



УДК 577.1

В. А. Кордюм

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ НЕИЗБЕЖНА, НО УСПЕЕМ ЛИ?

Выдвигается и обосновывается положение, согласно которому принятая и единственно возможная модель человеческой цивилизации на обозримое будущее, предусматривающая стабилизацию численности населения с минимальной рождаемостью, является несовместимой с биологией человека в части его генетического аппарата и неизбежно должна привести к генетическому вырождению. С учетом мутагенного давления окружающей среды и практической стабилизации численности населения в развитых странах к генетическому вырождению подошли вплотную или, возможно, в некоторых регионах оно уже происходит. Поскольку повреждения генома, которые уже произошли, потенциально может исправить только генная терапия, ее самое широкое развитие неизбежно, если такое развитие успеют осуществить.

Развитие биологии и медицины позволило установить многие и часто весьма неожиданные связи между тем, что происходит в человеке и его окружении. Выяснилось, что большинство из воспринимаемого в каждый момент как почти абсолютное благо в дальнейшем оказывается чуть ли не абсолютным злом. И в результате то, что остается после превращения природы в «окружающую среду», становится все более враждебным человеку. В общем виде экстраполяция ситуации на будущее свидетельствует о том, что если быстро не будут приняты радикальные меры, то мир вокруг нас станет непригодным для существования человека. Но строгого анализа, показывающего, насколько все критично и где самые слабые звенья, пока нет. В конце концов, казалось бы, можно построить замкнутые, абсолютно чистые поселения и жить так, как, например, готовятся к жизни на Лунных, постоянно действующих станциях. Это будет не та жизнь, к которой привыкли, но все же жизнь. Или постепенно перейти на иные технологии, восстановить природу и вернуть все к старым добрым временам. Или что-нибудь еще.

В то же время накопившийся материал позволяет осуществить принципиальный анализ статуса человека в том варианте цивилизации, по которому необратимо пошло человечество. И получаемые выводы качественно отличаются от того, что считается очевидным. Критичными и несовместимыми в перспективе (в рамках опринимаемого и возможного сегодня) оказываются геном человека и наша модель цивилизации.

Хотя в индивидуальном плане применительно к какому-нибудь человеку вероятность нарушения наследственного аппарата не так уж мала (частота врожденных пороков определяется в несколько процентов от общего числа живорожденных), тем не менее для человечества в целом и даже отдельных стран или регионов (тоже в целом) угроза не воспринимается. Допускают лишь некоторый рост процента таких дефектов, если не прекратить загрязнение окружающей среды (что безусловно недопустимо), но дальше не идут даже в самых мрачных прогнозах. В общей форме высказывается предположение о том, что в современном обществе в связи с уменьшением давления отбора мо-

гут накапливаться нейтральные мутации или даже в небольшой мере селективно отрицательные [1, 2]. На это обращают внимание, но не более.

Для выяснения истинного положения попробуем разобраться в ситуации с самого начала.

Для генома человека (как и любого другого существа) представляют опасность нарушения, приводящие к дефекту функционирования гена. В свою очередь, существуют три вида мутаций в клетках человека — хромосомные, геномные и генные. Хромосомные мутации представляют собой структурные перестройки в масштабе хромосом, т. е. являются весьма крупными изменениями для генома в целом. Геномные мутации определяются как изменения количества хромосом, в результате чего возникает крупномасштабный недостаток или избыток генетического материала. Наконец, генные мутации охватывают изменения в пределах гена [3] и в силу особенностей, изложенных ниже, именно они имеют самое большое значение для человечества.

Известны различные формы молекулярной патологии гена (т. е. генные мутации) — точечные мутации, нонсенс мутации, мутации со сдвигом рамки считывания, регуляторные мутации (в зоне промоторов, энхансеров, силенсеров и т. д.), делеции, инверсии генов, мутации, вызывающие блок процессинга РНК и белка, сплайсинга и т. д. [4].

Поскольку мутации обычно оцениваются по изменению фенотипа, то регистрируемая частота мутаций зависит от степени сохранения жизнеспособности изучаемого объекта — в результате повреждения гена может наступить гибель объекта до регистрации изучаемой мутации, и при практически более высоком уровне мутаций (по выжившим организмам с измененным фенотипом) оценка окажется заниженной. Поэтому конкретные частоты мутаций для разных генов (и даже для одного и того же гена, но при разных методах регистрации и многих сопутствующих причинах) могут значительно различаться. Так, для локуса HLA-A частота мутирования клеток человека определяется в $3 \cdot 10^{-5}$ [5], а появление *hprt*-клеток человека регистрируется в среднем с частотой $3,4 \cdot 10^{-6}$ [6], т. е. в 10 раз реже. Кроме того, частота мутирования меняется с возрастом: для того же *hprt*-гена — более чем вдвое, сравнивая клетки молодых и старых людей [5], почти на порядок — у разных внешне одинаковых людей [6], более чем на порядок — сопоставляя крайние величины для некурящих и курящих [7] и т. д. Поэтому при общих расчетах пользуются некой усредненной величиной, которую соотносят к усредненному, а посему абстрактному, человеку. В силу таких причин любую предлагаемую величину всегда можно оспаривать, но при усреднении со всеми поправками цифры будут достаточно близкими. За такую усредненную величину частоты мутаций клеток человека примем $\sim 2 \cdot 10^{-5}$ на ген за одну генерацию [8]. Но с точки зрения общего анализа эта величина непринципиальна и качественные выводы не изменяются, если ее принять другой.

Путь от гаметы к гамете лежит через определенное количество делений клеток. Он начинается с первого деления зиготы, образования в эмбриогенезе (можно думать — раннем) стволовых клеток и затем из них, уже при половом созревании, — гамет. Поэтому количество делений от гаметы к гамете должно быть несоизмеримо меньше, чем надо для того, чтобы из зиготы простым делением получить всю сумму клеток организма. Примем, что от зиготы до образования стволовых клеток проходит 30 делений. При равномерном делении такое количество удвоенный даст тело, состоящее из 10^9 , т. е. из миллиарда клеток. Количество клеток, составляющее человека, оценивается как 10^{14} , т. е. сто тысяч миллиардов [9]. Примем путь от стволовой клетки до гаметы равным 10 делениям. Тогда от гаметы до гаметы проходит примерно 40 делений. При вероятности $2 \cdot 10^{-5}$ мутации на ген за генерацию и $\approx 5 \times 10^4$ структурных генов у человека каждая гамета будет нести в среднем 40 новых мутантных генов (строго — 40 мутаций, но при количестве генов $\approx 50\,000$ мутации чаще будут возникать в разных генах, чем

в одном и том же). В гамету каждая зигота принесет свои мутантные гены, вместе их получится до сотни, и уже через какую-нибудь 1000 поколений ни один ген ни у одного человека не работал бы. Поэтому даже при условии, что Адам и Ева имели 100 % идеальных генов, через 20 000 лет (20 лет условно можно принять за период генерации у человека) брак достиг бы 100 %. Хорошо известно (в общем), почему род людской не перервался за этот короткий период. На страже всего живого, в том числе и человечества, стоит отбор с его бескомпромиссной жесткостью. И приведенные чисто арифметические расчеты имеют только один смысл — показать, что по всем генам человечество давно насыщено на полном насыщении мутационным грузом, допускающем (при имеющем место отборе) существование людей. И для того, чтобы понять происходящее сегодня, составить прогноз на будущее и сделать необходимые выводы, надо конкретизировать, какой же мутационный груз предельно допустимый, что отбор пропускает (и почему), а что — не пропускает (и как), что сегодня происходит с мутационным грузом и что — с отбором.

Хотя мутации происходят в генах, регистрируют их обычно по изменению фенотипа. В случае мутационных изменений в человеческой популяции имеется определенная двойственность. С одной стороны, изменение фенотипа воспринимается в виде человека, а с другой — причиной такого изменения является чаще всего мутация в гаметах. Но между гаметой и индивидуумом лежит слишком много промежуточных этапов. Поэтому подавляющая часть гамет не превращается в индивидуумы. Эти промежуточные этапы осуществляют функции фильтра, обеспечивающего элиминацию подавляющего большинства возникающих мутаций (вместе с их носителями). Обозначим их все вместе как пренатальный фильтр, который и выполняет функции отбора. Сегодня можно уже составить представление о том, что представляет собой пренатальный фильтр, из каких элементов он состоит, что не пропускает, а что пропускает.

Первое, на что следует обратить внимание, относится к многокаскадности пренатального фильтра. Фактически он состоит из последовательных, в значительной мере независимых, фильтров — прегаметного, гаметного, зиготного и эмбрионального. И на каждом происходит весьма жесткий отбор. Каждый фильтр проходит не так уж и много поступающих на него претендентов, в результате чего на выходе пренатального фильтра оказывается очень малая доля от того, что поступает на первый, прегаметный, фильтр. Этот процесс пока еще мало изучен вообще, а о первых фильтрах имеются лишь очень немногочисленные и фрагментарные сведения. Судя по всему, эффективность прегаметного фильтра исключительно высока, но оценить ее количественно, отделив от случайных, чисто статистических процессов элиминации, пока невозможно. Удивительно ярким примером тому служит оогенез: «В период дифференцировки яичника первичные зародышевые клетки превращаются в оогонии и первичные ооциты. В результате у 5-месячного плода человека общее число зародышевых клеток достигает $(6-7) \times 10^6$. С этого момента начинается прогрессивное уменьшение их количества и в конечном итоге из исходных $7 \cdot 10^6$ клеток не более 400 достигает стадии овуляции на протяжении детородного периода жизни женщины» [10]. Таким образом, уже известное дает представление о процессе в целом. Так, на стадии пахитенных ооцитов более трети их общего числа начинает дегенерировать; аналогичные процессы имеют место и при созревании сперматозондов [11]. Даже при фенотипически приемлемых для существования индивидуума изменениях его генотипа и различных внешних воздействиях, относящихся к обычно встречаемому, резко увеличивается доля половых клеток с несбалансированным числом хромосом. Так, у носителей Робертсоновской транслокации несбалансированные сперматозонды достигали 87 % от общего числа; резко возрастает процент гамет с кариологическими нарушениями у людей облучавшихся, принимавших онкостатические химиопрепараты,

и т. д. [12]. Но даже у нормальных, по принятой оценке, мужчин частота крупных нарушений в сперматозоидах колеблется у разных индивидумов в широком диапазоне, составляя (по типам нарушений) в среднем 1,35 % анеуплоидий, 13,9 % структурных аномалий (с колебаниями от 3,6 до 21,5 %) и т. д. [13]. Анализ мужчин с реципрокными транслокациями показал, что только 50 % их сперматозоидов имели сбалансированные кариотипы [14].

У «обычных» женщин примерно 60 % яйцеклеток, участвующих в оплодотворении, погибают, не начав делиться. На следующих этапах потери продолжают и общая картина выглядит следующим образом: из 100 овулировавших яйцеклеток (а уже до этой стадии доходят немногие) только 84 % оплодотворяются, из них 69 % успешно имплантируются и только 35 % допашиваются до рождения [15]. По другим оценкам, отход еще выше — до 70 % всех зачатий заканчиваются гибелью зародыша [16].

Хромосомные нарушения гамет и(или) зигот являются своеобразным маркером для элиминации на очередном фильтре. Основная их масса, судя по вышеизложенным данным, устраняется непосредственно на уровне гаметного и зиготного фильтров. Эмбриональный фильтр убирает почти все остальное — на нем процент элиминации носителей хромосомных аномалий в виде спонтанных аборт оценивается величиной 99,4 % [15]. И тем не менее какая-то часть генетического брака проходит и по ней можно составить представление о том, что пропускается и как — чисто вероятностно или не просто вероятностно.

