

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© МАЙБОРОДА А.А. – 2019
УДК: 616.056.7

DOI: 10.34673/ismu.2019.86.42.001

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ И ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ИНДИВИДУАЛЬНОСТЬ В ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ (СООБЩЕНИЕ 1)

Майборода А.А.

(Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. Генетически люди различаются аллелями видоспецифических генов в популяции. Главным источником генетической гетерогенности является комбинативная изменчивость, которая создает в популяции фантастическое разнообразие возможных комбинаций аллелей, определяя при этом персональную индивидуальность. Люди не отличаются по качественным характеристикам, люди отличаются друг от друга мерой одних и тех же признаков (качеств) и вариантами их комбинаций. Половые различия являются базовой фундаментальной характеристикой человеческой популяции, сохраняются в популяции в отношении один к одному, проявляют генетическую зависимость от одной пары гетерохромосом, которые всегда комбинируются в гомо- или в гетерозиготное состояние. Две аутосомы дают три варианта генотипов, а соотношение гомо- и гетерозигот в популяции подчиняется закону Харди-Вейнберга, соотношение гомо- и гетерозигот не соответствует равенству 1:1. Комбинации аутосомных аллелей в гомо- и гетерозиготное состояние контролируется в популяции частотой распределения по полу, в результате в потомстве проявляются варианты равновероятного и неравного наследования признака или болезни. Число вариантов неравного наследования усиливается степенью пенетрантности генов, половыми различиями числа делений клеток зародышевого пути, особенностями материнского наследования митохондриальной ДНК и, вероятно, целым рядом пока непонятных причин. Во втором сообщении предполагается обсудить варианты сходства и различий биологических и психофизиологических черт личности мужчин и женщин.

Ключевые слова: генетическая гетерогенность; фенотипическая индивидуальность; генетический признак, вариант признака; человеческая популяция; мутации клеток зародышевого пути; мутации соматических клеток, половые различия.

GENETIC HETEROGENEITY AND PHENOTYPIC INDIVIDUALITY IN THE HUMAN POPULATION (MESSAGE 1)

Mayboroda A.A.

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. Genetically, humans differ in the alleles of species-specific genes. The main source of genetic heterogeneity is combinational variability, which creates a fantastic variety of possible combinations of alleles while maintaining personal individuality. People do not differ in quality characteristics, people differ from each other in the variants of the same qualities and variants of their combinations. Gender differences are the basic fundamental characteristic of the human population, are preserved in a one-to-one relationship, display a genetic dependence on one pair of heterochromosomes, which are always combined in a homo- or heterozygous state. Two autosomes give three variants of genotypes, and the ratio of homo- and heterozygotes in the population obeys Hardy-Weinberg's law, the ratio of homo- and heterozygotes does not correspond to a 1:1 equality. Combinations of autosomal alleles in the homozygous and heterozygous state are controlled in the population by the frequency of distribution across the sex, as a result, variants of equally probable and unequal inheritance of the trait or disease appear in the progeny. The number of variants of unequal inheritance is enhanced by the degree of gene penetrance, sexual differences in the number of germ-line cell divisions, the characteristics of maternal inheritance of mitochondrial DNA, and probably a number of reasons that are not yet clear. In the second report, it is intended to discuss the reasons for the similarities and differences in the psycho-physiological personality traits of men and women.

Key words: genetic heterogeneity; phenotypic personality; human population; germ cell mutations; somatic cell mutations, sex differences.

Современное биологическое знание позволяет сделать однозначное заключение о том, что равенство людей это миф, а также сформулировать меру человеческих различий и их генетическую предопределенность.

Все представители рода человеческого имеют сходный генетический материал. Говоря языком генетики, у каждого *Homo sapiens* в соматических клетках содержится 46 хромосом, т.е. 46 молекул ДНК. В свою очередь 46 молекул ДНК содержат около 25 000 видоспецифических генов. **Генетически люди различаются аллелями видоспецифических генов.**

Главным источником генетической гетерогенности людей признана комбинативная изменчивость, которая является результатом нового сочетания нормальных аллелей в генотипе, как следствие трех биологических событий: 1. рекомбинации хромосом в процессе кроссинговера; 2. независимого расхождения хромосом в мейозе и 3. случайного их сочетания при оплодотворении. В частности подсчитано число вариантов гамет в человеческой популяции в зависимости от состояния ее

гетерозиготности. Согласно расчетам, если исходить из количества 25 000 генов в геноме человека, то потенциальная комбинативная изменчивость по гетерозиготности составит величину около 10^{60} различных типов гамет. Авторы для сравнения дают число протонов и нейтронов во Вселенной, которое составляет 10^{76} [1,9].

Число возможных вариантов генотипов заметно возрастает в связи с наличием в человеческой популяции множественных аллелей. Функционально ген состоит из двух аллелей. Один аллель организм получает с гаметой отца, другой с гаметой матери. Каждая особь может содержать в своем генотипе два (но не более) аллеля одного гена. Однако в человеческой популяции существует более двух аллелей целого ряда человеческих признаков. Эти аллели создают в популяции серию множественных аллелей, между которыми сохраняются явления доминирования и кодоминирования. Очевидно, что с увеличением числа аллелей в популяции прогрессивно увеличивается число вариантов фенотипического проявления признака. Если в человеческой популяции име-

ется два аллеля [доминантный (А) и рецессивный (а)], то число вариантов генотипов будет три (АА, Аа, аа). Три аллеля (А, а, а^h) создают в популяции шесть вариантов генотипов, а четыре аллеля десять вариантов. Открытие главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) продемонстрировало наличие громадного количества аллелей в локусах ГКГС и как следствие их комбинаций наличие миллиардных комбинаций генотипов.

Наличие в популяции множественных аллелей одного локуса называется **генетическим полиморфизмом**. Если аллели одного локуса отличаются одним нуклеотидом, то такое различие называется **однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП)**. ОНП – это еще один из источников вариаций между людьми, который придает им уникальную индивидуальность. Полиморфизм как сумма вариантов индивидуальной изменчивости является достоянием популяции (не только человеческой), очевидно, что у отдельной особи может проявиться только один из вариантов полиморфизмов. Каждый человек уникален по набору ОНП. Более 93% генов содержат ОНП, а один полиморфный нуклеотид обнаруживается на протяжении 1 330 оснований человеческого генома. Не трудно подсчитать, что геном среднестатистического человека содержит порядка 2,5 млн. ОНП.

Таким образом, каждый *Homo sapiens* имеет индивидуальные, несовпадающие с другими людьми комбинации аллелей, образующих гены. Одинаковых людей по комбинациям аллелей видоспецифических генов не существует, кроме монозиготных близнецов. Только близнецы из одного оплодотворенного яйца имеют тождественные аллели в генах.

Гены кодируют формирование фенотипических признаков (качеств): типы конституции, физические и физиологические особенности (рост, цвет кожи, масса тела, мышечный тонус, группы крови и т. д.); интеллектуальные способности (тип мышления, быстрота и глубина понимания, память и т.д.).

Очень важно подчеркнуть, что люди не различаются по качественным характеристикам. Все **человеческое разнообразие построено на различиях меры одного и того же качества, т.е. на вариантах одних и тех же признаков и последующих случайных комбинациях их множества**. Здесь качество выступает в роли фенотипического признака, под которым, со времен Г. Менделя, понимается морфологическая, биохимическая или другая характеристика, которую можно увидеть или выявить лабораторными методами. **Признак альтернативен** в популяции может иметь много вариантов, но **человек может быть носителем только одного варианта признака**. К примеру, признак – цвет глаз, у человека могут быть серые или карие глаза. Признак – группа крови по системе АВ0, у человека может быть или первая (0), или вторая (А), третья (В) или четвертая (АВ) группа крови. Не существует ни одного признака, присущего одному человеку и отсутствующего у другого и наоборот. Люди **отличаются друг от друга вариантами одних и тех же признаков** (вариант признака выступает в роли меры признака) и вариантами их генотипических комбинаций (сочетаний).

