



Э.А. Майлян, Д.Э. Майлян

ОСНОВЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНЩИН

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького,
Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии,
83003, Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: mea095@yandex.ru*

Экспоненциальный рост сведений в области молекулярной генетики и растущий список генетической терминологии могут легко запугать врача, не имеющего специальной подготовки. В связи с этим, целью работы явилась попытка восполнить недостающие знания у практических врачей по молекулярной генетике, а также продемонстрировать достижения и практическую значимость генетического тестирования в оценке здоровья женщины. В работе указаны основные понятия молекулярной генетики (наследственность и изменчивость, генотип и фенотип, доминантный и рецессивный гены, гомозигота и гетерозигота, моногенно-обусловленные и полигенные болезни и т.д.). Представлены генетические факторы и их роль в патогенезе таких заболеваний как ожирение и сахарный диабет, онкологические заболевания, в том числе актуальные для женщин рак молочной железы и яичников, тромбофилия, имеющая порой ключевое значение при патологии беременности, остеопороз, который особенно опасен для женщин постменопаузального периода. Внедрение в клиническую практику методов молекулярной генетики открывает новые возможности для повышения качества медицинских услуг и увеличения эффективности работы врача.

Ключевые слова: молекулярная генетика, мутации, полигенные заболевания, женщины.

E.A. Maylyan, D.E. Maylyan

MOLECULAR GENETICS FUNDAMENTALS AND WOMEN DISEASES GENETIC RISK FACTORS

*Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology
Illich Ave., 16, Donetsk, 83003. E-mail: mea095@yandex.ru*

Exponential data quantity growth in the field of molecular genetics and genetic terminology growing list can easily confuse the doctor who doesn't have special preparation. In this regard the article purpose was the attempt to fill missing knowledge of molecular genetics at practical doctors and also to show genetic testing achievements and practical importance in woman health assessment. The basic molecular genetics concepts (heredity and variability, genotype and phenotype, dominant and recessive genes, homozygote and heterozygote, monogenic and polygenic illnesses, etc.) are specified in the work. Genetic factors and their role in pathogenesis of such diseases as obesity, diabetes mellitus, oncologic diseases including actual for women breast and ovaries cancer, thrombophilia that have key value at pregnancy pathology, and osteoporosis which is especially dangerous for post-menopausal period women are presented. Introduction of molecular genetics methods in clinical practice opens new opportunities for medical services quality improvement and doctor effectiveness increase.

Keywords: molecular genetics, mutations, polygenic diseases, women.



Введение

В последнее время генетика сделала существенный прыжок: в медицинскую практику были привнесены новые знания и перспективы для диагностики, лечения и профилактики широкого спектра заболеваний и состояний [1]. Использование генетического тестирования для персонализированной медицины уже сейчас демонстрирует важные практические достижения. Вместе с тем, бурное развитие генетики, в том числе молекулярной генетики, свидетельствует о том, что мы находимся в начале эпохи, которая обеспечит открытие новых горизонтов в коррекции здоровья человека.

Уже сейчас генетика является неотъемлемой частью биомедицинской науки и клинической практики и предлагает современные инструменты по расшифровке патогенеза заболеваний, высокоэффективные диагностические и прогностические маркеры, новые критерии для индивидуализации и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий. Несомненно, современная генетика предоставляет новые качественные подходы и в оценке состояния здоровья женщин, позволяя повысить качество ранней диагностики заболеваний и прогнозирования результатов лечения.

Следует отметить, что в настоящее время все большее значение приобретают молекулярно-генетические методы исследований, которые были быстро разработаны после создания полимеразной цепной реакции [2]. Теперь они становятся все более доступными для практического здравоохранения и предназначены для выявления вариаций в структуре исследуемого гена. Причем, использование молекулярно-генетических методов изучения генетических особенностей человека уже сейчас считается целесообразным выполнять даже в небольших лабораториях [1].

Наряду с вышеизложенным, необходимо отметить, что экспоненциальный рост сведений в области молекулярной генетики и растущий список генетической терминологии могут легко запугать врача, не имеющего специальной подготовки. В связи с этим целью статьи явилась попытка восполнить недостающие знания у практических врачей по молекулярной генетике, представить основные понятия вышеуказанного раздела медицины, а также продемонстрировать основные достижения и основную практическую значимость генетического тестирования в оценке здоровья женщины. Это позволит врачу уверенно и адекватно использовать молекулярно-генетические методы в повседневной практике и, что очень важно, обеспечит максимальную выгоду для наших пациентов.

Основные понятия молекулярной генетики

Молекулярная генетика является разделом генетики и молекулярной биологии, которая изучает материальные основы наследственности и изменчивости путём исследования протекающих на субклеточном и молекулярном уровнях процессов передачи, реализации и изменения генетической информации, а также способа её хранения.

Наследственность — это свойство организмов передавать по наследству признаки и особенности развития своему потомству. Изменчивость — это свойство ор-

ганизмов изменять наследственные факторы и их проявление в процессе развития организма. В результате изменчивости проявляются различия между особями в пределах одного вида.

Вся генетическая информация человека содержится в 23 парах хромосом (по одной от матери и отца). Основной составляющей хромосом является нуклеиновая кислота (ДНК). Хромосомы в общей сложности содержат приблизительно 3 миллиарда пар оснований нуклеиновых кислот.