Очень важные выводы можно получить при анализе частоты классических наследственных болезней. Начнем с доминантных, так как, по определению, они проявляются сразу же, если хоть одна гамета с такой мутацией реализовалась в живорожденном. На 1988 г. было описано более 4000 мутаций, определяемых единственным дефектным геном [17]. Казалось бы, их частоты в популяции должны быть близкими. Ведь если мутации случайны, вероятность того, что одна из них приведет к инактивации (или сильному изменению) белкового продукта, кодируемого мутантным геном, должна быть близкой для разных генов. Но реальные частоты мутантных фенотипов оказались лежащими в диапазоне от почти не улавливаемой величины до непомерно большой — от десятых единицы до единиц на 10 000 живорожденных. Начнем с непомерно большого. Если мутация доминантна, у родителей ее нет и, следовательно, она могла возникнуть только *de novo* (вероятность мутирования у человека, как уже указывалось выше, может быть оценена величиной $2 \cdot 10^{-5}$ на ген за деление и от гаметы до гаметы проходит примерно 40 делений), то это значит, что данные мутации пропускаются пренатальным фильтром практически со 100 %-ной эффективностью. Так, минимальная мутационная частота появления туберозного склероза в Западной Шотландии на основании анализа регистров генетической службы оценена в $2,5 \cdot 10^{-5}$ [18]; частота наблюдаемых появлений в Венгрии полидактилии несколько превышала единицу на 10 000 живорожденных; ахондроплоидии — почти достигала единицы; несовершенного остеогенеза первого типа — 0,44; опухоли Вильямса — 0,8; ретинобластомы — 0,34 и т. д. [19], что очень близко к расчетной величине. С другой стороны, исчезающе малые значения для других мутаций (и весь градиент между ними) показывают, что такие мутации задерживаются пренатальным фильтром с высочайшей эффективностью, переходящей практически в абсолютную. Количественно это выражается так: из общего числа моногенных мутаций лишь несколько десятков имеют величину, свидетельствующую о более или менее эффективном прохождении через пренатальный фильтр. Остальные же (более 90 %) пренатальным фильтром отсекаются очень эффективно. Даже не зная в подавляющем большинстве случаев конкретных механизмов отсекания гамет, зигот и эмбрионов с доминантными мутациями, это можно объяснить исходя из общих соображений — крупные дефекты фермента или структурного белка в большинстве случаев

приводят на каком-то этапе к непрохождению той или иной стадии пути от клетки — предшественицы гаметы до живорожденного.

Однако достаточно неожиданным является то, что аналогичная ситуация имеет место и в случае рецессивных мутаций, т. е. классических наследственных болезней, проявляющихся лишь в гомозиготном по дефектному аллелю состоянии. Поскольку на всем пути от стволовой клетки до гаметы на этапе гаплоидности функционально активны только немногие гены, а на всех остальных этапах диплоидность обеспечивает компенсацию дефектного аллеля полноценным, пренатальный фильтр в большинстве случаев, казалось бы, просто не имеет механизма для распознавания, где здоровые гомозиготные, а где гетерозиготные клетки. Но тогда вступает в действие принцип насыщения: как бы ни были редки рецессивные мутации, за время существования человечества они давно должны были выйти на тот предел, который позволяет в данных условиях существовать человечеству. Поскольку же элиминация таких мутаций (при указанном допущении) возможна лишь на уровне гомозигот, то для всех рецессивных мутаций их количество в геноме должно быть близким. Ведь если элиминация высокоэффективна и проявляется в основном по гомозиготам, то мы просто обязаны иметь насыщение — скорость элиминации уравнивает темпы мутирования. Из всех классических наследственных болезней только примерно треть приходится на моногенные. Это значит, что 1—2 % живорожденных имеют гомозиготы с двумя дефектными аллелями, из чего следует, что число людей в популяции с дефектом одного из аллелей составляет 10—14 % (на самом деле несколько меньше, так как в число моногенных болезней входят и доминантные мутации). В таком случае, даже принимая 100 %-ную эффективность постнатального фильтра по мутантным гомозиготам, мы сталкиваемся с очевидным противоречием — при обычной еще до недавнего времени рождаемости элиминация 1—2 % живорожденных не могла обеспечить равновесия на уровне 10—14 %, так как даже исходя из благополучных темпов мутирования (в эпоху доглобального загрязнения) накопление мутаций за время существования человечества должно было происходить с частотой на несколько порядков больше. Действительно, если, как указывалось выше, при обычном темпе мутирования каждая гамета в среднем должна нести несколько десятков новых мутаций (в пределе — несколько десятков новых мутантных генов), то элиминация 1—2 % живорожденных не сможет компенсировать такой темп мутирования. Из этого следует только один выход — пренатальный фильтр не пропускает основной массы и рецессивных мутаций. Именно основной массы, а не некоторых видов их. Но в то же время не все.

Сегодня механизмы функционирования пренатального фильтра в отношении гетерозигот практически не изучены. И только для того, чтобы снять принципиальные возражения против самой возможности такого функционирования, приведу один из теоретически ожидаемых механизмов, который можно назвать «эффектом функциональной гаплоидии». Недавно стало известно, что у млекопитающих, в том числе и у человека, для нормального развития необходимы и материнские, и отцовские аллели, по крайней мере ряда генов [20, 21]. В силу этого по ним возможен отбор и при гетерозиготности. В то же время благодаря неодинаковому метилированию многие гены каждого партнера маркированы и соответственно функционируют либо гены отца, либо гены матери [22]. По некоторым оценкам, импринтингу подвергается примерно треть генома. И если на разных этапах происходит попеременное функционирование генов каждого партнера, то появляется механизм элиминации гетерозигот.

Другим элементом контроля может быть требование полной мощности — полная экспрессия обеих аллелей. Тогда при одной неполноценной аллели не хватает мощности, нарушается сопряженность остальных процессов и происходит элиминация. Естественно, возможны (и, надо думать, существуют) и другие механизмы. Те же гены, кото-

рые не проверяются в гетерозиготном состоянии, проходят через пренатальный фильтр с высокой частотой.

Принципиально аналогичная ситуация в плане прохождения через фильтр одних повреждений и непрохождения других имеет место и при мутациях иных типов. Так, из всех классических наследственных болезней на хромосомные синдромы приходится примерно 20 % [23]. Но почти одну шестую их числа составляет синдром Дауна — трисомия (или транслокация) по хромосоме 21. Таким образом, первая особенность пренатального фильтра — почти полная надежность по отношению к одним нарушениям и существенно меньшая — для других. Вторая особенность выясняется при сравнительном анализе живорожденных (т. е. прошедших) и эмбриональных леталей (т. е. не прошедших) пренатальный фильтр. Так, для того же синдрома Дауна и живорожденных встречаемость составляла 1,2 на 1000, а у мертворожденных — 13—15, т. е. более чем в 10 раз чаще [24].

Очень показательна степень эффективности пренатального фильтра при разных хромосомных нарушениях. Так, триплоидия и тетраплоидия элиминируются полностью на уровне эмбриональных леталей. При моносомиях хромосом выживает только 0,3 % зародыша, но уже при трисомиях — 0,58 %, а при структурных аномалиях — 27 % (от регистрируемых у зародышей). Однако для разных индивидуальных хромосом эти различия, в свою очередь, очень велики: при трисомии по 13-й хромосоме 2,8 % зародыша; при трисомии по 18-й хромосоме — 5,4 %; по 21-й хромосоме — 22,1 %; трисомии X-хромосомы — 70 %. А трисомии по 1-й и 19-й хромосомам отсутствуют даже у зародышей, т. е. отсекаются на уровне гамет и зигот [25].

Таким образом, для того, что пропускается фильтром, разрешение во многих случаях не полное (уж если возникло — реализуется в большого живорожденного), а вероятностное, с каким-то своим для каждой мутации градиентом вероятности. Это очень важное обстоятельство, так как на вероятность, в принципе, умеют влиять, поддерживая зародыш возможностями медицины и уменьшая таким образом пренатальную смертность. Хромосомные аномалии устраняются наиболее эффективно и не составляют основной части наследственных болезней. Самый большой вклад вносят моногенные и мультифакторные заболевания, в основе которых лежат одно или несколько биохимических нарушений. Примерно 65 % биохимических нарушений связаны с недостаточностью ферментативной активности и 35 % — с дефектами структурных белков [26]. Анализ их наследования выявляет третью особенность пренатального фильтра — высокую пропускаемость «разрешенного» биохимического дефекта. «Разрешенный» дефект в том случае, если он имеется, т. е. *de facto*, пропускается. Оказалось, что если вероятность (или, как ее часто называют в медицине, риск) повторного рождения в семье ребенка с хромосомным синдромом или мультифакторным заболеванием обычно низка, то для разрешенного моногенного — очень высока (от 26 до 50 %) [23]. Из этого следует, что по крайней мере некоторые биохимические дефекты (в отличие от хромосомных) пренатальным фильтром пропускаются почти без помех — если уж возник, то реализовался в живорожденного с высокой вероятностью. Это значит, что градиент для них — очень пологий.

Для дальнейшего анализа проблемы необходимо рассмотреть понятие «дефект» — какие повреждения генов реализуются в виде дефектного фенотипа. Проще всего это сделать на примере дефектов, обусловленных измененной ферментативной активностью. При анализе соответствующих больных людей выяснилось, что для разных ферментов (и соответственно генов, их кодирующих) существуют, по-видимому, два типа нарушений, пропускаемых пренатальным фильтром. Примером первого типа может быть болезнь Тейя — Сакса, обусловленная дефектом гена гексозаминидазы А. У гомозиготных по этому гену здоровых людей уровень активности фермента в сыворотке составлял 130 ± 25 единиц активности, у гетерозигот — $71,4 \pm 7,0$ единиц, а у ти-

пичных больных гомозигот — менее 2 % от уровня здоровых гомозигот [27]. Следовательно, дефект приводит к практически полной потере активности фермента (независимо от природы мутации — делеция гена, сдвиг рамки и т. д.). И пренатальный фильтр такие нарушения пропускает.

Второй тип характеризуется сохранением определенного уровня остаточной активности, ниже которой пренатальный фильтр мутации не пропускает. Выявить такой фильтр намного сложнее, так как наличие остаточной активности даже у самых тяжелых больных всегда можно объяснить тем, что нулевой уровень пока не найден. Тем не менее в опытах на животных показано, что для некоторых белков нулевой уровень активности гена — абсолютная эмбриональная леталь. Так, было обнаружено, что инсерционная инактивация гена α_1 -коллагена у мышей позволяет существовать гетерозиготам, в то время как гомозиготные по такому мутантному гену эмбрионы погибают на 12-й день [28]. Но для летали нуль активности не всегда обязателен. У человека при болезни Гоше всегда присутствуют остаточные уровни активности β -глюкозидазы [29]. В зависимости от особенности мутации различают 3 типа болезни Гоше, но до нуля активность β -глюкозидазы ни при одном из них не падает [30]. Не падает до нуля при наследственных болезнях у живорожденных и активность цитохромоксидазы С и т. д. [31].

Наконец, наследственная патология может вызываться и повышенной активностью какого-либо фермента. Так, синдром Леви связывают с существенным повышением активности нуклеотидпирофосфатазы — 3 мЕ/мг белка у нормальных гомозигот, 5—4 мЕ/мг белка у гетерозигот и 8—24 мЕ/мг белка у больных гомозигот [32]. Можно думать, что при резком снижении активности данного фермента тоже возникнет патология.

Следовательно, в случае генных мутаций пренатальный фильтр работает таким образом, что пропускает некие диапазоны мутаций, надежно отсекая в ряде случаев значения низкие и очень высокие.

Теперь посмотрим, что происходит в том диапазоне активностей, которые лежат вне зон классически выраженных наследственных патологий. Анализ показывает, что именно здесь разыгрываются события, самые важные для здоровья основной массы людей. Это связано с тем, что происходит (и в значительной мере уже произошло) изменение представлений самого понятия «наследственные болезни». Кроме их классического варианта, сегодня большое внимание уделяют заболеваниям с так называемым наследственным предрасположением [33]. Их можно разделить на вероятностные и детерминированно-отсроченные.