Научные доказательства роли **«меры признака»** как варианта маркера абсолютной индивидуальности человека обсуждались нами ранее [12]. В частности описано большое количество аллельных комбинаций в генах, ответственных за метаболизм лекарств, известно более 1 300 аллелей в локусе, ответственном за муковисцидоз, выявлено более 70 вариантов недостаточности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г6ФД), показан полиморфизм цитохромов P450. Однако блестящей научной иллюстрацией абсолютной индивидуальности каждого человека явились результаты многолетних разработок проблем с ГКГС.

Давно было известно, что трансплантация органов и тканей от одного индивида другому заканчивается отторжением. Только при пересадке кожи между монозиготными близнецами отторжения не происхо-

дит. Установлено, что организм реципиента отторгает трансплантат от донора, когда у донора есть **антиген, отсутствующий у реципиента**. Индивидуальная верификация антигенов привела к открытию ГКГС.

ГКГС представлен белками антигенами, присутствующими на поверхности всех ядерных клеток человека. Синтез этих белков осуществляется генами, расположенными в четырех локусах и занимающими небольшой сегмент шестой хромосомы. Количество аллелей в локусах А, С, В и D исчисляется цифрами порядка 10², при этом различают гены класса I и II и соответственно синтезируемые или белки класса I и белки класса II.

Белки класса I являются трансплантационными антигенами и узнаются как чужеродные при отторжении трансплантата по уникальному состоянию антигена. Белки класса I имеют гликопротеиновую природу, ассоциированы с белком β₂-микроглобулином, который кодируется геном, находящимся в другой хромосоме. Локусы, кодирующие гликопротеины класса I, наиболее полиморфны из всех известных у млекопитающих. Каждый отдельный *Homo sapiens* наследует по одному аллелю локуса ГКГС от каждого их родителей и по одному аллелю локуса β₂-микроглобулина, поэтому все соматические клетки каждого человека имеют один, но очень индивидуальный антиген.

Кроме генетического полиморфизма, обеспеченного количеством аллелей в популяции, генетическая индивидуальность по целому ряду признаков кодируется не одним геном (пара аллелей), а двумя (четыре аллеля) и более генами, расположенными в одной или в разных хромосомах. Фенотипическое разнообразие потомков, в результате комбинативной изменчивости, будет пропорционально числу аллелей генов, участвующих в генетическом программировании. Наглядным примером может служить правило наследования цвета кожи у потомков от брака метисов. Цвет кожи (признак) кодируется двумя генами (четыре аллеля), расположенными в одной хромосоме, но в разных локусах. Такие аллели принято обозначать одной и той же латинской буквой с указанием локуса, для разных пар. Темный цвет проявляет доминантные свойства, а светлый – рецессивные. Генотипы чернокожих представлены доминантными аллелями S₁S₁S₂S₂, а белокожих рецессивными аллелями s₁s₁s₂s₂. Первое поколение от брака белокожей и чернокожей особи будет однотипно, а по силе проявления промежуточным между исходными родительскими формами и иметь генотип S₁s₁S₂s₂. Такие особи называются мулаты. Если в брак вступают мулаты, то у их потомства наблюдается большая изменчивость, где из возможных **шестнадцати вариантов детей по признаку цвета кожи**, один будет белокожим, один чернокожим, а четырнадцать иметь промежуточный цвет. Степень окраски промежуточных вариантов зависит от дозы доминантных генов.

Таким образом, генетическая индивидуальность человека определяется наличием вариантов 25 тысяч пар аллелей в его генотипе, поэтому имеет фантастическое разнообразие по количеству возможных комбинаций и настолько индивидуальна, что не существует двух людей, одинаковых по возможностям комбинациям всех аллелей генотипа.

В то же время разнообразные комбинации аллелей генотипов кодируют «варианты» одних и тех же фенотипических признаков: варианты роста, цвета кожи, варианты группы крови, варианты антигенов, варианты объема памяти или скорости мышления, варианты метаболизма и т.д. Однако для человеческой популяции, с учетом ее двуполости, существует одно качественное различие, которое является продуктом генетического программирования.

Генетические различия между полами очевидны, из 23 пар хромосом 22 пары одинаковы у обоих полов, а в двадцать третьей паре различаются только на одну хромосому, которая в женском карิโอ типе представлена X-хромосомой, а в мужском Y-хромосомой. Эти различия генетической программы определяют проявление

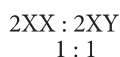
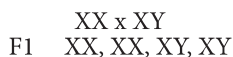
у половины представителей человеческой популяции особого фенотипического признака. Это качественная особенность, присуща только представительницам женского пола – **способность вынашивать и рожать детей**. Все здоровые женщины могут рожать детей, но не один мужчина не обладает такой способностью. Мужчина не может родить ребенка, но женщина без мужчины тоже не в состоянии произвести на свет младенца.

Очевидное неравенство представителей полов относительно способности к деторождению имеет генетическое обоснование, так как фенотипическое различие особей мужского (XY) и женского (XX) пола детерминировано генетически. Однако простое сравнение мужского (22a-2+XY) и женского (22a-2+XX) кариотипов с очевидностью иллюстрирует подавляющее совпадение генетического набора по аутосомам. На самом деле двадцать две пары аутосом идентичны у обоих полов. Это может означать, что признаки, кодируемые аутосомами, будут равновероятно проявляться у мужчин и женщин, поскольку аутосомы одинаково рекомбинируют и подвергаются кроссинговеру у обоих полов, а в результате случайного сочетания гамет при оплодотворении образуют равновероятные комбинации аутосомных аллелей. Однако половые различия числа, времени и места деления клеток зародышевого пути, разное количество генов в X и Y хромосомах, неравное соотношение: пол – гомо- и гетерозиготность предполагают генетические и фенотипические варианты между полами.

При таком совпадении и некоторых отличиях генетической программы у обоих полов следует ожидать значительного сходства и естественных различий в проявлении биологических, физиологических и психических мужских и женских черт личности.

Различия между полами. Половые различия являются базовой фундаментальной характеристикой человеческой популяции.

Половая структура человеческой популяции генетически предопределена и, благодаря различиям в наборе половых хромосом, имеет равное (1:1), предсказанное еще в начале прошлого столетия соотношение полов при рождении:



Прошло более ста лет, количество людей увеличилось почти на порядок, однако соотношение полов остается предсказано стандартным (рис. 1).

Генетическое определение пола происходит в момент, когда гаметы сливаются и образуется зигота. Однако процесс дифференцировки признаков пола происходит в эмбриональном периоде под контролем генов и с участием разных гормонов. Очевидные различия признаков пола у мужчин и женщин хорошо известны и не требуют их детального описания. Сформированные в эмбриогенезе мужские и женские половые железы специализированы на производстве разных гамет и разных гормонов, участвующих в регуляции производства мужских и женских гамет. Клетки Лейдига семенников продуцируют андроген тестостерон, клетки гранулы фолликула яичника – эстроген, а желтое тело – эстроген и прогестерон. Однако у **обоих полов роль центрального регулятора** в производстве гамет играют гипоталамус и гипофиз. Гипоталамус у обоих полов секретирует гонадотропин-рилизинг гормон, который стимулирует переднюю долю гипофиза к секреции гонадотропинов. Гонадотропинов два: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ), оба гормона секретируются передней долей гипофиза и в

мужском, и в женском организмах. Гонадотропины в мужском организме стимулируют сперматогенез и выработку тестостерона, а в женском организме стимулируют рост фолликулов яичника и синтез эстрогена.

Эстрогены и андрогены относятся к группе стероидных гормонов, отличительной особенностью которых является способность проникать внутрь клетки путем простой диффузии. Еще одна особенность работы стероидов состоит в том, что рецепторы для них располагаются не на клеточной мембране, а в цитоплазме. Когда тестостерон или эстроген связывают цитоплазматический рецептор, последний активируется, перемещается в ядро и узнает в ДНК «свою» нуклеотидную последовательность в энхансере, который затем активирует промотор и экспрессию соответствующих генов.

