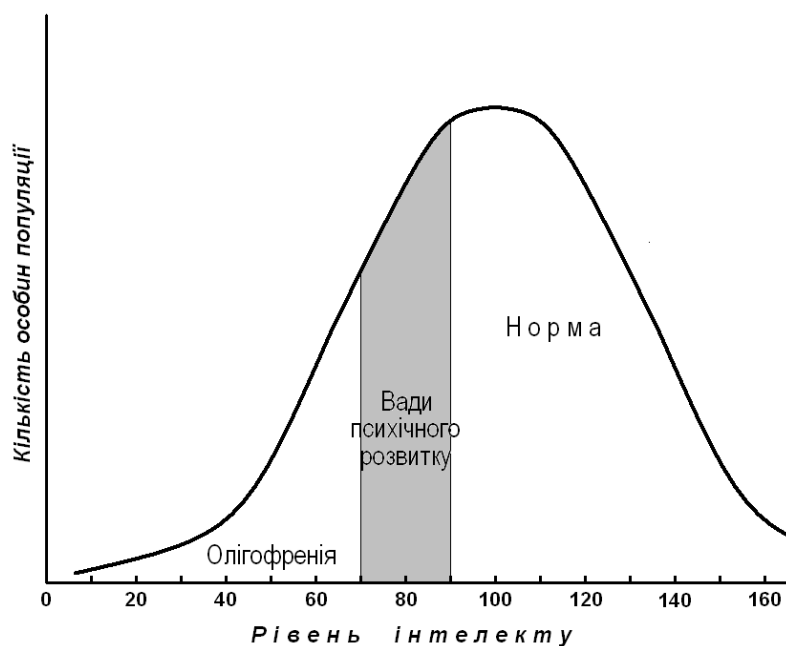
### **Контрольні запитання до теми 6.2**

1. У чому полягає розумова відсталість?
2. Дайте визначення олігофренії та її класифікацію.
3. Охарактеризуйте явище деменції порівняно з олігофренією.
4. Розкрийте особливості розумової відсталості при порушення кількості аутосом на прикладі синдрому Дауна.
5. У чому полягає основна відмінність розумової відсталості при порушенні кількості статевих хромосом порівняно з порушенням кількості аутосом? Покажіть це на прикладі синдромів Шерешевського – Тернера та Клайнфельтера.
6. Охарактеризуйте розумову відсталість, викликану хромосомними абераціями, на прикладі синдрому Вільямса – Бейрена.
7. Опишіть особливості розумової відсталості у випадку синдромів Прадера – Віллі та Ангельмана.
8. У чому полягає розумова відсталість при такій моногенній хворобі як фенілкетонурія?
9. Охарактеризуйте розумову відсталість хворого на синдром Німана – Піка.
10. Назвіть характерні особливості нейрофіброматозу стосовно порушення розумового розвитку.
11. Що Ви знаєте про мультифакторно обумовлену розумову відсталість?
12. Назвіть засади реабілітації розумово відсталих дітей.

### **6.3. Затримка психічного розвитку**

Вади психічного розвитку являють собою проміжні між дебільністю та нормою форми інтелектуальної недостатності (мал. 65). Вони розглядаються

як окремі групи станів з патологією розвитку або як симптоми, що входять до складу тих чи інших неврологічних, психічних або соматичних захворювань.



Мал. 65. Місце вад психічного розвитку на графіку розподілу інтелекту в популяції

Поширеність затримок психічного розвитку, як окремої групи станів, у дитячих популяціях може досягати 10 % від усіх випадків психічних вад. Звичайно, якщо розглядати вади психічного розвитку як симптоми різних захворювань, то вони зустрічаються значно частіше.

Психічні вади виявляються у вигляді затримки розвитку різних сфер психічної діяльності – моторної, пізнавальної, емоційно-вольової, мовної з раннього віку внаслідок уповільнення дозрівання відповідних структур головного мозку.

Діагностування затримки психічного розвитку можливо з перших місяців життя. В одних випадках на перший план виступає затримка розвитку емоційної сфери, в інших – незначна затримка розвитку інтелекту.

Уповільнення дозрівання психічних функцій може варіювати від легкого ступеня до вираженого. При легкому ступені затримки психічного розвитку формування вікових рухових і мовних навичок, емоційних реакцій, ручних умінь, комунікативних взаємодій та інших нервово-психічних функцій

запізнюється в межах одного вікового періоду, при середньому – більш, ніж на один віковий період, а при тяжкому – перевищує два вікові періоди.

Причини затримки психічного розвитку гетерогенні. На основі загальноновизнаної сьогодні класифікації виділяють конституціональну, соматогенну, психогенну та залишково-органічну форми цієї групи спадкових патологій.

**Конституціональна** форма затримки психічного розвитку характеризується обмеженістю психіки з інфантильним, шаблонним, примітивним мисленням. Але такі хворі нерідко мають гарну пам'ять, значний запас уривчастих знань, ведуть себе правильно за звичних ситуацій.

**Соматогенні** психічні розлади (астенія і т.п.) супроводжують хронічні соматичні хвороби, наприклад, гіпертонічну хворобу, черепно-мозкову травму, інфекцію тощо.

Розлади психіки, викликані дією психічних травм, називаються **психогенними**. До них відносяться неврози та реактивні психози.

Під **залишково-органічними** вадами психіки розуміються стійкі залишкові явища перенесеної психічної хвороби. Прикладом може бути афазія – розлад мови, який полягає в утраті здатності користуватися словами та реченнями для вираження думок та почуттів. Афазія виникає внаслідок ураження певних зон кори та підкіркових структур головного мозку.

Дослідження, спеціально присвячені ролі генетичних чинників в етіології затримки психічного розвитку, практично відсутні, бо ці патології позбавлені тяжкого, грубого характеру, зустрічаються в самих різних за набором і ступенем прояву поєднаннях. До того ж вони відносяться в основному до вищих психічних функцій, механізми передачі яких від покоління до покоління вивчені недостатньо.

Генетичні чинники, поза сумнівом, істотні у разі конституціональних форм затримки психічного розвитку. Підтвердженням цьому є повторення у ряді поколінь характерних ознак статури та особистості.

Роль спадкових чинників при соматогенній психічній патології звичайно визначається основним соматичним захворюванням.

Найбільшу роль генетичні чинники відіграють в етіології залишково-органічних порушень психіки.

Розглянуті вади психічного розвитку характеризуються оборотністю багатьох розладів, тобто відносно сприятливим прогнозом. В одних випадках така затримка може з часом повністю зникнути, в інших – може зберігатися деяке недорозвинення тієї або іншої функції або відбутися компенсація іншими функціями. У деяких випадках залишаються прояви мінімальної мозкової дисфункції, а також такі розлади як синдром дефіциту уваги, специфічні розлади шкільних навичок.

### **Контрольні запитання до теми 6.3**

1. Дайте визначення вади психічного розвитку.
2. Охарактеризуйте легкий, середній та тяжкий ступені затримки психічного розвитку.
3. Назвіть форми затримки психічного розвитку.
4. Чим характеризується конституціональна форма затримки психічного розвитку?
5. Що таке соматогенні та психогенні форми затримки психічного розвитку?.
6. У чому полягають залишково-органічні вади психічного розвитку?.
7. Що Ви знаєте про роль генетичних чинників у розвитку порушень психіки?.
8. Якими прогнозами характеризуються вади психічного розвитку?

### **6.4. Дитячий аутизм**

Класичний дитячий аутизм, або синдром Каннера характеризується порушенням спілкування дитини з навколишнім світом, і перш за все з іншими людьми. Така мимовільна самоізоляція приводить до порушення розвитку емоційної сфери, мови, пізнавальних функцій та поведінки взагалі. Дитячий аутизм є досить поширеною патологією: 2-4 випадки на 10 000 новонародже-

них, а з урахуванням легких форм – до 4-8 на 10 000. Хлопчики хворіють у 2-2,5 рази частіше, ніж дівчатка. Близько 70 % аутичних дітей мають недорозвинену розумову діяльність (*IQ* нижче 70) і 30 % – низьку (*IQ* нижче 50). Не дивлячись на значну поширеність розумової відсталості серед дітей з аутизмом, характер порушення пізнавальних функцій при цьому інший, ніж у неаутичних випадках.

Перші ознаки аутизму можуть виявлятися вже у немовлят у вигляді відсутності комплексу поживлення при контакті з матір'ю та іншими близькими людьми.

У старшому віці аутизм виявляється в «зануренні в себе», в зниженні або повній відсутності контактів з навколишнім світом. Зовнішній вигляд хворих на аутизм дітей характеризується застиглим виразом обличчя, спрямованим в пустоту або немовби всередину себе поглядом, відсутністю реакції «очі в очі». Разом з тим вони відзначаються підвищеною чутливістю до світлових, звукових та інших подразників.

Характерне ставлення аутичних дітей до однолітків та близьких людей. Одні з них активно уникають своїх однолітків, інші до них байдужі, треті у присутності інших дітей переживають страх.

Ставлення до близьких достатньо суперечливе. Хоча аутичні діти знаходяться в симбіотичній залежності від рідних, вони не виявляють відповідної реакції на їх присутність або відсутність. Діти можуть тривожитися через відсутності матері й при цьому не реагувати на її появу. Інколи хворі проявляють недобррозичливість до матері та проганяють її. Ці форми спілкування з матір'ю можуть періодично чергуватися.

Емоційна сфера хворих на аутизм різноманітна. Одні діти відрізняються відносно рівним настроєм, інші можуть бути веселі, про що свідчить задоволений вираз обличчя, поява миттєвої усмішка, треті не виявляють ні незадоволеності, ні радості.

У хворих на дитячий аутизм Каннера особливо різко змінена ігрова діяльність. Вона нерідко зводиться до одноманітного пересипання, перекла-

дання предметів, постукування предмету об предмет, торканню ними обличчя, обнюхування, облизування. Звертають на себе увагу то швидке пересичення будь-якою грою, то застрявання на одній і тій же маніпуляції, відсутність сюжетності, ускладнення гри, її стереотипність. Замість гри діти можуть повзати, ходити, іноді підстрибувати, крутитися. Після 3 років описана поведінка іноді поєднується з надцінним відношенням до окремих предметів (іграшок, стрічок, коліс тощо).

Мова розвивається слабо. При цьому порушені вимова звуків, ритм і темп мови, відсутні її виразність та інтонаційне забарвлення, жестикуляція, наявне мимовільне беззмістовне повторення слів та фраз, почутих від інших людей, вживання фраз-штампів. Голос то гучний, то несподівано стає тихим, і дитина переходить на шепіт. Хворі практично нездібні до діалогу. Дитина позбавлена активного прагнення до засвоєння нових фраз та їх використання.

Однією із особливостей дитячого аутизму є відносне збереження абстрактних форм пізнання дійсності, які полягають у використанні переважно тактильного, нюхового та смакового аналізаторів, особливо в первинних орієнтовних реакціях. Однак хворі діти погано розрізняють живі та неживі об'єкти.

Для дитячого аутизму Каннера особливо характерні негативні реакції на будь-які спроби змінити звичний життєвий стереотип – вивести на прогулянку в нове місце, поміняти одяг, запропонувати нову їжу. Все вказане незмінно викликає протест, негативне відношення, примхливість і навіть тривогу. Це своєрідне поєднання психічної байдужості та відсталості з надзвичайною чутливістю та емоційною нестійкістю з роками піддається повільному, частковому пом'якшенню, але повністю ці особливості ніколи не зникають.

Етіологія (причини розвитку) раннього дитячого аутизму недостатньо досліджена, але очевидно, що вона гетерогенна. Виявлено, що певну роль у розвитку хвороби відіграють органічні ураження головного мозку, але їх ло-



калізація поки-що не відома. Невідомо також, чи вони є причиною хвороби, чи провокуючим фактором, чи супроводжуючою ознакою.

Можливо, що деяку роль тут відіграють і психогенні чинники, але вони або є одним із провокуючих чинників, або формують комплекс супровідних ознак як при самому аутизмі, так і при вторинній аутизації у дітей з іншими вадами розвитку – сенсорними порушеннями, дитячим церебральним паралічем, деякими мовними розладами (відсутність або обмеження мови, гугнявість, важкі форми заїкання), рідше при затримці психічного розвитку.

Роль генетичних чинників у розвитку раннього дитячого аутизму нині загальноновизнана. Практично всі відомі дослідники переконані, що значна частина випадків цієї аномалії спадково обумовлена. На це указує ряд спостережень.

Описані випадки аутизму при порушеннях кількості хромосом. Достатньо часті поєднання його з генними хворобами (фенілкетонурія, туберозний склероз, нейрофіброматоз та ін.). Особливу роль у розвитку аутизму надають синдрому Мартіна-Белла (див. розділ 5.6.2): за даними деяких дослідників, в середньому з 4-5 хлопчиків з аутизмом один страждає на цю хворобу.

На роль генетичних чинників в розвитку аутизму указують і результати близнюкових досліджень. Згідно з цими даними, при аутизмі виявляються значні відмінності по конкордантності між монозиготними та дизиготними близнятами. Для монозиготних близнят конкордантність складає 90–93 %, тоді як для дизиготних лише 0-10 %, що вказує на досить значну роль спадкового чинника. Той факт, що конкордантність монозиготних близнят не досягає 100 %, свідчить про певний вплив на перебіг хвороби середовищних чинників та про вірогідність полігенного характеру патології. Варто наголосити, що дослідження проводилися не на контингенті спеціальних шкіл для аутичних дітей, але охоплювали всіх близнят скандинавських країн.

Механізм успадкування раннього дитячого аутизму залишається нез'ясованим, але найвірогіднішим вважається мультифакторний механізм (тобто генний комплекс забезпечує передачу схильності до розвитку патоло-

гії, але реалізується вона лише за наявності неспецифічного зовнішнього або внутрішнього чинника). Така точка зору приваблива вже тим, що краще за інші дозволяє пояснити зв'язок аномалії з різноманітними зовнішніми чинниками, а також досить значну кількість клінічних форм синдрому раннього дитячого аутизму. Нез'ясованим залишається також той факт, що кількість хворих у популяціях зростає, не зважаючи на те, що вони не залишають потомства.

Генетичні механізми раннього дитячого аутизму вивчені недостатньо. В деяких дослідженнях виявлено зв'язок аутичних розладів з локалізованим в короткому плечі 11-ої хромосоми (*11p15.5*) геном с-Harvey-ras (*HRAS*). У серії інших робіт звертається увага на можливий зв'язок аутизму з мікродуплікацією гена *GABRB3*, локалізованого в короткому плечі 15-ої хромосоми (*15p+*).

#### **Контрольні запитання до теми 6.4**

1. Назвіть основну ознаку раннього дитячого аутизму.
2. Яким чином аутизм проявляється у немовлят?
3. Охарактеризуйте прояви аутизму в середньому віці.
4. Як ставляться хворі на аутизм до близьких?
5. У чому полягає ігрова діяльність дітей, хворих на аутизм?
6. Охарактеризуйте особливості мови хворих на аутизм.
7. Яким чином хворі на аутизм реагують на зміни у своєму повсякденному житті?
8. Що Ви знаєте про причини раннього дитячого аутизму?
9. Опишіть сучасні уявлення про роль генетичних чинників у розвитку аутизму.
10. Що сьогодні відомо про механізм успадкування раннього дитячого аутизму?

## 6.5. Стійкі вади слуху

До стійких порушень слуху відносять глухоту і туговухість.

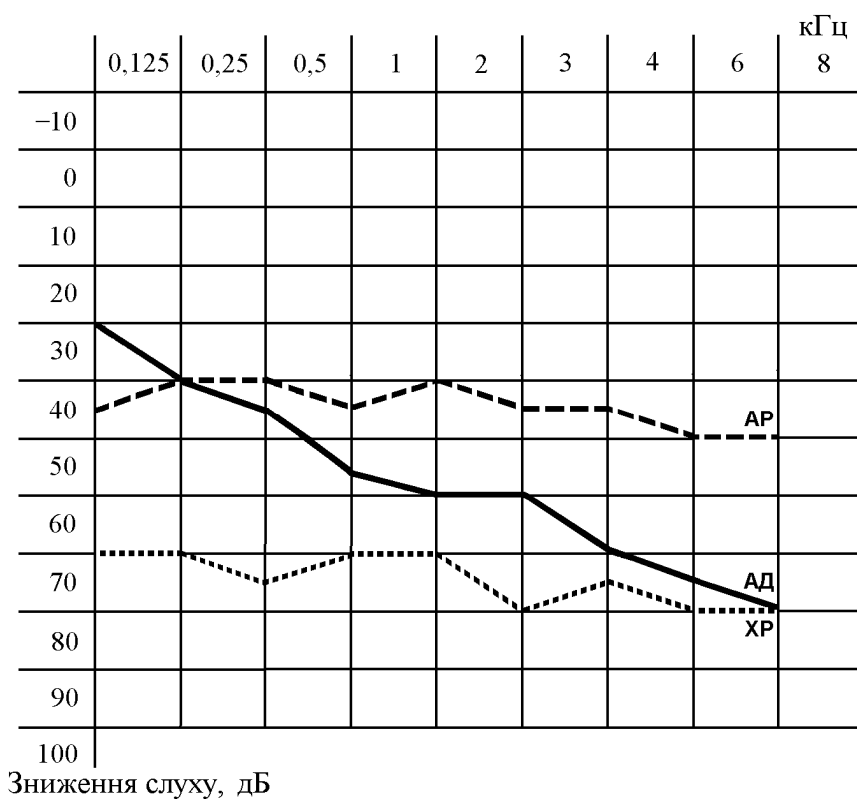
При *глухоті* через порушення нейросенсорних систем (рецепторного та/або нервового апарату слухового аналізатора) сприйняття звучної мови на слух виявляється неможливим, оскільки не тільки істотно підвищений поріг слухового сприйняття, але обмежений і частотний діапазон сприйманих звуків (до 3,5-4 кГц і менше). Залежно від тяжкості ураження при таких порушеннях можуть сприйматися деякі немовні звуки, окремі фонемі, знайомі слова і навіть фрази, але мова в цілому виявляється недоступною. Тотальна глухота (коли не сприймаються ніякі звуки) складає не більше 2-3 % від всіх випадків цієї патології.

За *туговухості* сприйняття мови на слух утруднено, але за спеціальних умов (посилення звуку) можливо, оскільки звуження тон-шкали не зачіпає мовний діапазон частот, хоча поріг слухового сприйняття підвищується на 30 - 80 дБ.

Слід зазначити, що коли в медицині іноді говорять про тимчасову глухоту або тимчасову туговухість, то корекційна педагогіка розглядає їх як стійкі, невиліковні порушення. Якщо ці патології розвиваються в дитячому віці, то це неминуче негативно позначається на мовному розвитку, на формуванні особистості та психіки загалом. Виникає стан, що включає не тільки порушення слуху, але й численні неврологічні та психопатологічні симптоми, більшість із яких доступні корекції за умови своєчасної та адекватної роботи.

За даними російських авторів, близько 60 % усіх виокремлених порушень слуху обумовлено генетичними чинниками. Успадкування найчастіше носить *моногенний характер*, причому за аутосомно-рецесивним типом успадковується приблизно 80 % випадків нейросенсорних порушень слуху, 19 % – за аутосомно-домінантним типом і 1 % – за Х-зчепленим рецесивним типом.

За **аутосомно-рецесивного типу успадкування** порушень слуху виявляється характерне рівномірне підвищення порогу слухового сприйняття на 45-50 дБ у межах мовного діапазону частот. У випадку **аутосомно-домінантного успадкування** аудіограма носить низхідний характер, коли в низькочастотній ділянці мовного діапазону слуховий поріг підвищений на 30-35 дБ, а у високочастотній (3-5 кГц) – на 80 і більше дБ. **X-зчеплений рецесивний тип успадкування** характеризується рівномірним зниженням порога чутливості до 70-80 дБ і більше на протязі всієї тон-шкали. (Мал. 66).



Мал. 66. Типові аудіограми для моногенної туговухості різних типів успадкування:

AD – аутосомно-домінантного, AP – аутосомно-рецесивного та XP – X-зчепленого рецесивного

Значна кількість схожих за клінічною картиною стійких порушень слуху **генетично гетерогенні**. Так, отосклероз, який розвивається у молодому віці та характеризується прогресуючим зниженням слуху в зв'язку з обмеженням рухливості стремінця, шумом у вухах, іноді запамороченням, успад-

ковується в більшості випадків за аутосомно-домінантним типом з неповною пенетрантністю. Проте для цієї хвороби описані й інші типи успадкування.

Щоб якось класифікувати ці численні та різноманітні форми спадкових уражень слуху, використовується певна основна супроводжуюча ознака. На основі такого принципу класифікації виділено 8 груп стійких порушень слуху, які супроводжуються такими спадковими патологіями:

1) аномалії зовнішнього вуха (деформація або відсутність вушної раковини; іноді відсутність зовнішнього слухового проходу); таке сполучення симптомів характерне для синдрому мікротії (недорозвиненість вуха) з відсутністю зовнішнього слухового проходу та провідною глухотою; ймовірно аутосомно-рецесивного типу успадкування;

2) хвороби та вади органів зору (пігментний ретиніт, дегенерація сітківки, катаракта, іноді глаукома, розумова відсталість, іноді шизофренія); сполучення симптомів характерне для синдрому Ушера; аутосомно-рецесивний тип успадкування;

3) вади розвитку скелета і хвороби сполучних тканин (деформації черепа, випинання очних яблук, дефекти нижніх повік, недорозвиток верхньої або нижньої щелепи, збільшення відстані між парними органами тощо); сполучення симптомів характерне для синдрому Крузона та синдрому Трічера – Коллінза; тип успадкування – аутосомно-домінантний.