При вероятностных наследственных предрасположениях человек имеет до поры до времени здоровый фенотип, а затем «вдруг» заболевает. От обычного «вдруг» наследственное предрасположение отличается внешне тем, что вероятность данной патологии в семье и у потомков такой семьи резко повышена по сравнению со средней величиной для популяции в целом. В основе же лежат совершенно определенные генетические дефекты. Так, например, в случае инсулинзависимого сахарного диабета одной из причин наследственной предрасположенности является локус, сцепленный с определенными генами главного комплекса гистосовместимости. И при ряде обычных для человека инфекционных заболеваний индуцируется аутоиммунный процесс, уничтожающий собственные β -клетки поджелудочной железы. В результате при частоте диабета в средневропейской популяции 0,3—0,6 % степень риска данной болезни у детей от матерей с диабетом составляет 1—2 %, у детей от отцов с диабетом — 5—7 %, а у HLA-идентичных сибсов — 15—30 % [34]. До тех пор, пока не сработала цепочка: провоцирующая инфекция — запуск аутоиммунного (и теперь уже самоподдерживаемого) процесса — гибель β -клеток, диабета у человека нет ни сильного, ни слабого, ни в зародыше, нет вообще. И может вообще не возникнуть. Но вероятность начала срабатывания цепочки велика.

Другим примером вероятностной наследственно предрасположенной патологии являются многие виды злокачественных опухолей. Наиболее детально этот механизм изучен в случае ретинобластомы, встречающейся с частотой, близкой к 1 : 10 000 рождений, и обычно развивающейся в возрасте до 7 лет [35]. Это удивительный пример, когда типичная рецессивная мутация приводит к жестко детерминированным последствиям, в результате чего ее долгое время, пока не был выяснен механизм явления, называли доминантной (и часто так называют и сегодня). В основе болезни лежит дефект определенного гена в одной из двух хромосом № 13. Этот ген кодирует продукт, блокирующий безудержный рост клеток. Одного полноценного аллеля достаточно, чтобы клетка вела себя нормально. Но при обычной частоте мутирования ($2 \cdot 10^{-5}$ на ген за генерацию) вероятность нарушения в гене столь велика, что мутации по оставшемуся полноценному аллелю будут возникать почти постоянно, в какой-то момент иммунный надзор не справится и разовьется опухоль. Ген этот клонирован, строго показано, что его продукт в данных опухолевых клетках не функционирует, в отдельных случаях установлено отличие последовательности дефектного гена от нормального [36, 37]. В нормальном гомозиготном состоянии по гену предрасположенности к ретинобластоме вероятность мутации этого гена в обеих хромосомах составит величину $4 \cdot 10^{-10}$ на одно деление клетки, что делает вероятность заболевания крайне низкой. В гетерозиготном же состоянии вероятность иная, но пока она не осуществилась — человек здоров.

Таким образом, для патологий с вероятностным наследственным предрасположением характерна пороговость — до тех пор, пока вероятность не реализовалась (а процесс ее реализации, когда он происходит, по масштабам времени человеческой жизни очень короткий) человек здоров, у него и следов данной болезни нет. А затем «вдруг» сразу заболел. Качественно иной характер процесса у патологий с детерминированно-отсроченной наследственной предрасположенностью. Примером может служить атеросклероз. Так, при семейной гиперхолестеринемии у гетерозиготных мужчин средний возраст возникновения инфаркта миокарда находится в районе 42-го года жизни, а смерти от ишемической болезни сердца — 45-го года жизни [38]. При других генетических нарушениях имеют место иные сроки развития болезни, но фатально они проявляются обычно уже в зрелом возрасте, хотя и раньше, чем в целом в популяции [39]. Однако, хотя фатальный исход наступает «вдруг», само заболевание развивается намного раньше, прогрессирует и на скорость его можно воздействовать, в той или иной мере замедляя и отодвигая неизбежное [38].

Общим для того, что мягко называют наследственным предрасположением, является отсроченность патологии. Сроки такой отсроченности в зависимости от многих причин (собственно генетический дефект, внешние условия, степень самоконтроля и т. д.) колеблются в широких пределах, но очень часто — вокруг четвертой декады жизни. К отсроченным наследственным патологиям относят все больше «обычных» болезней и для действительно случайных уже почти не остается места. Так, согласно Дж. Брунзелу: «...десять лет назад полагали, что только 10 процентов преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний связаны с генетическими нарушениями. Теперь эта цифра достигает 80—90 процентов». А, согласно А. Лидеру, гипертония, диабет, болезни сердца, умственные расстройства и некоторые (возможно, все) виды рака имеют в своей основе генетические нарушения [40]. Даже в случае инфекционных болезней, для которых известен возбудитель и выполнено абсолютное доказательство — триада Коха, — концепция отдельно существующих инфекционных и генетических заболеваний признается несостоятельной и требует совмещения: болеют те, кто генетически к этому предрасположен [41].

Для того чтобы подвергнуть анализу ситуацию с отсроченными патологиями, необходимо понять, что лежит в первооснове «наследст-

венной предрасположенности». Поскольку в случае классических наследственных болезней и наследственного предрасположения к «обычным» болезням в основе лежат изменения генов (раз все в той или иной форме наследственное), следует уточнить, чем одни изменения отличаются от других и почему в одних случаях болезнь проявляется сразу, а в других — имеет не столь явный характер. Ответ на этот вопрос связан с особенностями изменений, происходящих в генах, и соответствием изменений в генах изменениям в фенотипе.

В ряде случаев изменения в одной клетке могут предопределять фенотип всего организма (например, зародышевых, их предшественников в эмбриогенезе, опухолевых, ряда видов опухолей, иммунных, образующих клон, продуцирующий аутоантитела, и т. п.). И для этих случаев мутация по полноценному аллелю при втором дефектном или даже мутация одного из двух полноценных аллелей, способны определить в дальнейшем фенотип. В зависимости от конкретного события такой фенотип может проявляться как в виде классической, так и отсроченной патологии. Это сегодня хорошо известно для ряда конкретных патологий, понятно и признано.

Другим вариантом является состояние гомозиготности многих мутантных аллелей, реализующееся в классические наследственные болезни (рецессивные мутации), и гетерозиготности, реализующееся в отсроченные патологии.

До относительно недавнего времени считалось, что у гетерозигот полноценный аллель полностью компенсирует дефектный. Это подразумевалось уже самим понятием рецессивности таких мутаций. Однако более детальные исследования показали, что по крайней мере в ряде случаев это не так. У родственников больных атеросклерозом с различной наследственной обусловленностью в крови определяется повышенное содержание холестерина и других атерогенных продуктов [42]. У гетерозиготных родственников с болезнью Нимана — Пика содержание эстерифицированного холестерина было промежуточным по сравнению со здоровыми [43]. В случае семейной гиперхолестеринемии 70 % гетерозигот умирают от ишемической болезни сердца и происходит это значительно раньше, чем в среднем по популяции [44]. У внешне здоровых гетерозиготных детей от родителей с болезнью Реклингаузена имел место повышенный распад актиновых нитей цитоскелета клеток [45]. У гетерозиготных родителей детей, больных гипераргининемией, снижена активность аргиназы [46] и т. д. Но основной вклад в соотношение классических и отсроченных патологий вносит до сих пор детально не проанализированная взаимосвязь понятий: изменение в гене — мутация — фенотип. По логике открытия, опыту исследований и методикам выявления мутаций исследователи имели дело с крупными изменениями фенотипа. И хотя понятие «крупное изменение» весьма расплывчато, на практике оно понималось всегда просто — такое изменение, которое легко регистрируется (изменение морфологии, появление или исчезновение щетинок, леталь, рост или отсутствие роста на данном субстрате и т. д.). Именно такого типа критерии и заложены в основу классического понимания наследственных болезней.

Но изменений гена может быть очень много. Даже в случае точечных замен, в пределе — по количеству нуклеотидов в гене, умноженному на три (возможность конкретной замены). И это только для структурного гена. Типов же изменений, как указывалось выше, существует достаточно много, точечными они не ограничиваются и затрагивают не только структурные гены. И здесь начинаются неопределенности. Даже чисто теоретически очевидно, что если реализовать весь практически допустимый диапазон изменений любого гена, то из полученного можно будет составить ряд, который в пределах естественных колебаний сможет дать весь диапазон физиологических активностей от минусовых значений (например, не разрушает продукт, а синтезирует его), затем негативно извращенной активности (т. е. хуже, чем полная неактивность, например, образует токсичное производное), переходящих через

полную потерю активности (нуль) с возрастанием до уровня, превышающего норму. Насколько далеко могут заходить варианты отрицательной активности (эффект для функций хуже, чем ноль, например, изменение синтетической активности в гидролизную; не просто потеря активности, а блокирование своего и родственных рецепторов и т. д.) и превышающей диапазон нормы, для человека пока непонятно, но возможность перекрытия всего диапазона от 0 до нормы в ряде случаев установлена экспериментально. Что же касается других организмов, не человека, то для них на конкретных примерах в работах по экспериментальному мутагенезу хорошо показаны изменения, дающие более сильный негативный эффект, чем полная неактивность и рост активности выше нормы. И нет никаких оснований считать, что у человека не может быть того же самого.

Столь же очевидно, что если имеется классическая патология, обусловленная дефектом гена, приводящим к четко видимому изменению фенотипа, то между тем, что принято считать нормой, и классической патологией должна лежать вся гамма переходов — вроде бы норма, неясные нарушения, стертая форма, легкое течение, классическая форма. И если при работе с дрозофилой или иной моделью неясные формы (а тем более внешне непроявляемые) вообще не учитываются, так как по самому характеру основных методов регистрируют только хорошо заметное, то для человека важно любое отклонение от нормы. И здесь необходимо заново рассмотреть все возможности. Даже такое, принимаемое как очевидное, классически нейтральное изменение в гене — замена основания, — изменяющее кодон в рамках вырожденности кода без изменения кодируемой аминокислоты, может привести к изменению функционального уровня продукта. Изоакцепторный спектр тРНК в разных тканях неодинаков и является одним из эшелонов регуляции экспрессии генов, особенно в клетках высокоспециализированных тканей. И изменение кодона может привести к тому, что иРНК в таких высокоспециализированных тканях будет транслироваться с существенно иной эффективностью. В общем виде разные уровни изменения функциональной активности должны приводить к различным эффектам. При нулевой (и близкой к ней) или извращенной, а также резко возросшей активности в большинстве случаев сработает пренатальный фильтр. При значительном ослаблении функции (вплоть до нулевого значения для ряда ферментов) или заметном усилении дефект реализуется в классическую наследственную патологию. Наконец, при умеренном отклонении активности возникает в той или иной мере отсроченная патология.

А поскольку изменения в гене, приводящие к умеренному изменению функции продукта, встречаются намного чаще, чем крупные поломки, то и частота отсроченных патологий должна быть намного выше, чем типично наследственных болезней и их гетерозиготных стертых вариантов. Это — с позиций вероятности на уровне мутирования. Но разные мутации по-разному должны пропускаться или задерживаться пренатальным фильтром. Из общих соображений и имеющихся наблюдений можно думать, что пренатальный фильтр работает только на нарушениях, им распознаваемых, — летали, нарушения развития или метаболизма, блокирующие оплодотворение, вызывающие отторжение плода и т. д. Чем крупнее нарушение, тем оно надежнее отфильтровывается, а отсроченные патологии в своей основе несут изменения, проявляющиеся относительно медленно. Вероятность элиминации такого фенотипа на уровне пренатального фильтра часто просто не может быть эффективной. Схематически такая ситуация изображена на рис. 1. Детальных исследований по всему диапазону активности индивидуальных ферментов и их связи с фенотипом у людей проведено немного, но те, которые имеются, подтверждают вышесказанное. Известны два состояния, вызванные дефектом гипоксантинфосфорибозилтрансферазы [47]. Так, при ее активности $< 0,7\%$ от нормы регистрировали типичный синдром Леша — Найана. А при активности от 0,7 до 69% имели

место мягко выраженное поражение центральной нервной системы, подагра или нефролитиаз [48]. Диапазон 70 % — норма не исследовали, надо думать, по причине присутствия столь стертых форм, что их и не отбирали для анализа данного фермента. В случае болезни Фабри выявлена значительная вариабельность уровня активности α -галактозидазы и степени клинических проявлений не только у гомозигот, но и у гетерозигот [49]. Принципиально сходная картина обнаружена при недостаточности биотинидазы [50]. Разнообразие мутаций в гене кислой β -глюкозидазы имеет место при болезни Гоше, в результате чего и активности фермента, и течения болезни различаются [51], и т. д. При других болезнях гетерозиготы тоже имеют сниженную функцию, но

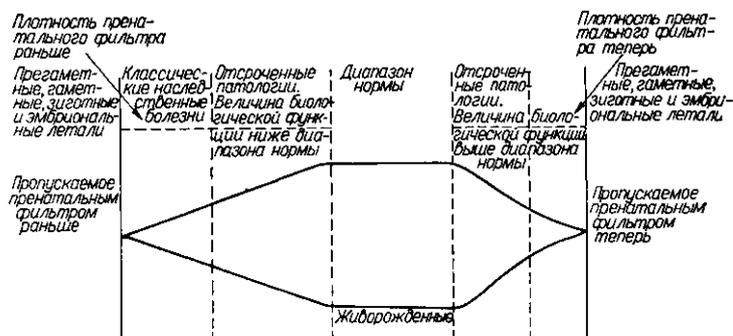


Рис. 1. Схематическое изображение эффективности функционирования пренатального фильтра раньше и теперь. При выбранной человечеством модели своего развития процент генетически здоровых людей будет снижаться, а с повреждениями — все более увеличиваться

Fig. A schematic picture of prenatal filter function effectivity before and now

это, по крайней мере внешне, не отражается на здоровье. Так, основным нарушением при муковисцидозе является непроницаемость клеток для ионов. У гетерозигот недавно обнаружено, что в некоторых условиях изменение функции определяется той же причиной [52].