Рецепторы тестостерона и эстрогенов имеют сходную организацию из трех доменов: ДНК связывающей центральной части (очень консервативной), N-концевой

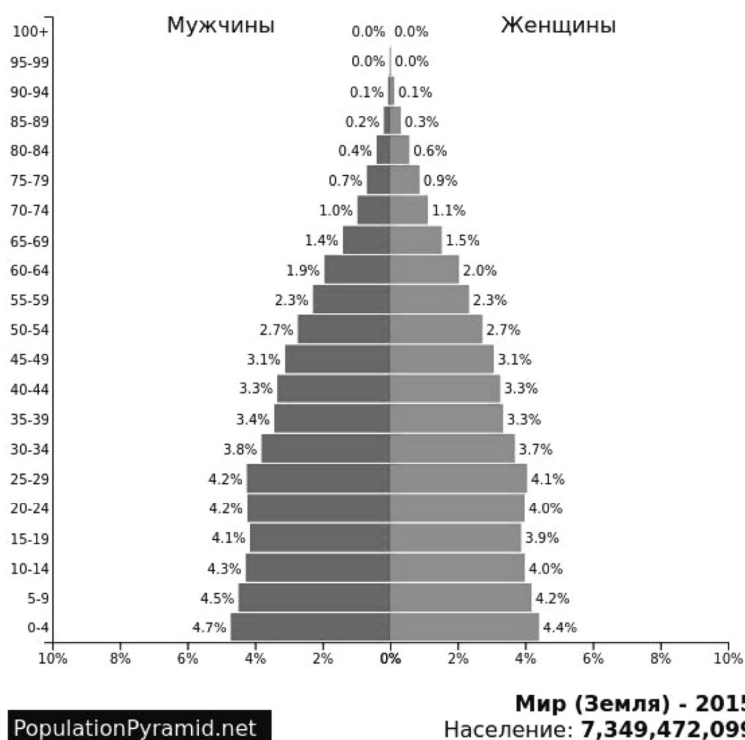
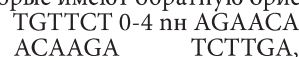


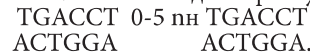
Рис. 1. Распределение населения мира по полу.

части, участвующей в активации центрального домена (очень вариабельной), и С-концевой части, которая связывает гормон и определяет его специфичность [10].

Рецепторы тестостерона и эстрогенов узнают в ДНК элементы ответа. Элементы ответа для мужских и женских половых гормонов отличаются по последовательности и ориентации нуклеотидов. Примечательно, что последовательность и ориентация нуклеотидов для рецепторов глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенов совпадает, но отличается для рецепторов эстрогенов. В частности для рецепторов глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андрогенов и прогестерона существует сайт связывания, состоящий из двух половинок, которые имеют обратную ориентацию:



для рецепторов эстрогенов сайт связывания имеет прямую ориентацию и отличается на две пары нуклеотидов:



Различное действие андрогенов и эстрогенов контролируется вышеописанным внутриклеточным механизмом, тонко различающимся у особей мужского и женского пола.

Регуляция гаметогенеза у обоих полов кардинально различается. Для мужского гаметогенеза типичен **ациклический тип** регуляторного выделения гонадотропинов, а для женского гаметогенеза обязательен **циклический характер** выделения гонадотропинов, что находит свое отражение в быстрой смене уровня гормонов за короткий промежуток времени в течении каждого цикла.

В мужском организме сперматозоиды размножаются в семенниках на протяжении всего периода половой зрелости мужской особи, то есть от момента половой зрелости до глубокой старости. За время половой жизни мужчина продуцирует около 500 миллиардов сперматозоидов [3,6,15,17]. Генетическая программа мужского гаметогенеза и особенностей мужского фенотипа обеспечена небольшим количеством генов Y-хромосомы (около 50-90 генов).

В женском организме оогонии размножаются в яичниках, преимущественно в процессе эмбриогенеза. Оогонии образуют ооциты первого порядка (0-I), которые остаются в яичнике до овуляции. 0-I окружены одним слоем фолликулярных клеток будущей гранулезы и называются примордиальными фолликулами. К началу репродуктивного периода в яичнике содержится около 100 000 примордиальных фолликулов.

Один раз в месяц, под действием ФСГ, небольшое количество примордиальных фолликулов начинают увеличиваться в размерах за счет увеличения числа слоев гранулезы. Однако очень быстро из числа растущих примордиальных фолликулов выделяется только один интенсивно растущий, а остальные подвергаются дегенерации. Растущий примордиальный фолликул проходит стадию первичного, вторичного и достигает стадии зрелого фолликула, который имеет специальное название граафов пузырек. В полости граафова пузырька находится ооцит второго порядка (0-II), который окружен толстым слоем клеток гранулезной оболочки, к которой примыкают слои, образованные клетками стромы яичника, называемые теки. Слои теки, прилежащие к гранулезной оболочке, богато васкуляризованы, что обеспечивает диффузионный контакт компонентов граафова пузырька с многочисленными гормональными участниками оогенеза.

Клетки гранулезной оболочки, на всех стадиях развития фолликула секретируют эстроген, преимущественно 17 β -эстрадиол. Эстроген воздействует на эндометрий матки, восстанавливает его готовность к будущей (возможной) беременности. Граафов пузырек в середине менструального цикла увеличивается в размерах до 1 см в диаметре, приближается к краю яичника и высвобождает в брюшную полость 0-II (овуляция). Овулировавший 0-II содержит ядро, в котором первое мейотическое деление завершилось на стадии метафазы. Из брюшной полости 0-II попадает в фаллопиеву трубу, где после оплодотворения возможно завершение второго мейоза. Если оплодотворения не происходит, то 0-II подвергается автолизу [3,6].

Ежемесячно один 0-II созревает в одном из яичников, поэтому овуляция происходит поочередно из правого и левого яичника. Только 300-500 ооцитов первого порядка достигают стадии ооцитов второго порядка и участвуют в овуляции. Генетическая программа женского гаметогенеза и связанных с ним особенностей женского фенотипа обеспечивается большим количеством генов X-хромосомы (около 1 200 генов).

Таким образом, уникальная способность вынашивать детей нагружена большими физическими и психическими ограничениями. Ежемесячно, на протяжении от момента полового созревания до состояния менопаузы, женщина испытывает смену фаз менструального цикла. На протяжении менструального цикла возникает гормональная зависимость в периоды повышения и снижения активности ФСГ, ЛГ, эстрогенов и прогестерона, зависимость от состояния их дисбаланса. Ежемесячно приходится справляться с 3-5 дневными периодами разрушения эндометрия, а большинству

женщин с психическим и физическим дискомфортом в конце менструального цикла. К этому перечню необходимо добавить несколько возможных девятимесячных периодов вынашивания и родов, которые требуют от будущей матери особого поведения.

Очевидно, что в периоды смены фаз менструального цикла и, особенно, в конце цикла у женщины происходит естественное снижение физической и психической работоспособности. За годы половой зрелости до менопаузы таких дней насчитывается несколько тысяч, это вынужденно потерянное время и для эффективного обучения, и для активного действия.

Вопрос о равенстве или неравенстве полов относится к биосоциальной проблеме и естественно, что его решение должно быть основано на биологических законах и закономерностях и учитывать социальную роль индивидуумов. Как было изложено выше, по критериям биологической конструкции, предназначенной для зачатия и рождения детей, биологическое неравенство между особями мужского и женского пола очевидно.

В тоже время с точки зрения главного запрограммированного предназначения: **сохранение вида** невозможно отдать приоритет одному из полов. Женщина может вынашивать и рожать детей, но не способна к самооплодотворению. Требуется мужчина. Преимущества полового размножения хорошо известны и научно обоснованы. Разделение элементов деторождения по разным полам обеспечивает биологическое здоровье и безопасность зародыша и развивающегося потомства. Неравенство способностей деторождения, объединенное в сотрудничестве, дает новое качество обеспечивающее сохранение вида *Homo sapiens* (рис. 1).