Те участки (группы) нуклеиновых кислот, которые, неся определенную информацию, кодируют соответствующие белки, называются генами [2]. С точки зрения молекулярной биологии, ген — это участок молекул ДНК, в котором закодирована информация о синтезе определённого белка и развитии какого-либо признака организма. Поскольку люди являются диплоидными организмами, их ДНК представлена двумя экземплярами, которые унаследованы от каждого из родителей. Соответственно, двумя аллелями (материнским и отцовским) представлены и гены.

По различным оценкам количество генов у человека составляет от 20 до 40 тысяч [1]. Совокупность наследственных факторов организма (генов) называется генотипом. Совокупность всех признаков и свойств организма, которые являются результатом взаимодействия генотипа и внешней среды, называется фенотипом. Т.е. фенотип — это отражение генотипа в сочетании с факторами окружающей среды.

Гены находятся в хромосомах и занимают определенное в них место (локус). Те из них, которые расположены в одинаковых местах (локусах) гомологичных хромосом и отвечают за альтернативные варианты развития одного и того же признака, называются аллельными генами. В зависимости от сочетаний генов в аллелях выделяют гомозиготы и гетерозиготы. Гомозиготы — это организмы, у которых в обоих гомологичных (парных) хромосомах находятся совершенно одинаковые аллельные гены (например «АА» или «аа»). В отличие от гомозигот, гетерозиготы — это организмы, у которых в гомологичных хромосомах находятся разные аллельные гены («Аа»). Потомству они способны передать любой из 2-х типов гамет («А» или «а»).

Аллельный ген может быть как доминантным, так и рецессивным. Доминантный ген обозначается заглавной буквой (например «А»), а рецессивный — малой буквой («а»). Доминантный ген — это аллель гена, который «превалирует» над рецессивным и фенотипически проявляется как в гомозиготном «АА», так в гетерозиготном состоянии «Аа». Рецессивный же ген — это ген, который фенотипически чаще всего не проявляется в присутствии доминантного гена, а проявляется только в гомозиготном состоянии «аа».

Изменчивость, формы ее проявления

Изменчивость — это свойство живых организмов изменять признаки в процессе онтогенеза. Известны два вида изменчивости — фенотипическая (ненаследственная) и генотипическая (наследственная). Фенотипическая изменчивость не связана с изменением наследственного аппарата. Генотипическая же изменчивость, которая является объектом изучения молекулярной генетики, в отличие от фенотипической



предполагает изменение наследственного материала и опосредована мутациями [2]. Мутации возникают внезапно, скачкообразно и иногда приводят к резким изменениям признаков организма в отличие от исходной формы. Мутации свойственны для всех представителей живого мира, в том числе и для человека.

По характеру изменения генетического материала различают геномные, хромосомные и генные мутации. Геномные мутации заключаются в изменении количества хромосом. Хромосомные мутации (абберации) возникают в результате нарушения структуры в пределах одной хромосомы. Генные (точечные) мутации предполагают изменение последовательности нуклеотидов в участке ДНК (гена). Изменения в структуре ДНК ведут к генетическому полиморфизму [2, 3]. Ген считают полиморфным, если его самый распространенный аллель встречается менее чем у 99% людей. Соответственно, под полиморфизмом понимают такие варианты последовательностей ДНК в гене, которые распространены в общей популяции с частотой не менее 1%. Масштабы полиморфизма ДНК таковы, что между последовательностями ДНК двух людей, если только они не однояйцевые близнецы, существуют миллионы различий. Генетическая изменчивость обуславливает уникальность каждого человека по своим генетическим и фенотипическим признакам [3]. По степени фенотипических проявлений мутации могут быть летальными (не совместимыми с жизнью), вредными для здоровья человека, нейтральными или благоприятными, если повышают жизнестойкость организма [3]. Неблагоприятные мутации могут участвовать в патогенезе заболеваний, повышать риск формирования патологии или даже играть ключевую роль в их развитии.

Среди различных видов генных мутаций выделяют замену одной пары нуклеотидов на другую, изменение последовательности нуклеотидов, выпадение или вставку одного или нескольких нуклеотидов и т.д. [3]. Наиболее частой формой генетического полиморфизма является однонуклеотидный полиморфизм. Под этим термином понимают варианты последовательностей ДНК у разных людей с вовлечением одной пары оснований.

Генные заболевания

У человека выявлены различные виды генных мутаций, которые являются причиной многих наследственных заболеваний. Генные или молекулярные болезни — это патологические состояния, которые возникают в результате изменений (мутаций) в пределах одного гена, детерминирующего определённый белок. К настоящему времени современная генетика, в том числе молекулярная генетика, позволяет выявлять около двух тысяч генных болезней и дает возможность анализировать более чем 4800 генов [1]. И эти показатели продолжают расти.

Среди генных заболеваний выделяют моногенно-обусловленные и полигенные болезни. Моногенно-обусловленные вызваны мутациями одного гена. Известно, что мутации единичных генов ответственны только за 1,5% всех генных болезней человека. Точность их диагностики приближается к 100% [2]. Среди огромного количества моногенных заболеваний человека

в качестве примера можно назвать фенилкетонурию, синдром Жильбера, муковисцидоз, болезнь Тея-Сакса.