4) порушення функції нирок (наявність у сечі білку та крові); сполучення симптомів характерне для синдрому Альпорта, який є досить гетерогенним захворюванням з різними типами успадкування – аутосомно-домінантним, аутосомно-рецесивним, X-зчепленим рецесивним;

5) розростання щитоподібної залози та підвищення її функції; сполучення симптомів характерне для синдрому Пендредда, або базедової хвороби; успадкування аутосомно-рецесивне;

6) патології нервової системи (розлад координації рухів, розумова відсталість, атрофія м'язів); сполучення симптомів характерне для синдрому Річардса – Рандля; тип успадкування – аутосомно-рецесивний;

7) хвороби серцево-судинної системи (серцева аритмія внаслідок порушення функцій провідної системи серця); сполучення симптомів характерне для синдрому Жервелла та Ланге – Нільсена; успадковується за аутосомно-рецесивним типом;

8) ураження шкіри та порушення пігментації; сполучення густого ластовиння з глухотою характерне для синдрому множинного лентиго (сочевидноподібного ластовиння) – аутосомно-домінантний тип успадкування з високою пенетрантністю; сполучення часткового альбінізму з глухотою характерне для синдрому Ваарденбурга – аутосомно-домінантний тип успадкування з неповною пенетрантністю.

### **Контрольні запитання до теми 6.5**

1. Охарактеризуйте механізми та особливості глухоти.
2. У чому полягає туговухість?
3. Назвіть наслідки впливу глухоти і туговухості на розвиток мови та психіки у дитини.
4. Що відомо сучасній науці про генетичні механізми порушення слуху?
5. Який принцип лежить у основі сучасної класифікації форм спадкових уражень слуху?
6. Дайте коротку характеристику груп стійких порушень слуху.

### **6.6. Стійкі вади зору**

До стійких порушень зору відносять сліпоту та слабозорість.

*Сліпими* (незрячими) вважаються особи з такими порушеннями зору, при яких зорові відчуття або повністю відсутні, або є відчуття світла чи залишковий зір (до 0,04 для ока, що краще бачить, з корекцією окулярами), а також особи з прогресуючими захворюваннями та звуженням поля зору (до 10-15 %) з гостротою зору до 0,08.

При *слабозорості* гострота зору для ока, що краще бачить, складає від 0,5 до 0,2 з корекцією звичайними окулярами. Окрім зниженої гостроти зору, тут можуть бути порушення сприймання кольорів, периферійного та бінокулярного зору.

Ранній розвиток сліпоти або слабозорості викликає відхилення в руховій сфері та нервово-психічному розвитку. Більшість із цих вад досить добре піддається корекційним заходам.

Обстеження спеціальних шкіл для сліпих та слабозорих дітей показало, що понад 80 % захворювань носять *переважно спадковий характер*. Вважається, що генетично обумовлені порушення зору складають від 60 до 80 % всіх випадків цієї патології, причому 80-90% серед них складають аутосомно-рецесивні форми.

Нерідко стійка зорова патологія є компонентом спадкових синдромів (близько 16% випадків спадкової сліпоти та слабозорості).

Різні порушення зору та аномалії очей зустрічаються при *синдромі Рігера*. Основними симптомами цієї хвороби є косоокість, дефекти сітківки, різні порушення або відсутність райдужки, помутніння рогівки чи кришталика тощо. У хворого широке перенісся, широко поставлені очі, вивернута нижня губа, деформовані вушні раковини. Характерна також загальна недорозвиненість зубів та конічна форма передніх зубів. Синдром Рігера успадковується за аутосомно-домінантним типом.

При *синдромі Альстрема* на першому році життя з'являються мимовільні ритмічні коливання очей, розвиваються запалення сітківки та світлобоязнь. Спостерігається прогресуюче зниження центрального та периферійного зору, що приблизно до 7 років призводить до сліпоти. Для хворих характерне прогресуюче зниження слуху. З раннього дитинства спостерігається ожиріння.

Після настання статевої зрілості з'являються ознаки цукрового діабету, незалежного від інсуліну, та ниркової недостатності. Статевий розвиток зовні

нормальний, але наявні значні вади внутрішніх статевих органів. Інтелект звичайно збережений. Тип успадкування – аутосомно-рецесивний.

Провідним клінічним проявом *синдрому Ленца* є, як правило, зменшення розмірів або відсутність одного із очних яблук. Крім того, характерні також аномалії кисті (зрощення пальців, подвоєння великих пальців тощо), помірна мікроцефалія, деформовані, відкоплені, низько посаджені вушні раковини.

Хворі мають астенічну статуру з вузькими плечима та стегнами. Зустрічаються вади серця, шлунково-кишкового тракту, нирок. Виявляється також відсутність частини зубів і порушення прикусу. Вади розумового розвитку незначні. Успадковується синдром Ленца Х-зчеплено рецесивно. У гетерозиготних носійок можливі легкі прояви хвороби (аномалії кисті та зубів, вузьке обличчя та інші).

***Катаракти вроджені*** групуються на основі провідної ознаки – помутніння кришталика, від інтенсивності та локалізації якого залежить клінічна картина хвороби. Близько 25% випадків природжених катаракт складає повна катаракта, що спричинює зниження гостроти зору, іноді значне. Шарувата катаракта (до 40 % усіх випадків) прогресує поступово і вражає, як правило, обидва ока, внаслідок чого приводить до інвалідності. Природжені катаракти в 30 % випадків супроводжуються косоокістю та мимовільними ритмічними коливаннями очних яблук. У 25 % випадків одностороння та в 11 % випадків двостороння катаракта поєднується зі зменшенням розмірів ока. Природжені катаракти, внаслідок різноманітності їх форм, успадковуються за різними типами – аутосомно-домінантним, аутосомно-рецесивним та Х-зчепленим рецесивним.

Порушення зору супроводжують також спадкові синдроми Ушера, Альпорта, Марфана, Крузона і багато інших, а також різні спадково обумовлені порушення обміну речовин.



## Контрольні запитання до теми 6.6

1. Які аномалії відносяться до стійких порушень зору?
2. Назвіть основні ознаки сліпоти.
3. Охарактеризуйте слабозорість.
4. Що Ви знаєте про спадковість аномалій зору?
5. Поясніть поняття вади зору як компонента спадкового синдрому.

Наведіть приклади.

6. У чому полягає така патологія зору як катаракта?

## 6.7. Аномалії поведінки

### 6.7.1. Наркоманійна залежність

Поняття «наркоманійна залежність», уведене Всесвітньою організацією охорони здоров'я, означає залежність стану хворого від присутності або відсутності в його організмі наркотичної речовини. Розрізняють психічну і фізичну наркоманійну залежність, швидкість формування яких визначається не тільки видом наркотичних речовин, частотою та дозами їх вживання, а й індивідуальними особливостями, віком, статтю, тривалістю наркоманії, наявністю супутніх захворювань (в т. ч. психічних), соціальними умовами та іншими чинниками.

*Психічна залежність* полягає в тому, що вживання наркотичної речовини набуває центрального значення в житті, на якому зосереджені звичайно всі думки хворого. Заради цього нехтується робота, навчання, розваги, уподобання, соціальні контакти (окрім пов'язаних з наркоманією). На наркотики витрачаються всі гроші, а для їх добування хворі не зупиняються навіть перед протизаконними діями. Думки про наркотики набувають понадціннісного характеру.

В основі *фізичної наркоманійної залежності* лежать, ймовірно, стійкі біохімічні зміни в організмі, що розвиваються в результаті регулярного і достатньо тривалого вживання наркотичних речовин. Регулярне надходження

наркотику в організм стає необхідною умовою збереження гомеостазу та відчуття фізичного комфорту, а його відсутність викликає хворобливий стан – абстинентний синдром, у якому найбільш яскраво виражається фізична залежність.

Найпоширенішим видом наркоманійної залежності є хронічний алкоголізм. Крім того виділяють наркоманію та тютюнокуріння.

**Алкоголізм.** Вживання алкоголю поширене повсюдно, за винятком країн, де воно заборонене релігією.

Внаслідок систематичного зловживання спиртними напоями розвивається захворювання на алкоголізм. Популяційна частота алкоголізму складає в середньому 3-5% серед чоловіків та 0,1-1,0 % серед жінок. Окремі дослідники вважають ці показники заниженими, бо вони складені на підставі лише випадків звернення до медичного закладу, і подають інші – до 10 % алкоголіків серед чоловіків та 3-5 % серед жінок.

Ця хвороба характеризується фізичною та психічною залежністю від алкоголю, ураженням внутрішніх органів (печінки, серця, шлунка тощо), центральної та периферійної нервової системи, психічною та соціальною деградацією. На пізніх стадіях алкоголізму розвиваються алкогольні психози. Хвороба згубно діє на спадковість: серед нащадків алкоголіків епілепсія, олігофренія, різні вади розвитку зустрічаються набагато частіше, ніж серед нащадків тверезих. Ефективність лікування залежить від стадії хвороби, особливостей її перебігу, дії соціальних та інших чинників.

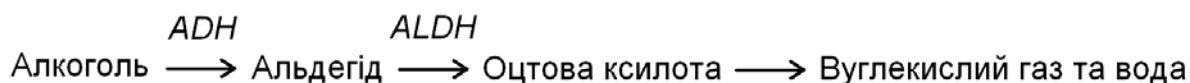
Алкоголізм – це захворювання, причини якого багатогранні. Для визначення природи спадкової схильності до алкоголю здійснювали дослідження родоходів, близнюкових пар, прийомних дітей тощо. Часто ця патологія має сімейний характер подібно до таких психічних захворювань як маніакально-депресивний психоз, депресія та шизофренія. Порівняння залежності від алкоголю між близнятами показало, що роль спадковості тут досить значна. Наприклад, при тяжких формах алкоголізму конкордантність монозиготних близнят складала 71 %, а дизиготних – тільки 32 %. Усиновлені діти

по схильності до розвитку алкоголізму більше схожі на своїх біологічних батьків, ніж на прийомних. Це показує, що **схильність до алкоголізму значною мірою визначається спадковістю**.

Звичайно, не існує якогось одного гена, який визначав би залежність від алкоголю. Уже виявлено цілий ряд генів «ризик», прояв яких різною мірою залежить від чинників оточуючого середовища – ситуації в сім'ї, в колі товаришів та в суспільстві.

Дослідники виявили дві групи таких генів: 1) гени, які контролюють метаболізм алкоголю в організмі, та 2) гени, які визначають нейропсихічні функції.

Хід **метаболізму алкоголю** в організмі людини можна зобразити спрощено у вигляді такої схеми:



Алкоголь в організмі людини зазнає ряд перетворень. Перша реакція (перетворення алкоголю в ацетальдегід) контролюється печінковим ферментом алкогольдегідрогеназою (ген *ADH2*; локалізація *4q21-q23*), друга (перетворення ацетальдегіду в оцтову кислоту) – ферментом ацетальдегіддегідрогеназою (ген *ALDH2*; локалізація *12q24.2*). Ацетальдегід є вельми токсичною речовиною. Його накопичення в крові приводить до інтоксикації організму, яке супроводжується неприємними відчуттями, що визначають картину так званого похмільного синдрому. Швидкість роботи цих ферментів генетично детермінована і на неї по-різному впливають різні алелі одного й другого генів.

Виявлено алель *ALDH2\*2*, який кодує структуру ацетальдегіддегідрогенази зі зниженою активністю. Цей нетиповий фермент уповільнює перетворення оцтового альдегіду в оцтову кислоту. В результаті у людей з цим варіантом ацетальдегіддегідрогенази вживання алкоголю супроводжується

неприємними відчуттями. У різних європейських популяціях частка людей з таким варіантом ферменту коливається від 5 до 20%, але в Азії він зустрічається набагато частіше (наприклад, у 90% японців). Наявність такого алеля в гомозиготному стані (приблизно у 50% населення Східної Азії) практично несумісний з алкоголізмом. В Японії особи, гомозиготні за цим алелем, споживають в 10 разів менше алкоголю на місяць, ніж особи, в генотипі яких немає алеля *ALDH2\*2*. У разі гетерозиготності за цим алелем споживання алкоголю в три рази нижче, ніж при його відсутності в генотипі. Подібні дослідження, проведені над представниками різних етнічних груп у США підтвердили, що так звані західні культурні цінності та стиль життя не визначають особливостей споживання алкоголю. Це явище визначається особливостями фізіології, які мають генетичну природу.

При вживанні алкоголю в мозку активується система позитивного підкріплення, в яку входять структури лімбічної системи мозку та префронтальної кори. Активація цієї системи приводить до повторення дій, що викликають задоволення. Структури мозку, що входять у систему позитивного підкріплення, активуються і при вживанні наркотиків, наприклад, кокаїну, амфетамінів, марихуани, але алкоголь діє більш широко, залучаючи й інші зони мозку, у тому числі мозочок, що відповідає за збереження рівноваги і координацію рухів.

У формуванні алкогольної залежності беруть участь також гени, які контролюють передачу нервового імпульсу від одного нейрона до іншого. Це гени синтезу та дезактивації таких нейротрансмітерів як дофамін, серотонін, гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), гени їх рецепторів та переносників. Генів багато, всі вони здійснюють свій вплив, хоча роль кожного окремого гена при цьому незначна.

Наприклад, було показано, що алель *TaqA1* гена рецептора дофаміну *DRD2* (локалізація *11q23*) частіше зустрічається у алкоголіків. Цей алель спричинює зменшення густини рецепторів на мембранах клітин, внаслідок чого накопичується зайвий дофамін. Аномалію поглиблює мутація гена мо-

ноаміноксидази А (*MAO*; локалізація *Xp11.4-p11.23*) – ферменту, що є супресором (пригнічувачем) дофаміну. Вона полягає у заміні лише одного нуклеотиду на інший і призводить до низької активності ферменту. Надмірна кількість дофаміну в організмі людини робить її поведінку нестійкою, яка може перейти в асоціальну.

Але повною мірою всі ці ознаки виявляються в неблагополучних сім'ях. Там же, де з вихованням усе гаразд, вплив аномальних алелей корегується, і їх носії проявляють асоціальну поведінку не частіше, ніж носії нормальних алелей.

Подібне явище може трапитися також з геном білка-транспортера серотоніну. Один із алелей цього гена, при якому утворюється недостатня кількість білка-транспортера, пов'язаний зі схильністю до депресії і, відповідно, до алкоголізму. Але цей аномальний алель проявляє себе лише за несприятливих умов виховання. Там же, де дитина оточена любов'ю та розумінням, хибні ознаки не проявляються.

У схильності до алкоголізму беруть участь також гени, що забезпечують контакти між клітинами, формування іонних каналів і т.п. Наукові дослідження виявляють все нові й нові гени, які причетні до цього явища.. Наприклад, при вивченні електричної активності мозку виявилось, що у людей з нерегулярним альфа-ритмом (основний ритм електроенцефалограми людини в спокійному стані) після прийому алкоголю він ставав більш вираженим. Це супроводжувалося релаксацією, яка у таких людей без алкоголю не наступала. Знайдені й гени, що відповідають за цей ефект – група генів субодиниць рецептора гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) (*GABRA1*, *GABRA6*, *GABRB2*, *GABRG2*; локалізація *5q34*) та інші.

Нові підходи до дослідження мозку, такі як функціональне магнітно-резонансне сканування, позитронно-емісійна томографія дають нові знання про процеси, які відбуваються під дією алкоголю і, відповідно, дозволяють виявляти нові гени, пов'язані з цими процесами і алкоголізмом.

Всього на сьогоднішній день знайдені десятки генів, порушення роботи яких, як припускають, підвищує ризик розвитку алкоголізму. Але спадкова схильність до захворювання виявляється лише в тому випадку, коли і гени, і середовище діють в одному напрямку. Гени змінити навряд чи вдасться, але вже сьогодні людина спроможна змінювати умови середовища, щоб понизити ризик появи та розповсюдження алкоголізму.

Генетичні дослідження алкоголізму чітко вказують, якою повинна бути **профілактика** цієї патології. Це, перш за все, педагогічні заходи. Наприклад, у недавньому дослідженні носіїв згадуваного вище «ризикового» алеля гена рецептора дофаміну (*DRD2 TaqA1*) показано, що вони менш чутливі до негативного підкріплення, ніж носії нормального алеля. У них просто не діють структури, що відповідають за запам'ятовування негативних результатів їх діяльності. Іншими словами, у них не формується установка на уникнення дій, що ведуть до неприємних відчуттів. Можна припустити, що у вихованні таких дітей ефективною буде похвала за випадки гарної поведінки, повторювана послідовно і терпляче, а покарання може не діяти або давати негативні результати.

Програми профілактики алкоголізму, як і інших видів наркоманійної залежності, мають базуватися не на риторичних заявах про небезпечність згубних звичок, а на виробленні відповідної самооцінки у дітей та молоді, на умінні розпізнавати і оцінювати наслідки ризикової поведінки.

**Наркоманія.** Через широку доступність наркотичних засобів наркоманія стала в даний час серйозною соціальною проблемою. Під наркоманією розуміється сукупність хронічних патологій, які викликані зловживанням лікувальних або інших наркотичних речовин і характеризуються фізичною та психічною залежністю від цих речовин. Звичайно наркоманія спричинює глибокі зміни особистості, розлади психіки та порушення функцій внутрішніх органів. В залежності від наркотичного засобу розрізняють наркоманію опійну (морфінізм, кодеїнізм, героїнізм тощо), гашишну (гашишизм), барбітурову (барбітуратизм), кокаїнову (кокаїнізм) та інші. Зустрічається комбіно-

вана наркоманія (полінаркоманія). Всі ці різновиди наркоманії відзначаються своїми характерними особливостями прояву, перебігу та лікування.

До розвитку наркоманії причетні як середовищні, так і генетичні чинники.

**Чинниками оточуючого середовища** можуть бути несумісність із соціальним довіллям, стреси з подальшою депресією тощо.

Серед **генетичних чинників** виявлено зниження експресії генів певних регуляторних пептидів. Одні з цих пептидів (ендорфіни, енкефаліни) блокують опіатні рецептори, викликаючи нормальний настрій, інші (серотонін) – забезпечують нормальну увагу, наявність у свідомості необхідних цінностей, радісних подій у житті і взагалі сенсу життя. Якщо таких гормонів виробляється недостатньо, це викликає психічний та фізичний дискомфорт, пошук засобів та речовин, які б могли його усунути.

Близнюкові дослідження показали, що успадковуваність наркоманії складає близько 30%. Пристрасть до різних наркотиків має неоднакову генетичну компоненту. Так успадковуваність схильності до героїнової залежності складає 50%, а до психоделічних засобів – 26%.

Показано, що одним з важливих чинників схильності до наркоманії є така психологічна властивість людини, як **пошук новизни**.

**Лікування** хворих на наркоманію здійснюється в умовах психіатричного стаціонару. Воно передбачає протидію абстиненції, загальнозміцнююче, дезінтоксикаційне та підтримуюче лікування. Оскільки фармакологічне втручання не вирішує психосоціальних проблем хворого, лікування має бути комплексним і включати реабілітаційні заходи – психотерапію, трудотерапію та культуротерапію.

**Тютюнокуріння.** Вдихання диму тліючого тютюну – це найпоширеніший вид токсикоманії. Мішенню токсичної дії при цьому є нервова система. Виявлена залежність схильності до тютюнокуріння від нервово-психічного складу людини. До причин популярності цієї шкідливої звички

належать тимчасова тонізуюча дія нікотину, адаптація до нього організму та сила звички.

Згідно статистичним даним тютюнокуріння скорочує тривалість життя і підвищує смертність населення, сприяє розвитку захворювань дихальної, травної та кровоносної систем, підвищує ступінь ризику розвитку раку легень.

Для громадського здоров'я небезпечно також так зване *пасивне куріння* – вимушене вдихання некурящими накопичених в приміщенні продуктів тютюнокуріння. У дітей, які часто перебувають у накурених приміщеннях, частіше розвиваються хвороби дихальних шляхів (аденоїди, тонзиліти, пневмонії тощо).

Виявлено *помірний генетичний вплив* (коефіцієнт успадкованості близько 60%) на пристрась до тютюнокуріння.

Останнім часом у затятих куріїв виявлено алелі генів (*CHRNA3*, *CHRNA5*, *CHRNB4*), які кодують білки, що є складовими ацетилхолінових рецепторів. Визначено, що вони знаходяться в хромосомі 15 (більш точна локалізація поки-що невідома). Нікотин, що входить до складу тютюнового диму, здатен імітувати дію ацетилхоліну, тому ці рецептори дістали назву нікотинових. Зв'язуючи молекули нікотину з нервовими клітинами, ці білки викликають нікотинову залежність.

Результати досліджень кількох тисяч близнюкових пар показали, що сильна та легка ступінь тютюнокуріння визначаються різними генетичними чинниками. Спадкова складова виявилася значно більшою при легкій залежності від нікотину, ніж при важкій.

Для *лікування* залежності від тютюнокуріння використовують різноманітні терапевтичні методики (навіювання, формування відрази та інші), але ні одна із них не виявила переваги над іншими. Успіху лікування сприяє підтримка рідних та близьких, а також психотерапія.