Признаки и варианты признаков у разных полов

Генетическая идентичность двадцати двух пар аутосом у мужчин и женщин оправданно предполагает равновероятное проявление кодируемых аутосомами признаков у обоих полов. При этом необходимо учитывать, что при оплодотворении половые хромосомы всегда комбинируются в гомо (XX) или в гетерозиготное (XY) состояние, поэтому соотношение полов сохраняется в соотношении 1:1. Две аутосомы с учетом доминантности дают три варианта генотипов (AA, Aa, aa) одного признака в популяции. При этом доля гомо- и гетерозигот в панмиксной популяции остается величиной постоянной, то есть равновероятность не соответствует равенству 1:1, и может приобретать различные значения доли процента или части целого, подчиняясь закону Харди-Вейнберга.

Естественно, что при такой конструкции генетической программы человека, деление популяции на две части значительно облегчает исследование закономерностей наследования признака, закодированного в аутосомах, поскольку пол выступает в роли дорожного знака на пути анализа.

Различия полов по митохондриальной ДНК.

Имеется еще одно генетическое различие между полами, которое определено особенностями передачи митохондриальной ДНК (мтДНК) потомству. В момент оплодотворения сперматозоид теряет свою мтДНК и зигота получает только один набор мтДНК, который принадлежал яйцеклетке. Поэтому мтДНК наследуется по материнской линии (материнское наследование). Это означает, что дети женщины, имеющей мутацию мтДНК, наследуют эту мутацию, в то же время дети мужчины, несущего ту же мутацию, не унаследуют дефектной мтДНК. То есть особь мужского пола может рождаться с мутацией, но не передает мутацию потомству [4,14,15].

Митохондриальная хромосома человека имеет кольцевую структуру, она полностью картирована и содержит 37 генов. Эти гены кодируют одну шестую часть белков ферментов, необходимых для окислительного фосфорилирования, остальная часть белков ферментов комплекса окислительного фосфорилирования кодируется ядерным геномом (рис. 2). Кроме белков



Рис. 2. Митохондриальная ДНК человека.

ферментов, мтДНК кодирует два типа рРНК и 22 тРНК для трансляции митохондриальных белков ферментов. Митохондриальный геном характеризуется высокой скоростью замены нуклеотидов, то есть высокой скоростью и накоплением мутаций, которая для мтДНК по сравнению с ядерной ДНК определена на порядок больше [15,16]. В мтДНК регистрируют миссенс-мутации, делеции и дупликации. Мутации мтДНК затрагивают активность белков окислительного фосфорилирования и элементы трансляционного синтеза белков. К настоящему времени в мтДНК обнаружено более 100 различных перестроек и 100 различных точковых мутаций, вызывающих болезни у человека [14,15]. Мутации мтДНК поражают систему окислительного фосфорилирования, то есть систему синтеза АТФ, мутации чаще проявляются поражением ЦНС и мышечно-скелетной системы, однако рис. 3 иллюстрирует широкий спектр возможных поражений тканей и связанных с этими мутациями разнообразных клинических фенотипов.

Мутации в мтДНК могут быть унаследованы по материнской линии или возникают как соматические мутации. Распространенность митохондриальных мутаций в европейской популяции определена 1:8 000.

Онтогенетическая и популяционная изменчивость. В соматических клетках аллели генов не рекомбинируют, то есть комбинации пар аллелей всех 25 тысяч генов остаются неизменными от зиготы до конца онтогенеза, кодируя их фенотипическое проявление. Наследование признаков в онтогенезе и в популяции определяются правилом о том, что

даже два аллеля в популяции дадут 3 варианта генотипов и 2 варианта его фенотипического проявления, а с увеличением числа аллелей в популяции число вариантов признака пропорционально возрастает. В то же время у каждой отдельной особи могут быть только два аллеля, определяющие один из вариантов данного признака, который не изменяется от рождения до естественной смерти. К примеру, признак «резус состояние» и один из вариантов его генотипов (RhRh, Rhrh, rhrh) не изменяются в онтогенезе. Однако каждый индивидум несет в своих гаметах аллель гена (Rh или rh), который соединившись с аллелем из гаметы другого родителя, может дать в потомстве генотип отличный от генотипов обоих родителей и соответственно изменить фенотипический вариант признака у потомка. Так возникает резус отрицательное потомство от резус положительных гетерозиготных родителей.

В этой связи понятие «норма реакции» как «диапазон фенотипической изменчивости, в пределах которого генотип способен давать разные фенотипы», является популяционной характеристикой, которая и иллюстрирует наличие в популяции количество вариантов признака (например наличие в человеческой популяции представителей O, A, B и AB групп крови по системе ABO), однако персонализированная медицина

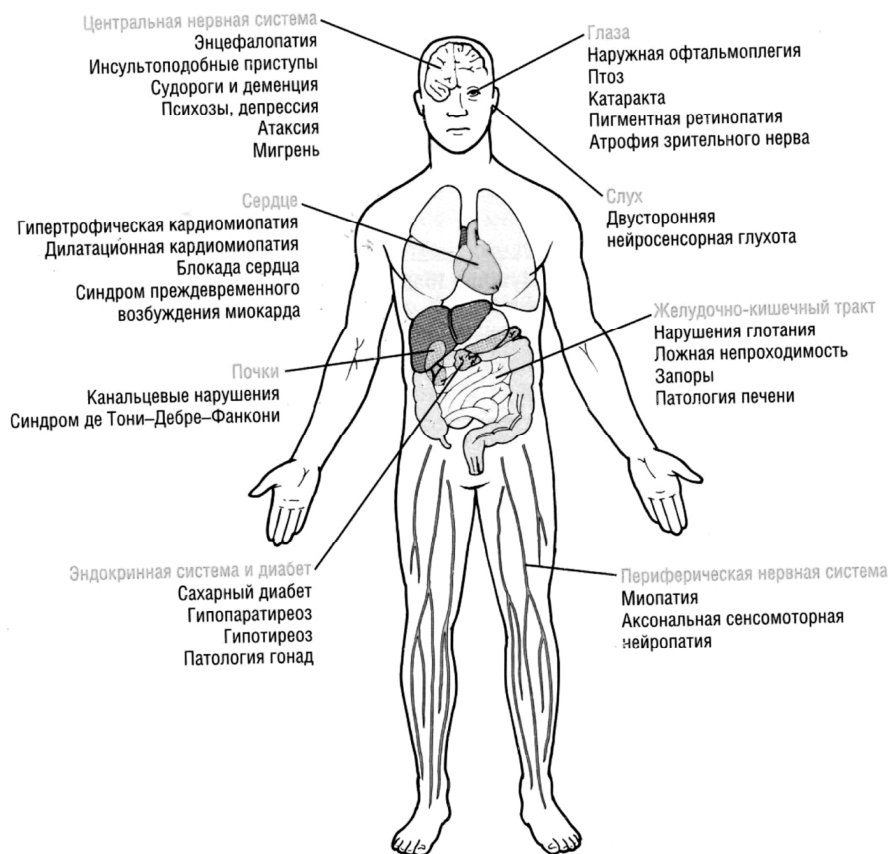


Рис. 3. Поражаемые ткани и клинические фенотипы, связанные с мутациями в митохондриальной ДНК [19].

нуждается в индивидуальных показателях каждого отдельного пациента.

Стабильность генотипа соматических клеток в онтогенезе определяет степень устойчивости фенотипических признаков каждой отдельной особи. При этом среди генотипически детерминированных признаков различимы два варианта: 1) признаки, не изменяющие-

ся на протяжении онтогенеза; 2) признаки, способные изменить силу своего проявления в течении онтогенеза. К первой группе относятся: резус состояние, групповая принадлежность крови, зависимость клеточного метаболизма от наличия полиморфных генов *CYP1*, *CYP2* и

синговер и постмейотическая сегрегация хромосомом то же имеет свою долю мутаций в гаметогенезе.

Первичные половые клетки (гонии) накапливаются в результате митоза с разной частотой у обоих полов, а митотическое размножение первичных половых клеток происходит с временными различиями.