В ряде случаев может возникнуть недоумение по поводу того, что активность соответствующего фермента нулевая или белок вообще отсутствует, а такой мутантный генотип тем не менее реализуется в живорожденного. Однако следует иметь в виду многослойное перекрытие функций важнейших белков. Это и часто многочисленные изозимы, и ферменты с различными оптимумами pH, тканеспецифичностью, возрастной выявляемостью и т. д. Поэтому функция частично может сохраняться даже при полной инактивации одного гена. Если же важная функция не задублирована или близкая активность не возмещает необходимого для жизни минимума, то такая мутация пренатальный фильтр не пройдет. Получается так, что и частота возникновения дефектов, дающих отсроченные патологии, высока, и эффективность их пренатального устранения невелика. Как следствие, процент живорожденных, отягощенных такими нарушениями, должен быть повышен. А человечество тем не менее живет и более или менее здоровствует. Объясняется это тем, что до недавнего времени вследствие ряда причин весьма эффективно работал постнатальный фильтр — сумма всех процессов и событий, по которым далеко не все живорожденные передавали свои генотипы следующему поколению.

Отнюдь не сахарные условия существования человечества почти на протяжении всей его истории приводили к жесткому постнатальному фильтрованию. Высокая рождаемость, высокая детская и юношеская смертность, необходимость крепкого здоровья и высочайшей работоспособности для содержания семьи, отношение общества к индивидуумам с отклонениями от принятого в каждое данное время за норму и т. д. приводили к тому, что из общего числа живорожденных большая

часть не становилась репродуцирующей. В основной период существования человечества темпы элиминации вообще почти совпадали с темпами репродукции — между древним и средним палеолитом время удвоения численности людей оценивается примерно в 170 тыс. лет, а после пового палеолита до средних веков — в 10—15 тыс. лет. И это — при высокой рождаемости. Затем начинается исторически короткий период, характеризующийся тем, что высокая рождаемость опережает снижающуюся (но все еще высокую) смертность. Начиная с 17-го и до нашего века удвоение происходит практически каждые 100 лет. Но с началом нашего века происходит ряд событий, кардинально меняющих картину. Смертность начинает круто снижаться, особенно детская и юношеская, что приводит к еще более быстрому росту численности — общепланетарное удвоение населения примерно за 30 лет. Однако меняется и дифференциальная картина — с середины века в развитых странах круто начинает падать рождаемость. В восьмидесятые годы при минимальной смертности людей в первую половину жизни рождаемость снижается до 13 на 1000 населения (а в некоторых странах еще ниже). Детская смертность упала до 8—10 на 1000 [53]. Смертность в возрастных группах от 22 до 34 лет в 1961—1980 гг. по сравнению с 1945—1976 гг. снизилась на 83 %. В последнее время рождаемость упала до 1,9—2,1 на одну женщину. Это значит, что постнатальный фильтр в развитых странах почти полностью перестал работать. Статистика далеко не всегда отображает реальное распределение. Так, в случае средней рождаемости и имеет место неравномерность, связанная с дифференциальной плодовитостью. При определенных условиях она могла бы решить проблему. Однако, если в среднем на одну женщину приходится 1,9—2,1 рождения и имеет место стабилизация численности, то это значит, что при любой дифференциальной плодовитости постнатальный фильтр все равно не работает (иначе были бы иные, куда более высокие средние цифры). Но дело, судя по всему, еще хуже, так как при некоторых патологиях увеличивается рождаемость именно у таких измененных индивидуумов. В результате в целом дифференциальная плодовитость будет лишь ускорять накопление мутаций в популяции. И на это накладываются еще два дополнительных обстоятельства. Первое из них связано с мутациями. Они продолжали бы вносить изменения в геномы, как и раньше, да рост загрязнения окружающей среды увеличивает их частоту весьма сильно. На этот счет имеется огромная литература. Здесь же следует лишь отметить, что загрязнение мутагенами достигло такого состояния, которое характеризуется полным охватом и массивностью. Мутагенами являются все ключевые атрибуты человеческой цивилизации: генетическая активность ряда химиотерапевтических препаратов превышает таковую при лучевой терапии [54]; эпидемии вирусных болезней, которые благодаря общению быстро становятся всеобщим достоянием, оказывают столь сильное воздействие на генетический аппарат человека, что это с трудом воспринимается — одна эпидемия краснухи по генетическим последствиям эквивалентна взрыву атомной бомбы средней мощности [55]; металлургическая промышленность засоряет окружающую среду почти всеми металлами, самыми различными способами изменяющими наследственный аппарат [56]; «мирный атом» настолько загрязнил всю планету, что необходимы особые ухищрения для определения естественного фона, существовавшего в «доатомную эру»: автомобили выбрасывают в атмосферу обильнейший спектр генотоксических продуктов [57]; пестициды по своему действию в несколько раз повышают уровень даже крупных нарушений генома клеток человека [58]; почти половина «обычных» химических соединений мутагенна [59], а в повседневной жизни человек подвергается воздействию примерно 63 000 различных химических соединений [60]; электромагнитное излучение (при мощностях, реально окружающих нас) вызывает у человека изменения в хромосомах [61]; многие остатки мономеров в полимерных материалах, буквально окутывающих нас, мутагенны [62]; питьевая вода после обработки, призван-

ной делать ее чище, становится генотоксичной [63, 64]; промышленность, транспорт и прочие атрибуты экономики довели воздух до такого состояния, при котором безумные по своей всеобщей вредности полициклические углеводороды, находящиеся в атмосфере городов (особенно крупных) в фантастических количествах, составляют всего 2% от общего количества соединений, определяющего мутагенность воздуха [65]. Величины загрязнения и уровень их действия выходят за рамки человеческого восприятия. Так, в Японии, где борьба с загрязнениями поставлена исключительно эффективно, общее количество выброшенных в 1985 г. мутагенов приравнено к выбросу 16,3 тонн (!) бенз-(А)-пирена, одно название которого вызывает содрогание у специалистов [66]. В воздухе же промышленных центров количество собственно бенз-(А)-пирена достигает нескольких десятых микрограмма на 1 м³ воздуха [67]. В среднем в спокойном состоянии за сутки через легкие человека проходит примерно 15 м³ воздуха. А это при сильном загрязнении обеспечивает попадание в организм человека нескольких микрограммов бенз-(А)-пирена ежедневно. Практически каждый ныне живущий на Земле человек подвергается действию диоксина — одного из наиболее токсичных веществ, когда-либо созданных разумом [68], но этот «подарок» цивилизации еще и непрерывно накапливается в тканях. В благополучных Нидерландах среднее содержание свинца — страшного по своей генотоксической активности — составило в среднем в крови (!) 183 мкг/л [69]. Для мутагенного же эффекта достаточно ничтожных доз самых обычных из окружающих нас веществ. Так, уже грубые нарушения, определяемые на хромосомном уровне, вызывает одна часть на миллион солей ртути, четыре части на миллион солей олова и т. д. [70, 71]. И все это невообразимое нагромождение мутагенов действует не изолированно — мутагены в сочетании дают синергидные и даже кооперативные эффекты [72], что делает их действие во много раз сильнее и вообще непредсказуемым. Из таких примеров сегодня составлены справочники-многотомники, и их объем быстро растет.

Даже этот крайне отрывочный и фрагментарный перечень показывает, что мутагены проникают в человека по всем каналам — с воздухом, водой, пищей, лекарствами, через поверхность кожи, слизистые. А уровень грязи во многих крупных городах такой, что вымирает почти все живое. К сожалению, несмотря на большую проделанную работу, пока нет конкретных оценок того, насколько такое мутационное давление увеличивает у человека количество мутаций [73]. Более того, если исходить из их классического толкования, то похоже, что очень мало. И тем не менее противоречия здесь нет. Во всех проверочных работах обращают внимание на классические мутации. Но генетическая инерционность человеческой популяции очень высока. При среднем времени от рождения до репродукции 20 лет даже колоссальный прирост рецессивных мутаций будет зарегистрирован через несколько поколений, когда они начнут реализоваться в гомозиготные сочетания с заметной частотой. Это значит, что, как минимум, одну-две сотни лет внешне все будет спокойно до лавинообразного проявления генетической катастрофы. Поэтому оперативную оценку ведут по доминантным мутациям. Но именно они, как указывалось выше, в подавляющем большинстве с высокой эффективностью задерживаются пренатальным фильтром. Поэтому возросшая частота мутирования по данному показателю не будет адекватно загрязнению заметна на живорожденных, А вот по уровню прегаметных, гаметных, зиготных и эмбриональных леталей возрастные должно быть заметным. Но есть еще один показатель возросшего мутационного давления, который пока не учитывают. Ведь почти все виды отсроченных патологий должны весьма слабо отсекаются пренатальным фильтром. В то же время вероятность мутаций, дающих отсроченные патологии, существенно выше, чем классических. А поскольку постнатальный фильтр почти полностью убран, то по данному показателю накопление мутаций уже должно быть заметно и круто возрастать с каждым поколением.

Данное утверждение требует специального анализа, так как при первом взгляде оно противоречит наблюдаемой картине. Ключевым элементом этого положения является то, что вклад разных мутаций в отягощенные ими популяции неравномерный. Особое значение здесь имеют нарушения, приводящие к развитию отсроченных патологий. Особое потому, что раньше их убирал постнатальный фильтр, поддерживая равновесие, в котором часть популяции постоянно имела генотипы, обеспечивающие здоровые фенотипы. При крутом падении эффективности постнатального фильтра (со стремлением к нулевому значению) и давлении медицины на пренатальный фильтр в сторону снижения его эффективности (борьба за сохранение плода) должно идти быстрое (и по возрастающей) увеличение неустраняемой части мутационного груза. Полной картины здесь пока нет, но тем не менее уже довольно многое известно. Так, для развитых стран, в которых процесс устранения постнатального фильтра начался с 18-го века, для коренного населения рецессивными носителями кистозного фиброза (муковисцидоза) являются 5 % всей популяции [74]. Частота возникновения скелетных дисплазий при рождении (на примере анализа для Страсбурга) составляет 3,22 на 10 000 [75]. Если принять основной вклад в эту патологию гомозигот, частота гетерозигот составит более 1,5 % от всего населения. По талассемии количество гетерозигот оценивается в 3 % от населения земного шара. В некоторых случаях высокий процент гетерозигот (серповидноклеточная анемия, болезнь Тея — Сакса, Нимана — Пика, Гоше) объясняют селективным преимуществом гетерозигот [76]. В какой-то мере селективность имеет место. Но объяснить ее все невозможно. Фактически, по мере выяснения реального состояния, величина наследственного груза возрастает лавинообразно как по отсроченным, так и классическим патологиям. Новорожденные в Дании с фенилкетонурией соотносятся к таковым без нее, как 1 : 10 000, с врожденным гипотериозом — 1 : 500, что составляет примерно 1 и 5 % соответственно гетерозигот во всей популяции [77]; в Канаде 7,9 % живорожденных имеют наследственные дефекты, которые проявляются в период от рождения до 25 лет [78], а оценка с учетом доминантных и гомозиготных патологий приводит к величине отягощенности популяции (с учетом гетерозиготности) только данными мутациями до 20 % и т. д.