### 6.7.2. Гомосексуальність

Гомосексуальність – статеве ваблення до людей своєї статі. Поширеність гомосексуальності, за даними різних авторів, варіює серед чоловіків від 1 до 10%, а у жінок – від 1 до 3%.

Суспільство протягом своєї історії по-різному ставилося до цього явища. Стародавні юдейські традиції гомосексуальність засуджували. Проте в Античному Світі деякі форми гомосексуальності вважалися цілком природними. Католицька Європа протягом багатьох століть свого початкового існування не проявляла до гомосексуалістів ніякої ворожості. Але в епоху середньовіччя звинувачення в гомосексуалізмі перетворилося на грізну зброю інквізиції. На початок ХХ ст. сформувалося загальне уявлення, що гомосексуальність – це хвороба, з якою людина народжується. Було здійснено значну кількість спроб лікування гомосексуальності, які інколи межували з варварською жорстокістю (наприклад, пересадка сім'яників, електрошокова терапія тощо) і не привели до позитивних результатів.

За даними близнюкових досліджень, у монозиготних близнят виявлена лише 50-процентна конкордантність за гомосексуальністю. Це свідчить про значний вплив середовищних чинників на формування такого типу поведінки.

У випадку жіночого гомосексуалізму роль спадкових чинників ще менша. Дослідження близнят жіночої статі, що вирости нарізно, показало, що всі вивчені пари були дискордантні за цією ознакою. Це дає підставу вважати, що дана особливість поведінки є придбаною, а не успадкованою.

Наукові дебати з приводу природи гомосексуальності не стихають і дотепер, але ставлення до даного явища стало більш терпимим.

Генетичні дослідження останніх років показали, що статеву орієнтацію людини визначають кілька генів, які розташовані не лише в Х-хромосомі, як вважалося раніше. На хромосомах 7, 8 та 10 виявлено локуси, де можуть зна-

ходитись ці гени. Звичайно, не виключається і вплив умов оточуючого середовища. Таким чином, сексуальна орієнтація є мультифакторною ознакою.

У наш час лікування гомосексуалізму не практикується, окрім випадків, коли пацієнт сам бажає змінити свою статеву орієнтацію. При цьому застосовують групову та поведінкову психотерапію.

### **6.7.3. Злочинність**

Злочинність є надзвичайно складним і поліморфним явищем. Злочином вважається і порушення фінансових законів, і крадіжка, і вбивство – навмисне чи в стані афекту. Крім того, існують проблеми обліку злочинних фактів. Якщо, наприклад, у разі хвороби пацієнти самі шукають лікарів, які ведуть ретельний облік медичних даних, то відносно злочинності картина прямо протилежна – достатньо велика кількість злочинів залишається нерозкритою, бо вся спритність злочинців спрямована на це. Отже реальна картина злочинності залишається для дослідників невідомою.

Проте генетики не полишають спроб визначити спадкові та середовищні механізми цього складного соціального явища.

За даними різних авторів виявилось, що середня конкордантність монозиготних близнят за ознаками злочинності у півтора рази вище, ніж дизиготних (75% та 50% відповідно). Проте відносно висока конкордантність у дизиготних близнят свідчить про те, що вплив чинників середовища на прояв ознаки тут вельми значний.

Характерно, що з віком роль дії середовища знижується. У тривалих дослідженнях було показано, що успадковуваність антисоціальної поведінки у підлітків рівна 0,07, а вплив оточуючого середовища – 0,31. При повторних обстеженнях дорослих успадковуваність зростає до 0,43, тоді як дія середовища падає до 0,05.

Причиною злочинності може бути аномальний розвиток особи, як пов'язаний зі спадковою схильністю, так і виниклий в результаті дії середовища (хвороби, травми тощо). Серед злочинців взагалі зустрічається значна

кількість осіб з психопатіями та різними патологіями, одним із симптомів яких є агресивність.

Генетичні експерименти на тваринах, в результаті яких були створені лінії щурів і мишей з підвищеною або зниженою агресивністю, указують на можливий зв'язок певного генотипу з цією властивістю поведінки. Цікаво, що у людини існує кореляція між агресивністю та гіпоглікемією. Під гіпоглікемією в даному випадку розуміється знижений вміст глюкози в крові, що спричинює підвищену дратівливість і випадки антисоціальної поведінки.

У деяких випадках достатньо однієї генної мутації, щоб викликати підвищену агресивність. У літературі описаний випадок характерного порушення нормальної поведінки чоловіків, яка полягала в несподіваних спалахах агресивності та імпульсивній сексуальній поведінці. Причиною такої поведінки виявилася мутація гена, який кодує структуру ферменту моноаміноксидази А і знаходиться в Х-хромосомі. (Див. розділ 6.7.1, підрозділ «Алкоголізм»).

Таким чином, обговорюючи питання про успадкування злочинності, слід пам'ятати, що всі дослідження, проведені в цьому напрямі, ще дуже далекі від досконалості. Фенотип злочинця все ще не визначений. Сучасні вчені вивчають не власне злочинність, а типи поведінки, характеристики особи, які супроводжують злочинність, біологічні показники схильності до агресії тощо. Все це лише перші кроки на шляху до пізнання істинних причин злочинності.

Було б найгрубішою помилкою вважати, що схильність до кримінальної поведінки закладена в генах. Існує велика кількість свідчень того, що сприятливе оточуюче середовище здатне компенсувати небажані особливості темпераменту та особистості, які можуть привести до розвитку аномальної поведінки. І навпаки, несприятливе середовище може поглибити наслідки навіть невеликих порушень розвитку, якими, наприклад, є неспецифічні порушення навчання, і привести до відхилень в поведінці та глибокого конфлікту з соціальним середовищем.

#### 6.7.4. Самогубство

Самогубство, або суїцид – навмисне самоушкодження зі смертельним наслідком. Щорічно у світі здійснюється близько 1 млн. самогубств і майже 10 млн. спроб самогубства.

Суїцидом вважають не всі дії людини, які мають наслідком її смерть. Встановити відмінність власне самогубства від автоагресивних форм поведінки дає змогу аналіз мотивації вчинків індивіда. Замах людини на власне життя кваліфікується як самогубство за умови, коли вона усвідомлює значення своїх дій і керує ними. Скоєння людиною суїцидальних дій під впливом ускладнень психічних захворювань (переважно маніакально-депресивних психозів та шизофренії) слід кваліфікувати як нещасний випадок.

Звичайно суїцидальна поведінка формується в результаті взаємодії факторів схильності до нього та чинників умов оточуючого середовища. Така взаємодія спричинює відчуття безнадійності на фоні імпульсивного стану, що і може привести до самогубства.

Про визначальну роль у цих процесах генетичних чинників свідчать дослідження сімей та близнюкових пар за умови виключення впливу інших спадкових хвороб, що можуть провокувати суїцид. На підставі результатів цих досліджень виявлено механізми успадкування суїцидальності. Так у першому поколінні нащадків самогубців частота суїцидних спроб і суїцидів приблизно в 4 рази вище, ніж у контрольній групі. Із психічними захворюваннями, наявними в родині, це не пов'язано. У ряду «батьки – діти» ймовірність спадкового передавання суїцидної поведінки становить 12-18%.

На повторюваність суїциду в межах родини впливають і соціально-психологічні фактори – наслідування, самонавіювання, навіювання, емоційне зараження. Але з'ясовано, що діти, у сім'ях яких був скоєний суїцид і які з раннього дитинства виховувались в інших сім'ях, де його не було, скоюють самогубство, вдаються до суїцидальних спроб приблизно в 6 разів частіше,

ніж усиновлені діти, біологічні батьки яких не належать до суїцидальних родин.

Про визначальний вплив на суїцидальну поведінку генетичних чинників свідчить і те, що вірогідність скоєння суїциду обома монозиготними близнюками приблизно у 20 разів вища, ніж обома дизиготними. Водночас частота скоєння самогубства другим дизиготним близнюком, якщо це вчинив один із них, у 3,5 рази вища, ніж середній рівень суїциду в суспільстві, до якого вони належать.

Дослідження протягом останніх 20-30 років виявили, що суїцидальна поведінка пов'язана з порушеннями функціонування нейротрансмітерів (перш за все, серотоніну та норадреналіну), регуляції активності нервової системи, зі змінами у функціонуванні гіпоталамуса, гіпофіза, надниркових залоз, імунної системи, з порушеннями метаболізму жирів. Виявлено ряд кандидатних генів, мутації яких можуть провокувати суїцидальну поведінку: *TPH2* (ген ферменту триптофангідроксилази; локалізація *12q21*), *SLC6A4* (ген білка-транспортера серотоніну; локалізація *17q11.1-q12*), чотири гена серотонінового рецептора (наприклад, ген *HTR2A*; локалізація *13q14-q21*), *MAOA* (ген ферменту моноаміноксидази А – супресора дофаміну; локалізація *Xp11*).

Таким чином, генетично зумовлені патогенні зміни в обміні речовин, а отже і у функціонуванні нервової системи людини зумовлюють агресивність, імпульсивність, зниження опору стресогенам, втрату здатності одержувати задоволення від життя, депресію тощо. Все це доповнюється зовнішніми стресогенними впливами та гормональними зрушеннями, що може призвести до самогубства.

### **Контрольні запитання до теми 6.7**

1. Поясніть поняття «наркоманійна залежність».
2. Які форми наркоманійної залежності Ви знаєте?
3. У чому полягає психічна наркоманійна залежність?

4. Що лежить в основі фізичної наркоманійної залежності?
5. Охарактеризуйте основні ознаки алкоголізму.
6. Що Вам відомо про причини алкоголізму?
7. Поясніть генетичний механізм алкогольної залежності.
8. У чому полягає профілактика алкоголізму?.
9. Яку роль у розвитку алкоголізму відіграють фактори оточуючого середовища і в першу чергу сім'ї?
10. Назвіть чинники оточуючого середовища, які можуть бути причетні до розвитку наркоманії?
11. Що відомо сучасній науці про генетичні чинники наркоманії?
12. Яка успадковуваність наркоманії?
13. У чому полягає популярність тютюнокуріння?
14. Поясніть небезпечність тютюнокуріння для здоров'я людини.
15. Що Вам відомо про генетичні фактори пристрасті до тютюнокуріння?.
16. Яка відносна роль спадкових та соціальних чинників у формуванні гомосексуальності?
17. Що відомо сучасній науці про генетичні механізми гомосексуалізму?
18. Назвіть та поясніть проблеми вивчення генетики злочинності.
19. Які експериментальні дані підтверджують генетичну природу схильності до самогубства?

## 7. ГЕНЕТИКА ОСОБИСТОСТІ

### 7.1. Темперамент

#### 7.1.1. Поняття темпераменту

Під темпераментом розуміється відносно стійке закономірне співвідношення індивідуально-психологічних особливостей людини і тварин, яке характеризує динамічну сторону їх психічної діяльності та поведінки.

Розрізняють два найважливіші аспекти темпераменту – активність і емоційність. *Активність* характеризує ступінь швидкості, енергійності чи повільності, млявості індивіда у його діях і вчинках, а *емоційність* – особливості перебігу його емоційних переживань (позитивних чи негативних) та ставлення до явищ чи предметів дійсності (радість, сум, гнів тощо).

Різні вчені робили спроби розкрити природу темпераменту та визначити його показники на основі морфологічних особливостей людської голови, товщини нервових волокон, будови тіла тощо. У пострадянській психології найбільш поширеною є теорія І. П. Павлова, яка пов'язує типи темпераменту з діяльністю центральної нервової системи. Подальші дослідження, проведені російськими фізіологами, показали, що структура основних властивостей нервової системи є досить складною, що спричинює значну кількість їх поєднань, а не чотири, як уважав І.П. Павлов. Крім того, встановлено, що кожна властивість темпераменту залежить не від однієї, а від кількох властивостей нервової системи, і кожна така властивість виявляється не в одному, а у всіх типах темпераменту.

Тип темпераменту є відносно стійким і мало змінюється під впливом середовища та виховання, але зазнає певних змін у процесі онтогенезу. Відомо також, що він не визначає інші властивості особистості (наприклад, характер, здібності), а лише впливає на їх динамічні прояви. На основі темпера-

менту формується індивідуальний стиль діяльності – сукупність варіантів діяльності, які є найбільш прийнятними для людини певного темпераменту.

У генетичних дослідженнях темпераменту необхідно враховувати кілька його особливостей. По-перше, компонентний склад темпераменту залежить від віку людини, оскільки деякі особливості поведінки, характерні для маленьких дітей (наприклад, регулярність відправлення фізіологічних функцій, тривалість сну і т.п.), у дорослих або відсутні, або мають зовсім інше значення. По-друге, методи діагностики динамічних характеристик (анкети, засновані на самооцінці, експертні оцінки, проєктивні методики, спостереження), як правило, мають значно меншу, ніж, наприклад, тести IQ, статистичну надійність і часто дають різні результати. По-третє, існує традиційна для психології **проблема співвідношення темпераменту і характеру**. Хоча характер, на відміну від темпераменту, часто пов'язується із змістовною стороною особи, однак, це не дає змоги надійно розрізнити їх прояви. Адже динамічні характеристики діяльності можуть в конкретних випадках визначатися не тільки рисами темпераменту, але і, наприклад, високою мотивацією даної діяльності, тобто власне особистісною рисою.

Із зазначених вище особливостей темпераменту досить гострою є проблема співвідношення темпераменту і характеру, яка, кінець кінцем, зводиться до проблеми **«індивід та особистість»**. Цю дилему найкраще може вирішити генетика. Розуміючи особистість як систему, що має соціокультурне наповнення та віддзеркалює суспільні відносини, в які занурена людина, не можна сюди ж відносити спадково задані властивості, які заковані в геномі та належать до структури індивідуальності. Таким чином, при вирішенні питання про належність тієї чи іншої психологічної риси до темпераменту необхідно обов'язково враховувати коефіцієнт успадкованості.

Однак у зарубіжних психологічних дослідженнях практично відсутнє розмежування індивіду та особистості. Тому в змісті анкет і тестів, в інших діагностичних процедурах та в одержуваних потім даних західні автори час-



то об'єднують риси і властивості, які логічно необхідно було б віднести до різних підструктур індивідуальності.

Навіть у тих випадках, коли ці два терміни – темперамент і особистість – розрізняються, йдеться скоріше про обсяги понять, ніж про різні підструктури або рівні інтегральної індивідуальності.

Труднощі, пов'язані з проблемою розмежування темпераменту та характеру, дають підставу дослідникам вважати, що риси темпераменту в чистому вигляді можуть бути визначені лише у немовлят, коли соціальний досвід мінімальний.

### **7.1.2. Темперамент у дітей**

У дослідженнях, проведених на парах монозиготних та дизиготних близнюків *перших днів життя*, одержані низькі внутрішньопарні кореляції по основних рисах темпераменту (збудливість, здатність заспокоюватися тощо) і по характеристиках активності протягом сну та неспання. Кореляції у монозиготних близнят варіювали в межах 0,06-0,31, у одностатевих дизиготних – 0,06-0,59, у різностатевих дизиготних – 0,13-0,30. Головною причиною такого досить значного варіювання цих показників можуть бути умови пренатального розвитку та особливості пологів, що підтверджено поведінковими характеристиками, вагою новонароджених та спеціальним тестом, який засвідчує рівень їх фізіологічної зрілості. Таким чином, у цьому віці гени ще не здійснюють свого вирішального впливу на індивідуальні відмінності дітей за темпераментом.

*Найближчими місяцями життя* дітей ситуація істотно міняється. У ряді досліджень, проведених над близнюками віком 3-12 місяців за допомогою різних методик оцінювання поведінки дітей, показники внутрішньопарних кореляцій у монозиготних близнят були суттєво вищими, ніж у дизиготних. Хоча коефіцієнти успадкованості при цьому склали в середньому всього 30%, однак це вже свідчить про досить виразні генетичні впливи на темперамент.

Це підтверджується і результатами досліджень прийомних дітей. Так, біологічні брати та сестри у віці одного року мали кореляцію за особливостями поведінки в межах 0,09-0,20, але на другому році життя тут теж виразно проявилися впливи генотипу.

При обстеженні поведінки близнят **віком 1,5-2,0 роки** коефіцієнти успадкованості вже достатньо високі:  $h^2 = 0,42-0,56$ , – майже такі, як і показники генетичного впливу на складові темпераменту у дорослих. Крім того, ці дослідження показали виразний вплив на окремі складові темпераменту (наприклад, емоційність та активність) певних умов домашнього середовища (наявність бабусі, систематичні ігри батьків з дітьми, хороші побутові умови тощо). Проте внутрішньопарна подібність і, отже, коефіцієнт успадкованості від цих обставин не залежить. Індивідуальні відмінності по активності повністю визначаються середовищем, причому в обох випадках велику роль грає індивідуальне середовище. Але при цьому емоційність і активність виявилися взаємопов'язаними генетичною кореляцією ( $r_g = 0,45$ ), що свідчить про наявність у них системи спільних генів, що визначають їх варіативність.

Таким чином, починаючи приблизно з 9 місяців життя у дітей виявляється генетично задана індивідуальність стосовно динамічних характеристик темпераменту – активності (переважно рухової), регулярності (ритмічності появи поведінкових реакцій, наприклад, голоду, здійснення фізіологічних функцій, чергування сну та неспання тощо), пристосованості (реакції на нову ситуацію), порогу активності, домінуючого настрою, гнучкості (легкість зміни поведінки за нової ситуації), уваги/наполегливості (тривалості певної діяльності та здатності продовжувати її всупереч перешкодам) і т.п..

У процесі продовжених досліджень поведінки дітей був виявлений так званий **синдром тяжкого темпераменту**. Його ознаками є: низька ритмічність, переважання негативного настрою, слабка реакція на нові стимули, погана пристосованість і висока інтенсивність реакцій. Виявилося, що цей синдром стійкий у перші роки життя. У вікових парах одержані позитивні кореляції: 1 і 2 роки – 0,48; 2 і 3 роки – 0,49; 3 і 4 роки – 0,42.

Більше того, ознаки важкого темпераменту 3-річних дітей корелюють з ознаками людини віком 17-24 роки – 0,34. Цікаво, що між віком дітей 1-2 роки та дорослими така кореляція відсутня. Виявилось також, що важкий темперамент дитинства впливає на пристосовуваність дорослої людини до різних сфер діяльності – навчальної, соціальної, сімейної тощо.

За даними близнюкових досліджень, з п'яти компонентів синдрому важкого темпераменту 6-річних дітей три мають високу генетичну складову: слабка реакція на нові стимули ( $h^2 = 0,94$ ), висока інтенсивність реакцій ( $h^2 = 0,82$ ), низька регулярність ( $h^2 = 0,68$ ); один – погана пристосовуваність – визначається в основному загальносімейним середовищем ( $c^2 = 0,55$ ), і ще один – негативний настрій – індивідуальним середовищем ( $e^2 = 0,63$ ). Правда, в двох останніх випадках помітний незначний вплив спадковості:  $h^2 = 0,26$  та  $0,37$  відповідно.

### 7.1.3. Темперамент у дорослих

У переважній більшості досліджень темпераменту у дорослих використовуються цілий ряд відповідних властивостей, серед яких найбільш поширеними є екстраверсія-інтроверсія та невротизм. Психотицизм досліджений менше.

Згадаємо з психології, що **екстраверсія** об'єднує такі характеристики особистості, як комунікабельність, активність, жвавість, ініціативність, гнучкість у діях та вчинках тощо. **Інтроверсія**, навпаки, характеризується схильністю до уникнення соціальних контактів, здатністю у діях та вчинках керуватися власними думками і внутрішніми переживаннями, а не зовнішніми враженнями та впливами.

Основним показником **невротизму** (не плутати з клінічним невротизмом) є рівень емоційних процесів (стабільність-нестабільність), який обмежується здатністю до самооцінки та обережністю. Крайньою нижньою межею цієї властивості темпераменту дорослих є емоційна стабільність.

**Психотицизм**, виділений психологами пізніше, характеризується агресивністю, холодністю, егоцентризмом, нездатністю до співпереживання тощо. Однак йому властива здатність до творчої діяльності. На нижній межі психотицизму домінує контроль з боку самосвідомості.

В онтогенезі названі риси темпераменту виявляються досить стабільними як за змістом, так і за індивідуальним проявом. Наприклад, невротизм і соціальна екстраверсія, визначені в одних і тих же людей з інтервалом в 45 років, корелюють на рівні 0,30 та 0,60. В іншому продовженому дослідженні (інтервал 30 років), що охопило людей від середнього віку до старості, міжвікова кореляція соціальної інтроверсії становила 0,74. Існує значна кількість дослідницьких робіт з використанням різноманітних методик, вікових груп та інтервалів, які підтверджують наявність вікової стабільності цих характеристик індивідуальності людини.

Психогенетичні дослідження дорослих людей показали виразний, хоча і не дуже високий **вплив спадкових чинників** на темперамент. У широкомасштабних близнюкових дослідженнях одержано такі показники внутрішньопарної кореляції: по екстраверсії  $r_{мз} = 0,52$  і  $r_{дз} = 0,19$ , по невротизму вони майже такі ж – 0,50 та 0,23 відповідно. При цьому успадкованість по екстраверсії становила 0,4, а по невротизму – 0,3, тобто, відмінності тут незначні. Крім того, виявлено, що з віком вплив спадковості на варіативність цих індивідуальних властивостей падає.