Все остальные генные болезни (98,5%) являются результатом сочетанного эффекта неблагоприятных внешних факторов и индивидуальных особенностей генома и именуется полигенными заболеваниями (мультифакторными, мультигенными). Они детерминируются комплексом генов. Эти гены влияют друг на друга, пребывают в определённом взаимодействии между собой и факторами внешней среды, фенотипически проявляясь в виде предрасположения к заболеванию. До последнего времени акцент в изучении наследственной патологии был на моногенных болезнях и на анализе одного гена. Теперь он сдвигается в сторону мультифакторных болезней, анализа множественных генов и мониторинга предрасположенности. Мутантные гены, которые совместимы с рождением и жизнью, но при определенных неблагоприятных условиях способствуют развитию того или иного полигенного заболевания, получили название «генов предрасположенности».

К мультигенным болезням относят сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническую болезнь, остеопороз, аллергию, злокачественные опухоли и др. В этих случаях измененный генотип проявляет себя под воздействием факторов внешней среды. Например, гипертоническая болезнь — заболевание, возникающее в результате сложного взаимодействия между наследственной предрасположенностью и условиями среды. Из внешних условий на развитие болезни влияют все воздействия, вызывающие нервно-психическое перенапряжение, например, длительная работа, ночной труд. Важную роль играют обстановка, отношения между людьми на работе и в быту, отрицательные эмоции, конфликтные ситуации и т.д. Такие отрицательные факторы вызывают гипертонию только у людей с наследственной предрасположенностью, тогда как другие люди остаются здоровыми и при более интенсивных психоэмоциональных нагрузках.

Мерой ассоциации, количественно определяющей взаимосвязь между наличием мутации и изменением в состоянии здоровья, заболеванием является показатель отношения шансов. Отношение шансов обозначается латинскими буквами OR (от англ. Odds Ratio) и рассчитывается по формуле $OR = (a \cdot d) / (b \cdot c)$, где a - число заболевших среди лиц, имеющих мутацию, b - число здоровых среди лиц, имеющих мутацию, c - число заболевших среди лиц, не имеющих мутацию, d - число здоровых среди лиц, не имеющих мутацию. При этом сумма $a + c$ означает общее число заболевших, а сумма $b + d$ - общее число не заболевших (контрольная группа).

Установление точного диагноза заболевания, выяснение роли наследственности и среды в его развитии, определение типа наследования благодаря генетическому тестированию дают возможность врачу видеть причины заболевания, разрабатывать методы предупреждения и лечения патологии, обосновывать профилактические мероприятия для последующего поколения. Практическая значимость методов молекулярной генетики установлена для широкого перечня заболеваний человека. Показаниями для проведения клинически аргументированного генетического тестирования являются и эндокринные заболевания, в том числе ожирение и сахарный диабет [4, 5].



Генетические факторы ожирения и сахарного диабета

Ожирение — мультигенное заболевание, которое характеризуется избыточным отложением жира в подкожной клетчатке и других тканях организма и определяется при показателях индекса массы тела ≥ 30 кг/м². Ожирение достигло масштабов эпидемии и, согласно оценкам ВОЗ, в мире более чем 1 млрд взрослых имеют избыточный вес, из которых более 400 млн страдают ожирением [6, 7]. Ожирение ассоциируется с преждевременной смертностью — приводит к ежегодной гибели более 1 млн человек. В США ожирение уже расценивается как ведущая из потенциально устранимых причин смертности: более 53 % всех смертельных случаев у женщин с показателями индекса массы тела >29 кг/м² напрямую связано с ожирением. Увеличение массы тела приводит к психологическим расстройствам, пониженной работоспособности, быстрой утомляемости, одышке, проблемам с пищеварением и половой функцией. Ожирение увеличивает риск развития многих хронических заболеваний, включая патологию опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистые заболевания, жировую дистрофию печени, некоторые виды рака и, конечно же, сахарный диабет 2 типа (СД2).

СД2, который является полигенным метаболическим заболеванием и характеризуется гипергликемией, относят к основным неинфекционным хроническим заболеваниям человека. Распространённость его в популяции человека достигла катастрофических масштабов. По данным Международной Диабетической Федерации в 2013 г. в мире насчитывалось более 350 млн человек (около 5-6% населения), страдающих сахарным диабетом, около 90% которого представлено СД2 [8].

Повышению риска развития ожирения и СД2 способствуют чрезмерное потребление высококалорийных продуктов, малоподвижный образ жизни, урбанизация, воздействие экологических факторов и т.д. Установлено, что от 40 до 70% вариации индекса массы тела связано с генетическими факторами [7]. Достаточно высок вклад генетического компонента и в развитие СД2. Так, вероятность СД2 составляет 35-39% для лиц, которые имеют одного родителя с вышеуказанным заболеванием, и 60-70%, если оба родителя страдают СД2 [9].

В настоящее время с точки зрения генетики в перечне различных форм ожирения можно выделить моногенный и полигенный его типы. Последние научные исследования открыли несколько генов, мутации в которых приводят к развитию моногенного ожирения [10]: гены лептина (LEP) и его рецептора (LEPR), проопиомеланокортина (POMC), прогормона конвертазы 1 (PCSK1), меланокортиновых рецепторов 4 типа (MC4R), мозгового нейротрофического фактора (BDNF), рецептора тирозиновой киназы типа 2 (NTRK2), киназы супрессора Ras-белков 2 типа (KSR2). Перечисленные гены кодируют гормоны или нейромедиаторы и их гипоталамические рецепторы лептин-меланокортинового пути, который важен для регуляции аппетита. Мутации вышеуказанных генов обуславливают ожирение уже в детском возрасте и ранняя диагностика моногенных вариантов ожирения важна для персонализированного

подхода к пациентам, выработке тактики их обследования, наблюдения, терапевтических подходов, в том числе назначения патогенетического лечения, прогнозирования возможных рисков и их предотвращения. Самая эффективная из доступных профилактических стратегий для носителей моногенных мутаций — раннее строгое ограничение доступа к пище.