Таких примеров уже весьма много (ниже они будут приведены дополнительно) и затрагивают они самые различные патологии. Это ставит вопрос о степени гетерозиготности геномов различных индивидуумов, тенденциях, распространенности и значении гетерозиготности.

Исследование ДНК разных индивидуумов показало, что любой конкретный человек имеет наследуемое изменение нуклеотида в каждом 100—300 (в среднем) из $3 \cdot 10^9$ нуклеотидов генома по сравнению с другим, не родственником ему человеком [79]. При всей невероятности таких различий они оказываются на самом деле намного меньше теоретически возможных. Примем для человека самое низкое из фигурируемых значений мутирования индивидуального нуклеотида 10^{-11} . За все время существования человечества, как полагают, жили примерно 10^{11} индивидуумов [80]. У каждого из них от гаметы до гаметы проходило несколько десятков клеточных делений. Таким образом, по статистике, у нас в идентичном положении одинаковые нуклеотиды должны были бы встречаться уже только на основании закона случайных чисел. И лишь потому, что, кроме статистики, в биологии есть еще и другие законы, замены фиксируются намного реже.

При помощи электрофоретического изучения гетерозиготности белков удалось установить, что примерно половина белков (и соответственно 50 % всех структурных генов, их кодирующих) полиморфна в человеческих популяциях [81]. Но при переходе к индивидуальным последовательностям, определяющим здоровье человека, разнообразие выявляется еще более ярко. Так, известны три формы глютатионтрансферазы — фермента, участвующего в различных процессах, в том чис-

ле детоксикации химических мутагенов и канцерогенов. У взрослых людей экспрессируются две формы, но одна из них — Мю — выявляется только у 46 % лиц нормальной популяции, наследуясь как аутосомно доминантный признак, а у 54 % — отсутствует [82]. Люди заметно отличаются друг от друга по эффективности системы репарации ДНК [83]. Почти у половины жителей Европы и Америки в рецессивной форме имеется дефект гена, кодирующего один из цитохромов *p450*, ответственных за разрушение ксенобиотиков [84]. Для человека связь этих генов с состоянием здоровья сегодня обоснованно предполагается, хотя в силу очевидных трудностей экспериментально не доказана. А вот для мышей уровень активности генов цитохромов *p450* прямо коррелирует с продолжительностью жизни [85]. У половины людей восточно-азиатской популяции отсутствует активность гена, кодирующего альдегиддегидрогеназу-2 [86], и т. д. Принципиально меняются представления о стабильности генома. Если раньше ему приписывали свойства постоянности, то теперь говорят о неостоянстве генома. Появляется все больше данных о том, что ряд последовательностей в геноме человека изменяется с очень высокой интенсивностью. Так, спонтанные мутации митохондриальных ДНК достигают 5,2 % на гамету, составляя в среднем 4 %, т. е. $4 \cdot 10^{-2}$ [87]. Как это отражается (и отражается ли вообще) на работе структурных или регуляторных генов, пока неясно. Но вариабельный U-аллель нетранслируемой 5'-области инсулинового гена связан совершенно до сих пор непонятным образом (предполагают, но часто умозрительно, что коррелятивно) с увеличением частоты возникновения коронарного атеросклероза в 3,2 раза [88]. Гипервариабельные районы обнаружены также в области α -гемоглобина, миоглобина, некоторых онкогенов [89], а вариации по гену белка липопротеидов низкой плотности апоВ, одного из ведущих факторов атеросклероза, достигают таких же популяционных частот, что и антигенные варианты [90].

Все это самым тесным образом связано со здоровьем людей. И если постнатальный фильтр прекращает свое существование, а мутационное давление возрастает, то в популяции должно происходить замещение здоровых людей людьми с наследственно обусловленными патологиями с вполне конкретной тенденцией — смещением времени начала болезни ко все более ранним возрастам и утяжелением протекания патологии.

Кроме уже описанных причин, имеется и еще одна, пожалуй, самая существенная по массовости и значимости. Заключается она в следующем. Мутагенные факторы окружающей среды в силу известных данных по мутагенезу будут вызывать изменения в нуклеотидных последовательностях в первом приближении равномерно. Но равновероятные изменения последовательностей приведут к спектру изменений в генах, потенциально неодинаковых для фенотипа. Изменений, затрагивающих активный центр фермента, меняющих его общую конформацию или функционально критичные области структурных белков, существенно меньше, чем ослабляющих функцию. Но как указывалось выше, именно этот последний тип нарушений труднее всего задерживается пренатальным фильтром.

Казалось бы, мутагенное окружение должно приводить к быстрому росту и крупным нарушениям, регистрируемых сразу при рождении. Но этого может и не быть в силу особенности функционирования пренатального фильтра. Любые (или, по крайней мере, очень многие) неблагоприятные внешние воздействия, в том числе и мутагенные факторы, всегда оказывают вредное действие в общебиологическом плане, влияя не только на генотип, но и вызывая различные биохимические и физиологические изменения в организме.

Хорошо известно, что все негативно влияющее на биохимические и физиологические функции организма, как правило, повышает гибель или отторжение зиготы и (или) эмбриона, т. е. ужесточает пренатальный фильтр. А поскольку крупные нарушения и так в подавляющем

большинстве случаев (как было показано выше) отфильтровываются с высокой эффективностью, то повышенной частоте крупных нарушений будет противостоять ужесточенный пренатальный фильтр. И уровень мутагенного воздействия быстро можно оценить только по проценту нарушений спонтанных выкидышей. Однако это трудный способ и им очень редко пользуются.

Таким образом, при контроле создается иллюзия благополучия — несмотря на все угрожающие данные об окружающей среде, на живорожденных это вроде бы не сказывается. Накопление же повреждений, приводящих к отсроченным патологиям, должно происходить очень интенсивно, хотя заметно это станет не при рождении.

Так обстоит дело с первым дополнительным обстоятельством. Теперь рассмотрим второе. Как бы ни был ослаблен постнатальный фильтр, в развитых странах он, тем не менее, существует. Но существует он теперь в основном по критерию фертильности и показателям, допускающим или не допускающим достижение репродуктивного возраста. И здесь в отягощение популяции мутационным грузом дополнительный и очень весомый вклад объективно вносит медицина. В общей форме это очевидно — отодвигая фатальный исход при отсроченных патологиях до послерепродуктивного периода, она обеспечивает закрепление данного генетического дефекта и, таким образом, обеспечивает рост генетического груза во всей популяции.

Но конкретная картина такой ситуации пока отсутствует. В то же время даже отдельные ее штрихи заставляют принципиально по-новому посмотреть на проблему. Вот всего несколько иллюстраций. Еще в 30-е годы текущего столетия продолжительность жизни больных синдромом Дауна составляла 9 лет, а в настоящее время — 50 и более [91]. При синдроме Дауна, по крайней мере в ряде случаев, как описано в литературе, не нарушается фертильность [92]. И с позиций гуманизма ставится вопрос о том, что в случае пренатального обнаружения синдрома Дауна у плода не рекомендовать прерывание беременности [93]. Передача хромосомных нарушений от наследственно больного человека с ярко выраженным патологическим фенотипом потомству еще недавно казалось невозможной. Но вот уже описан случай передачи кольцевой (!) хромосомы № 18 от умственно отсталой матери с черепно-лицевыми дисморфиями сыну, который при сохранении умственной отсталости и ряде морфологических аномалий растет и, судя по всему, подойдет к репродуктивному возрасту [94]. Далеко не в единичных случаях женщины с болезнью Гоше передают свой генотип потомству [95]. И уже совсем, казалось бы, невероятное событие — рождение ребенка у женщины с синдромом Хатчинсона — Гилфорда [96]. Закрепление генотипа детской прогерии, пожалуй, даже теоретически, самая яркая иллюстрация принципиальной возможности генетического вырождения (хотя в практическом плане конкретно через прогерия оно вряд ли успеет получить сколько-либо реальный размах). Наиболее частая форма наследственной умственной отсталости обуславливается синдромом ломкости X-хромосомы. По последним оценкам, ее носителями являются 1 : 981 мужчин и 1 : 677 женщин. У примерно 80 % таких мужчин и около половины женщин имеются разные формы умственной отсталости [97]. Раньше это было ограничением. А теперь? А уж если рассматривать обычные болезни, такие как сердечно-сосудистые, опухоли, изменения иммунной системы с генетической компонентой и т. д., то тут отодвигание их критического проявления до 20—30 лет обеспечит их закрепление в популяции в массовом порядке.

Насколько эти соображения справедливы? Попробуем провести ретроспективный анализ, оценить состояние на сегодняшний день и сделать прогноз.

Крупные успехи здравоохранения в развитых странах и общее улучшение почти всех сторон существования человека, определяемые в совокупности как жизненный уровень, привели к тому, что смертность среди всех возрастных категорий снизилась, увеличив продолжи-

тельность жизни. И задача состоит в том, чтобы оценить состояние наследственности, т. е. чисто биологический показатель на фоне социального статуса со всеми его атрибутами. Сделать это можно только по тонким показателям фенотипа отдельных людей при условии, что выборка будет репрезентативной и отразит состояние популяции в целом. Одним из таких показателей является численность людей с генетически обусловленными отсроченными патологиями.

Сегодня для большинства типов злокачественных опухолей установлена наследственная предрасположенность: ретинобластома, опухоль Вилмса, все основные виды рака легких, верхних дыхательных путей, кишечника, по-видимому, молочной железы, меланомы и т. д. [98—102]. Неспецифическую наследственную предрасположенность к опухолям обуславливают дефекты системы репарации, вариабельность цитохромов *p450* и т. д. [103]. Каждый конкретный вид наследственных дефектов, определяющих предрасположение к опухолям, может быть и мал, но в сумме они создают значительный вклад в популяцию.

Пожалуй, еще шире распространены наследственные дефекты, обуславливающие сердечно-сосудистую патологию. Здесь даже вклад индивидуальных нарушений весьма заметен. Так, люди с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии в США составляют 0,2 % всего населения [104]. Единичный аллель, присутствующий у 15 % популяции, может вызвать предрасположение к сердечным заболеваниям [105] и т. д. Если же собрать все нарушения, то в сумме не менее половины населения развитых стран будет иметь наследственно обусловленные отсроченные сердечно-сосудистые болезни.

Количество людей с дефицитом инсулина составляет несколько десятых процента и среди них и их родственников частота аллеля ИЗСД достигает 14 % [106]. Количество больных шизофренией исчисляется процентами от всего населения, причем риск ее возникновения очень высок у всех родственников [107, 108], а генетическая обусловленность уже не вызывает сомнений, и дискуссии идут лишь вокруг идентификации конкретных генов [109]. Значение иммунной системы для вероятности заболевания в общей форме очевидно и многое уже делается по уточнению вклада отдельных генов. Но имеется и наследственная предрасположенность к конкретным болезням — гепатиту В, лепре, вирусу Эпштейна — Барра, рассеянному склерозу и т. д. [110—114]. И все вместе они вносят весомый вклад в популяцию в целом. Подобная картина имеет место и для других массовых и экзотических патологий. Считают, что каждый второй человек (т. е. 50 % всего населения) является носителем скрытого генетического дефекта [115], и это — только имея в виду ярко выраженные патологии.

Такая ситуация должна реализоваться в повышенную болезненность населения. И только совершенствование медицины, которое в экономически богатых странах развивается темпами, опережающими другие отрасли, создает картину видимого благополучия. А в странах третьего мира — пока еще высока рождаемость и достаточно жесток постнатальный фильтр. Если же оценивать популяцию не по степени компенсации медициной болезней, а по наличию собственно нарушений в организме, то картина вырисовывается совсем иная.