Крім простих, існують складніші схеми опису темпераменту. Найбільш популярною сьогодні є 5-факторна шкала особистісних рис, яка базується на основі судження людей про себе та інших. Тут окремі риси темпераменту згруповані у п'ять факторів, які подаються нижче.

– **Екстраверсія**. Визначається співвідношення в межах пар: екстраверсія-інтроверсія, товариськість-відлюдкуватість, впевненість-соромливість.

– **Здатність до згоди**. Визначається співвідношення в межах пар: поступливість-непоступливість, доброзичливість-байдужість, слухняність-ворожість.

– *Сумлінність*, відповідальність. Невизначений фактор.

– *Невротизм*. Визначається рівень емоційної стабільності, а також співвідношення в межах пар: пристосовуваності-тривожності, залежності-незалежності.

– *Відвертість*, щирість,. Визначається співвідношення в межах пар: легкість пристосовуваності-підлеглість, непослух-покірність.

При аналізі успадковуваності окремих компонентів цього ряду найвищі значення були отримані для екстраверсії (0,49) та відвертості (0,45), а найменші – для здатності до згоди (0,35) та сумлінності (0,38). Для усіх показників значення впливу загального середовища на мінливість виявилось близьким до нуля (0,02-0,11).

При дослідженні складових невротизму було виявлено, що близько половини спостережуваної мінливості визначається генетичними факторами. Ці результати були одержані на підставі опитування монозиготних близнюків як вихованих разом, так і розлучених. У дослідженнях, де крім самозвітів користувалися оцінками поведінки з боку одноліток, були одержані подібні результати.

З цього можна зробити висновок, що мінливість особистісних характеристик темпераменту визначається переважно умовами індивідуального середовища або генотип-середовищними взаємодіями.

Із більш специфічних властивостей темпераменту слід згадати рівень радикалізму та консерватизму в мисленні. Всупереч очікуванням виявилось, що для цих якостей характерні досить значні показники успадковуваності (відповідно 0,65 та 0,54). Навіть для такої риси як авторитарність (владність) було одержано значення 0,62. До того ж виявилось, що за цією характеристикою спостерігається несподівано високе значення асортативності (відповідності) одружень (0,68).

У межах дослідження близнюків, які вирости нарізно, були здійснені найрізноманітніші тести властивостей особистості та темпераменту, а також таких якостей як професійні інтереси, заняття на дозвіллі, соціальні стосунки.

Виявилося, що монозиготні близнюки, які вирости разом, показали приблизно такий же рівень подібності, як і розлучені.

### **Контрольні запитання до теми 7.1**

1. Що розуміє під темпераментом сучасна психогенетика?
2. Назвіть аспекти темпераменту та охарактеризуйте їх.
3. Поясніть проблему співвідношення темпераменту та характеру у сучасній психогенетиці.
4. Обґрунтуйте уявлення про те, що у немовлят генотип не має вирішального впливу на темперамент.
5. З якого віку у дітей починають проявлятися генетичні складові темпераменту?
6. Поясніть поняття синдрому важкого характеру.
7. Назвіть генетичні складові компонентів синдрому важкого темпераменту.
8. Які властивості темпераменту використовуються у психогенетичних дослідженнях дорослих?
9. Поясніть поняття екстраверсії, невротизму та психотизму.
10. Якими даними психогенетичних досліджень підтверджується виражений вплив генотипу на темперамент у дорослих?
11. Поясніть сучасну 5-факторну схему опису темпераменту.
12. Які показники успадкованості були одержані у психогенетичних дослідженнях темпераменту за 5-факторною схемою?

### **7.2. Інтелект**

#### **7.2.1. Поняття інтелекту та коефіцієнта розумового розвитку (IQ)**

Інтелектуальна діяльність людини є найбільш складною для генетичного аналізу.

**Інтелектом** вважається загальна здатність людини вирішувати різноманітні проблеми. У основі такої здатності лежить спроможність розпізнавати зв'язки між явищами, предметами, ідеями, концепціями тощо. Особами високого інтелекту слід вважати тих, хто здатний формувати значну кількість зв'язків і проявив свої здібності у процесі навчання чи професійної діяльності.

Із такого визначення інтелекту можна зробити два важливі висновки. По-перше, високий інтелект може бути у людей, зайнятих у найрізноманітніших сферах діяльності. По-друге, у кожній сфері діяльності можливе формування інтелектуальної еліти. Якість і кількість такої еліти є визначальними в суспільстві. Суспільство можна вважати високорозвиненим, якщо в ньому наявна інтелектуальна еліта серед політичних діячів, вчених, лікарів, педагогів, юристів, військових, релігійних діячів, робітників, фермерів.

Розмір інтелекту можна визначити різними способами. Один з них – обчислення показника розумового розвитку, або коефіцієнта інтелектуальності, який позначається ***IQ*** (англ. intelligence quotient). При цьому використовуються особливі тести та відповідні математичні розрахунки.

Якщо визначити IQ у великій кількості людей, то вони розподіляться за нормальною кривою з амплітудою від 0 до понад 140. Найбільша кількість значень припадає на нормальний інтелект, а в обидві сторони їх число прогресивно зменшується. (Мал. 65).

Результати обстеження, проведеного у США, показали, що половина населення країни (близько 125 млн. осіб) має коефіцієнт інтелекту в межах норми (IQ = 90-110), а близько чверті населення (62,5 млн. осіб) відноситься до категорії тупих або дуже тупих.

Нагадаємо, що осіб з IQ нижче 70 називають олігофренами, або недоумкуватими і розрізняють три ступені недоумства: дебільність, імбецильність та ідіотія (див. розділ 5.5.2 та 6.2). Дебіли мають IQ від 50 до 70 і не здатні самостійно вести свої справи, але можуть виконувати прості завдання і частково самі себе утримувати. Особи з IQ від 25 до 50 мають «розумовий вік» 3-

7 років і називаються імбецилами. Вони не здатні заробляти собі на життя, але можуть обслуговувати самих себе. Нарешті, особи, розумовий вік яких відповідає 1-2 рокам (IQ нижче 25), називаються ідіотами. Вони не можуть виконувати навіть таких найпростіших дій як самостійно їсти та обслуговувати себе.

Численні дослідження інтелекту, здійснені у США різними авторами у різний час показали, що найвищий середній інтелект мають представники семітського етносу. За ними йдуть вихідці з Азії, від яких дещо відстають європейці. Порівняно найнижчий середній IQ мають темношкірі та вихідці з Латинської Америки.

. Однак сьогодні наука все ще не здатна чітко визначити всі компоненти інтелекту людини. Внаслідок цього треба пам'ятати, що дослідженням піддається так званий «психометричний інтелект», який показує лише *відмінності між людьми щодо виконання тестів*. Ці тести по-різному віддзеркалюють різноманітні аспекти поведінки людини і охоплюють не всі її ментальні особливості.

Тим не менше, результати використовуваних тестів мають досить значну прогностичну цінність у деяких сферах людської діяльності, перш за все в освіті та оволодінні професійними навичками.

### **7.2.2. Генетичний контроль інтелекту**

У дослідженнях монозиготних близнюків, які вирости нарізно, виявлено високий рівень кореляції коефіцієнтів інтелекту (0,64-0,78). Значення успадкованості при цьому, з урахуванням усіх генетичних факторів, було досить суттєвим (0,75), а вплив загального середовища незначним (0,20-0,30).

Ці результати були підтвержені в спостереженнях над прийомними дітьми. До того ж кореляція IQ між дітьми та їх біологічними батьками була істотно вище, ніж між прийомними дітьми та нерідними батьками (0,35-0,40 проти 0,15).



Таким чином, дослідження показують *високу успадкованість коефіцієнта інтелекту* та незначний вплив на нього умов середовища.

У продовжених близнюкових дослідженнях інтелекту виявлено цікаву закономірність: з віком кореляція по IQ зростала особливо суттєво у монозиготних близнюків (практично від нуля до 0,81-0,86). Для порівняння: цей кінцевий показник у дизиготних близнюків становив лише 0,39-0,54. Ця закономірність абсолютно спростовує уявлення про те, що з віком все більше значення для формування індивідуальних відмінностей має середовище.

По мірі того, як людина стає дорослою, спостерігається поступове зменшення практично до нуля впливу загального середовища на мінливість IQ. У той же час вплив індивідуального середовища залишається помітним.

Пошуки факторів середовища, які можуть впливати на коефіцієнт інтелекту, не дали суттєвих результатів. Переважна більшість досліджень свідчить про незначний вплив загального середовища на прояв інтелекту. З іншого боку, ті фактори індивідуального середовища, що впливають на інтелект, відносяться до умов, які забезпечують нормальний розвиток організму та нервової системи, особливо в період раннього онтогенезу. Наприклад, пренатальні тератогенні фактори (вірусні інфекції, отруйні хімічні речовини, куріння, алкоголь, наркотики тощо) можуть викликати серйозні порушення фізичного та розумового розвитку, які призводять до зниження коефіцієнта інтелекту. Недостатнє чи неповноцінне харчування, нестача вітамінів, хвороби, які порушують нормальний розвиток дитини, ведуть до зниження розумових здібностей, а отже і коефіцієнта інтелекту. Такий же негативний вплив справляють несприятливі умови життя, недостатній рівень медичного обслуговування, незадовільні санітарно-гігієнічні умови.

Порушення нормального розвитку може трапитися у монозиготних близнюків, внаслідок чого їх коефіцієнт інтелекту буде дещо зниженим (в середньому 90 балів). Якщо один із них умирає після народження, то розвиток іншого йде практично нормально і його IQ зростає до 99 балів. Це явище дістало назву «близнюкового ефекту».

У численних експериментах з продовженого тренування пам'яті, уваги, планування вдавалося підвищити IQ, особливо у дітей, навіть на 30 балів, однак, після припинення тренувань він знижувався до рівня контрольної групи. Це свідчить про те, що мозок зберігає величезний потенціал пластичності практично протягом усього життя. Таким чином, принцип «або використовуєш, або втрачаєш» відіграє величезну роль у розвитку чи деградації ментальних здібностей людини.

На підставі даних, приведених вище, психогенетика вважає визначення успадкованості для всіх складових інтелекту недостатнім і у своїх дослідженнях акцент переносить на виявлення способів впливу на ті чи інші якості людини за допомогою умов середовища.

Тут знову доречно нагадати, що інтелект і коефіцієнт інтелекту – різні речі, і навчена людина суттєво відрізняється від ненавченої, навіть якщо у них однаковий IQ. Більше того, особи з низьким коефіцієнтом інтелекту потребують ретельного та методичного навчання, щоб компенсувати недолік здібностей.

### **7.2.3. Генетика обдарованості**

Талановитість та геніальність піддаються визначенню ще трудніше, ніж інтелект. Психологічні властивості, які звичайно використовуються як необхідні критерії обдарованості, включають інтелект, здатність до творчості та наявність мотивації.

Концепцію вродженого таланту досить важко доказати або спростувати звичайними методами, однак аналіз біографій обдарованих людей дає підстави для сумнівів у її вірогідності. Якщо обдарованість базується на певних генетичних засадах і має природжений характер, то повинні бути якісь ознаки, за якими її можна б було помітити наперед, ще до того, як вона виявиться повною мірою. Ці ознаки дали б змогу передбачати, хто досягне успіху в певній сфері діяльності. Однак цього не спостерігається. Більше того, існує велика кількість свідчень про незвичайні здібності, які виявлялися у ранньому ди-

тинстві. Однак, у більшості випадків такі вундеркінди пізніше нічого видатного не вдіяли.

Аналіз біографій видатних композиторів показав, що всі вони з раннього дитинства підлягали регулярному та інтенсивному тренуванню під керівництвом дорослих протягом кількох років. Створюється враження, що поява незвичайних здібностей скоріше була наслідком глибокої і всебічної підтримки батьків, заохочення, сприятливих умов для розвитку навичок. Навіть наявність абсолютного музичного слуху не може бути прикладом природженої якості, бо його можна розвинути шляхом спеціальних музичних вправ, про що свідчить навчання музиці дітей 5-6-річного віку.

Таким чином, є достатньо підстав для ствердження відсутності вірогідних ранніх однак природженого таланту.

Існує ще один погляд, який вважає, що наявність генетично зумовлених здібностей підтверджується легкістю навчання окремих осіб тим чи іншим навичкам. Однак, спеціальні дослідження спростували такі уявлення.

Серед даних, які спростовують концепцію природженого таланту, варто згадати випадки незвичайних здібностей у звичайних людей, які були розвинені у дорослому віці внаслідок довготривалих тренувань певних навичок та умінь. Прикладами може бути пам'ять офіціантів на велику кількість замовлень, здатність орієнтуватись у таксистів великих міст, здатність дітей австралійських аборигенів орієнтуватися на відкритій місцевості без видимих орієнтирів тощо. Характерно, що при зміні умов середовища та виду діяльності ці здібності втрачаються.

У генетиці обдарованості наявна досить парадоксальна ситуація. З одного боку, концепція успадкування здібностей не знаходить достатньо переконливого підтвердження, бо нащадки геніїв нічим не вирізняються серед звичайних людей. З іншого боку, вплив навколишнього середовища, пов'язаний з виникненням особливої обдарованості, теж не вдається виявити.

Залишається одне з найбільш вірогідних пояснень талановитості чи геніальності у людини – так зване явище *емергенезу*. Під емергенезом розумі-

ється таке явище, коли ознака визначається особливою сукупністю генів або комплексом властивостей, кожна з яких визначається генетично. Будь-яка зміна цієї специфічної сукупності генів веде до зникнення цієї риси. Саме тому у монозиготних близнюків емергенні ознаки, наприклад, творчі здібності, проявляються подібним чином ( $r_{M3} = 0,54$ ). У звичайних родичів геноми уже не ідентичні, вони змінені, що порушує унікальну сукупність генів. Внаслідок цього подібність у прояві емергенної ознаки тут виявляється не частіше, ніж у випадкових людей.

### **Контрольні запитання до теми 7.2**

1. Дайте визначення інтелекту.
2. Які висновки можна зробити з сучасного розуміння інтелекту?
3. Що собою являє коефіцієнт інтелектуальності?
4. Який розподіл значень коефіцієнта інтелектуальності у популяції людей? Наведіть приклади.
5. Що в дійсності показує коефіцієнт інтелектуальності?
6. Де доцільно використовувати інтелектуальне тестування сьогодні?
7. Обґрунтуйте високу успадковуваність коефіцієнта інтелектуальності та незначний вплив на нього умов середовища.
8. Назвіть фактори оточуючого середовища, які можуть знизити коефіцієнт інтелектуальності. Поясніть ці випадки.
9. Що є критеріями обдарованості?
10. Про що свідчить аналіз численних біографій видатних людей стосовно генетики обдарованості?
11. У чому полягає парадоксальна ситуація в генетиці обдарованості?
12. Поясніть явище емергенезу.

## Термінологічний словник

**Аберация** (лат. aberratio – відхилення) – в генетиці – структурна зміна хромосоми або хроматиди, яка виникає внаслідок розриву, за яким звичайно настає з'єднання розірваних кінців у нове сполучення.

**Абстинентний синдром** (лат. abstinencia – стримування, невживання) – стан, який розвивається після раптового припинення вживання речовин, які викликали наркоманійну залежність. (Див. також **синдром**).

**Агенезія** (гр. а – без + génesis – утворення) – вроджена відсутність будь-якого органу.

**Аглютинація** (лат. agglutinatio – приклеювання) – склеювання та агрегація антигенних часток (бактерій, еритроцитів, лейкоцитів тощо) під дією специфічних **антитіл** (див.).

**Адаптація соціальна** (лат. adaptatio – пристосування) – процес взаємодії людини з соціальним середовищем, який включає засвоєння норм та цінностей середовища, а також здатність до перетворення цього середовища відповідно до нових умов та цілей діяльності.

**Аденін** – одна з двох **пуринових** (див.) основ (див. **гуанін**) нуклеотидів ДНК та РНК.

**Аденома** (гр. adēn – залоза + oma – пухлина) – незлоякісна пухлина молочної, щитоподібної та інших залоз, а також залоз слизової оболонки, наприклад шлунка.

**Аденоматозний поліпоз** (гр. polýs – численний + pús – нога + osis – процес, результат) – множинні **аденоми** (див.) різноманітних форм та розмірів, які розвиваються всередину порожнистого органу, розташовані найчастіше на слизовій оболонці та пов'язані з нею широкою основою або ніжкою, через яку проходять кровоносні та лімфатичні судини.

**Адреногенітальний синдром** – група спадкових патологій, які полягають у підвищеному виділенні гормонів кори надниркових залоз. При цьому спостерігається прискорений соматичний розвиток та прогресуючий розвиток вторинних чоловічих статевих ознак. Частіше зустрічається форма, яка дістала назву жіночого псевдогермафродитизму, коли у дівчаток зовнішні статеві органи розвиваються за чоловічим типом, але внутрішні – сформовані нормально. У хлопчиків спостерігається раннє статеве дозрівання та низький зріст. У випадку тяжкої форми хвороби – *тахікардія* (див.), сонливість, блювання тощо.

**Адренолейкодистрофія** – Х-зчеплене рецесивне захворювання, яке полягає у руйнуванні мієлінової оболонки нервових волокон. Проявляється у дітей (менше у підлітків та дорослих) поступовим розвитком недоумства, *атрофією* (див.) зорових нервів, паралічем, розладом координації рухів, мови, ковтання, туговухістю та епілептичними нападами. Протягом кількох років хворий прикутий до ліжка, а потім гине.

**Алелі** (гр. allēlōn – *взаємно, один одного*) – форми стану гена, які займають ідентичні *локуси* (див.) гомологічних хромосом і зумовлюють різні фенотипи.

**Алель летальний** (гр. allēlōn – *взаємно, один одного*; лат. letalis – *смертельний*) – алель, що зумовлює загибель організму, який є його носієм.

**Алкаптонурія** (лат. alkali – *попіл, сода* + гр. kárptō – *ковтати* + úron – *сеча*) – спадкова хвороба, викликана порушенням обміну амінокислоти тирозину. Проявляється у дітей – темне забарвлення сечі та вушної сірки, у дорослих – пігментацією різних тканин та прогресуючим дегенеративно-дистофічним ураженням суглобів.

**Алопеція** (гр. alōpekia – *випадіння волосся подібно до лисиці, яка линяє*; alōrēx – *лисиця*) – стійке або тимчасове, повне або часткове випадання волосся.

**Альбінізм** (лат. albus – *білий*) – генетично зумовлена відсутність пігменту меланіну в шкірі, волоссі, райдужній оболонці ока.

**Альтернативний** (лат. alter – один із двох) – один із двох, який виключає іншого.

**Амінокислоти** – органічні сполуки, які містять як карбоксильну (—COOH), так і амінну групи (—NH<sub>2</sub>); основні складові частини молекул білків.

**Амніоцентез** (гр. amnion – зародкова оболонка + kéntēsis – проколювання) – процедура отримання навколоплідної рідини і клітин, що в ній містяться, для **пренатальної** (див.) діагностики деяких спадкових захворювань.

**Ангідротична ектодермальна дисплазія** – патологічне порушення розвитку шкіри з частковою або повною відсутністю потовиділення.

**Аневризма** (гр. aneurisma – розширення) – розширення просвіту та випинання стінки кровоносної судини (переважно артерії) або порожнини серця внаслідок патологічних змін чи аномалій розвитку.

**Анеуплоїдія** (гр. an – не + eu – цілком + ploos – кратний + éidos – вид) – некратне **гаплоїдному** (див) набору збільшення або зменшення кількості хромосом, наприклад,  $2n - 1$ ,  $2n - 2$ ,  $2n + 1$ ,  $2n + 2$  тощо, де  $n$  – кількість хромосом у гаплоїдному наборі.

**Антигени** – речовини, яка сприймаються організмом як сторонні та викликають його специфічну імунну реакцію.

**Антимонголоїдний розріз очей** – опущення зовнішніх кутів очних щілин.

**Антикодон** – ділянка молекули тРНК, яка має три нуклеотиди та впізнає відповідну ділянку з трьох нуклеотидів (кодон) у молекулі іРНК (мРНК) і **комплементарно** (див.) взаємодіє з нею.

**Антитіла** – білки сироватки крові та інших біологічних рідин, які утворюються у відповідь на введення в організм **антигену** (див.) і специфічно взаємодіють з ним.

**Апера синдром** – аутосомно-домінантна хвороба, яка характеризується значними порушеннями розвитку кісток черепа та пальців кінцівок. При цьому череп високий, конічної форми, передньо-заднє приплюснутий. Пере-

нісся запале. Верхня щелепа надто висунута вперед. Збільшена відстань між очима. Очні яблука розташовані перед очними западинами. II–V пальці кінцівок зрослися.

**Арахнодактилія** (гр. aráchnē – *павук* + dáktylos – *палець*) – незвичайно довгі та тонкі пальці кистей та стоп.

**Артрит** (гр. árthron – *суглоб* + itis – *запальний процес*) – загальна назва запальних патологій суглобів, які супроводжуються виділеннями рідини в порожнину суглоба.

**Астенічний** (гр. asthenia – *слабкість, безсилля*) – тип статури, яка характеризується високим зростом, вузькою та довгою грудною кліткою, слабкою мускулатурою.