Таблица 1

Признаки, не поддающиеся влиянию средовых факторов

Признаки	Хромосомы и гены, кодирующие признаки	Варианты признаков
Пол	Y и X	♂, ♀
Резус состояние	хромосома № 1, ген <i>RHD</i>	Резус-положительная, резус-отрицательная
Группа крови	Хромосома № 9, аллелей 3 (<i>J^a</i> , <i>J^b</i> и <i>i</i>)	Группа O, A, B AB
Рецептор вируса иммунодефицита	Δ CCR 5 аллель	Не экспрессируют рецептор для ВИЧ
Цитохромы P450	Гены <i>CYP I</i> , <i>CYP II</i> , <i>CYP III</i>	Неизменный, быстрый, сниженный метаболизм ксенобиотиков (лекарств)
Ферменты	Около 5 тыс. генов	Все ферментативные внутриклеточные циклы

CYP3 и целый ряд других признаков (табл. 1). Ко второй группе относятся признаки: рост и масса тела, сила мышечных сокращений, интеллект и др. Действительно диапазон фенотипической изменчивости признака «рост» в человеческой популяции определен интервалом 145-225 см, а коэффициент IQ интервалом от 0 до 160 [5]. Эти показатели иллюстрируют довольно широкий вариант изменчивости признаков как в популяции, так и у каждого отдельного ее представителя. Многочисленные исследования на модели монозиготных близнецов (одинаковая генетическая программа – разные условия существования) позволили установить обязательное участие генетических и средовых факторов в формировании признака интеллект, а так же определить долю участия и роль каждого фактора в формировании признака: «... верхний предел умственной одаренности человека обусловлен генетически, степень же развития этих наследственных способностей определяется внешними влияниями – обучением и опытом» [5]. Вывод о наличии верхнего предела умственных способностей справедлив и для физических способностей, верхние показатели которых постоянно демонстрируются на олимпийских играх отдельными представителями человечества в результате тренировок.

В связи с вышеизложенным первую группу можно охарактеризовать как **признаки, зависящие от генетических факторов и не поддающиеся влиянию среды**, а вторую как **признаки, в развитии которых принимают участие генетические и средовые факторы**. Отличительной особенностью второй группы признаков является их зависимость от большого числа взаимодействующих генов. Так признак «рост человека» кодируется не менее чем пятью генами (десять аллелей), а число генов, кодирующих интеллект, остается неизвестным, но однозначно большим. Подробнее о роли наследственности и среды в становлении и развитии биосоциальных признаков человека смотрите во втором сообщении в разделе «Шанс, но и гарантия».

Сходство и различие генетической изменчивости в гаметах. Гаметогенез у обоих полов сопровождается спонтанными мутациями. Источником мутаций в гаметах являются ошибки процессов репликации ДНК и сегрегации хромосом при обоих способах деления клеток. Очевидно, что для понимания различий в частоте мутаций у особой мужского и женского пола при гаметогенезе практический смысл имеет сравнение количества циклов репликации ДНК в овогенезе и сперматогенезе и сравнительная сегрегация хромосом в митозе и в мейозе. При этом следует учесть, что репликация ДНК в процессе митотического размножения первичных половых клеток является источником генных (точковых) мутаций, а состояние несовершенного митоза и мейоза источником гетероплоидий. Предмейотический крос-

с имеют по две хроматиды каждой хромосомы и в таком виде существуют от рождения до половой зрелости, в этот период репликация ДНК не происходит, она уже один раз реплицирована. Количество первичных овоцитов, принимающих участие в размножении, ограничено числом 500.

Таким образом, до первого мейотического деления первичный овоцит содержит в своем ядре реплицированную ДНК более 10 лет и этот срок возрастает с увеличением возраста женской особи до времени оплодотворения. Многолетней задержкой премейотического состояния принято объяснять причины большого процента анеуплоидий по аутосомам и половым хромосомам в материнских гаметах. Роль овоцитов, годами ожидающих овуляции, в формировании трисомий подтверждают факты, свидетельствующие о повышении частоты рождения ребенка с трисомией аутосом 13, 16, 18 и 21 и половых хромосом – XXX с возрастом матери. Для особей женского пола риск не расхождения хромосом в мейозе коррелирует с многолетней задержкой овоцита-I в реплицированном состоянии.

Сперматогонии в ходе **эмбрионального развития и детства** проходят 30 митотических делений, затем очередную репликацию ДНК и аналогично овогониям становятся сперматоцитами первого порядка (С-I), генетический материал, как и в случае с О-I приобретает формулу 2n4c. Однако С-I не задерживается в семенниках надолго, ибо после достижения половой зрелости ежегодное число репликативных циклов равно 20-25 [2,15]. Поэтому каждый С-I быстро проходит два мейотических деления и через стадию сперматиды становятся зрелыми сперматозоидами. Последствия не расхождения хромосом в мейозе I и в мейозе II различаются по распределению родительских хромосом в гаметах. В случае не расхождения хромосом в мейозе I возможны два варианта анеуплоидий: а) гаметы содержат две хромосомы от разных родителей; б) гаметы не содержат хромосом ни одного из родителей. В случае не расхождения хромосом в мейозе II аномальные гаметы так же могут иметь два варианта: а) содержать две хромосомы от одного из родителей; б) не содержать хромосом.

В частности нерасхождение ответственных за трисомию 21-ой хромосомы в 90% случаев происходит в ходе первого деления в материнском мейозе, и только в 10% случаев во втором делении отцовского мейоза. Материнское нерасхождение хромосом считается ответственным за 100% случаев трисомии 13 и 16 и 18, при этом показано, что дополнительная 13 хромосома возникает в первом делении материнского мейоза. Установлено, что нерасхождение половых хромосом событие более частое, чем нерасхождение аутосом (частота встречаемости 1 на 450-500 родов). При этом материнское нерасхождение X-хромосом ответственно за 50% случаев синдрома

Клайнфельтера (47, XXУ), за 25% синдрома Тернера, за 100% трисомии X в первом делении мейоза. По понятным причинам за синдром XXУ на 100% ответственны особи мужского пола, как следствие нерасхождения Y-хромосомы во втором делении мейоза.

Таким образом каждый отдельный О-И является результатом 22 предшествовавших митотических делений, а С-И 30 предшествовавших митотических делений. Каждый митоз сопровождается 10^{10} ошибок репликации на одно основание ДНК, а на весь клеточный геном возникает $10^{10} \times 6,3 \times 10^9 \approx 0,63$ мутаций после каждого митоза. Не трудно подсчитать, что каждый отдельный О-И несет $0,63 \times 22 \approx 14$ новых мутаций, а С-И около 19 мутаций перед мейотическими делениями.

30 митотических делений одного сперматогония дают ~0,5 миллиарда сперматогоний. Теоретически 250 исходных сперматогоний достаточно для образования 5-6 миллиардов сперматозоидов в результате 30 делений. Однако без ответа остается вопрос о том, используются ли в процессе сперматогенеза сперматогонии, синтезированные до полового созревания или каждый из репродуктивных циклов (25 циклов в год), начинается с образования нового сперматогония, а не использования существующего, который после репликации ДНК превращается в С-И. Трудно представить, что сперматогонии, уже существующие в семенниках, не покрывают значительную часть потребностей сперматогенеза. В связи с этим, если продуктивность мужского гаметогенеза (около 500 млрд. за онтогенез) является результатом 20-25 циклов в год и пропорциональна сроку жизни мужской особи, и если к 25 годам жизни число репродуктивных циклов равно 270-300, то это не означает, что каждый вновь образованный сперматозоид прошел 300 репликаций ДНК и соответственно получил около 180 новых предмейотических мутаций. Если каждый сперматозоид, участвующий в оплодотворении, является результатом мейотических превращений уже существующего, а не вновь образованного С-И, то каждый С-И будет иметь только 19 предмейотических мутаций.

Последствия нерасхождения хромосом в мейозе I и в мейозе II по характеру распределения родительских хромосом в гаметах у особей мужского и женского пола подчиняются одной закономерности с некоторыми отличиями по числу нерасхождений в первом или во втором мейозе в зависимости от пола. Различия, имеющие место при оценке родительского преобладания наследования мутаций, зависят от генетических отличий XX и XY, а так же связаны с продолжительностью начальных этапов женского гаметогенеза.