Около 20 % людей страдают от болезней, имеющих генетическую природу, и, несмотря на все усилия медицины, имеют меньшую продолжительность жизни, чем в среднем по популяции [116]. Психическими заболеваниями охвачено несколько процентов населения с четкой тенденцией к росту. При сплошном обследовании (а не среди тех, кто обращается к врачу) большой группы детей более чем у 25 % обнаружены аномалии конституции [117] и т. д. И если собрать все вместе — наследственно обусловленные отсроченные сердечно-сосудистые, опухолевые, эндокринные, скелетные, психические и другие патологии, то окажется, что в развитых странах людей, неотягощенных соответствующими наследственными дефектами, весьма немного — основная часть популяции по критерию отсроченных патологий генетически дефектна.

Люди до поры до времени этого могут и не замечать, только детальное исследование больших выборок показывает истинную картину. Но суть от этого не меняется. А мутационный фон продолжает расти, медицина совершенствоваться, уровень жизни повышаться, рождаемость падать. Какой же из этого следует прогноз?

Согласно прогнозам и принятой концепции развития человеческой цивилизации считается, что во второй половине следующего столетия общая и (как молчаливо допускают) в каждой стране в отдельности численность населения стабилизируется и вся динамика сведется к под-

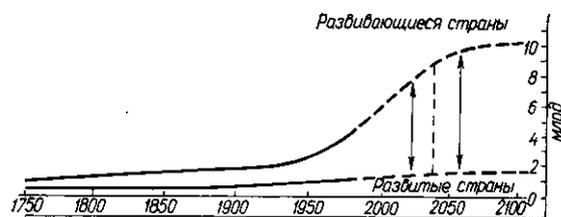


Рис. 2. Численность населения Земли в прошлом, настоящем и прогноз ООН на будущее. Схема «Экономист» (Лондон). Стрелками обозначен интервал времени, в котором, по разным оценкам, стабилизируется уровень рождаемости на величине среднего коэффициента необходимого воспроизводства

населения (т. е. чуть больше двух детей на одну женщину); пунктирной вертикальной линией — средняя оценка, в соответствии с которой стабилизация рождаемости произойдет на уровне 2035 г.

Fig. 2. The Earth quantity population in the past, present and prognoze OON on future. Scheme «Economist» (London)

держанию этой численности — рождаемость практически полностью уравновесится со смертностью (рис. 2). А поскольку смертность во всех возрастных категориях (кроме крайней) благодаря достижениям цивилизации будет стремиться к нулевой, то кривая смертности приблизится к прямоугольной. Пока мир в целом от такой идиллической картины весьма далек, но в развитых странах реальная ситуация близка к теоретической. Как следствие, считается очевидным постарение населения с медленным увеличением средней продолжительности жизни, которая благодаря прямоугольному характеру смертности все более будет приближаться к видовой. И это в какой-то мере действительно наблюдается в развитых странах [118, 119]. Указывают также на отсутствие заметного роста классических наследственных болезней. Не находят угрожающих сдвигов в популяциях диких, сопутствующих человеку, животных. Немного успокаивают опыты по проверке тех или иных продуктов деятельности экономики, обобщенных в известных ПДК. Все вроде бы не дает оснований для чрезмерной тревоги и подтверждает реальность принятой модели развития человеческой цивилизации.

Тем не менее анализ показывает, что такая картина в силу особенностей нашей цивилизации невозможна и, если не будут внесены кардинальные поправки, то возникнет угроза полного генетического вырождения человечества.

Начнем с животных. В диких и сопутствующих человеку популяциях существует жесточайший постнатальный фильтр. Согласно геронтологическим исследованиям, в природе животные вообще не умирают от старости — гибель наступает задолго до того от причин, обусловленных самой природой существования. Поэтому рост мутагенного окружения парируется естественными механизмами фильтров. И только при каком-то непереносимом (и формально пока еще нигде не зарегистрированном) уровне мутагенеза, изменяющем все так, что существование в реальных условиях станет невозможным, популяция животных выродится.

Ничего для прогноза не дают и опыты на животных по изучению ПДК. Во-первых, они определяют действие только одного компонента, а в окружающей среде действуют все одновременно с абсолютно иными суммарными эффектами. Во-вторых, при оценке генетических по-

следствий тех или иных веществ вообще никогда не ставят целью оценки отсроченных патологий (за исключением изучения канцерогенеза). Поэтому в таком виде экстраполяция того, что наблюдается в популяциях животных, никак не может быть использована в оценке состояния человечества, развивающегося по пути установления состояния стабильной численности в условиях, при которых эффективность постнатального фильтра будет стремиться к нулю. А вот данные о механизмах установления у разных животных видовой продолжительности жизни могут быть использованы в прогнозе генетического статуса человечества и при принятой модели его развития.

Вначале чисто логически, а затем и экспериментально установлено, что продолжительность жизни определяется распространением в популяции аллелей, вредные эффекты которых проявляются в пострепродуктивный период [120]. Применительно к человеку это и есть те самые отсроченные патологии. И наш видовой возраст — это реализация резерва организма, обеспечивавшего ему в ранее имевших место жестких (или даже жестоких) условиях существование до репродукции и подращивания потомства. Только это оставил отбор — остальное съедено мутациями как безразличное для вида.

Чего только не вытворяла с родом людским природа раньше — выжить можно было лишь на пределе физических и духовных сил, для чего этих сил должно было быть в изобилии. И принципиально в этом плане (и только в этом) человек тогда не отличался от своих братьев меньших. На каком-то этапе цивилизация устранила этот пресс. Если исходить из демографической ситуации, то коренной перелом произошел в 18-м веке [121]. Но тогда еще сохранялась высокая рождаемость. С 1950—1960 гг. в развитых странах рождаемость снизилась до уровня поддержания численности населения (да и то не везде уже), а смертность, за исключением старшей возрастной категории, минимизирована. Одна из последних выборок представлена в табл. 1 [122]. Сегодня единственным, еще надежно действующим элементом постнатального фильтра является бесплодие. Но с этим злом все более успешно борются. Наша могучая медицина в содружестве с гуманизмом, которому она верно служит, не просто сохраняет людей до репродуктивного возраста, но в общем и более точном виде — сохраняет репродукцию вне зависимости от особенностей индивидуума, который чисто биологически может осуществить данную функцию. Взались уже и за снижение эффективности пренатального фильтра. Вначале это были заботы по сохранению плода в виде общеукрепляющих и профилактических мер. Теперь на основании пренатальной диагностики можно идентифицировать патологию. И разрабатывается терапия плода — комплекс фенотипического лечения (нарушенный геном при этом остается нарушенным), в результате чего должно родиться то, что иначе живым на свет не появилось бы [123]. И иначе не может быть, так как иначе — это этическая деградация общества с самыми страшными, непредсказуемыми последствиями. Но с точки зрения той части роста мутационного груза, которая обуславливает отсроченные патологии, такая ситуация неизбежно должна привести к генетической деграда-

Таблица 1
Прирост населения (%) в разных странах (выборочные данные)
The population increase (%) in different countries

Страна	1980	1985	1988	Страна	1980	1985	1988
МНР	27,5	26,9	28,4	Швеция	0,3	0,5	1,9
Китай	11,0	11,2	14,2	Бельгия	0,9	0,3	1,2
СССР	8,0	8,8	8,7	Дания	0,3	-0,8	0,0
США	7,2	7,0	7,1	Австрия	-0,2	-0,3	0,6
Япония	7,4	5,7	4,2	ФРГ	-1,5	-1,9	-0,2
Норвегия	2,4	1,6	3,0	Венгрия	0,3	-1,6	-1,4

ции популяции. Поскольку мутации идут, и, как показано выше, пренатальный фильтр их пропускает, а постнатальный фильтр не работает, то неизбежно накопление всего, что при современной медицине не блокирует репродукции. Это значит, что по мере того, как медицина будет все более успешно компенсировать отсроченные патологии, будут закрепляться мутации, сокращающие срок наступления репродукция с жесть ее протекания. Критической точкой становится репродукция с учетом того, что заботу о потомстве возьмет на себя общество: дальше человек с позиции отбора не нужен. Поэтому речь идет не о расширении популяции с различными генотипами, а о постепенном замещении популяции с разными генотипами на популяцию с дефектными генотипами. И поскольку каждая предыдущая популяция была менее отягощенной, чем последующая, то вырождение неизбежно. И как бы ни были редки мутации (а они совсем не редки), в силу того, что вероятность обратной (исправляющей) мутации на несколько порядков меньше, чем прямой (повреждающей), для популяции, в которой уровень репродукции сохраняется на уровне замещения при резко сниженной смертности в репродуктивном периоде, почти полной неэффективности постнатального фильтра и высокоэффективной медицинской компенсации патологий по фенотипу (без влияния на генотип), деградация неизбежна.

Может возникнуть вопрос: если медицина и социальные условия по мере их развития могут фенотипически компенсировать возрастающие генетические повреждения, то почему должно возникнуть вырождение? В общем плане вырождение даже при идеальной медицине и условиях жизни неизбежно потому, что в конце концов весь генетический аппарат будет испорчен, и те существа, которые будут жить за счет фенотипической компенсации, людьми назвать будет невозможно. Но до такого состояния дело скорее всего и не дойдет. Во-первых, компенсировать можно не все, а только возможность физического существования и репродукцию. Поэтому через какое-то (и не слишком большое по историческим масштабам) время наступит полное вырождение всех функций, кроме тех, которые обеспечат биологический минимум процессов, доводящих организм до репродукции, и саму репродукцию (да и то с помощью медицины и искусственных условий существования). Во-вторых, такая все возрастающая компенсация все возрастающего числа дефектов сведет на нет возможность любой адаптации, любого диапазона ответа вне поддерживающих условий существования и медицины, которые будут такой диапазон компенсировать. А это значит, что любой сбой системы глобальной компенсации вызовет лавинообразную гибель генетически деградируемых индивидуумов. Здесь просматривается аналогия со старением. При старении индивидуума сужается возможность компенсаторного ответа и неизбежно наступает смерть. Генетически деградация человечества — это его старение с тем же летальным исходом.

Поскольку между каждыми двумя репродукциями накладывается действие и пре-, и постнатального фильтров, в основной период существования человечества профиль мутационного груза должен был поддерживаться в относительно постоянных рамках. Но по мере приближения к стабильной численности населения (чему соответствовал период первой половины XX столетия в развитых странах) профиль мутационного груза должен был расплзаться по краям и уменьшаться в центре, т. е. процент людей с разными типами повреждений генома увеличиваться, а с геномом, который раньше считался бы нормальным, — уменьшаться. После 60-х годов для стран и отдельных регионов (особенно европейской части СССР) вследствие сокращения рождаемости примерно до двух детей на одну женщину, резкого снижения смертности и взрывообразного возрастания мутагенного загрязнения профиль мутационного груза и его фенотипического проявления буквально с каждым поколением должен круто менять свою форму (рис. 3). При этом следует особо подчеркнуть, что фенотипические проявления в целом всегда будут отставать от мутационного груза. Дело в том, что,