**Атеросклероз** (гр. athēra – *кашка* + sclerosis – *затвердіння*) – досить розповсюджене хронічне серцево-судинне захворювання переважно літніх осіб, яке характеризується ущільненням артеріальних стінок за рахунок розростання сполучної тканини, утворенням так званих атеросклеротичних бляшок, зменшенням просвіту судини, зниженням кровопостачання органів та часто ускладнюється тромбозом (закупоркою) судин. Клінічні прояви атеросклерозу залежать від переважаючої локалізації аномалії

**Атрезія** (гр. a – *без* + trēsis – *отвір*) – 1) вада розвитку: відсутність природного проходу чи отвору (наприклад, атрезія прямої кишки та заднепрохідного отвору); 2) заростання природного проходу чи отвору внаслідок запалення або травми (наприклад, після хімічного опіку стравоходу); 3) зворотний розвиток органу, який не досяг зрілості (наприклад, кістозна атрезія яєчника).

**Атрофія** (гр. a – *без* + trophē – *живлення*) – зменшення обсягу органів, тканин та клітин, яке супроводжується зниженням їх функцій. Розвивається внаслідок старіння організму, а також зменшення чи припинення функціонального навантаження на певні органи, тканини тощо..



**Аутизм** (гр. autós – сам) – занурення у світ особистих переживань, яке супроводжується ослабленням або втратою контакту з дійсністю, відсутністю прагнення до спілкування з іншими людьми, убогістю емоцій.

**Аутосома** – звичайна, нестатева *хромосома* (див.).

**Аутосомно-домінантне успадкування** – тип успадкування ознаки, яка контролюється домінантним *алелем* (див.), розміщеним у нестатевій хромосомі.

**Аутосомно-рецесивне успадкування** – тип успадкування ознаки, яка контролюється рецесивним *алелем* (див.), розміщеним у нестатевій хромосомі.

**Афазія** (гр. а – без + rhásis – висловлювання) – розлад мови, який полягає в утраті здатності користуватися словами та реченнями для вираження думок та почуттів.

**Ахондроплазія** (гр. а – без + chónchos – хрящ + plásis – процес чи результат розвитку) – аутосомно-домінантне захворювання, коли порушення розвитку хрящової тканини спричинює недостатній ріст кінцівок. При цьому довжина тулуба нормальна, але голова велика з випуклим лобом та запалим переніссям.

**Ашера синдром** – аутосомно-рецесивне захворювання, яке полягає у нейросенсорній глухоті та *пігментному ретинітові* (див.). Основні симптоми хвороби: туговухість, повільно прогресуюча дегенерація сітківки з втратою зору (починається після 10-літнього віку), вестибулярні розлади, розумова відсталість, *психози* (див.). Розрізняють три типи хвороби в залежності від її тяжкості.

**Бактеріофаг** (гр. phagos – пожирач) – вірус, який уражує бактерії.

**Беквіта – Відемана синдром** – аутосомно-домінантна патологія, яка розвивається внаслідок мікродуплікації (див. *дуплікація*) сегмента *p15* 11-ої хромосоми і характеризується великою довжиною та вагою новонародженого. Інші ознаки: занадто великий язик, зміщення очних яблук вперед за межі

очних западин, *гідроцефалія* (див.), аномалії передньої стінки живота, асиметрія тіла.

**Бівалент** (лат. *bi* – *подвійний* + *valens* – *сильний*) – пара кон'югуючих (див. *кон'югація*) гомологічних хромосом у профазі I мейозу.

**Біополімери** – високомолекулярні природні сполуки – білки, нуклеїнові кислоти, полісахариди, молекули яких складаються з великої кількості груп атомів або ланок однакової чи різної хімічної будови, що повторюються. Біополімери складають основу всіх живих організмів та беруть участь практично в усіх процесах життєдіяльності.

**Близнюки** – двоє і більше дітей, народжених внаслідок однієї вагітності.

**Близнюки дизиготні** (двояйцеві) – організми, які розвиваються з двох різних зигот унаслідок запліднення двох різних яйцеклітин; можуть бути однієї чи різної статі; генотипи різні.

**Близнюки монозиготні** (однойцеві) – організми, які розвиваються з однієї зиготи; однієї статі, мають однакові генотипи.

**Блоха – Сульцбергера синдром** – X-зчеплена домінантна патологія з пренатальною *летальністю* (див.) плодів чоловічої статі. Основним симптомом хвороби є характерні запальні дефекти шкіри, які виникають уже на пізній стадії ембріогенезу. Виявляються також ураження зубів, плямиста *алопеція* (див.), аномалії зору, судоми та розумова відсталість.

**Брахідактилія** (гр. *brachys* – *короткий* + *daktilos* – *палець*) – короткопалість рук та/або ніг.

**Брахіцефалія** (гр. *brachys* – *короткий* + *kephalē* – *голова*) – короткоголовість; збільшення поперечного розміру голови за відносного зменшення її поздовжнього розміру.

**Бронхіальна астма** (гр. *ásthma* – *ядуха*) – хронічна запальна хвороба дихальних шляхів, спричинена спадковою схильністю до алергічних реакцій. Характеризується постійною підвищеною чутливістю бронхів, що призводить до набряку їх слизової оболонки та нападів ядухи.

**Ваарденбурга синдром** – аутосомно-домінантна хвороба з неповною *пенетрантністю* (див.) та мінливою *експресивністю* (див.), яка спричинена аномаліями розвитку нервових структур завитки внутрішнього вуха. Основні симптоми: широке виступаюче перенісся, з'єднані брови, псевдо косоокість, асиметричне забарвлення райдужки, туговухість, знижене відчуття рівноваги, частковий альбінізм (сивий локон над лобом, білуваті вії, депігментовані ділянки шкіри).

**Ван дер Вуда синдром** – аутосомно-домінантна хвороба з неповною *пенетрантністю* (див.) та різною *експресивністю* (див.). Основні симптоми: розщеплення верхньої губи або/та піднебіння, на слизовій оболонці нижньої губи дві або одна ямки та фістула, яка виділяє невелику кількість слизу.

**Вектори** (лат. vector – *несучий*) – в генетиці – деякі види вірусів (звичайно *бактеріофаги* – див.) та *плазмід* (див.), що використовуються для перенесення окремих генів із генома одного організму в геном іншого.

**Вестфаля – Вільсона – Коновалова хвороба** – аутосомно-рецесивне захворювання з ураженням нервової системи та печінки внаслідок порушення метаболізму міді. Основні симптоми: *хорея* (див.), тремтіння голови, кінцівок або всього тіла, розлад координації рухів, недоумкуватість, розлад функцій печінки, нирок, підшлункової залози, серця.

**Виразкова хвороба** – хронічна хвороба із циклічним перебігом та спадковою схильністю. На стадії загострення виникає виразкове ураження слизової оболонки шлунка або/та 12-палої кишки. Захворювання розвивається внаслідок порушення рівноваги між факторами захисту слизової оболонки (шлунковий слиз і т.п.) та агресивними факторами шлункового соку (соляна кислота, фермент пепсин тощо).

**Галактоземія** (гр. gala – *молоко* + osis – *процес* чи *результат*) – спадкове моногенне, аутосомно-рецесивне захворювання (див. *аутосомно-рецесивне успадкування*), яке супроводжується накопиченням у крові моно-

сахариду галактози. Процес спричинюється відсутністю одного із ферментів, які перетворюють галактозу в краще засвоювану глюкозу.

**Гамета** (*гр. gamos – шлюб*) – зріла статеві клітина, яка містить гаплоїдний набір (n) **хромосом** (див.) і здатна до запліднення.

**Гаметогенез** (*гр. gamos – шлюб + genesis – виникнення*) – процес утворення статевих клітин (див. **мейоз**).

**Гаплоїд** (*гр. haploos – одинарний*) – клітина чи особина з одинарним набором хромосом, тобто така, в якій кожна хромосома представлена тільки один раз.

**Гаплоїдний набір хромосом** – сукупність хромосом *гаплоїда* (див.).

**Гемізіготність** (*гр. hēmi – напів- + zygōtē – з'єднаний у пару*) – стан, коли окремі гени у диплоїдній клітині представлені лише одним **алелем** (див.). Термін використовують для позначення генотипу чоловіка стосовно ознак, зчеплених зі статтю і визначених алелями, розташованими лише в Y- або X-хромосомі.

**Гемоглобінопатії** – група спадкових захворювань, обумовлених присутністю в еритроцитах аномального гемоглобіну, що призводить до їх руйнування та виходу гемоглобіну у плазму крові.

**Гемофілія** (*гр. haima – кров + philēō – любити*) – спадкове захворювання чоловіків, яке супроводжується кровоточивістю і спричинене відсутністю одного із факторів згортання крові. Жінки звичайно не хворіють і є лише носіями мутантного алеля, розташованого в X-хромосомі.

**Ген** (*гр. genos – рід, походження*) – певна ділянка молекули ДНК (у деяких вірусів РНК), яка кодує первинну структуру **поліпептиду** (див.), молекул **pРНК** (див.) та **mРНК** (див.) або взаємодіє з регуляторним білком. За уявленнями класичної генетики ген є спадковим фактором, чи одиницею спадкової інформації, яка визначає формування певної елементарної ознаки організму.

**Генеалогічний метод** (*гр. genealogia – родовід*) – аналіз закономірностей успадкування ознак людини на основі складання її родоводу.

**Ген-модифікатор** (лат. modificatio – визначення міри) – ген, функцією якого є підсилення або послаблення дії основного гена.

**Генна інженерія** – сукупність методів і технологій, спрямованих на отримання нових комбінацій генетичного матеріалу в клітині чи організмі штучним шляхом (не шляхом традиційної гібридизації)..

**Генна терапія** – лікування спадкових моногенних хвороб за допомогою методів *генної інженерії* (див.).

**Генокопії** – подібні фенотипи, які сформовані під впливом зовсім різних генів та мутацій.

**Геном** – гаплоїдний набір хромосом даного виду організмів з локалізованими в них генами.

**Генотип** – сукупність усіх локалізованих у хромосомах генів, чи, в більш широкому розумінні, усіх спадкових факторів організму, які розташовані не тільки в хромосомах, а й інших компонентах клітини, наприклад, мітохондріях.

**Генофонд** – сукупність генів однієї популяції, в межах якої вони характеризуються певною частотою.

**Ген-супресор** (лат. sub – частково + pressare – тиснути) – ген, що пригнічує дію основного гена.

**Гетерогенність патологій** (гр. heteros – інший + genos – походження) – явище, коли клінічно схожі хвороби в різних сім'ях обумовлені дефектами різних генів.

**Гетерозигота** (гр. heteros – інший + zygōtē – з'єднаний у пару) – особина чи клітина, що містить різні алелі в ідентичних локусах гомологічних хромосом і продукує генетично різні гамети.

**Гетерохроматинові ділянки хромосом** (гр. heteros – інший + chrōma – забарвлення) – ділянки хромосом, які інтенсивно фарбуються цитологічними фарбниками та генетично інертні.

**Гібрид** (лат. hybrida – помісь) – гетерозиготна особина, яка виникла в результаті схрещування двох генетично різних організмів.

**Гідроцефалія** (*гр.* hýder – рідина + kephalē – голова) – патологічне накопичення спино-мозкової рідини в порожнині черепа, яке супроводжується розширенням мозкових шлуночків та високим внутрішньочерепним тиском.

**Гінекомастія** (*гр.* gynē – жінка + mastós – груди) – збільшення однієї чи обох молочних залоз у чоловіків.

**Гіпертензія** (*гр.* hyper – надмірний + *лат.* tensio – напруження) – підвищений тиск в судинах, порожнистих органах та порожнинах тіла.

**Гіпертрихоз** (*гр.* hyper – надмірний + thrichós – волосся) – надмірна кількість волосся на ділянках шкіри, які звичайно чисті або покриті пушком, наприклад, на обличчі у жінок або на спині у чоловіків.

**Гіпогонадизм** (*гр.* hypo – нижче, під + gonáō – породжую) – аномалія, обумовлена зниженням гормональних функцій статевих залоз чоловіка чи жінки. Основним симптомом гіпогонадизму є відсутність або нерозвиненість вторинних статевих ознак.

**Гіпоплазія** (*гр.* hypo – нижче, під + plásis – утворення) – вроджений недорозвиток будь-якого органу.

**Гіпотензія** (*гр.* hypo – нижче, під + *лат.* tensio – напруження) – знижений артеріальний тиск.

**Гіпотиреоз** (*гр.* hypo – нижче, під + *анат.* glandula thyreoidea – щитоподібна залоза + *гр.* osis – процес, результат) – захворювання, обумовлене недостатністю функції щитоподібної залози. Основними ознаками гіпотиреозу є млявість, загальмованість, сонливість, ослаблення пам'яті, одутле бліде обличчя, мерзлякуватість, нудота тощо.

**Гістидінемія** – аутосомно-рецесивна патологія, яка характеризується помірною затримкою психічного розвитку, нестійкістю настрою та поведінки, значними порушеннями моторики мови аж до повної німоти, тремтіннями, судомами, розладом координації рухів тощо.

**Голандричне успадкування** (*гр.* hólos – увесь + andros – чоловік) – успадкування ознак, які визначаються генами Y-хромосоми людини. Такі озна-

ки передаються від батька тільки синам і наявні в усіх поколіннях і у всіх чоловіків.

**Гольцца синдром** – див. осередкова мезоектодермальна дисплазія.

**Гомеостаз** (гр. – *hómoios* – *подібний, однаковий* + *stasis* – *стан*) – здатність біологічної системи протистояти змінам і зберігати відносну динамічну сталість свого складу та властивостей.

**Гомозигота** (гр. *homos* – *однаковий* + *zygōtē* – *з'єднаний у пару*) – особина або клітина, що містить однакові **алелі** (див.) в ідентичних **локусах** (див.) **гомологічних** (див.) хромосом і продукує генетично рівноцінні гамети.

**Гомологічні хромосоми** (гр. *homologia* – *згода*) – структурно ідентичні хромосоми, тобто такі, в яких аналогічні **локуси** (див.) розташовані в однаковій послідовності.

**Гомосексуальність** (гр. *homos* – *однаковий* + лат. *sexus* – *стать*) – статеве ваблення до людей своєї статі. Спостерігається як у чоловіків, так і у жінок.

**Гонадний** (гр. *gonáō* – *породжую*) **дисгенез** (гр. *dys* – *розлад* + *genesis* – *виникнення*) – порушення розвитку статевих органів.

**Гормони** (гр. *hormáō* – *збуджую*) – біологічно активні речовини, які продукуються в організмі та здійснюють спрямований вплив на діяльність органів та тканин.

**Гуанін** – одна з двох **пуринових** (див.) основ (див. **аденін**) нуклеотидів ДНК та РНК.

**Дальтонізм** (назва походить від прізвища англійського вченого Дж. Дальтона, який вперше описав цю аномалію) – спадкове порушення кольорового зору, яке полягає в нездатності розрізняти переважно червоний та зелений кольори і спостерігається переважно у чоловіків. Ген, що спричинює хворобу, локалізований в X-хромосомі.

**Дебільність** (лат. *debilis* – *розслаблений*) – легка ступінь **олігофренії** (див.), яка відзначається примітивністю суджень та висновків, недостатньою

**диференціацією** (див.) емоцій, обмеженістю можливостей навчання, зниженою здатністю до соціальної адаптації.

**Девіантна поведінка** (лат. *deviatio* – відхилення) – порушення загальноновизнаних у даному суспільстві норм та правил поведінки.

**Дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК)** – складний **біополімер** (див.), який міститься в хромосомах, мітохондріях та інших органоїдах клітини і є носієм спадкової інформації.

**Делеція** (лат. *dēlētio* – знищення) – втрата певної ділянки хромосоми, **хроматиди** (див.) чи гена.

**Деменція** (лат. *de* – без + *mens* – розум) – зниження **інтелекту** (див.) внаслідок органічного ураження головного мозку, що порушує здатність до побутової та соціальної **адаптації** (див.).

**Диплоїд** (гр. *diploos* – подвійний) – клітина чи організм, які мають диплоїдний (подвійний) набір хромосом.

**Дискордантність** (лат. *discordia* – розлад) – несхожість близнюків стосовно тієї чи іншої ознаки.

**Дискретний** (лат. *discretus* – відокремлений) – переривистий, що складається із окремих частин.

**Дисперсія** (лат. *dispersio* – розсіяння) – в математичній статистиці та теорії ймовірностей – міра відхилення від середнього значення.

**Дисплазія** (гр. *dys* – розлад + *plásis* – утворення) – загальна назва наслідків неправильного формування окремих частин, органів чи тканин організму.

**Дистрофія** (гр. *dys* – розлад + *trophē* – живлення) – розлад живлення тканин, органів або всього організму, який розвивається внаслідок спадкового чи набутого порушення регуляторних механізмів. При цьому в клітинах і тканинах утворюються та накопичуються аномальні продукти обміну. Дистрофічні зміни звичайно розвиваються за більшості захворювань.

**Диференціювання** (лат. *differentia* – відмінність) – виникнення відмінностей між однорідними клітинами та тканинами, змінювання їх у процесі



розвитку організму, яке спричинює формування спеціалізованих клітин, тканин та органів.

**Діабет цукровий** (*гр. diabētēs – прохідний*) – хронічна ендокринна хвороба із спадковою схильністю, обумовлена порушенням секреції або низької біологічної активності інсуліну (гормону, що забезпечує проникнення глюкози в клітини периферійних тканин). Супроводжується підвищенням вмісту глюкози в крові та сечі, порушенням усіх ланок обміну речовин, ураженням судинної системи.

**ДНК** – дезоксирибонуклеїнова кислота (див.).

**Доліхоцефалія** (*гр. dolichós – довгий + kēphalē – голова*) – форма голови, яка відзначається значною перевагою її поздовжніх розмірів над поперечними.

**Домінантна ознака** (*лат. dominari – панувати, переважати*) – ознака, яка проявляється за *гетерозиготного* (див.) стану *алелей* (див.) гена, який визначає цю ознаку.

**Домінантний алель** (*лат. dominari – панувати, переважати*) – *алель* (див.) гена, який проявляється у *гетерозиготному* (див.) стані.

**Домінування** (*лат. dominari – панувати, переважати*) – явище, коли один із *алелей* (див.) гена гетерозиготи (див. *домінантний алель*) виявляє переважаючий вплив на відповідну ознаку особини, ніж інший алель цього ж гена (див. *рецесивний алель*).

**Донор** (*лат. dōno – дарувати*) – людина, що добровільно надає свою кров, її компоненти, а також інші тканини (наприклад, шкіру, кістковий мозок) та органи (наприклад, нирку) з лікувальною метою – переливання крові, трансплантації органів тощо.

**Дуплікація** (*лат. duplicatio – подвоєння*) – подвоєння певної ділянки хромосоми, *хроматиди* (див.) чи гена.

**Еволютивний** (*лат. evolvere – плоска крива*) – такий, що здійснюється поступово.

**Егоцентризм** (лат. ego – Я + centrum – центр) – специфічне ставлення до навколишнього світу, яке базується на власних цілях, потребах, інтересах, прагненнях, переживаннях. При цьому ігноруються інтереси, потреби та переживання інших людей.

**Едвардса синдром** – хвороба, спричинена *трисомією* (див.) 18-ої хромосоми. Співвідношення хлопчиків та дівчаток серед хворих складає 1:3, причина чого поки-що невідома. Найхарактернішими особливостями синдрому Едвардса є аномалії мозкового черепа та обличчя, дефекти опорно-рухового апарату, порушення серцево-судинної, травної та сечостатевої систем. Зовнішніми ознаками хвороби є маленький рот, вузькі та короткі очні щілини, косоокість, низько розташовані та деформовані вуха, вивернута нижня губа, коротка та складчаста шия, видовжений череп, клишоногість тощо. 90% хворих дітей гине до 1 року внаслідок запалення легенів, кишкової непрохідності, серцево-судинної недостатності.

**Ейфорія** (гр. eu – добре + pherō – переносити) – стан піднесеного настрою та задоволення, які не відповідають реальній дійсності.

**Екзони** (гр. exō – зовні) – кодовані ділянки гена, які несуть інформацію для синтезу специфічного білка.

**Експансія** (лат. expansio – розповсюдження) – у генетиці – різке збільшення числа копій певних ділянок молекули ДНК (повтори) в наступних поколіннях родоводу.

**Експресивність** (лат. expressio – вираження, вияв) – ступінь фенотипного прояву гена, як міра сили його дії, яка визначається інтенсивністю ознаки.

**Екстраверсія** (лат. extra – зовні + versere – бути спрямованим) – спрямування індивідом своїх переживань та інтересів на об'єкти зовнішнього світу та діяльність у ньому, що супроводжується легкістю встановлення контактів з оточуючими.

**Електрофорез** (гр. ēlectron – буритин + phoresis – перенесення) – один із способів розділення заряджених молекул в рідкому середовищі за допомо-

гою постійного електричного струму, який застосовується для виділення та визначення амінокислот.

**Емергенез** (англ. emergent – той, що раптово виникає) – явище, коли ознака спричинюється особливим набором (конфігурацією) генів або комплексом властивостей, кожна з яких визначається генетично.

**Емфізема** (гр. emphýsēma – роздуття) – збільшення розмірів тканини або органу внаслідок накопичення повітря чи виділеного газу.

**Емфізема легень** – незворотне ураження легеневої тканини, що призводить до порушення функцій дихання та кровообігу внаслідок зменшення рухомості легень та їх газообмінної поверхні.

**Ензими** (гр. en – в, всередині + zymē – закваска) – наявні в усіх живих системах біологічно активні речовини, які регулюють і спрямовують обмін речовин у живому організмі. Інша назва – **ферменти**.