Понимание генетических основ полигенного ожирения является также важной предпосылкой для улучшения профилактики и лечения. Fereshteh Yazdi и соавт. [7] выполнили анализ доступных научных публикаций о влиянии генетических факторов на развитие ожирения. Основываясь на данных исследований у мышей и человека, они продемонстрировали, что на риск заболевания существенно могут влиять изменения в 221 гене. К данным генам они отнесли гены аденорецепторов (ADRA1B, ADRA2A, ADRB1, ADRB2, ADRB3), апо-липопротеинов (APOB, APOC3, APOE), ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением (FTO), гены синдрома Барде-Бидля (BBS1, BBS2, BBS4, BBS7), гены рецепторов эстрогенов альфа и фолликулостимулирующего гормона (ESR1, FSHR), гены гормона роста и его рецептора (GH, GHR, GHRH), гены сопряженных с G-белком рецепторов (GPR10, GPR120, GPR26, GPR39, GPR7), гены отдельных цитокинов и их рецепторов (IL18, IL18R, IL-1RI, IL6, TNF), гены лептина, нейропептида Y и их рецепторов (LEP, LEPR, NPY, NPY1R, NPY2R, NPY5R) и др.

Следует отметить, что для части из выявленных генов «ожирения» обнаруживаются ассоциации также и с развитием СД2. Так, мутация гена FTO в гомозиготном и гетерозиготном состояниях увеличивает риск развития ожирения соответственно в 2,76 и 1,67 раза [11]. Аналогично через влияние на индекс массы тела мутации в вышеуказанном гене предрасполагают и к инсулиновой резистентности, СД2 [8].

К настоящему времени установлено 153 однонуклеотидных полиморфизмов в более чем 120 локусах, определяющих повышенный риск СД2 [8]. Каждая из выявленных мутаций в «генах кандидатах» демонстрирует показатели OR от 1,03 до 1,63, т.е. обуславливают повышение риска развития заболевания на 3-63%. Среди них можно выделить полиморфизмы rs7560163 гена RND3 (OR=1,33), rs1801282, rs13081389, rs17036160 и rs1797912 гена PPARG (OR=1,06-1,24), rs1048886 гена C6orf57 (OR=1,54), rs7754840, rs7756992, rs2206734, rs4712523, rs10946398 и rs7766070 гена CDKAL1 (OR=1,12-1,27), rs12113122 гена JAZF1 (OR=1,55), rs17584499 гена PTPRD (OR=1,57), rs553668 гена ADRA2A (OR=1,42), rs7903146, rs4506565 и rs7901695 гена TCF7L2 (OR=1,34-1,37), rs2237895, rs231362, rs163184 и rs2237892 гена KCNQ1 (OR=1,08-1,45), rs9552911 гена SGCG (OR=1,63),

Несмотря на существенные достижения в исследовании генетических основ СД2, тем не менее, считается, что генетический ландшафт восприимчивости к данному заболеванию пока еще неполный и выявленные мутации в генах до сих пор объясняют лишь небольшую долю (около 20%) от общей наследуемости заболевания.

На сегодняшний день известно более двух десятков локусов и 100 генов-кандидатов, имеющих различную степень влияния на развитие сахарного диабета 1 типа



(СД1) [12]. Наиболее весомый вклад в патогенез СД1 вносят гены HLA II класса, которые определяют до 60% его генетической предрасположенности [13]. У детей и подростков, в том числе у лиц женского пола, выделены следующие предрасполагающие к СД1 HLA-гаплотипы: DQ8-DRB1*4-DQA1*301-DQB1*302 (OR=4,7); DRB1*4-DQA1*301-DQB1*304 (OR=4,0); DRB1*17-DQA1*501-DQB1*201 (OR=2,7); DRB1*16-DQA1*102-DQB1*502/4 (OR=2,4); DRB1*-DQA1*101-DQB1*501 (OR=1,9). Установлены и защитные гаплотипы, к которым относят DRB1*15-DQA1*102-DQB1*602 (OR=0,16); DRB1*11-DQA1*501-DQB1*301 (OR=0,14); DRB1*13-DQA1*103-DQB1*602/8 (OR=0,08).

Важные с практической точки зрения генетические факторы риска установлены и для диабета MODY [14]. В Великобритании, Норвегии, Германии, а также в некоторых азиатских странах в 69% случаев данного заболевания встречается мутация гена печеночного ядерного фактора 1α HNF-1α (MODY-3). Мутации в гене глюкокиназы (MODY-2) имеют наибольшую распространенность в Италии и Франции, достигая 14%. На долю остальных известных генов (HNF4A, HNF1B, IPF1/PDX1, NEUROD1 и др.) приходится менее 10% случаев диабета MODY.