Кроме мутаций, возникающих как следствие нерасхождения хромосом в мейозе, генетические поломки в процессе кроссинговера являются статистически значимым событием ово- и сперматогенеза. При этом если нерасхождение хромосом в мейозе является главным источником гетероплоидий, то ошибки кроссинговера дают разные варианты генных мутаций (транзиции, трансверсии, инсерции/делеции).

Специальные исследования показали, что в человеческой популяции на каждую отцовскую гамету приходится 26 кроссинговеров, а на женскую 43,6 кроссинговеров, при этом число обменов значимо увеличивается с возрастом матери [21]. Теоретически следует ожидать увеличение числа мутаций в гаметах с увеличением числа рекомбинаций в процессе кроссинговера. Однако специальные исследования точковых мутаций *de novo* в гаметах не подтверждают этой зависимости [22,23].

Уровень мутаций и частота их родительского преобладания в человеческой популяции являются взаимосвязанными вопросами. Сложность оценки родительского преобладания наследования аутомомных мутаций объяснима закономерностями обмена нуклеотидными последовательностями ДНК хромосом в мейозе, то есть особенностями рекомбинации хромосом в процессе кроссинговера. Во время первого деления мейоза между гомологичными хромосомами в мужском

и в женском гаметогенезе происходит от двух до трех событий кроссинговера. В результате отцовские и материнские аллели генов, первоначально расположенные в двух гомологичных хромосомах клеток зародышевого пути, попадают в одну гаметическую хромосому и гамета, содержит какое-то количество отцовских и какое-то количество материнских локусов, то есть все аутомомы **мужских и женских гамет несут аллели от обоих полов**. Гаметы сливаясь, образуют зиготу, в которой каждая хромосома каждой пары является равновероятной комбинацией от предков мужского и женского происхождения и содержат сегменты, производные от отца, матери, деда и бабушки будущего ребенка. Очевидно, что при равновероятном распределении мужских и женских аллелей в каждой гаметической хромосоме, а затем и в диплоидной паре хромосом зигот, невозможно «прямым методом» объективно оценить роль родительского преобладания при наследовании мутаций *de novo* в трио: отец, мать – потомок. Поэтому объяснимы крайние различия в родительском наследовании мутаций *de novo*, когда в одном трио 92% мутаций определены как отцовского происхождения, а во втором только 38% отнесены к мутациям отцовского происхождения [20]. Большинство результатов исследований мутаций *de novo* в трио: отец, мать – потомок трактуется в пользу мужского преобладания передачи мутации потомству [21,22,23].

Биологическая теория и медицинская практика используется для оценки мутаций классическое представление о том, что 22 пары аутомом равновероятно распределяются у обоих полов в клетках зародышевого пути и в соматических клетках. Практическое решение связано с необходимой детализацией известной как «типы наследования». Известно три типа наследования: 1) аутомомно-рецессивный тип, 2) аутомомно-доминантный и 3) наследование, сцепленное с полом, к ним следует добавить митохондриальное наследование. Тип наследования признака или болезни предсказывает роль каждого родителя в передаче мутации. Так митохондриальное наследование однозначно определяет передачу мутаций от матери всем детям.

Аутомомно-рецессивное наследование определяет одинаковую частоту передачи мутаций у обоих родителей, с некоторыми исключениями в зависимости от пола, которые проявляются только разными частотами проявления и разной тяжестью течения. При аутомомно-доминантном типе наследования мужчины и женщины равновероятно передают мутацию детям любого пола. Особенности рецессивного и доминантного типов наследования определены равновероятным распределением 22 пар аутомом в соматических клетках мужчин и женщин часто с довольно понятными исключениями, ведь будущий ребенок получает от родителей не гены, а их аллели. Проявление признака после объединения аллелей подчиняется варианту доминирования, а в результате селективного преимущества гетерозигот частота проявления болезней по аутомомно-доминантному типу выше, чем по аутомомно-рецессивному при равном (1:1) соотношении полов при рождении.

Наследование, сцепленное с полом, имеет особенности, которые определены неравномерным распределением половых хромосом у мужчин и женщин, разным количеством генов в X и Y-хромосомах, наличием в них гомо- и гетерологичных участков, закономерной инактивацией одной X-хромосомы в женском организме. Мужчины имеют одну X-хромосому, а женщины – две. При этом гемизиготное состояние $X_M Y$ по мутантному аллелю фенотипически всегда проявляется признаком или болезнью, а в женском организме для их фенотипического проявления требуется гомозиготное состояние $X_M X_M$. Молекулярные особенности строения X и Y хромосом обсуждались нами ранее [13]. Не останавливаясь на этих деталях необходимо заметить, что они легли в основу выделения рецессивного и доминантного X-сцепленного наследования признаков заболевания

ний. В этой связи при рецессивном X-сцепленном наследовании мутантный аллель никогда не передается от отца к сыну, но передается всем его дочерям. При X-сцепленном доминантном варианте наследования имеет место равновероятный риск наследования признака от матери. При всем многообразии вариантов передачи признака потомству 2/3 случаев передачи при X-сцепленном рецессивном наследовании происходит от матери. При голандрическом типе наследования признак всегда передается от отца сыновьям.

Таким образом, при наследовании, сцепленном с полом, наблюдаются варианты родительской передачи признака, которые зависят от разнообразия строения и поведения гетерохромосом в отличие от однообразного состояния 22 пар аутосом у обоих полов.

Необходимо подчеркнуть, что 22 пары аутосом не могут определять особенности наследования признака в зависимости от пола, ведь кроме того, что аутосомы мужских и женских гамет несут аллели от обоих полов, аллель любого аутосомного гена эквивалентно передается от родителя любого пола ребенку любого пола, поэтому поиски мутаций в аутосомах с попыткой определить их родительское преобладание малоинформативны. Заслуживает внимания информация о числе мутаций *de novo*, которая определена в популяции без учета родительского наследования через среднее число однонуклеотидных мутаций на сайт и составляет 70 новых мутаций в геноме человека на поколение [24].

Существуют генетические болезни одного варианта мутаций, которые демонстрируют все типы наследования: доминантный, рецессивный, X-сцепленный и варианты родительского преобладания от наличия мутации на аутосомах или половых хромосомах (см. «Экспансия нуклеотидных повторов»).

Экспансия нуклеотидных повторов. Описана новая группа мутаций, вызывающих особый класс генетических болезней – болезни экспансии нестабильных нуклеотидных повторов [15]. Экспансия означает удлинение участка ДНК в пределах патологического гена. Первоначально были описаны варианты увеличения числа тринуклеотидов (ГАГ, ЦЦГ, ЦГГ, ГАА, ГУГ), однако дальнейшие исследования показали, что экспансия может возникать от четырех (ЦЦТТ) и пяти



Рис. 4. Болезни экспансии тринуклеотидных повторов.

(АТТЦТ) нуклеотидных повторов.

Нуклеотидные повторы в составе гена могут занимать кодирующие (экзоны), некодирующие (интроны)

Мутации со вставкой большого числа нуклеотидов – болезни экспансии тринуклеотидных повторов

Нозологическая форма	Тринуклеотидные повторы	Число в норме	Число у больных	Тип наследования
Болезнь Гентингтона	CAG	6-35	36-120	Аутосомно-доминантный
Миотоническая дистрофия	CTG	5-35	>200	Аутосомно-доминантный
Синдром ломкой X-хромосомы	CGC	6-50	>200	X-сцепленный доминантный
Спинальная мышечная атрофия	CAG	10-30	35-60	X-сцепленный доминантный

и регуляторные участки (рис. 4). В генах дикого типа зарегистрировано определенное число повторов, превышение которых выше пороговой дозы приводит к патологическим состояниям. Показана зависимость определенной нозологической формы от типа триплета, подвергнувшегося экспансии (рис. 4, табл. 2).