**Ензимопатії** (гр. en – в, всередині + zymē – закваска + pathos – хвороба) – загальна назва хвороб, які розвиваються за відсутності або недостатньої активності тих чи інших **ензимів** (див.). Інша назва – **ферментопатії**.

**Епікант** (гр. epi – над + kanthós – кут ока) – вертикальна складка шкіри у формі півмісяця, яка прикриває внутрішній кут очної щілини.

**Епілепсія** (гр. epilēpsía – захоплювання) – хронічне захворювання головного мозку із спадковою схильністю, основним проявом якого є регулярні епілептичні напади (судоми з втратою свідомості та змінюванням особистості, яке полягає в гальмуванні мислення, злостивості та гнівливості). В сучасній літературі епілепсія розглядається не як окрема хвороба, а як група патологічно та клінічно близьких захворювань.

**Епістаз** (гр. epístasis – зупинка, перешкода) – тип взаємодії неалельних генів, коли одна пара алельних генів пригнічує дію іншої пари. Розрізняють **домінантний** (див.) та **рецесивний** (див.) епістаз. За доміантного епістазу комбінація алелей AA чи Aa пригнічує комбінацію алелей BB чи Bb і звичайно vv. За рецесивного епістазу комбінація алелей aa пригнічує будь-яку комбінацію алелей B та v.

**Етіологія** (гр. aitia – причина + logos – поняття) – 1) наука про причини хвороб; 2) причина виникнення хвороби.

**Еухроматинові ділянки хромосом** (гр. éu – тут без + chrōma – забарвлення) – ділянки хромосом, які містять активні гени і менше спіралізовані, ніж *гетерохроматинові* (див.) ділянки. Вони майже не фарбуються цитологічними фарбниками.

**Жовтяниця гемолітична** – забарвлення шкіри та слизових оболонок у лимонно-жовтий колір внаслідок інтенсивного розпаду еритроцитів (гемолізу) при деяких захворюваннях.

**Жервелла та Ланге – Нільсена синдром** – аутосомно-рецесивна патологія, яка характеризується нападами запаморочення та раптової втрати свідомості, що розпочинаються у віці від трьох до п'яти років і провокуються нервозністю або фізичним напруженням. Хвороба супроводжується вродженою двосторонньою глибокою нейросенсорною глухотою. Більше половини хворих гине у віці між 3 і 14 роками життя в результаті розладів серцевої діяльності.

**Зчеплення** – зв'язок між генами, який обумовлений їх локалізацією в одній хромосомі та виключає можливість їх незалежного успадкування.

**Ідентичний** (лат. identicus – тотожний, однаковий) – тотожний іншому, однаковий з іншим, співпадає з ним.

**Ідіограма** (гр. idios – своєрідний + gramma – запис) – схематичне зображення хромосомного набору, яке показує відносний розмір та форму хромосом.

**Ідіотія** (гр. idiōteia – невігластво) – найтяжча форма *олігофренії* (див.), яка характеризується майже повною відсутністю відповідних психічних реакцій на оточуюче середовище. При цьому мислення та мова не розвиваються, а інтереси та емоції елементарні.

**Імбецильність** (лат. imbecillus – слабкий) – середня ступінь *олігофренії* (див.), що характеризується примітивністю, конкретністю та уповільненістю мислення, нездатністю до навчання та засвоєння абстрактних понять, грубими аномаліями мови, руховою незграбністю, примітивністю емоцій.

**Імпринтинг** (англ. imprinting – слід, відбиток) – у генетиці – явище, коли дитина одержує один набір хромосом з батьківським «позначенням» деяких генів, інший набір хромосом – з материнським «позначенням». При утворенні у нащадка статевих клітин попереднє «позначення» стирається, а гени визначаються заново, відповідно до статі даного організму. Таким чином, деякі гени, одержані від одного з батьків, перебувають в неактивному, або імпринтинговому стані.

**Імпульс** (лат. impulsus – поштовх) – у біології – *нервовий імпульс* – хвиля збудження, що розповсюджується по нервовому волокну.

**Імпульсивний** (лат. impulsus – поштовх) – поривчастий, схильний діяти під впливом *імпульсу* (див.).

**Інбридинг** (англ. inbreeding – розведення всередині) – схрещування між спорідненими особами у тих організмів, які природно запліднюються перехресно.

**Інверсія** (лат. inversio – перестановка) – вид хромосомної *аберації* (див.), за якої певна ділянка хромосоми повернута на 180°.

**Інгібітори** (лат. inhibere – стримувати) – речовини, що знижують швидкість хімічних реакцій або припиняють їх.

**Інтегральний** (лат. integer – цілий) – неподільно з'єднаний, цілісний, єдиний.

**Інтелект** (лат. intellectus – пізнання, розуміння, свідомість) – здатність людини мислити, навчатися та пристосовуватись до умов навколишнього середовища, а також здатність розуміти та контролювати себе саму.

**Інтерфаза** – період між двома клітинними поділами.

**Інтроверсія** (лат. intro – всередину + vertere – спрямовувати) – спрямування індивідом своїх переживань та інтересів на власний внутрішній світ

думок, уявлень та почуттів, що супроводжується слабкістю контактів з оточуючими.

**Інтрони** (лат. intro – всередину) – ділянки гена, які не несуть генетичної інформації.

**Інфантилізм** (лат. infantilis – дитячий) – 1) збереження у дорослих фізичних та психічних рис, характерних для дитячого віку; 2) поведінка дорослого, подібна до поведінки дитини.

**іРНК** – інформаційна рибонуклеїнова кислота (інша назва – матрична рибонуклеїнова кислота, **мРНК**), тобто та, яка переносить інформацію від ДНК генів до рибосом, де відбувається синтез білка.

**Істерія** (гр. hystera – матка; вважалося, що істерія – наслідок захворювання матки) – нервово-психічне захворювання, яке характеризується демонстративними емоційними реакціями, судомами, втратою чутливості, глухотою, затемненням свідомості тощо.

**Каріотип** (гр. karyon – ядро + typos – зразок) – диплоїдна сукупність хромосом організму, яка визначається їх кількістю, розміром і формою.

**Карцинома** (гр. karkinóma – роз'їдаюча виразка, рак) – злоякісна пухлина, рак.

**Катаракта** (гр. katarrháktes – спадаючий, водоспад) – захворювання очей, яке характеризується частковим чи повним помутнінням кришталика, що знижує гостроту зору аж до повної його втрати.

**Кернса – Сейра синдром** – спадкова прогресуюча мітохондріальна хвороба, яка розвивається до 20-річного віку. Характеризується такими клінічними проявами: **міопатія** (див.), обмежена рухливість очей, ураження сітківки, неврологічні порушення функцій серця, порушення координації рухів. Зустрічаються також затримка росту, нейросенсорна туговухість, судоми, недоумкуватість і т.п.

**Клон** (гр. klōn – гілка, нащадок) – генетично однорідне потомство однієї особини, яке утворилося нестатевим шляхом.

**Код генетичний** – система запису та збереження генетичної інформації в молекулах нуклеїнових кислот у вигляді послідовності *нуклеотидів* (див.).

**Кодон** – три суміжних *нуклеотиди* (див.) в молекулі ДНК або *iРНК* (*мРНК*) (див.), які кодують одну з амінокислот або ініціюють початок чи закінчення біосинтезу білка.

**Кольорова сліпота загальна** – вроджена рідкісна недостатність кольоросприймання, спричинена *гомозиготним* (див.) станом *рецесивних* (див.) алельних генів Х- та Y-хромосом. При цьому чорно-біле сприйняття зберігається.

**Комплементарні гени** (*лат. complementum – доповнення*) – два домінуючі неалельні гени, які нарізно не виявляють ніякої дії, але разом спричиняють розвиток певної ознаки.

**Комплементарність** (*лат. complementum – доповнення*) – просторова відповідність поверхонь взаємодіючих молекул чи їхніх частин, яка приводить до утворення вторинних зв'язків. Унаслідок комплементарної взаємодії *пуринових* і *піримідинових* (див.) основ (А–Т; Г–Ц) утворюється вторинна структура молекули ДНК – подвійна спіраль.

**Конкордантність** (*лат. concordare – узгоджуватися*) – подібність близнюкових пар стосовно тієї чи іншої ознаки.

**Кон'югація** (*лат. conjugatio – з'єднання*) – попарне тимчасове зближення *гомологічних* (див.) хромосом у мейозі, під час якого можливий обмін гомологічними ділянками між ними (*кросинговер* – див.).

**Корекція** (*лат. correctio – виправлення*) – виправлення.

**Кореляція** (*лат. correlation – співвідношення, взаємозв'язок*) – взаємний зв'язок, взаємозалежність, співвідношення предметів, явищ або понять.

**Кровноспоріднений шлюб** – шлюб між родичами, які мають спільного предка.

**Кросинговер** (*англ. crossing-over – перехрест*) – обмін ідентичними ділянками між *хроматидами* (див.) *гомологічних* (див.) хромосом, які *кон'югують* (див.) у профазі I мейозу.

**Крузона синдром** – аутосомно-домінантний синдром, який полягає у передчасному закритті швів черепа, що обмежує його ріст та призводить до деформації. Основні симптоми: короткоголовість, високий череп конічної форми, зміщення очних яблук за межі очних западин, широко розташовані очі, косоокість, мимовільні ритмічні коливальні рухи очей, дзьобоподібний ніс, мала верхня щелепа, рідкі шилоподібні зуби. Хвороба може супроводжуватися глухотою, вродженими вадами серця, розумовою відсталістю.

**Кумулятивний** (лат. *simulatio* – накопичення) – такий, що базується на принципі накопичення будь-чого.

**Летальний** (лат. *letal* – смертельний) – такий, що призводить або завершується смертю.

**Леша – Найхана синдром** – Х-зчеплене рецесивне захворювання, пов'язане з дефіцитом ферменту, що спричинює надмірний вміст сечової кислоти в сечі. Основними симптомами хвороби є утворення сечових каменів, мимовільні хореїчні (див. *хорея*) рухи, паралічі, розумова відсталість, самопошкодження пальців та губ внаслідок їх кусання.

**Ліпосоми** – штучно створені кульки, оточені мемраноподібним фосфоліпідним подвійним шаром. Всередині кульки знаходиться ген (фрагмент ДНК), який необхідно ввести в живу клітину. Ліпосоми злипаються з клітинами і проникають в них..

**Локус** (лат. *locus* – місце) – місце розташування гена в хромосомі (див. також *алель* та *ген*).

**Лоренса – Муна синдром** – спадкова хвороба (здогадно аутосомно-рецесивна), яка характеризується ожирінням, вадами розвитку головного мозку, що спричинює розумову відсталість, порушеннями зору з поступовою його втратою, дефектами серця та крупних судин.

**Мезоектодермальна дисплазія** – Х-зчеплена домінантна патологія, яка полягає у порушенні розвитку середнього шару шкіри.



**Мейоз** (*гр. meiosis – зменшення*) – процес подвійного поділу ядра **диплоїдної** (див.) клітини, коли хромосоми подвоюються лише один раз, внаслідок чого утворюється чотири **гаплоїдні** (див.) клітини. Мейоз є основою **гаметогенезу** (див.).

**Мігрень** (*фр. migraine, від гр. hemicrania – біль у половині голови*) – захворювання, що проявляється повторними нападами сильного головного болю. Напади виникають з частотою від кількох раз на день до одного разу на рік. Провокуючими чинниками можуть бути стрес, втома, недостатній чи надмірний сон, зміна погоди, певні запахи тощо.

**Міоклональна** (*гр. mys – м'яз + klónos – безладний рух, метушня*) **епілепсія** (*epilēpsía – схоплювання*) з «рваними» червоними м'язовими волокнами – одна із спадкових форм мітохондріальних патологій головного мозку. Проявляється в молодому віці. У випадку тяжкого перебігу хвороби швидко настає смерть внаслідок епілептичного стану (див. **епілепсія**) або дихальної недостатності.

**Міопатії** (*гр. mys – м'яз + páthos – хвороба*) – різнорідна група захворювань, які уражують переважно волокна скелетних м'язів. Сюди входять м'язові **дистрофії** (див.), вроджені, запальні, метаболічні та токсикозні міопатії.

**Міотонічна дистрофія** (*гр. mys – м'яз + tónos – напруження*) – Одна з найбільше розповсюджених форм спадкової м'язової **дистрофії** (див.) у дорослих, яка успадковується за аутосомно-домінантним типом і належить до хвороб **експансії** (див.). Проявляється звичайно в інтервалі 20-30 років ознаками ураження різних систем органів: зменшенням маси м'язів кінцівок, обличчя, глотки та дихальних м'язів; прогресуючою слабкістю та уповільненням рухів; функціональними вадами серця; порушеннями моторики шлунково-кишкового тракту; психічними аномаліями (байдужість, депресія, падіння рівня інтелекту); вадами зору, слуху, **цукровим діабетом** (див.) та іншими численними порушеннями. Інша назва патології – хвороба Штейнерта.

**Мітоз** (гр. mitos – *нитка*) – основний спосіб поділу еукаріотичних клітин, що супроводжується подвоєнням хромосом та точним їх розподілом між дочірніми клітинами. В результаті мітозу із однієї **диплоїдної** (див.) клітини утворюється дві нові диплоїдні клітини. Мітоз забезпечує ріст організму та **регенерацію** (див.) ушкоджених тканин.

**Мітохондріальні енцефалопатії** – група спадкових хвороб, пов'язаних з порушеннями дихальних функцій мітохондрій, внаслідок чого уражуються численні системи органів організму. У основі порушень звичайно лежать мутації генів мітохондріального геному. Захворювання, як правило, проявляється в дитячому віці. Характерними симптомами його є обмеженість рухливості очей, порушення функцій серця, нейросенсорна туговухість, вади зору через ураження сітківки, порушення координації рухів, раптові судоми тощо. До мітохондріальних енцефалопатій відносяться синдром Кернса – Сейра, хвороба Лебера, хвороба Лея та інші.

**Множинний алелізм** – явище, коли певний ген має більше, ніж два **алеля** (див.), прикладом чого може слугувати генетичний контроль груп крові у людини, кожна з яких визначаються комбінацією двох алелей із трьох існуючих –  $I^A$ ,  $I^B$ ,  $I^O$ .

**Модифікований** (лат. modificatio – змінювання) – видозмінений, перетворений, такий, що набув нових властивостей.

**Мозаїчний** (фр. mosaïque – *картина із барвистих камінців*) – строка-тий, такий, що складається із різнорідних частин (у даному випадку – клітин, які відрізняються генетично).

**Монголоїдний розріз очей** – опущення внутрішніх кутів очних щілин.

**Мономери** (гр. monos – *один, єдиний* + meros – *частина*) – речовини, молекули яких здатні реагувати між собою або з молекулами інших речовин, утворюючи **полімери** (див.).

**Мономерія** (гр. monos – *один, єдиний* + meros – *частина*) – у генетиці – залежність ознаки від однієї пари алелей (див. **полімерія**).

**Моносомик** (*гр.* monos – один, єдиний + soma – тіло) – організм або клітина, у каріотипі яких відсутня одна хромосома ( $2n - 1$ ).

**Морфогенний** (*гр.* morphē – форма + genēs – породжуючий) – такий, що спричинює утворення нових форм (тканин, органів тощо).

**мРНК** – матрична рибонуклеїнова кислота (інша назва – інформаційна рибонуклеїнова кислота, **іРНК** – див.).

**Мукополісахаридози** – спадкові хвороби, обумовлені дефектом одного з лізосомних ферментів, які беруть участь в обміні мукополісахаридів, з накопиченням останніх в органах і тканинах (кістках, суглобах, печінці, очах, серці, центральній нервовій системі). Мукополісахариди – желеподібні речовини, які входять до складу сполучних тканин і виконують роль природного мастильного матеріалу. Мукополісахаридози супроводжуються тяжкими деформаціями скелета (голови, тулуба, кінцівок), обмеженою рухливістю суглобів, вадами зору та слуху, а також внутрішніх органів (серця, печінки тощо), затримкою фізичного та психічного розвитку.

**Мутагени** (*лат.* mutatio – переміна, зміна + *гр.* genēs – породжуючий) – фактори хімічної, фізичної чи біологічної природи, які здатні спричинювати мутації.

**Мутація** (*лат.* mutatio – переміна, зміна) – спадкова зміна гена, структури або кількості хромосом, що впливає на прояв певної ознаки чи кількох ознак.

**Наркоманія** (*гр.* narḱē – заціпеніння + mania – пристрасть) – смертельно небезпечна хвороба, яка характеризується непереборним вабленням до наркотичних речовин, які в малих дозах викликають **ейфорію** (див.), а в великих – оглушення, наркотичний сон.

**Неалельні гени** – гени, розташовані в нетотожних локусах **гомологічних** (див.) хромосом чи взагалі в різних хромосомах.

**Невротизм** (гр. neuron – *нерв*) – одна із складових темпераменту, що характеризується рівнем емоційних процесів, які обмежуються здатністю до самооцінки та обережністю.

**Нейротрансмітери** (гр. neuron – *нерв* + лат. transmittere – *передавати*) – біологічно активні речовини (переважно **гормони** – див.), які беруть участь у передачі збудження між нервовими клітинами, а також від нервової клітини до «робочого» органу (м'яза, залози тощо).

**Нефрогенний** (гр. nephros – *нирка* + genesis – *виникнення*) – такий, що стосується нирок.

**Норма реакції** – фенотипна реакція **генотипу** (див.) організму на конкретні умови оточуючого середовища.

**Нуклеїнові кислоти** – фосфоровмісні **біополімери** (див.), що складаються з **нуклеотидів** (див.). Розрізняють дезоксирибонуклеїнову (**ДНК** – див.) та рибонуклеїнові кислоти (**РНК** – див.). ДНК звичайно дволанцюжкові, а РНК – переважно одноланцюжкові.

**Нуклеотиди** – **мономери** (див.) нуклеїнових кислот (**ДНК, РНК** – див.), які складаються із азотної основи (**пуринової** чи **піримідинової** – див.), вуглеводного компонента (рибози чи дезоксирибози) та залишку фосфорної кислоти.

**Овогенез** (лат. ovum – *яйце* + гр. genesis – *виникнення*) – процес розвитку та дозрівання жіночих гамет.

**Ознаки, зчеплені зі статтю** – ознаки, контрольовані генами, що розташовані в статевих хромосомах.

**Ознаки, не зчеплені зі статтю** – ознаки, контрольовані генами, що розташовані в **аутосомах** (див.). Фенотипний прояв цих ознак не залежить від статі.

**Олбрайта синдром** – спадкова патологія, яка полягає у порушенні функцій ендокринної системи, аномаліях розвитку кісткової тканини окремих кісток скелету з частковою заміною її на хрящову, що спричинює деформацію та переломи цих кісток. Хвороба супроводжується пігментацією окремих

ділянок шкіри. У хворих дівчаток спостерігається передчасне статеве дозрівання. Тип успадкування не визначено.

**Олігофренія** (гр. oligos – *малий* + phrēn – *розум*) – група хворобливих станів, набутих чи спадкових, які характеризуються загальним недорозвитком психіки з переважанням інтелектуальної недостатності.

**Оперон** (лат. operatio – *дія*) – сукупність структурних та регуляторних генів, що функціонують як єдине ціле.

**Оротова ацидурія** (лат. acidus – *кислий* + urina – *сеча*) – спадкова хвороба порушення *піримідинового* (див.) обміну через втрату функцій двох ферментів, які причетні до синтезу оротової кислоти (вітамін В<sub>13</sub> – попередник піримідинових основ нуклеїнових кислот). Внаслідок цього в сечі хворого накопичується оротова кислота. Концентрація її збільшується у випадку вживання у їжу м'ясних продуктів. У дитячому віці це призводить до відставання у рості та до розвитку мегалобластичної анемії, яка характеризується кільцевими специфічними пухлинами, нейросенсорною туговухістю, прогресивною *атрофією* (див.) зорових нервів, зміщенням внутрішніх органів, набряками, вродженими вадами серця. Хворі чутливі до інфекційних захворювань.

**Осередкова мезоектодермальна дисплазія** – Х-зчеплена аутосомно-домінантна хвороба з летальністю для плодів чоловічої статі, що відома також як *синдром Гольтца*. Основні симптоми захворювання: численні лінійні або сітчасті ділянки тонкої шкіри з випинаннями жирової клітковини; повна відсутність шкіри на деяких ділянках тіла; порушення пігментації шкіри; множинні *напіломи* (див.) на слизових оболонках, а також на шкірі пахвових ямок, паху та навколо пупка; надмірне зроговіння деяких ділянок шкіри у вигляді бульбочок; рідке, ломке та повільно ростуче волосся; *дистрофія* (див.) або відсутність нігтів. Хвороба супроводжується деформаціями та іншими вадами скелету, що спричинює низький зріст, асиметрію обличчя, тулуба та кінцівок, зменшення чи збільшення кількості пальців та їх зрощення і т.п. Наявні значні аномалії очей та зубів – від різноманітних деформацій до

повної їх відсутності, вади серця та сечовидільної системи, глухота. Хворі на синдром Гольтца відзначаються розумовою відсталістю. Ознаки хвороби виявляються при народженні або у перші дні життя дитини.