Генетические факторы рака молочной железы и яичников

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным онкологическим заболеванием и представляет собой около 30% всех случаев рака у женщин [15]. Ежегодная заболеваемость РМЖ в мире превышает 1,3 миллиона случаев. Число выявленных в течение года больных с наследственными и семейными формами РМЖ в целом составляет около 350 тыс.

Факторами риска заболеваемости РМЖ является возраст (более 40 лет); высокий уровень эстрогенов в крови; прием гормональных препаратов с целью контрацепции или регуляции менструального цикла, заместительной гормональной терапии в менопаузе; контакт с источниками радиации и другими неблагоприятными экологическими факторами; эндокринные, обменные нарушения и т.д. Вклад генетических факторов в этиопатогенез РМЖ обусловлен структурными и функциональными перестройками высокопенетрантных генов BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11/LKB1, CDH1, MLH1, MSH2, а также генов средней и низкой вероятности проявления – CHEK2, PALB2, ATM, BRIP1, PPM1D, MRE11, MSH6, MUTYH, NBN, PMS1, PMS2, RAD50, RAD51C, BARD1 и др. [16, 17].

Наследственный РМЖ характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, ранним возрастом возникновения, передачей как с материнской, так и с отцовской стороны и выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью [18]. В значительной части случаев (около 30 %) наследственный РМЖ является составляющей так называемого синдрома РМЖ и/или рака яичника, которые в 70 % случаев ассоциируются с мутациями в генах BRCA.

Наиболее востребованной и значимой на сегодняшний день является ДНК-диагностика генов BRCA1/2,

CHEK2 и TP53 с целью выявления наследственной предрасположенности к РМЖ. Изменения в этих генах определяют и повышенный риск рака яичника (РЯ). Частота мутаций этих генов в общей популяции женщин достигает 3–5 % [18]. Пенетрантность их не является полной и зависит как от внутригенных (тип мутации, местоположение, сочетание с однонуклеотидными полиморфизмами), так и от экзогенных факторов (популяционных и внешнесредовых).

Основными из вышеуказанных генов являются BRCA1 и BRCA2, которые были открыты в 1994 г. и к настоящему времени насчитывают уже более 2 тыс. мутаций [16]. Наличие мутаций в этих генах сопряжено со значительным увеличением индивидуального риска развития РМЖ и РЯ. Средние кумулятивные риски для носителей мутаций BRCA1 составляют 59–87% в отношении развития РМЖ и 39–59% – РЯ. Риск развития РМЖ для носителей мутаций в гене BRCA2 составляет 38–80%, тогда как риск развития РЯ не превышает 11–18% [16, 18]. При отягощенном семейном анамнезе риск по РЯ возрастает: для носителей мутаций в гене BRCA1 до 44%; для носителей мутаций в гене BRCA2 – до 27 %.

Вероятность развития заболевания молочной железы в раннем возрасте у носителей мутаций в генах BRCA приблизительно в 10 раз превышает общий риск в популяции. Пик максимальной заболеваемости РМЖ женщин, наследующих мутации гена BRCA1, приходится на возрастную группу от 31 до 35 лет [19].

Важно знать, что мутации в генах BRCA1 и BRCA2 не являются строго специфичными для РМЖ и РЯ. Патологический генотип этих генов повышает также риск возникновения рака желудка, толстой кишки, эндометрия, поджелудочной железы, мочевого пузыря, опухолей головы и шеи, желчевыводящих путей, меланомы.

Показания для генетического тестирования с целью подтверждения или исключения наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ варьируют в разных странах [18]. Вместе с тем, общепринятой является необходимость медико-генетического обследования женщины, имеющей РМЖ и/или РЯ, а также мужчины с РМЖ.. Кроме того, однозначным критерием направления на генетическое тестирование является онкологически отягощенный семейный анамнез по РМЖ и/или РЯ. При этом необходимо учитывать количество и степень родства заболевших родственников, возраст установления диагноза, наличие двустороннего поражения и первично-множественных злокачественных опухолей.

При интерпретации полученных результатов генетического анализа следует знать, что мутации в генах BRCA1 и BRCA2 наследуются по аутосомно-доминантному типу. Это означает, что даже гетерозиготы по данным мутациям повышают риск развития злокачественной опухоли.

При подозрении на генетическую детерминированность РМЖ, РЯ и, тем более, уже при обнаружении неблагоприятных мутаций пациент обязательно должен быть направлен на консультацию к соответствующему врачу (врач генетик, онколог-маммолог). На приеме пациент должен получить информацию об опасности выявленных мутаций, рекомендации о правилах проведения самообследования молочных желез, необхо-



димости наблюдения у специалиста с регулярным выполнением маммографии, УЗИ, МРТ и т.д. Ему будут назначены соответствующие диагностические и лечебно-профилактические мероприятия [20]. Вариантами первичной профилактики рака для женщин из группы высокого генетического риска являются лекарственная профилактика с использованием тамоксифена или его аналогов, превентивные операции – профилактическая мастэктомия или овариэктомия. При этом следует учитывать, что на сегодняшний день самым эффективным методом первичной профилактики РМЖ считается профилактическая мастэктомия.

Необходимо отметить, что своевременно выполненное генетическое тестирование и обоснованное назначение лечебно-профилактических мероприятий позволяет предугадать и предупредить тяжелые последствия в состоянии здоровья женщины. В настоящее время эффективность разработанных подходов достигает 90-100% [20, 21].