Экспансия нуклеотидных повторов это группа мутаций, отличительной особенностью которых является способность накапливать число повторов в процессе репликации и репарации ДНК, при этом накапливать число повторов даже в неделящихся клетках (нейронах). Известно около 20 болезней, вызванных экспансией повторов, все болезни первично неврологические. Варианты болезней демонстрируют все типы наследования: доминантный, рецессивный и X-сцепленный, а так же родительское преобладание при экспансии. В частности при болезни Гентингтона установлено преобладание отцовской передачи потомству экспансии и более частое его происхождение в мужском гаметогенезе. В то же время синдром ломкой X-хромосомы демонстрирует передачу мутантного аллеля от матери, но не от отца.

Таким образом, главной особенностью экспансии нуклеотидных повторов является **увеличение числа повторов из поколения в поколение**. Эту особенность

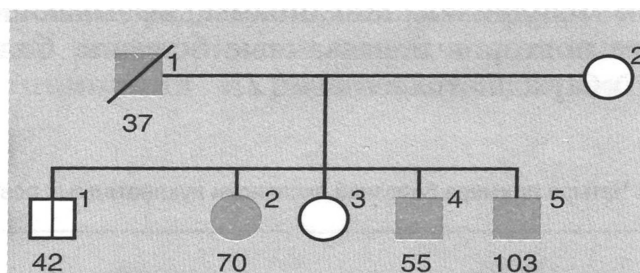


Рис. 5. Родословная семьи с болезнью Гентингтона [15].

мутации хорошо иллюстрирует болезнь Гентингтона. Болезнь является следствием экспансии тринуклеотида ЦАГ. В норме гены, подвергающиеся удлинению (экспансии), содержат от 9 до 35 повторов ЦАГ, а граничное количество повторов от 36 до 39. Как только число повторов превышает 39 – развивается патологическое состояние. Аллели с числом повторов ЦАГ на верхних пределах нормы называются пре-мутациями. На рис. 5 показана родословная семьи с болезнью Гентингтона. У отца (I-1) болезнь была диагностирована в возрасте 64 лет, обнаружено 37 повторов ЦАГ. Четверо его детей унаследовали аллель с увеличенным числом повторов, превышающим число повторов отца. Дети I-2, I-4, I-5 больны и заболели в возрасте 40 лет. Более ранний возраст начала заболевания у детей по сравнению с родителями получил термин антиципация.

Таблица 2

Соматические мутации у особей разных полов. Практический смысл анализа мутаций в соматических клетках людей определяется способностью одной мутантной клетки, как следствие неконтролируемой череды делений, образовывать опухоль, клетки которой с большой долей вероятности могут перерождаться в злокачественные [2,7,11]. Мутации соматических клеток подразделяют на спонтанные и индуцированные. До сих пор официальная

версия онкогенеза склоняется в пользу индуцированных мутаций как преобладающей причины раковых перерождений. Однако простые расчеты и результаты официальной статистики позволяют более объективно оценить роль индуцированных и спонтанных мутаций в онкогенезе. Если исходить из того, что каждое митотическое деление сопровождается $1 \cdot 10^{-10}$ ошибок репликации на одно основание ДНК, а на весь клеточный геном человека $10^{10} \times 6,3 \times 10^9 \approx 0,63$ мутаций, то количество соматических мутаций за весь период человеческой жизни, для конкретного клеточного типа определяется величиной $0,63 \times n$ новых мутаций, где n – число митозов клеточного типа. Число митозов всех клеточных типов человека определено 10^{10} [3]. Наибольшая пролиферативная активность присуща эпителиальным [2,4] и гемопоэтическим тканям [2,8], как известно 90% опухолей являются карциномами, а лимфомы и лейкозы составляют значительную долю злокачественных новообразований. Расчетное число мутаций, никогда не реализуется за счет коррекции ошибок системой репарации, вариативности генетического кода (25%), возникновения нейтральных мутаций, неполной пенетрантности и возможно ряда пока непонятных причин, однако количество мутаций в клетках человеческого организма, возникающих только в результате предмитотической репликации ДНК и несовершенного митоза, значимо остается большим. Очевидно, что число мутаций увеличивается с возрастом и этот показатель хорошо коррелирует с суперлинейным увеличением количества вновь диагностированных случаев рака с возрастом в человеческой популяции. При этом количество вновь диагностированных случаев рака значимо выше в женской части популяции (рис. 6).

Во втором сообщении предполагается обсудить

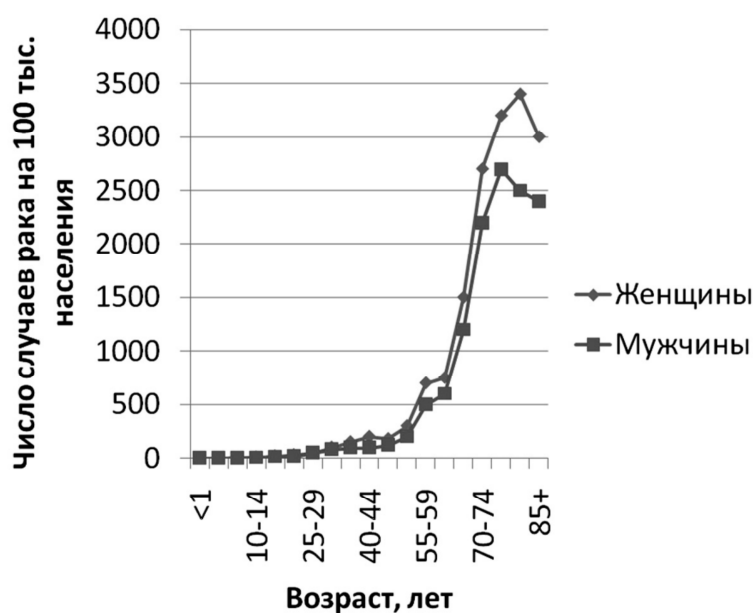


Рис. 6. Заболеваемость раком с возрастом увеличивается [3].

причины сходства и различий биологических и психофизиологических черт личности мужчин и женщин.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор разработал концепцию и дизайн исследования, написал рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена. Автор не получал гонорар за исследование. **Материал поступил в редакцию:** 23.12.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика. В 3 т.: Т. 3. Перевод с англ. М.: Мир, 1987. 335 с.
2. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. Молекулярная биология клетки. В 5 томах: Т. 4. М.: Мир, 1987. 197 с.
3. Альбертс Б., Брей Д., Холкинс К. Основы молекулярной биологии клетки. 2-е издание. М.: Лаборатория знаний, 2018. 768 с.
4. Бычков Н.П. Клиническая генетика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 592 с.
5. Вилли К. Биология. М.: Мир, 1968. 808 с.
6. Грин Н., Стаут У., Тейлор Д. Биология. В 3 томах. Т. 3. М.: Биомед; Лаборатория знаний, 2013. С.451.
7. Жимулев И.Ф. Общая молекулярная генетика. Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2003. С.478.
8. Зайчик А.И., Чурилов А.П. Механизмы развития болезней и синдромов. Т. 1. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. С.507.
9. Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. М.: Высшая школа, 1989. С.591.
10. Льюин Б. Гены. Перевод с англ. М.: Бином, 2011. С.896.
11. Майборода А.А. Молекулярно-генетические основы онкогенеза // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. Т. 116. №1. С.134-138.
12. Майборода А.А. Генетический полиформизм: теория и практика // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. №8. С.125-129.
13. Майборода А.А. Дифференцировка пола: норма и патология // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2016. Т. 140. №1. С.88-91.
14. Мазурин И.О., Володько Н.В., Стариковская Е.Б., Сукерник О.Н. Митохондриальный геном и митохондриальные заболевания человека // Молекулярная биология. 2010. Т. 44. №5. С.755-772.
15. Ньюсбаум Л., Мак-Иннес Р., Виллард Ф. Медицинская генетика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С.624.
16. Патрушев М.В., Каменский П.А., Мазурин И.О. Мутации митохондриальной ДНК и методы их коррекции // Биохимия. 2014. Т. 79. Вып. 11. С.1417-1428.
17. Сатаева Т.П., Ковальчук А.В., Кутия С.А. Жизненный цикл сперматозоида. Норма и нарушения // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018. Т. 44. №5. С.755-772.
18. Шиффман Ф.Дж. Патология физиологии крови. Пер. с англ. М.: «Издательство Бином», 2017. 448 с.
19. Chinnery P.F., Turbul D.M. Mitochondrial DNA and diseases // Lancet. 1999. Vol. 354. P.117-121.
20. Conrad D.F., Keebler J.E., DePristo M.A., et al; 1000 Genomes Project. Variation in genome-wide mutation rates within and between human families // Nat Genet. 2011. Vol. 43. №7. P.712-714. DOI: 10.1038/ng.862.
21. Goldmann J.M., Seplyarskiy V.B., Wong W.S.W., et al. Germline de novo mutation clusters arise during oocyte aging in genomic regions with high double-strand-break incidence // Nat Genet. 2018. Vol. 50. №4. P.487-492. DOI: 10.1038/s41588-018-0071-6.
22. Keightley P.D. Rates and fitness consequences of new mutations in humans // Genetics. 2012. Vol. 190. №2. P.295-304. DOI: 10.1534/genetics.111.134668.
23. Kong A., Frigge M.L., Masson G., et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk // Nature. 2012. Vol. 488. №7412. P.471-5. DOI: 10.1038/nature11396.
24. Wong W.S., Solomon B.D., Bodian D.L., et al. New observations on maternal age effect on germline de novo mutations // Nat Commun. 2016. Vol. 7. P.10486. DOI: 10.1038/ncomms10486.