**Остеогенез** (*гр.* *ostéon* – кістка + *genesis* – виникнення) – процес формування кісткової тканини та скелету.

**Папілома** (*лат.* *papilla* – сосок + *гр.* *oma* – пухлина) – незлоякісна пухлина шкіри або слизової оболонки, яка виступає над її поверхнею у вигляді сосочка; родимка.

**Патогенез** (*гр.* *pathos* – хвороба + *genesis* – виникнення) – сукупність процесів, які визначають виникнення, перебіг та завершення хвороби.

**Пендреда синдром** – аутосомно-рецесивна патологія, основними проявами якої є прогресуюча нейросенсорна туговухість (виявляється від народження або в ранньому дитинстві), збільшення розмірів щитоподібної залози (починається з 5-8 років) зі збереженням функцій у більшості випадків. Інколи зустрічається розумова відсталість.

**Пенетрантність** (*лат.* *penetrans* – досягаючий) – частота фенотипного прояву гена, що визначається кількістю особин з проявленою ознакою порівняно з числом усіх особин, які несуть даний ген.

**Пептиди** (*гр.* *peptos* – перетравлений) – те, що й **поліпептиди** (див.).

**Перинатальний** (*гр.* *peri* – навколо, біля + *natalis* – той, що стосується народження) – такий, що має відношення до періоду безпосередньо перед народженням, власне народження та першого тижня життя.

**Періодичний параліч** – загальна назва метаболічних **міопатій** (див.), які проявляються повторними нападами м'язової слабкості, спричиненими змінами вмісту іонів калію в крові. Виділяють первинну форму періодичного паралічу, яка має аутосомно-домінантну спадкову природу та проявляється у віці до 20 років. Вторинна форма періодичного паралічу може бути спричинена різними патологічними станами.

**Пігментний ретиніт** – спадкові дефекти сітківки, що спричинюють зниження нічного зору, звуження зорових полів з подальшою прогресуючою втратою зору до повної сліпоти. Відомо кілька генетичних форм пігментного ретиніту з різним ступенем тяжкості. Найчастіше (до 80% випадків) зустрічається аутосомно-рецесивна форма патології, яка починає проявлятися після 10-річного віку.

**Піримідинові основи** – похідні органічної циклічної сполуки піримідину – *цитозин, урацил та тимін*, які входять до складу нуклеїнових кислот, вітамінів та інших біологічно важливих речовин.

**Плазмід** (*гр. plasma – утвір*) – позахромосомні чинники спадковості, генетичні елементи, здатні стабільно існувати в клітині в автономному, не пов'язаному з хромосомами, стані. До плазмід відносять генетичний апарат клітинних органодів (мітохондрій та пластид), а також групи зчеплення, що не є життєво важливими для клітин, які містять їх. З останніх найкраще вивчені різноманітні бактерійні плазмід, наприклад, фактори фертильності (здатності давати потомство), фактори стійкості до ліків тощо. Значна частина плазмід є кільцевими дволанцюговими молекулами ДНК. Вони широко представлені в живих клітинах (у тому числі вищих організмів) та інтенсивно використовуються в генетичних дослідженнях та генній інженерії як переносники чужорідної ДНК (див. – *вектор*).

**Плейотропія** (*гр. pléiōn – більш численний + trópos – напрямок, спрямування*) – множинна дія гена, здатність його впливати на ряд ознак. Явище плейотропії обумовлено тим, що генотип є системою генів, що взаємодіють на рівні продуктів реакцій, контрольованих ними. Практично кожний ген контролює певний етап метаболізму, а багатоетапність та розгалуженість метаболічних ланцюгів у клітині призводить до того, що порушення метаболізму на одному етапі (мутація в одному гені) неминуче позначається на подальших етапах, а отже, і на декількох елементарних ознаках. Причиною плейотропії може бути також участь продукту (*ферменту* – див.) одного гена в декількох біохімічних реакціях.

**Полігенна ознака** (*гр. polys – багато*) – ознака, яка контролюється багатьма *неалельними генами* (див.).

**Полідактилія** (*гр. polys – багато + daktilos – палець*) – явище спадкового збільшення кількості пальців на кистях та/або стопах.

**Полімерія** (*гр. polys – багато + meros – частина*) – визначеність певної (переважно кількісної) ознаки кількома *неалельними генами* (див.), індивідуальна дія яких звичайно незначна, але взаємно підсилюється.

**Поліморфізм хвороби** (*гр. poly – багато + morphē – форма*) – численність клінічних ознак та лабораторних показників будь-якого захворювання, а також різноманітність їх прояву.

**Поліморфність** – те саме, що й *поліморфізм* (див.).

**Поліпептиди** (*гр. poly – багато + гр. peptos – перетравлений*) – те, що й *пептиди* – азотовмісні речовини, які складаються з невеликої кількості амінокислотних залишків і в структурному відношенні займають проміжне становище між амінокислотами та білками. Вони входять до складу білків, але виявлені також у вільному стані.

**Поліплоїдія** (*гр. polýploos – багато разів + éidos – вид*) – явище кратного збільшення кількості хромосом у каріотипі організму чи клітини.

**Популяція** (*лат. populus – населення, народ*) – сукупність особин одного виду, яка довгий час існує у певному просторі та відтворює себе протягом численних поколінь.

**Порфірія** – група спадкових патологій, які полягають у порушенні кровотворення і характеризуються різноманітними тяжкими ураженнями шкіри внаслідок її підвищеної чутливості до сонячного світла, розладами травлення, неврологічними аномаліями (*тахікардія* – див., артеріальна *гіпертензія* – див., параліч, психози, втрата свідомості).

**Пренатальна** (*лат. praе – до, перед + natalis – пов'язаний з народженням*) **діагностика** (*гр. diagnōstikos – здатний розпізнавати*) – застосування спеціальних методів для визначення наявності спадкової хвороби або природженої вади розвитку плоду.



**Пренатальний** (лат. *prae* – до, *перед* + *natalis* – пов'язаний з народженням) **період** – період внутрішньоутробного розвитку людини та тварин.

**Пробанд** (нім. *Proband* – вихідна особа в родоводі) – особа, яка звернулася за допомогою до медико-генетичної консультації та від якої починається складання родоводу.

**Прогредієнтність хвороби** (лат. *pro* – вперед + *gradientis* – крокуючий) – перебіг захворювання з постійним погіршенням загального стану та з наростанням негативних **симптомів** (див.).

**Профілактика** (гр. *prophylaktikos* – запобіжний) – в медицині – система заходів для попередження захворювань, збереження здоров'я та продовження життя людини.

**Психоделіки** (гр. *psychē* – душа + *delia* – ілюзія) – речовини, які викликають зорові та слухові галюцинації, порушення пам'яті та мислення, просторові та часові спотворення, зміни в емоційній сфері та розлади поведінки.

**Психоз** (гр. *psychē* – душа) – глибокий розлад психіки, який полягає у невідповідному сприйнятті реального світу з порушенням поведінки та змінами психічних процесів, що супроводжуються галюцинаціями, маячнею, судомами, затьмаренням свідомості тощо.

**Психопатія** (гр. *psychē* – душа + *pathos* – хвороба) – аномалії характеру, які спричинені вродженими або набутими (внаслідок фізичних чи психічних травм, отруєнь, хвороб тощо) порушеннями нервової системи та значно утруднюють соціальну адаптацію хворої людини.

**Психотицизм** (гр. *psychē* – душа) – одна із складових темпераменту, яка характеризується агресивністю, **егоцентризмом** (див.), нездатністю до співпереживання, холодністю, але здатністю до творчої діяльності.

**Псоріаз** (гр. *psōriasis* – короста) – одне із найбільше розповсюджених захворювань шкіри; можливе ураження нігтів та суглобів. У більшості випадків виникає у віці до 30 років незалежно від статі. Розвитку хвороби сприяють імунні та ендокринні розлади, а також захворювання печінки та інфекції.

**Пуринові основи** – похідні органічної циклічної сполуки пурину – *аденін* та *гуанін* (див.), які входять до складу нуклеїнових кислот та численних *ферментів* (див.).

**Реабілітація** (лат. *re* – знову + *habilitas* – здатність) – у медицині – сукупність заходів, спрямованих на відновлення порушених функцій організму та працездатності хворих чи інвалідів.

**Ревматоїдний артрит** (гр. *arthron* – суглоб + *itis* – запальний процес) – мультифакторна хвороба із спадковою схильністю, яка полягає у запальному ураженні сполучних тканин у першу чергу дрібних суглобів кистей та стоп. Початковими ознаками захворювання є біль у суглобах при рухах, а потім і у спокої, опухання, ранкова скованість рухів, поступова деформація суглобів. Спостерігаються також інтоксикація та пропасниця різної сили.

**Регенерація** (лат. *regeneratio* – відновлення) – в біології – відновлення організмом втрачених чи пошкоджених органів і тканин, а також відновлення цілого організму із його частини.

**Регуляторні білки** – білки, які контролюють ступінь прояву генів.

**Редуплікація** (лат. *reduplicatio* – подвоєння) – в генетиці – процес самовідтворення макромолекул *нуклеїнових кислот* (див.), що забезпечує точне копіювання генетичної інформації та передачу її наступним поколінням.

**Резистентність** (лат. *resistentia* – протидія, спротив) – стійкість організму проти дії ушкоджувальних чинників.

**Рекомбінація** (лат. *recombinatio* – нове сполучення) – в генетиці – поява нових поєднань генів, що призводить до нових комбінацій ознак у потомства.

**Релаксація** (лат. *relaxatio* – послаблення) – зменшення напруження, розслаблення, повернення до стану рівноваги.

**Реплікація** (лат. *replicatio* – повторення, розмноження) – те саме, що й *редуплікація* (див.).

**Рестриктази** (лат. *restrictē* – *ретельно, точно*) – ферменти, здатні розділяти молекулу ДНК на фрагменти в чітко визначених місцях.

**Ретинобластома** (анат. *retina* – *сітківка* + *blastōma* – *пухлина*) – злоякісна пухлина сітківки ока, яка зустрічається у дітей раннього віку і часто уражує обидва ока. Ранньою клінічною ознакою односторонньої ретинобластоми є косоокість.

**Рецесивна ознака** (лат. *recessus* – *відступ*) – ознака організму, яка пригнічується за гетерозиготного стану алелей гена, що визначає цю ознаку, а проявляється в гомозиготному чи гемізіготному стані.

**Рецесивний алель** (лат. *recessus* – *відступ*) – *алель* (див.) гена, який не проявляється у *гетерозиготному* (див.) стані.

**Річардса – Рандля синдром** – аутосомно-рецесивна хвороба з такими симптомами: затримка психорухового розвитку, пізній початок ходіння дітей; прогресуюча недоумкуватість, яка до 30 років досягає рівня *імбецильності* (див.); розлад координації рухів; з раннього дитинства прогресуюча нейросенсорна туговухість; недорозвиток статевої сфери (первинних та вторинних статевих ознак); прогресуюча м'язова *атрофія* (див.); деформації хребта і стоп.

**РНК** – рибонуклеїнова кислота, яка може бути інформаційною (*iРНК* – див.), рибосомною (*pРНК* – див.), транспортною (*mРНК* – див.) тощо.

**Родовід** – схема, яка відображує біологічні зв'язки між членами однієї родини в поколіннях.

**pРНК** – рибосомна рибонуклеїнова кислота, що складає основну масу (до 80%) РНК клітини. Разом з певними білками pРНК формує рибосоми.

**Рубінштейна – Тейбі синдром** – здогадно аутосомно-домінантна патологія, основними симптомами якого є затримка психорухового та мовного розвитку, виражена розумова відсталість, малий зріст, черепно-лицеві дефекти (зменшена коротка голова, косоокість, широке перенісся, усмішкоподібна гримаса, аномалії зубів, деформовані вушні раковини), часткове зрощення пальців рук та ніг, багатопалість ніг, аномалії грудини та ребер, деформації

хребта, вади внутрішніх органів (серця, легенів, нирок, сечового міхура тощо).

**Серпоподібноклітинна анемія** – спадкова *анемія* (див.), одна із форм *гемоглобінопатій* (див.), спричинена порушенням структури гемоглобіну;. Хвороба характеризується серпоподібною деформацією еритроцитів, підвищеною в'язкістю крові, закупорюванням дрібних судин і успадковується за аутосомно-домінантним типом. Гомозиготна форма патології супроводжується тяжким перебігом, симптомами якого є недокрів'я, вади кісток скелету, низький зріст, напади болю в спині, ребрах, кінцівках, схильність до інфекційних захворювань тощо. Можливі різноманітні ускладнення. При гетерозиготних формах анемічні напади виникають переважно за умов кисневої недостатності.

**Сибси** (англ. sibs – діти одного подружжя) – рідні брати та сестри.

**Симптом** (гр. symptōma – ознака) – у медицині – клінічна ознака будь-якої хвороби.

**Синдактилія** (гр. syn – разом + daktilos – палець) – вроджена вада розвитку, якв полягає в повному або частковому зрощенні двох чи більше пальців рук або ніг.

**Синдром** (гр. syndromē – скупчення) – стійка сукупність *симптомів* (див.) захворювання, об'єднаних єдиним *патогенезом* (див.).

**Склероз** (гр. sclērōsis – затвердіння) – ущільнення тканини чи органу внаслідок руйнування їх функціональних елементів та заміни на сполучну тканину.

**Сколіоз** (гр. skoliós – кривий, зігнутий + osis – процес, результат) – вроджене чи набуте бічне викривлення хребта.

**Скринінг** (англ. screening – просіювання) – в медицині – масове обстеження населення для виявлення осіб з певною хворобою.

**Соматичні клітини** (*гр. sōma – тіло*) – **диференційовані** (див.), звичайно **диплоїдні** (див.) чи **поліплоїдні** (див.) клітини тіла організму, які не беруть участі в статевому розмноженні.

**Спектр** (*лат. spectrum – видиме, сукупність усіх значень будь-чого*) – у біології – сукупність усіх ознак, значень, **симптомів** (див.), форм і т.п. організму чи явища.

**Спектроскопія** (*лат. spectrum – видиме + гр. skopeō – дивитися*) – у біології та хімії – один із методів вивчення атомної та просторової структури молекул, а також їх інших характеристик.

**Сперматогенез** (*гр. sperma – сім'я + genesis – виникнення*) – процес розвитку та дозрівання чоловічих гамет.

**Спінальні аміотрофії** – група спадкових захворювань різноманітних типів успадкування (аутосомно-домінантного, аутосомно-рецесивного та Х-зчепленого рецесивного), які полягають у дегенерації рухових нейронів передніх рогів спинного мозку. Патологія проявляється у поступовій **атрофії** (див.) м'язів

**Спонтанний** (*лат. spontaneus – мимовільний*) – самочинний, викликаний не зовнішніми, а внутрішніми чинниками.

**Статеві хромосоми** – пара хромосом (у людини X та Y), які відрізняються від решти хромосом за структурою та функціями і визначають стать організму.

**Суїцид** (*лат. sui – себе + caedere – вбивати*) – самогубство.

**Супресор** (*лат. suppressare – тиск, пригнічення*) – явище чи фактор, який запобігає проявленню іншого явища чи фактора.

**Таласемія** (*гр. thálassa – Середиземне море*) – спадкове аутосомно-рецесивне недокрів'я, одна із форм **гемоглобінопатій** (див.), що полягає в порушенні утворення гемоглобіну. Основні симптоми хвороби: руйнування еритроцитів, збільшення селезінки, жовтяниця шкіри та слизових оболонок,

ураження кісток скелета тощо. Тривалість життя – від кількох місяців до дорослого віку – залежить від тяжкості захворювання.

**Тахікардія** (*гр.* tachýs – *швидкий* + kardia – *серце*) – збільшення частоти серцевих скорочень до 100-180 за хвилину. Може виникати при фізичних та нервових навантаженнях, а також при захворюваннях серцево-судинної, ендокринної та нервової систем, при отруєннях та підвищеній температурі тіла.

**Темперамент** (*лат.* temperamentum – *відповідне співвідношення частин*) – відносно стійке закономірне співвідношення індивідуально-психологічних особливостей людини і тварин, яке характеризує динамічну сторону їх психічної діяльності та поведінки.

**Тератогени** (*гр.* teratos – *потвора* + genesis – *походження*) – фізичні, хімічні чи біологічні чинники, які зумовлюють порушення процесу ембріогенезу та виникнення вад розвитку.

**Термінаційний** (*лат.* terminus – *межа*) – в ембріології – часовий проміжок органогенезу, протягом якого дія тератогенних чинників (див. *тератогени*) може викликати порушення нормального формування органів.

**Тея – Сакса хвороба** – аутосомно-рецесивне порушення ліпідного обміну, що призводить до руйнування аксонів нервових клітин. Захворювання проявляється у перші місяці життя. Дитина стає млявою, малорухливою, байдужою до оточуючих. Затримка психічного розвитку спричинює різке зниження інтелекту аж до рівня *ідіотії* (див.). Спостерігається падіння м'язового тону, судом. На кінець першого року життя, внаслідок *атрофії* (див.) зорових нервів, розвивається сліпота. Пізніше настає повна нерухомість і в 3-4 роки хвора дитина гине.

**Трансгенез** (*лат.* trans – *через* + *гр.* genesis – *виникнення*) – технологія перенесення окремих генів чи їх груп із одного організму в інший.

**Транскрипція** (*лат.* transcriptio – *переписування*) – в генетиці – перший етап біосинтезу білка, за якого в ядрі здійснюється зчитування послідовності нуклеотидів з ділянки одного ланцюга молекули ДНК на молекулу *іРНК* (*мРНК* – див.).

**Транслокація** (*лат. translocatio – розташування в іншому місці*) – в генетиці – обмін ділянками між негомологічними (див. *гомологічний*) хромосомами.

**Трансляція** (*лат. translatio – передача*) – в генетиці – другий етап біосинтезу білка, під час якого на рибосомах відбувається переведення послідовності нуклеотидів *іРНК* (*мРНК* – див.) у відповідну послідовність амінокислот поліпептидного ланцюга білка.

**Трансформований організм** (*лат. transformatio – перетворення*) – генетично змінений організм за допомогою технологій *генної інженерії* (див.).

**Трисомія** – наявність у каріотипі диплоїдної клітини чи організму зайвих хромосом ( $2n+1$ ,  $2n+1+1$  і т.п.).

**Трічера – Коллінза синдром** – аутосомно-домінантна патологія розвитку, яка характеризується такими симптомами: *антимонголоїдний розріз очей* (див.), недорозвиток виличних кісток та очних западин, малі розміри нижньої щелепи, великий рот, відсутність вій, дефекти нижніх повік, «птиче обличчя», деформація вушних раковин, порушення слуху аж до відсутності зовнішнього слухового проходу, вади серця тощо. Інколи трапляється розумова відсталість.

**тРНК** – транспортна рибонуклеїнова кислота, що переносить амінокислоти до відповідних ділянок *іРНК* (див.), яка слугує матрицею для синтезу білкової молекули.

**Фактор** (*лат. factor – діючий, виконуючий*) – чинник, рушійна сила будь-якого процесу, явища, яка визначає його характер чи окремі риси; суттєва обставина в будь-якому процесі чи явищі.

**Фанконі анемія** – рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, яке характеризується порушеннями розвитку кісткового мозку, що спричинює *анемію* (див.), недостатню кількість у крові лейкоцитів та тромбоцитів. Хвороба супроводжується аномаліями шкіри (надмірна пігментація), скелету

(недорозвиненість окремих кісток, у тому числі черепа), внутрішніх органів (частіше – нирок) тощо.

**Фенілкетонурія** – спадкове порушення перетворення незамінної амінокислоти фенілаланіну в тирозин через недостатність специфічного ферменту – фенілаланінгідроксирази. Хвороба успадковується за аутосомно-рецесивним типом і проявляється протягом перших місяців життя дитини. Основними симптомами її є «мишачий» запах сечі та тіла немовляти, блювання, надмірна збудливість, недостатня пігментація шкіри, волосся. Пізніше з'являються ознаки тяжкої недоумкуватості, епілептичні напади, рухові порушення.

**Фенокопія** (гр. *phainō* – показую + лат. *copia* – множина) – неспадкова зміна організму під впливом умов існування, яка імітує **фенотип** (див.) організму з іншим генотипом.

**Фенотип** (гр. *phainō* – показую + *typos* – зразок) – сукупність усіх зовнішніх та внутрішніх ознак організму та його властивостей, які формуються внаслідок взаємодії **генотипу** (див.) з умовами оточуючого середовища.

**Ферменти** (лат. *fermentum* – закваска, бродіння) – те, що й **ензими** (див.).

**Ферментопатії** (лат. *fermentum* – закваска, бродіння + гр. *pathos* – хвороба) – те саме, що і **ензимопатії** (див.).

**Фетопатії** (лат. *fetus* – породження, потомство + гр. *pathos* – хвороба) – результат пошкодження плоду в період з 9-ого тижня вагітності до моменту народження.

**Фібробласти** (лат. *fibra* – волокно + *blastos* – зародок) – найпоширеніша клітинна форма сполучної тканини тваринних організмів. Такі клітини містять добре розвинений апарат Гольджі та велику кількість рибосом. Вони синтезують і виділяють основні компоненти міжклітинної речовини сполучної тканини – колаген, еластин та інші специфічні білки, які надають їй пружності. За патологічних станів фібробласти беруть участь у закритті ран, формуванні рубцевої тканини та в утворенні сполучнотканинної капсули навко-



ло чужорідного тіла. В результаті подальшого **диференціювання** (див.) фіброласти перетворюються на відносно неактивні зрілі клітини – фіброцити.