Генетические факторы тромбофилии

Система гемостаза, обеспечивающая равновесие между процессами свертывания крови и фибринолиза, является одной из важнейших биологических систем человека. Гемостаз обеспечивают две системы – тромбообразующая (свертывающая) и тромболитическая (фибринолитическая). Обе они находятся в динамическом равновесии и вместе выполняют одну из важнейших защитных биологических реакций человека – сохранять текучесть крови в сосудах и вызывать образование сгустка при их повреждении. Нарушения в системе гемостаза сопровождаются серьезными патологическими состояниями, могут приводить к тромбообразованию. Тромбообразование как артериальных, так и венозных сосудов играет большую роль в патогенезе частых и опасных заболеваний человека, характеризующихся высокими показателями смертности (инфаркт миокарда, инсульт, некроз кишечника, тромбоэмболия легочной артерии и т.д.). Особую опасность тромбообразование имеет во время беременности [22].

Причины развития тромбоза разнообразны. Установлено, что в реализации патологического тромбообразования большое значение имеют и наследственные факторы. Термин «тромбофилия» (или «наследственная тромбофилия») предполагает наличие у индивида генетического дефекта, передающегося по наследству и обуславливающего предрасположенность к развитию тромбозов.

Подобное состояние может долгое время, иногда в течение всей жизни, не осложняться тромботическими проявлениями. Более того, тромбофилия в большинстве случаев ничем себя не проявляют ни в общих лабораторных тестах, ни в обычной коагулограмме. Однако в результате «провоцирующего» воздействия риск развития тромбоза у пациента с наследственной тромбофилией существенно возрастает. Вероятность реализации генетических дефектов увеличивается с возрастом. Фенотипическим проявлениям способствуют вредные привычки, малоподвижный образ жизни, несбалансированное питание, ожирение, хронические

заболевания, травмы, прием некоторых лекарственных препаратов.

Особенно высокая частота генетически детерминированных тромбозов наблюдается у беременных женщин. Определено, что более чем в половине случаев венозных тромбозов во время беременности обусловлено именно наследственными тромбофилиями [22, 23].

Научные исследования позволили выявить точечные мутации целого ряда генов, которые в отдельности повышают риск тромбообразования в несколько раз, а при наличии множественных мутаций – в десятки и даже сотни раз. Наследственная тромбофилия может быть обусловлена изменениями генов, которые детерминируют факторы тромбообразования и фибринолиза (гены факторов II, V, VII, фибриногена, тромбоцитарных рецепторов, протеинов C и S, антитромбина III, рецептора протеина S, ингибитора активатора плазминогена PAI-1 и др.), определяют тонус сосудов (гены NO-синтазы, ангиотензина, ангиотензинпревращающего фермента, ген GNB3 и др.), а также полиморфизмами в генах фолатного цикла (MTHFR, MTR, MTRR).

К наиболее опасным генетическим изменениям, определяющим высокий риск тромбообразования [23, 24], относят мутацию 20210 G>A в гене протромбина и мутацию 1691 G>A в гене фактора V (мутация Лейден). Мутация 20210 G>A гена протромбина (F2) наследуется по аутосомно-доминантному типу. Частота встречаемости в популяции 1-2 %. Мутация обуславливает увеличение уровней протромбина в 1,5-2 раза. Наличие гетерозиготы (GA) и мутантной гомозиготы (AA) увеличивает риск тромбозов у беременных в 6,8 и 24,4 раза соответственно. Распространенность аллеля G20210A среди беременных с тромбозами составляет 17%.

Мутация 1691 G>A гена F5 также наследуется по аутосомно-доминантному типу. Частота встречаемости в популяции – 2-6%. При наличии генотипов GA (гетерозигота) и AA (мутантная гомозигота) появляется резистентность фактора V к расщеплению активированным протеином C, что повышает вероятность тромбообразования соответственно в 8,3 и 43,4 раза. Распространенность мутации протромбина G20210A среди беременных с тромбозами составляет 44%.

Показания к генетическому тестированию пациентов для выявления тромбофилии многообразны и предполагают профилактические и клиничко-лабораторные критерии. С профилактической целью генетическое типирование назначается пациентам, для которых планируется обширное хирургическое вмешательство, длительная иммобилизация, прием оральных контрацептивов и других гормональных препаратов, беременность, т.е. состояния, которые сопряжены с повышенным риском развития тромбоза. В первую очередь профилактическое обследование показано прямым родственникам больного, у которого есть клиническая манифестация тромбофилии и/или выявлены «опасные» мутации.

По клиническим показаниям подлежат обследованию пациенты, имеющие на данный момент или в анамнезе жизни (особенно в молодом возрасте) случаи тромбоза, инфаркта миокарда, инсульта, повышение уровня антифосфолипидных антител или гомоцистеина, изменения показателей гемостаза и т.д. Также



обследованию подлежат беременные и планирующие беременность женщины, имеющие на данный момент или в анамнезе жизни тромбозы (особенно если они возникали в связи с беременностью, родами, приемом оральных контрацептивов, гормональной заместительной терапии), фетоплацентарную недостаточность, отслойку плаценты, привычное невынашивание беременности, внутриутробную гибель или задержку развития плода, тяжелые формы позднего токсикоза, преэклампсию, эклампсию, дефекты развития нервной трубки у плода.