REFERENCES

1. Ayala F.J., Kiger J.A. Modern genetics. In 3 vol.: Vol. 3. Translated from English. Moscow: Mir, 1987. (in Russian)
2. Alberts B., Bray D., Lewis J. Molecular biology of the cell. In 5 volumes. Moscow: Mir, 1987. Vol. 4. (in Russian)
3. Alberts B., Bray D., Hopkins K. Basics of molecular cell biology. 2nd edition. Moscow: Laboratory of Knowledge, 2018. (in Russian)
4. Bychkov N.P. Clinical genetics. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. (in Russian)
5. Willie K. Biology. M.: Mir, 1968. P.808.
6. Green N., Stout U., Taylor D. Biology. In 3 volumes. Vol. 3. Moscow: Bion; Laboratory of Knowledge, 2013. (in Russian)
7. Zhimulev I.F. General Molecular Genetics. Novosibirsk: Siberian University Publishing House, 2003. (in Russian)
8. Zaychik A.I., Churilov A.P. Mechanisms of development of diseases and syndromes. Vol. 1. St. Petersburg: ELBI-SPb, 2002. (in Russian)
9. Inge-Vechtomov S.G. Genetics with the basics of selection. Moscow: Higher School, 1989. (in Russian)
10. Lewin B. Genes. Translation from English Moscow: Binom, 2011. (in Russian)
11. Mayboroda A.A. Molecular genetic basis of oncogenesis // Siberskiy Medicinskiy Zhurnal (Irkutsk). 2013. Vol. 116. №1. P.134-138. (in Russian)
12. Mayboroda A.A. Genetic polyformism: theory and practice // Siberskiy Medicinskiy Zhurnal (Irkutsk). 2014. №8. P.125-129.
13. Mayboroda A.A. Sex differentiation: norm and pathology // Siberskiy Medicinskiy Zhurnal (Irkutsk). 2016. Vol. 140. №1. P.88-91. (in Russian)
14. Mazurina I.O., Volodko N.V., Starikovskaya E.B., Sukhernik O.N. Mitochondrial genome and human mitochondrial diseases // Molekulyarnaya biologiya. 2010. Vol. 44. №5. P.755-772. (in Russian)
15. Newsbaum L., McInnes R., Willard F. Medical genetics. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. P.624. (in Russian)
16. Patrushev M.V., Kamensky P.A., Mazurina I.O. Mutations of mitochondrial DNA and methods for their correction // Biokhimiya. 2014. Vol. 79. Rel. 11. P.1417-1428. (in Russian)
17. Sataeva T.P., Kovalchuk A.V., Kutya S.A. The life cycle of the sperm. Norm and violation // Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny. 2018. Vol. 44. №5. P.755-772. (in Russian)
18. Shiffman F.J. Pathophysiology of blood. Per. from English. Moscow: Binom, 2017. 448 p. (in Russian)
19. Chinnery P.F., Turmbul D.M. Mitochondrial DNA and diseases // Lancet. 1999. Vol. 354. P.117-121.
20. Conrad D.F., Keebler J.E., DePristo M.A., et al; 1000 Genomes Project. Variation in genome-wide mutation rates within and between human families // Nat Genet. 2011. Vol. 43. №7. P.712-714. DOI: 10.1038/ng.862.
21. Goldmann J.M., Seplyarskiy V.B., Wong W.S.W., et al. Germline de novo mutation clusters arise during oocyte aging in genomic regions with high double-strand-break incidence // Nat Genet. 2018. Vol. 50. №4. P.487-492. DOI: 10.1038/s41588-018-0071-6.
22. Keightley P.D. Rates and fitness consequences of new mutations in humans // Genetics. 2012. Vol. 190. №2. P.295-304. DOI: 10.1534/genetics.111.134668.
23. Kong A., Frigge M.L., Masson G., et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk // Nature. 2012. Vol. 488. №7412. P.471-5. DOI: 10.1038/nature11396.
24. Wong W.S., Solomon B.D., Bodian D.L., et al. New observations on maternal age effect on germline de novo mutations // Nat Commun. 2016. Vol. 7. P.10486. DOI: 10.1038/ncomms10486.

Информация об авторе:

Майборода Аскольд Александрович – заведующий кафедрой медицинской биологии, профессор, д.б.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, SPIN-код: 1064-2380

Information About the Author:

Mayboroda Askold A. – Head of the Department of Medical Biology, Professor, Doctor of Biological Sciences, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, SPIN: 1064-2380

© ШЕВЧЕНКО Н.В., ХУДЯКОВ С.Н., КУЗНЕЦОВ С.М., ДАРМАЕВ А.Д., ЧЕПИНОГА Е.И., ОНИШУК Ю.В. – 2019

УДК: 616.8-009.7:616.711]-085.828

DOI: 10.34673/ismu.2019.54.42.002

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СПИНАЛЬНОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОФИЛЯ

Шевченко Н.В.¹, Худяков С.Н.¹, Кузнецов С.М.^{1,2}, Дармаев А.Д.¹, Чепинога Е.И.¹, Онишук Ю.В.¹

¹Филиал №1 ФГКУ «425-ВГ» Минобороны России, Иркутск, Россия;

²Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. Проблема спинальной боли является актуальной не только в отечественной, но и в зарубежной медицине. Распространённость боли в спине среди населения чрезвычайно высока – не менее 20-35% взрослых. Отмечается увеличение больных молодого возраста, страдающих спинальными болями. В данном литературном обзоре рассматриваются наиболее распространённые причины болей в спине. Представлены данные для дифференциальной диагностики заболеваний, которые приводят к возникновению болей в спине. Предложена тактика ведения данной категории пациентов.

Ключевые слова: спинальная боль; боль в спине; этиология; дифференциальная диагностика.

SOME ASPECTS OF SPINAL PAIN IN PATIENTS OF DIFFERENT PROFILE

Shevchenko N.V.¹, Khudyakov S.N.¹, Kuznetsov S.M.^{1,2}, Darmaev A.D.¹, Chepinoga E.I.¹, Onishuk, Yu. V.¹

¹Branch №1 FGKU "425-VG" Defence Ministry of Russia, Irkutsk, Russia;

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The problem of spinal pain is actual not only in domestic but also in foreign medicine. The prevalence of back pain among the population is extremely high – at least 20-35% of adults. There is an increase in young patients suffering from spinal pain. This literature review covers the most common causes of back pain. The data presented is used for the differential diagnosis of diseases leading to back pain. The tactics of management of this category of patients is proposed.

Key words: spinal pain; etiology; differential diagnosis.