**Фракція** (лат. fractio – розламування) – частина сипучого або кускового твердого матеріалу (піску, зерен, клітин тощо) чи рідкої суміші (нафти, крові тощо), виділена за певною ознакою.

**Хорея** (гр. choreia – танець) – клінічний **синдром** (див.) ряду захворювань, який характеризується постійними неритмічними хаотичними швидкими скороченнями різних м'язів кінцівок, обличчя, глотки, тулуба. Хода хворого набуває танцювального характеру.

**Хроматиди** (гр. chrōma – забарвлення) – структурні елементи **хромосоми** (див.), що формуються внаслідок її подвоєння в **інтерфазі** (див.) ядра клітини. Вони найкраще помітні під час метафази **мітозу** (див.), коли кожна хромосома складається з двох хроматид. В анафазі хроматиди розходяться до протилежних полюсів клітини і стають самостійними хромосомами. У **мейозі** (див.) **гомологічні** (див.) хромосоми, зближуючись попарно, утворюють структуру з чотирьох хроматид – тетраду.

**Хроматин** (гр. chrōmatos – забарвлення) – невиразний, змішаний клубочок хромосом в інтерфазі клітинного циклу.

**Хроматографія** (гр. chrōmatos – забарвлення + graphō – писати) – у біології – технологія розділення та аналізу близьких за хімічними властивостями речовин (нуклеїнових кислот, амінокислот, пептидів, білків, вуглеводів тощо), яка базується на різному розподілі їх компонентів у процесі проходження через рідку або газоподібну речовину-поглинач.

**Хромосоми** (гр. chrōma – фарба + sōma – тіло) – особливі структури ядра клітини, які містять **гени** (див.) та здатні самовідтворюватися.

**Хромосоми 8 трисомії синдром** – тяжка вроджена патологія, яка характеризується такими ознаками: дефекти опорно-рухової системи (коротка шия, велика голова, асиметрично спотворене обличчя, косоокість, великі відставлені вуха, вивернута нижня губа, довгий тулуб та кінцівки, довгі викрив-

лені пальці, вузькі таз і плечі, обмеження рухливості суглобів); вроджені вади мозку (*гідроцефалія* – див., відсутність мозолистого тіла), серцево-судинної та сечостатевої систем. Спостерігається помірна затримка рухового та мовного розвитку, а також розумова відсталість різного рівня..

**Хромосомний набір** – *гаплоїдна* (див.) сукупність хромосом, характерна для певного виду організмів.

**Центромера** (гр. *kétron* – *центр* + *mégos* – *частина*) – звужена коротка ділянка хромосоми, яка з'єднує її хроматиди та контролює їх рух до протилежних полюсів клітини під час її поділу.

**Цистатионінурія** – спадкова *ферментопатія* (див.), обумовлена мутацією гена, який продукує фермент цистатионіназу. Дефект цього ферменту спричинює накопичення в сечі значної кількості цистатионіну – вільної амінокислоти, яка є попередником амінокислот, що входять до складу білків. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Основною ознакою хвороби є затримка розумового та психічного розвитку, яка починає проявлятися в 1–2-річному віці. Клінічні прояви хвороби різноманітні – схильність до *істерії* (див.) та невмотивованих вчинків; нав'язливі страхи стосовно предметів, дій, вчинків, станів, ситуацій; сомнамбулізм (ходіння уві сні); судоми; алергічні стани.

**Цистиноз** (гр. *kýstis* – *сечовий міхур* + *osis* – *процес, результат*) – аутосомно-рецесивне захворювання, яке характеризується порушенням амінокислотного обміну, що призводить до накопичення амінокислоти цистину в кістковому мозку, печінці, селезінці, лейкоцитах, рогівці. У хворих спостерігається затримка росту, рахітоподібні зміни кісток, порушення зору, прогресуюча ниркова недостатність. Інша назва хвороби – *синдром Абдергальдена – Фанконі*.

**Цитоплазматична спадковість** – явище, коли певна ознака організму визначається *генами* (див.), розташованими в органоїдах цитоплазми, перш за все, в мітохондріях. Успадковується тільки по материнській лінії.

**Шарко – Марі – Туса хвороба** – група спадкових захворювань, які спричинені порушеннями структури хромосом і характеризуються дегенерацією периферійних нервових волокон. Патологія виявляється переважно протягом першого десятиліття життя або на початку другого зміною ходи, утрудненнями під час бігу або підйому по східцях, прогресуючою слабкістю та деформацією стоп. Поступово розвивається атрофія м'язів ніг та рук, але хворі пристосовуються до таких вад і зберігають здатність до самостійного пересування. Типи успадкування патології різноманітні.

**Шизофренія** (гр. *schízein* – *розділяти* + *phrēn* – *розум*) – психічне захворювання невизначеної природи, яке полягає в порушенні психічних процесів, прогресуючій зміні особистості та супроводжується маячнею, зниженням активності, емоційним спустошенням тощо. У розвитку хвороби певне значення має спадкова схильність.

## Лауреати Нобелівської премії за відкриття в галузі генетики

1910 р. – *А. Коссель*. За внесок у вивчення хімії клітини, який полягає у дослідженні білків та речовин ядра. У той час роль нуклеїнових кислот у кодуванні та передачі генетичної інформації була ще невідома, і вчений не міг передбачати, яке значення матимуть його роботи для генетики.

1930 р. – *К. Ландштайнер*. За відкриття груп крові людини системи АВ0. Учений обґрунтував гіпотезу серологічної ідентифікації, ще не знаючи, що групи крові успадковуються. Генетичні методи Ландштайнера використовуються і сьогодні для визначення батьківства.

1933 р. – *Т. Х. Морган*. За відкриття ролі хромосом у спадковості. Уявлення про те, що гени локалізовані в хромосомі у відповідній послідовності та що ступінь зчеплення двох генів залежить від відстані між ними, відносяться до ряду основних досягнень генетичної теорії.

1946 р. – *Г. Дж. Меллер*. За відкриття появи мутації під впливом рентгенівського опромінення. Це відкриття показало можливість умисного змінування спадковості в лабораторних умовах, а також небезпечного ушкодження генетичного апарату живих істот під дією іонізуючих випромінювань, що має важливе значення у часи атомної зброї та енергетики.

1958 р. – *Дж. Біدل, Е. Тейтем*. За відкриття ролі генів у специфічних біохімічних процесах. Проведені ними дослідження показали, що синтез специфічних речовин у клітині контролюється певними генами. Вивчаючи ефекти індукованих рентгенівськими променями мутацій, вчені розробили ефек-

тивні методи визначення механізму контролювання генами біохімічних реакцій у живій клітині.

1958 р. – *Дж. Ледерберг*. За відкриття генетичної рекомбінації та організації генетичного матеріалу в бактерій. Учений виявив у бактерій процес трансдукції – перенесення фрагментів хромосом від однієї клітини до другої, що дає змогу визначати порядок розташування генів у хромосомі. Відкриття Ледерберга дало значний поштовх у розвитку генетики бактерій.

1959 р. – *С. Очоа, А. Корнберг*. За відкриття механізмів біологічного синтезу рибонуклеїнової та дезоксирибонуклеїнової кислот. Уперше були синтезовані РНК та білкові молекули з відомою послідовністю азотистих основ та складом амінокислот відповідно. Це дало змогу згодом розшифрувати генетичний код і визначити нові напрямки у лікуванні спадкових захворювань та раку.

1962 р. – *Ф. Крік, Дж. Уотсон, М. Уїлкінс*. За визначення молекулярної структури нуклеїнових кислот та їх значення у передачі інформації в живих системах. Відкриття було оцінено як одне з найвидатніших біологічних відкриттів століття, бо сприяло розшифруванню генетичного коду, а також дослідженню механізмів контролю та передачі генетичної інформації.

1965 р. – *Ф. Жакоб, А. Львов, Ж. Моно*. За відкриття механізму генетичного контролю синтезу ферментів та вірусів. Дослідженнями було започатковано нову галузь біології – молекулярну біологію та визначено нове поняття в генетиці – оперон. Оперон являє собою комплекс генів, що визначають синтез ферментів, які беруть участь у виконанні якогось одного певного завдання, наприклад, послідовно каталізують ланцюг біохімічних реакцій, наприклад, розкладаючих певний вуглевод чи синтезуючи якусь амінокислоту.

Відкриття дало змогу сформулювати гіпотези про природу раку та поліомієліту.

1968 р. – *Р. Холлі, Х. Г. Корана, М. Ніренберг*. За розшифрування генетичного коду та визначення його ролі в синтезі білків. Дослідження вчених визначило повну хімічну структуру РНК, її здатність зчитувати генетичний код з молекули ДНК та трансформувати його в послідовність амінокислот у молекулі білка. Відкриття започаткувало вивчення можливості контролювати спадковість та позбавлятися спадкових патологій.

1969 р. – *М. Дельбрюк, А. Херші, С. Лурія*. За відкриття механізму реплікації та генетичної структури вірусів. Учені виявили можливість обміну генетичною інформацією між двома різними лініями бактеріофагів (вірусів, що уражують бактерії), які інфікують одну й ту ж бактеріальну клітину. Цей феномен дістав назву рекомбінації. Відкриття дозволяє глибше пізнати природу вірусів, що необхідно для розуміння механізмів вірусних захворювань вищих тварин і людини та боротьби з ними.

1975 р. – *Д. Балтимор, Р. Дульбекко, Ж. М. Темін*. За відкриття явища взаємодії між онкогенними вірусами та генетичним матеріалом клітини, що призводить до виникнення таких захворювань людини як гепатит, деякі форми рака та СНІД. Результати досліджень учених дозволили розробити методику ідентифікації злоякісних пухлин людини, викликаних пухлинними вірусами.

1978 р. – *В. Арбер, Д. Натанс, Х. Сміт*. За виявлення рестрикційних ферментів та їх застосування в молекулярній генетиці. Відкриття кардинально змінило існуючі уявлення про організацію генів вищих організмів: ДНК вищих організмів мають «нейтральні» ділянки, які чергуються з ділянками, що несуть генетичний код. Дослідження вчених дало можливість здійснюва-

ти детальний аналіз хімічної структури генів, а також дозволило розробити методи рекомбінації ДНК з метою одержання нових форм мікроорганізмів, здатних синтезувати цілий ряд медичних препаратів (інсулін, гормони росту тощо).

1980 р. – **Б. Бенасерраф, Ж. Доссе, Дж. Д. Снелл.** За відкриття на поверхні клітин особливих генетичних структур, що регулюють імунні реакції. Дослідження стосуються найважливішого біологічного механізму розпізнавання клітин, імунних реакцій та відторгнення трансплантатів. Було зроблено припущення про існування гена чи генів, які контролюють реакцію на трансплантат. Пізніше було виявлено, що ця група генів розташована в одній і тій же хромосомі.

1980 р. – **П. Берг, У. Гілберт, Ф. Сенгер.** За фундаментальні дослідження біохімічних властивостей нуклеїнових кислот, особливо рекомбінантних ДНК. В результаті досліджень була визначена послідовність розташування основ у нуклеїнових кислотах, особливо в ДНК, а також амінокислот в молекулах білка. Відкриття започаткувало створення технологій біологічного синтезу фармацевтичних засобів (інтерферону та гормонів росту) за допомогою бактерій.

1983 р. – **Б. Мак-Клінток.** За відкриття транспозуючих генетичних систем. Дослідження визначили майбутні досягнення генетики бактерій, коли стало можливим пояснити, що стійкість до антибіотиків передається від одного виду бактерій іншому за допомогою так званих мігруючих генів.

1985 р. – **М. Браун, Дж. Голдштейн.** За відкриття стосовно обміну холестерину та лікування порушень рівня холестерину в крові. У результаті досліджень було описано кілька генних мутацій, які спричинюють надлишок холестерину в крові та розвиток хвороби атеросклерозу.

1987 р. – **С. Тонегава**. За відкриття генетичного принципу генерації різновидності антитіл. Учений виявив структуру генів імуноглобулінів та рецепторів Т-лімфоцитів. Дослідження є значним внеском у генетику імунітету.

1993 р. – **Р. Робертс, Ф. Шарп**. За незалежне один від одного відкриття переривчастої структури гена. Дослідники виявили, що генетична інформація в геномі еукаріотів розташована у вигляді окремих сегментів, розділених некодуючими ділянками ДНК. Останні видаляються або перед транскрипцією (із ДНК), або після неї (із іРНК).

1995 р. – **К. Нюсслайн-Фольхард, Е. Вейсхаус, Е. Л'юїс**. За відкриття генетичного контролю ранньої стадії ембріонального розвитку. Дослідники виявили гени, які на стадії раннього ембріонального розвитку визначають формування схеми тіла та його сегментів, а також просторово-часову відповідність між розташуванням генів у хромосомі та частинами тіла, розвиток яких вони визначають.

2002 р. – **С. Бреннер, Х. Р. Хорвіц, Дж. Салстон**. За відкриття у галузі генетичного регулювання розвитку органів. Крім того, у процесі досліджень були виявлені гени апоптозу («гени смерті»), які руйнують клітини, що вичерпали свій час життя. Це започатковує нові шляхи у справі подолання хвороб, які є головними причинами смерті людей.

2006 р. – **Р. Корнберг**. За дослідження механізму копіювання клітинами генетичної інформації. Учений виявив, як спадкові ознаки, які визначаються генами, передаються іншим клітинам.

2006 р. – **Е. З. Файер, К. Меллоу**. За відкриття РНК-інтерференції – пригнічення експресії генів за допомогою дволанцюжкової РНК. Це відкрит-



тя стало однією із головних подій молекулярної біології та генетики на рубежі століть. Методики, розроблені на основі відкриття, уже використовуються для визначення функцій генів, у тому числі і при вивченні геному людини.

2007 р. – *М. Канеккі, О. Смітіс, М. Еванс*. За відкриття принципів включення специфічних генних модифікацій в геном мишей шляхом використання ембріональних стовбурних клітин. Ці вчені значно розвинули технологію генного планування, яка дає змогу зрозуміти причини виникнення багатьох захворювань, у тому числі поки-що невиліковних. Їм удалося скопіювати хвороби людини в організмах лабораторних мишей. Нова генна технологія дозволяє блокувати дію деяких генів в організмі і спостерігати за наслідком. Блокувати можна як один ген, так і велику їх кількість для того, щоб зрозуміти механізм виникнення хвороби.

2009 р. – *Е. Блекберн, К. Грейдер, Дж. Шостак*. За відкриття механізму захисту хромосом від укорочування під час поділу клітини. Цей механізм здійснюється за допомогою теломер та ферменту теломерази. Подальші дослідження у цьому напрямку забезпечать пошук нових шляхів боротьби проти старіння та онкохвороб.

## Література

Александров А.А. Психогенетика: Учебное пособие для вузов. – М., С.-П.,: Питер, 2004. – 192 с.

Аносов І. П., Кулинич Р.Л. Начала педагогічної генетики: Навч. посібник для ВНЗ освіти. – К.: Акцент, 2005. – 352 с.

Асанов А.Ю., Демикова Н.С., Морозов С.А. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей: Уч. пособие для педвузов. – М.: Академия, 2003 – 224 с. – <http://medlib.ws/anatome/237-osnovy-genetiki-i-nasledstvennyye-narusheniya.html>.

Барнаков Н.В. О воспитании таланта и других качеств человека в раннем и дошкольном детстве. – Улан-Уде: БГСХА, 2004. – 112 с. – <http://bookz.ru/genres/psychol/barnakov-nv.html>.

Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. – М.: ГЕОТАР–МЕД, 2002. – 448 с. – <http://www.rosmedic.ru/genetika/klinicheskaya-genetika.-bochkov-n.p-2.html>.

Бужієвська Т.І. Основы медичної генетики: Навч. посібник для ВМЗО. – К.: Здоров'я, 2001. – 136 с

Голинська Є.Л. Основы генетики: Навч. посібник для ВНЗ. – К.: ВКУ, 1968.

Дегтерев Н.Д. Генная инженерия: спасение или гибель человечества. – СПб.: Невский проспект, 2002. – 128 с. – <http://medlib.ws/anatome/print:page,1,217-gennaja-...>

Дубинин Н.П. Общая генетика. – М.: Наука, 1970. – 488 с.

Егорова Т.А., Клунова С.М., Живухина Е.А. Основы биотехнологии: Уч. пособие для педвузов. – М.: Академия, 2006. – 208 с. – <http://abia.ru/catalog/detail/?bookid=184511>

Зорина З.А., Полетаева И.И., Резникова Ж.И. Основы этологии и генетика поведения: Учебник для студентов вузов. – М.: Высшая школа, 2002. – 383 с.

Канаев И.И. Близнецы и генетика. – М.: Наука, 1968.

Корочкин Л.И., Михайлов А.Т. Введение в нейрогенетику. – М.: Наука, 2000. – 274 с. – <http://download.nehudlit.ru/nehudlit/self0007/korochkin.rar>.

Лалаянц И.Э. Тайны генетики. Люди и клоны. – М.: Вече, 2005. – 416 с.

Лобашев М.Е. Генетика: Учебное пособие для университетов. – Издание второе. – Л.: ЛГУ, 1967. – 752 с.

Лобашев М.Е., Ватти К.В., Тихомирова М.М. Генетика с основами селекции: Учебник для пединститутов. – М.: Просвещение, 1970. – 432 с.

Льюин Б. Гены / Пер. с англ. – М.: Мир, 1987. – 544 с.

Мазер К., Джинкс Дж. Биометрическая генетика / Пер. с англ. – М.: Мир, 1985. – 463 с.

Маккюсик В. Генетика человека / Пер. с англ. – М.: Мир, 1967.

Малых С.Б., Егорова М.С., Мешкова Т.А. Психогенетика. Том 1: Учебник для вузов. – СПб: Питер, 2008. – 408 с.

Малых С.Б., Егорова М.С., Мешкова Т.А. Психогенетика. Том 2: Учебник для вузов. – СПб: Питер, 2008. – 336 с.

Мешкова Т.А., Николаева Н.О. Психогенетика. – <http://www.ido.edu.ru/psychology/psychogenetic.html>. 2007.

Мюнтцинг А. Генетика. Общая и прикладная / Пер. с англ. – М.: Мир, 1967. – 612 с.

Попова Л.А., Степанова Т.П. Основы генетики в коррекционной педагогике. – СПб.: Корона-Век, 2006. – 176 с.

Психологія суїциду: Посібник / За ред. В.П. Москальця. – К.: Академвидав, 2004. – 288 с.

Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. – Новосибирск: Наука, 1997. – 224 с. – <http://www.doktor-med.ru/literature/28/anatomia-genoma.djv>.

Путинцева Г.Й., Решетняк Т.А. Медична генетика: Підручник для мед. училищ. – К.: Здоров'я, 2002.

Равич-Щербо И.В., Марютина Т.М., Григоренко Е.А. Психогенетика: Учебник для вузов. – М.: Аспект Пресс, 2000. – 447 с. – <http://www.auditorium.ru/books/524/>

Рокицкий П.Ф. Введение в статистическую генетику: Уч. пособие для универс. – Минск: Выш. школа, 1974. – 448 с.

Сассон А. Биотехнология: свершения и надежды. / Пер. с англ. – М.: Мир, 1987. – 411 с.

Селиванова Е.А. Наследственные болезни. Справочник практического врача. – М.: РИПОЛ классик, 2007. – 544 с.

Тейлор Д., Грин Н., Стаут У. Биология: В 3-х т. Т. 3 / Пер. с англ. – М.: Мир, 2006. – 451 с.

Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: В 3-х т. Т. 1 / Пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – 312 с.

Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: В 3-х т. Т. 2 / Пер. с англ. – М.: Мир, 1990. – 378 с.

Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: В 3-х т. Т. 3 / Пер. с англ. – М.: Мир, 1990. – 366 с.

Фукуяма Ф. Наше постчеловеческое будущее: Последствия биотехнологической революции / Пер. с англ. – М.: Издательство АСТ – Люкс, 2004. – 349 с.

А.В. Чемерис, В.А. Вахитов. Новая старая ДНК. – Уфа: ИБиГ УНЦ РАН, 2002. – 80 с. – [http://d.theupload.info/down/wdvofh3divzlpgefeg4tcd19e757x7m2u/chemeris\\_a\\_v\\_vahitov\\_v\\_a\\_novaja\\_staraja\\_dnk.pdf](http://d.theupload.info/down/wdvofh3divzlpgefeg4tcd19e757x7m2u/chemeris_a_v_vahitov_v_a_novaja_staraja_dnk.pdf)

Шевченко В.А., Топорнина Н.А., Стволинская С.С. Генетика человека: Учебник для вузов. – М.: ВЛАДОС, 2004. – 240 с.

Штерн К. Основы генетики человека / Пер. с англ. – М.: Медицина, 1965.

Эфроимсон В.П. Генетика гениальности. – М.: Тайдекс КО, 2002. – 376 с.

Эфроимсон В.П. Педагогическая генетика – М.: Тайдекс КО, 2003. – 238 с. <http://bio.1september.ru/2000/30/4.htm>

Эфроимсон В.П. Генетика этики и эстетики. – М.: Тайдекс КО, 2004. – 304 с.

Разом із оригінальними схемами та малюнками у підручнику використано ілюстративний матеріал із опублікованих книг. Щоб не захарашувати підписи до кожного малюнка посиланнями на джерело, з якого він запозичений, висловлюємо щирю вдячність авторам та видавництвам.