Назначение генетических анализов позволяет выделять группы риска по развитию тромбозов, предполагать тяжесть заболевания и возможность осложнений, устанавливать прогноз, определять интенсивность терапии, обосновывать рекомендованные больному длительные, нередко пожизненные, лечебно-профилактические мероприятия, в том числе назначение низкомолекулярных гепаринов [22, 23]. Ранняя профилактика и своевременная коррекция позволяет либо нивелировать, либо существенно ослабить неблагоприятные эффекты функционально неполноценных генов.

Генетические факторы остеопороза

Остеопороз (ОП) — широко распространенное хроническое прогрессирующее метаболическое системное заболевание скелета, которое характеризуется снижением минеральной плотности и нарушением микроархитектоники костной ткани, вследствие чего снижается ее прочность и повышается риск переломов [25]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ОП вышел по значимости на четвертое место среди неинфекционных заболеваний после сердечно-сосудистой, онкологической патологии и диабета.

По этиологии ОП является многофакторным заболеванием и подразделяется на первичный (постменопаузальный, сенильный, идиопатический) и вторичный [26]. Самой распространенной формой заболевания является постменопаузальный ОП, удельный вес которого составляет до 80% среди всех видов ОП [27]. Около 40% женщин в постменопаузе имеют ОП, и, как ожидается, этот показатель неуклонно будет расти [28].

Без сомнения основной причиной развития ОП у женщин в постменопаузе является дефицит эстрогенов [27]. Существенные успехи последних лет в изучении физиологических и патофизиологических закономерностей костного ремоделирования позволили установить важную роль в патогенезе ОП и иммунных механизмов [29]. Кроме того, результаты многочисленных эпидемиологических исследований демонстрируют, что до 90% случаев ОП генетически детерминировано [25].

Минеральная плотность костной ткани, как и развитие всей кости, зависит от функции многих генов, т.е. геновая сеть ОП, равно как и морфогенеза, кости весьма сложна. Среди более чем 150 генов кандидатов, мутации в которых могут увеличивать риск ОП [25, 30], можно выделить несколько их групп. К генам кальцитропных гормонов, эндокринных факторов и их рецепторов от-

носят гены VDR (рецептор витамина D), ESR1 и ESR2 (рецепторы эстрогенов альфа и бета), CT (кальцитонин), CALCR (рецептор кальцитонина), PTH и PTH1R (паратиреоидный гормон и его рецептор), AR (рецептор андрогенов), GCCR (рецептор глюкокортикоидов). Гены компонентов костного матрикса в патогенезе ОП представлены генами COL1A1 и COL1A2 (альфа-1 и альфа-2 цепи коллагена I типа), BGP (остеокальцин), ON (остеонектин), OPN (остеопонтин). Последние годы повышенное внимание уделяется мутациям в генах, детерминирующих иммунные факторы и повышающих риск ОП: TNF- α (фактор некроза опухоли альфа), TNFRSF11B (остеопротегерин), TNFSF11 (RANKL), TNFRSF11A (RANK), IL-1 β , IL-6, IL-10, TGFB1 (трансформирующий фактор роста бета 1), IGF1 (инсулиноподобный фактор роста 1) и др. Кроме того, доказана роль в развитии ОП мутаций в генах Wnt сигнального пути CTNNB1 (β -катенин), SOST (склеростин), FOXC2 и FOXL1 (факторы транскрипции), GPR177 (трансмембранный белок), LRP4 и LRP5 (белки 4 и 5, родственные семейству белков рецептора липопротеинов низкой плотности).

Следует отметить, что каждая из мутаций в вышеуказанных генах обнаруживает, как правило, показатели OR, не превышающие 1,50. В связи с этим в клинической практике для определения риска развития ОП, в том числе у женщин в постменопаузе, рекомендуется использовать комплексный подход — одновременно исследовать группу генов, имеющих патогенетическое значение при заболевании.

Заключение

Таким образом, зародившись как теоретическая наука, изучающая интимные процессы жизнедеятельности организма, молекулярная генетика в короткий срок стала весьма важной для практического здравоохранения. С одной стороны, молекулярная генетика стала базой для углубленного понимания многих процессов, происходящих в организме здорового и больного человека, и служит основой для изучения причин и патогенетических факторов широкого спектра заболеваний человека, в том числе определяющих состояние женского здоровья. С другой стороны, молекулярная генетика уже сейчас предлагает конкретные практические рекомендации для ранней диагностики и определения оптимальной стратегии профилактики и терапии широко распространенных заболеваний у женщин. К таким заболеваниям можно отнести ожирение и сахарный диабет, онкологические заболевания, в том числе актуальные для женщин рак молочной железы и яичников, тромбофилию, имеющую порой ключевое значение при патологии беременности, остеопороз, который особенно опасен для женщин постменопаузального периода. Внедрение генетического тестирования в клиническую практику знаменует собой начало новой эры в медицине, открывает новые возможности для увеличения качества медицинских услуг и повышения эффективности работы врача.