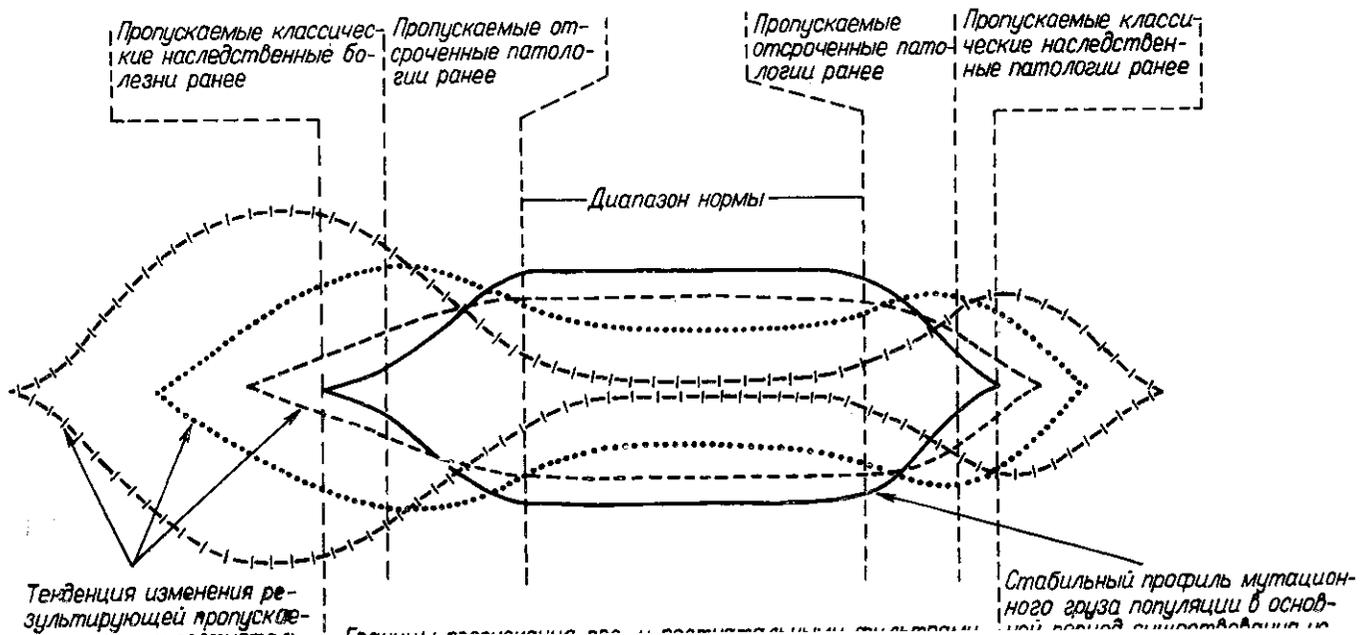


Рис. 3. Тенденция изменения профиля мутационного груза каждого последующего поколения при условиях, уже имеющих в развитых странах

Fig. 3. The tendency alteration the profile of mutation load of

во-первых, рецессивные мутации в гетерозиготных формах (как указывалось выше) дают легкие (или даже внешне вообще неопределяемые) формы патологий, и лишь в гомозиготных, в которых они комбинируются через какое-то количество поколений, возникают тяжелые формы. Во-вторых, даже независимые патологии (вызванные разными мутациями) при их сочетании в одном индивидууме приведут к увеличению общей болезненности. А это значит, что истинное генетическое поражение популяции в анализируемых условиях всегда будет тяжелее, чем то, которое можно оценить по фенотипическим отклонениям. И, как следствие, каждое следующее поколение окажется более болезненным, чем можно было бы ожидать только по той мутационной нагрузке, которую получили непосредственно его родители — предыдущее поколение.

Таким образом, деградация принимает лавинообразный, резко ускоренный характер, значительно более крутой, чем возможный для оценки в данный момент на любых моделях.

Выражения геноцида могут быть разные. До сих пор известен был лишь геноцид, осуществляемый одной страной по отношению к населению другой или одной группы населения по отношению к другой. Наше время породило новое выражение геноцида — генетическое уничтожение собственного народа, которое сами люди осуществляют в отношении своих потомков — аутогеноцид.

Можно было бы говорить о том, что сроки такого финала очень далеки — тысячи или, в крайнем случае, сотни лет, а за это время наука что-то придумает. Но это было бы возможно при естественном темпе мутирования. А у нас он далеко не естественный. Если исходить из тестов на мутагенность, то насыщение окружающей человека среды мутагенными факторами достигло такого уровня, при котором темпы мутирования должны возрасти в десятки (а во многих местах и сотни) раз. А это значит, что времени уже в обрез. При том, что мы сделали с природой, можно и не успеть. Пока говорят лишь о том, чтобы замедлить темпы загрязнения, хотя и имеющегося более чем достаточно. Замедление же темпов загрязнения — это продолжение абсолютного роста загрязнений. И ощущать происходящее приходится уже сегодня. В прогнозы следует вносить поправки. Так, когда идет речь о старении населения (и реальном наблюдении его), надо задать вопрос — с какого рубежа вести отсчет. Те, кому в 90-е годы будет 60, родились в 30-е годы, когда все было иначе. И снижение темпов рождаемости, и крутой рост медицины, и фантастическое загрязнение окружающей среды произошли в 60-е годы и продолжают по восходящей. Период генерации у человека примерно 20 лет. 90-е годы уже должны реально засвидетельствовать рост заболеваемости (отсроченные патологии). А в начале следующего столетия можно ожидать снижения старения в развитых странах — те, кому надо бы тогда стареть, будут достаточно отягощены наследственно — ведь их рождение произошло после критических 60-х годов.

Точный количественный прогноз генетической деградации человечества сегодня сделать невозможно — имеющихся данных для этого недостаточно, а специальные исследования в таком плане вообще не проводились. Но качественный анализ с оценочными полуквантитативными выкладками провести можно и нужно. Детально проведенные исследования показывают, что в развитых странах с хорошо поставленной медициной при все еще (хотя и неровном, и очень медленном) росте продолжительности жизни растет и заболеваемость населения. Так, в Дании во всех возрастных группах (что принципиально важно, так как при суммарной оценке можно было бы грешить на старшую группу, в которой рост патологий в связи с увеличением общей продолжительности жизни естествен) заболеваемость в 1976—1980 гг. от опухолей повысилась по сравнению с 1951—1955 гг. [124]. Несмотря на снижение частоты рахита и невромышечных заболеваний (что можно объяснить улучшившимися условиями жизни и возросшим уровнем

медицинской профилактики), возросла их наследуемость [125]. Особенно наглядна эта тенденция в нашей стране, где загрязнение окружающей среды очень велико. Так, по уровню детской смертности СССР занимает 50-е место среди всех стран мира с дополнительной особенностью: за последние 15 лет показатель детской смертности в развитых странах снизился примерно в 2 раза, а у нас остался таким же высоким [126]. По опубликованным в прессе данным, в 1987 г. в больницах (!) у нас лечились 72 миллиона человек — четвертая часть населения страны (!!). Более 10 миллионов человек или примерно 3 % всего населения находятся на учете в психических лечебных учреждениях. Среди молодежи этот процент резко повышается. Так, в Москве около 8 % школьников — олигофрены, а общее число детей разной степени умственной отсталости оценивается в 15—20 %. Доля ослабленных детей составляет 70—90 %. И если доля молодежи, неспособной освоить к 18—20 годам дневное полное образование, для родившихся в 60-е годы составляла 43 %, то для родившихся в 70-е — уже 54—55 % и продолжает расти. На начало 1989 г. каждый третий новорожденный — моргинал [127].

Особо следует остановиться на вопросе, связанном с наследственным грузом мужчин. Хорошо известно, что практически во всех странах сегодня продолжительность жизни мужчин ниже, и часто весьма значительно, чем женщин. Частично это объясняется социальными и психологическими мотивами — войны, меньшая осмотрительность, следствием которой являются самые разнообразные несчастные случаи, привычки, существенно укорачивающие жизнь, и т. д. [128]. Однако сегодня признается, что только этим объяснить реальную картину невозможно, и следует исходить из некой генетически обусловленной чисто биологической составляющей причин, приводящих к меньшей продолжительности жизни мужчин [129].

Представляется весьма удивительным этот длинный путь к осознанию причин, которые в общем виде очевидны по своей наглядности в буквальном смысле этого слова. Сегодня уже указывают на то, что наличие у женщин второй X-хромосомы увеличивает надежность функционирования ее генома [130]. Но истинная ситуация намного сложнее.

В отличие от женщин, которые диплоидны по всем хромосомам, имея двойной набор аутосом и двойной набор половой X-хромосомы ($(22 \times 2) + 2X = 46$), мужчины гаплоидны по двум половым хромосомам. Они имеют двойной набор аутосом и только по одной различной половой хромосоме: $(22 \times 2) + 1X + 1Y = 46$. Таким образом, хотя диплоидный набор у мужчин и женщин одинаков — 46, равно как и гаплоидный в репродуктивных клетках — 23, тем не менее мужчины в отличие от женщин не являются истинными диплоидами. Ситуация, которая возникает в связи с половыми хромосомами, требует нового понимания законов наследования. Строго говоря, оно у человека не менделевское. Более того, оно вообще беспрецедентное (равно как и у других видов с аналогичным составом половых хромосом) — один пол — классически диплоидный, а второй — диплоидный по 22 и гаплоидный по 2 хромосомам. И у обоих полов гаметы классически гаплоидны. О каком менделевском или принятом немелделевском наследовании может вообще идти речь, если одна хромосома (Y) наследуется всегда у мужчин и всегда со 100 %-ной вероятностью. А вторая (X) в первом поколении у мужчин вообще не наследуется? Это значит, что вероятность передачи по мужской линии одной хромосомы всегда абсолютная, а по женской — нулевая. А для другой хромосомы вероятность ее передачи от отца сыну в первом поколении вообще исключена. Она может попасть только во втором поколении и только от матери, т. е. отцовская X-хромосома может передаваться мужской линии только через поколение и только от матери, какой-то вариант материнского наследования! Таким образом, законы наследования для человека в полном виде должны быть сформулированы заново. Проанализируем это более детально.

Изобразим распределение половых хромосом графически (рис. 4). Как видно из рисунка, наследование их нельзя описать в терминах чистой диплоидности или гаплоидности. Мужская хромосома (Y) передается только по мужской линии, где ее наследование составляет 100 % (как если бы мы имели дело с вегетативным размножением) и вообще не передается женским особям — 0 % наследования (кроме определенных патологий). Но с ней по крайней мере все просто. Намного сложнее поведение X-хромосомы, так как она присутствует и у мужчин, и у женщин, но в разном количестве. Ее передача от матери (диплоидность

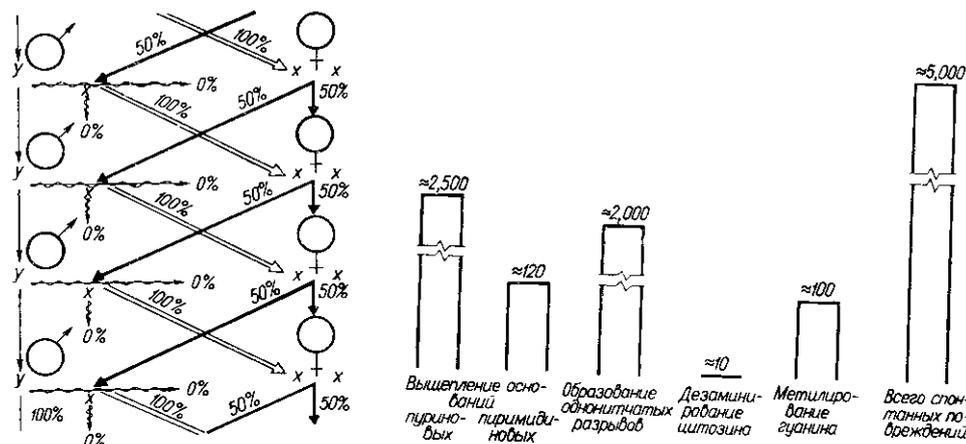


Рис. 4. Схематическое изображение особенностей наследования половых хромосом у человека

Fig. 4. Schematic picture of inherit peculiarity of man sexual chromosome

Рис. 5. Повреждения ДНК в клетках млекопитающих (в 1 клетке за 1 ч)

Fig. 5. The DNA damages in mammalian cells (in 1 cell for 1 hour)

по X-хромосоме) сыну (гаплоидность по X-хромосоме) происходит по классическому распределению, т. е. каждая из двух X-хромосом матери с вероятностью 50 % передается каждому ее сыну. Точно так же с 50 %-ной вероятностью каждая из двух X-хромосом матери передается дочери. Но у отца X-хромосома только одна. Поэтому вероятность ее передачи дочери 100 %. Из этого следует первая особенность — у сыновей могут быть разные X-хромосомы матери, но сколько бы ни было в семье дочерей — у них у всех будет одна и та же X-хромосома отца.