ЛИТЕРАТУРА

1. Evolution of Genetic Techniques: Past, Present, and Beyond / A.A. Durmaz, E. Karaca, U. Demkow [et al.] // Biomed. Res. Int.- 2015.- 2015.- P.461524.
2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова.- СПб.: Изд-во Н-Л, 2009.- 528 с.
3. Kassem H.S. Molecular genetics made simple / H.S. Kassem, F. Girolami, D. Sanoudou // Glob. Cardiol. Sci. Pract.- 2012.- 2012(1).- P.6.
4. Kirmani S. Molecular genetic testing in endocrinology - a practical guide / S. Kirmani // Endocr. Pract.- 2012.- Vol.18, №1.- P.85-89.
5. Matloff E.T. The growing role for genetic counseling in endocrinology / E.T. Matloff, R.E. Barnett // Curr. Opin. Oncol.- 2011.- Vol.23, №1.- P.28-33.
6. Kanasaki K. Biology of obesity: lessons from animal models of obesity / K. Kanasaki, D. Koya // J. Biomed. Biotechnol.- 2011.- 2011.- P.197636.
7. Yazdi F.T. Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again / F.T. Yazdi, S.M. Clee, D. Meyre // PeerJ.- 2015.- №3.- e856.
8. Prasad R.B. Genetics of type 2 diabetes-pitfalls and possibilities / R.B. Prasad, L. Groop // Genes (Basel).- 2015.- Vol.6, №1.- P.87-123.
9. Бондарь И.А. Генетические основы сахарного диабета 2 типа / И.А. Бондарь, О.Ю. Шабельникова // Сахарный диабет.- 2013.- №4.- С.11-16.
10. Михалева О.Г. Моногенные формы ожирения / О.Г. Михалева, Т.П. Бардымова, М.В. Березина // Сибирский медицинский журнал.- 2014.- № 6.- С.5-11.
11. Hinney A. From monogenic to polygenic obesity: recent advances / A. Hinney, C.I. Vogel, J. Hebebrand // Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.- 2010.- Vol.19, №3.- P.297-310.
12. Штемберг Л.В. Состояние проблемы патогенеза, этиологии и диагностических критериев сахарного диабета 1 типа (обзор литературы) / Л.В. Штемберг, А.П. Францева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.- 2014.- №9.- 98-102.
13. Прогнозирование сахарного диабета 1 типа в семьях больных (проспективное 16-летнее наблюдение). Акцент на будущее / Е.В. Титович, Т.Л. Кураева, О.Н. Иванова [и др.] // Сахарный диабет.- 2014.- №3.- С.83-89.
14. Другие специфические типы сахарного диабета / В.Г. Каджарян, А.И. Мельник, П.П. Бидзиля [и др.] // Запорожский медицинский журнал.- 2014.- №2.- С.77-81.
15. Cornejo-Moreno B.A. Breast cancer genes: looking for BRCA's lost brother / B.A. Cornejo-Moreno, D. Uribe-Escamilla, F. Salamanca-Gómez // Isr. Med. Assoc. J.- 2014.- Vol.16, №12.- P.787-792.
16. Karami F. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer / F. Karami, P. Mehdipour // Biomed Res Int.- 2013.- 2013.- P.928562.
17. Mahdi K.M. Hereditary genes and SNPs associated with breast cancer / K.M. Mahdi, M.R. Nassiri, K. Nasiri // Asian Pac. J. Cancer. Prev.- 2013.- Vol.14, №6.- P.3403-3409.
18. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска / Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева, И.К. Воротников [и др.] // Успехи молекулярной онкологии.- 2014.- №2.- С.16-25.
19. Клинико-морфологические характеристики и прогноз BRCA-ассоциированного рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста / Д.Е. Автомонов, А.А. Пароконная, Л.Н. Любченко [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы.- 2012.- №1.- С.20-23.
20. Pal T. Genetic risk assessments in individuals at high risk for inherited breast cancer in the breast oncology care setting / T. Pal, S.T. Vadaparampil // Cancer Control.- 2012.- Vol.19, №4.- P.255-266.
21. Nestle-Krämling C. Role of Breast Surgery in BRCA Mutation Carriers / C. Nestle-Krämling, T. Kühn // Breast Care (Basel).- 2012.- Vol.7, №5.- P.378-382.
22. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk / S. Eichinger, J.L. Evers, A. Glasier [et al.] // Hum. Reprod. Update.- 2013.- Vol.19, №5.- P.471-482.
23. Battinelli E.M. The role of thrombophilia in pregnancy / E.M. Battinelli, A. Marshall, J.M. Connors // Thrombosis.- 2013.- 2013.- P.516420.
24. Пизова Н.В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы / Н.В. Пизова.- М.: ИМА-ПИРЕСС, 2013.- 248 с.
25. Urano T. Genetics of osteoporosis / T. Urano, S. Inoue // Biochem. Biophys. Res. Commun.- 2014.- Vol.452, №2.- P.287-293.
26. Feng X. Disorders of Bone Remodeling / X.Feng, J.M. McDonald // Annu. Rev. Pathol.- 2011.- №6.- P.121-145.
27. Поворознюк В.В. Регуляция эстрогенами ремоделирования костной ткани / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Репродуктивная эндокринология.- 2014.- №1.- С.14-18.
28. Rachner T.D. Osteoporosis: now and the future / T.D. Rachner, S. Khosla, L.C. Hofbauer // Lancet.- 2011.- №9.- P.1276-1287.
29. Поворознюк В.В. Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Боль. Суставы. Позвоночник.- 2013.- №3.- С.21-26.
30. Ralston S.H. Genetics of Osteoporosis / S.H. Ralston, A.G. Uitterlinden // Endocrine Reviews.-2010.- Vol.31, №5.- P.629-662.

ПОСТУПИЛА: 14.05.2015