Вторая особенность заключается в том, что «мужская» X-хромосома, т. е. та, которая имеется у отца, по мужской линии не передается. И уже начиная с первого поколения она исчезает — сколько бы ни было сыновей в семье, ни один из них не несет X-хромосомы отца и при неродственных браках в их семьях ни у сыновей, ни у дочерей она уже не может появиться — ей просто неоткуда взяться. Хранителями X-хромосомы мужчины являются женщины. У сына дочери может восстановиться генотип X-хромосомы деда. И поскольку у сына X-хромосома, так же как и у деда, будет гаплоидна, то может восстановиться и фенотип деда, определяемый X-хромосомой. В мужском же ряду поколений фенотип деда по X-хромосоме возникнуть не может вследствие принципиальной невозможности такого генотипа (при неродственных браках, естественно).

Во втором поколении по мужской линии исчезнут вообще X-хромосомы первой пары родителей (в первом поколении у сына будет еще X-хромосома матери, но уже ее внуку передать X-хромосому своей матери он не сможет и она полностью исчезнет из линии его потомков, так же как на поколение раньше исчезла из линии X-хромосома отца).

В общей же форме все эти особенности могут быть сформулированы так. Женский генотип по X-хромосоме (и, как следствие, фенотип) в каждом последующем поколении создается статистически вероятно, вследствие чего в больших семьях практически всегда будут присутствовать дочери, несущие обе X-хромосомы матери (хотя у каждой будет от нее, конечно, только одна). Что же касается мужчин, то их генотипы по X-хромосоме (и, как следствие, фенотипы) в каждом последующем поколении обязательно создаются заново. И как бы ни были велики семьи, X-хромосома отца никогда не перейдет к сыну. В то же время от величины семьи будет зависеть принципиальная возможность распределения в популяции X-хромосомы каждого данного мужчины. При малом количестве детей вероятность отсутствия дочери (хоть одной) велика, и при таком варианте X-хромосома отца гарантированно исчезает из популяции, так как сыновьям она не передается. Точно так же при малом числе детей вероятность рождения сына (хоть одного) невелика, и в таком варианте из популяции элиминирует Y-хромосома отца (у матери ее, естественно, нет). Возможность же передачи X-хромосомы по женской линии не зависит от пола детей и является чисто вероятностной. Таким образом, женской составляющей человеческой популяции присуща высокая генетическая стабильность, а мужской, наоборот, лабильность. И это, как будет показано ниже, существенно влияет на состояние человечества сегодня и на тот прогноз, который можно сделать для обозримого будущего.

Очень интересна история представлений о роли двух X-хромосом у женщины. Она демонстрирует, насколько неочевидно очевидное. Наличие двух X-хромосом у женщин и только одной — у мужчин не могло не поставить вопроса о значении такой разницы. И разницу «устрашили». На основании, в основном, цитологических данных о конденсации хроматина в одной из двух X-хромосом женщин до самого последнего времени полагалось, что, таким образом, фенотипически полы равны — у каждого функционирует только одна X-хромосома. Более того, считалось (и, по-видимому, очень часто считается и сегодня), что конденсацией хроматина функционально инактивируется даже не просто «статистически» одна из двух X-хромосом у женщины, а именно та, которая перешла от отца, и все это типично для всех позвоночных вообще, и действительно, в ряде случаев имеет место и такое [131].

Таким представлениям не воспрепятствовали даже известные факты X-связанных наследственных болезней. В ряде случаев они вообще отсутствуют у женщин, но наследственно передаются ими сыновьям, как, например, гемофилия. Поскольку при гемофилии раньше надежно функционировал постнатальный фильтр, гомозиготность по дефектному гену у женщин возникнуть не могла (свою «больную» X-хромосому больной мужчина передать дочери не мог, так как не доживал до репродуктивного возраста, а иначе гомозиготность у женщины не возникает). Поэтому конденсацией «отцовской» X-хромосомы отсутствие гемофилии у женщин объяснить невозможно. При простом статистическом выключении X-хромосомы, т. е. функциональной (а не структурной, как у мужчин) гаплоидией, реальность объяснить также невозможно — у женщины должна была бы быть функциональная гаплоидия, хотя и вдвое реже, чем у мужчин.

Противоречат реалиям и многие X-зависимые наследственные болезни, проявляющиеся и у мужчин, и у женщин, так как их количественная оценка часто свидетельствует о функциональной активности у женщин идентичных аллелей обеих хромосом. Так, выше приводились данные о частоте умственной отсталости, связанной с ломкостью X-хромосомы. В случае мужчин она проявляется у 80 % носителей такой хромосомы, а в случае женщин — несколько менее чем у половины носительниц, т. е. фактически в два раза реже. В некоторых случаях прямо доказано, что оба аллеля функционируют, как например, в случае ZFX гена, избегая инактивации [132].

О роли гаплоидности свидетельствовала также хорошо известная более высокая эмбриональная и ранняя детская смертность особей мужского пола [133], когда никакие иные причины просто не могли еще сказаться (дурные привычки, несчастные случаи, резвость характера и т. д.). Есть и просто детальные анализы, показывающие активность и обеих идентичных аллелей разных генов на X-хромосоме в клетках женщины и реактивацию на протяжении жизни индивидуума [130]. В то же время конденсация хроматина в одной из двух X-хромосом у женщины тоже реальный факт. И его необходимо корректно оценивать. Одно из объяснений заключается в том, что функционирование необходимых генов (имеется в виду наличие их в двух копиях) осуществляется за счет компенсаторной транслокации в аутосомы [134]. Такое явление возможно, но все известные случаи (или даже большинство из них) объяснить им невозможно. Как отмечено выше, многие гены X-хромосом работают в виде идентичных аллелей и выполняют самые обычные, не связанные с полом, функции. И их количество увеличивается по мере углубления наших знаний. В литературе высказывалось и иное мнение, которое не связывалось с разбираемым вопросом, но, возможно, имеет к нему прямое отношение. Речь идет о статистической функциональной инактивации одной из X-хромосом в клетках женщин, но статистически в истинном значении — во всех клетках организма. Это значит, что половина (и по случайному распределению) клеток каждой женщины содержит одну активную X-хромосому матери и неактивную отца, а половина — наоборот, активную отца и неактивную матери. При таком допущении возникает удивительное следствие — возможность клонального замещения тканей клетками, в которых все (или при неполном замещении соответственно большая часть) активные X-хромосомы полноценные. Естественно, по критериям данной ткани, а не организма в целом и только в тех случаях, когда по критериям данной ткани селективность будет иметь место.

И если статистическая инактивация одной из X-хромосом начинается на той стадии эмбриогенеза, на которой орган или ткань развиваются, то вариант клональной селекции становится не просто возможным, а неизбежным. Тогда женский организм от двух X-хромосом получит максимальную пользу. И при этом структурно ни одна из двух X-хромосом не элиминирует — выщипка популяции от дефекта осуществляется на мужчинах. В конце концов для разных тканей могут быть необходимы свои более полноценные гены, а на уровне организма такое решение не всегда окажется оптимальным. Поэтому для сохранения особей клональная колонизация на основе функциональной гаплоидности нужна, а полную оценку на организменном уровне может дать лишь структурная гаплоидность. И действительно, по крайней мере в некоторых случаях предпочтительная инактивация именно дефектной X-хромосомы у женщин строго доказана, что позволило им сохранить как нормальный фенотип, так и фертильность и только у их потомков проявились изменение фенотипа и потеря фертильности. Так, описаны две женщины без видимых нарушений фенотипа и фертильности, но с дупликациями в районе Xp21.2-p22.2. У них инактивировалась в основном aberrантная X-хромосома, а вторая, нормальная, обеспечивала полноценное проявление функций. И только у их детей с генотипом YX (где X являлась aberrантной) проявлялся обширный комплекс фенотипических нарушений [135].

У женщин — носительниц дефектной хромосомы, обуславливающей в гомозиготном состоянии синдром Вискотта — Олдрича, происходит избирательная инактивация именно той X-хромосомы, которая несет мутантный ген [136]. Это наводит на мысль, что некоторые мутации, доминантные по действию продукта их гена, переводятся в рецессив именно избирательной инактивацией несущей их аллель хромосомы.

В случае, когда инактивация любой из двух X-хромосом происходит чисто статистически, также возникают интересные варианты фенотипических эффектов. При этом возможна компенсация биохимическо-

го дефекта за счет перемещения метаболитов из одних клеток в другие [130]. В результате недостающий (вследствие соответствующей мутации) метаболит может поступать в такие клетки из соседних, где он имеется, так как неинактивированной осталась вторая — полноценная X-хромосома. Для соматических клеток такая возможность описана не только между клетками одной ткани, но и разных тканей [137]. И даже если имеется несколько мутаций (но на каждой X-хромосоме в разных аллелях), то и тогда мозаицизм может сгладить дефекты.

Таким образом, не только согласуется факт гетерохроматизации одной из двух X-хромосом в клетках женщин, но и становится понятным биологический смысл такой инактивации. В противном случае он просто необъясним — X-хромосомы очень большие, несут больше всего генов, многие из которых выполняют общеклеточные функции и функции, не связанные с полом, и в то же время в отличие от аутосом одна из них конденсируется, а у всех аутосом ни одна из идентичных хромосом не конденсирована. Из приведенного же анализа следует, что конденсация одной из двух X-хромосом и происходит вследствие их особой важности.

Наконец, следует учитывать и еще одну особенность обсуждаемого явления. Заключение о функциональной инактивации одной из двух X-хромосом в клетках женского организма сделано на основании цитологических данных. Но цитологические методы имеют по отношению к геному весьма небольшое разрешение. Поэтому единственное корректное заключение, которое в данном случае возможно, сводится к обоснованному предположению о функциональном выключении значительной части генов одной из X-хромосом. Но утверждать, что **выключены** все гены, какие из них, постоянно ли их число и состав, на основании цитологических наблюдений невозможно.

Исходя из всей совокупности данных можно предположить, что гены X-хромосом женских клеток способны функционировать в различных режимах, обеспечивая оптимальные решения для тканей и органов, возможно, даже более успешно, чем гены аутосом.

Однако имеющиеся пока данные носят все же фрагментарный характер. Можно думать, что в своей полноте ситуация, связанная с диплоидностью по X-хромосоме женщин и гаплоидностью мужчин, окажется намного сложнее и интереснее благодаря импринтингу. И полную картину явления еще предстоит установить.

Достаточно необычная ситуация и с неядерной наследственностью. Митохондриальные геномы передаются в поколениях только по женской линии, а у мужчин они всегда являются туниками. Это достаточно хорошо известное явление пока не получило рационального объяснения. Если попытаться проанализировать его, то можно прийти к единственному выводу. Материнский тип наследования, при котором мужской организм получает тот же объем и качественный состав митохондрий, что и женский, но сам не может передавать его через гаметы, имеет только один биологический смысл — исключение возможности формирования смешанного состава митохондрий в зиготах. Это создает предпосылку полной элиминации мутантной популяции митохондрий (если мутантные геномы способны вытеснять полноценные или находятся с ними в равновесном состоянии), естественно, вместе с **их** обладателями и не оставляет возможности для комплементации другим, полноценным составом и расползания благодаря этому дефектных геномов в популяции. Ведь митохондрий в клетке много, что не дает возможности разделения в гаметах на полностью полноценные и неполноценные, как в случае хромосом с их митозом и мейозом.

Без зиготического смешивания митохондрий (а другое в природе исключено) для них половое воспроизведение ничем не отличается от соматического клонирования. И вся линия людей, берущих начало от одной женщины, — это один клон митохондрий. Поэтому, если появляется мутация, медленно вытесняющая нормальные митохондрии или находящаяся с ними в равновесии (сегодня уже известны различные ва-

рианты мутаций, приводящие как к полному замещению, так и к установлению равновесных популяций митохондрий, обуславливающие наследственные болезни [138—141]), то элиминирует весь клон, т. е. все особи, получившие такую мутацию. И это произойдет, даже если с момента возникновения мутации прошло несколько поколений, давших необходимое время для вытеснения в таком «клоне» полноценных митохондрий (или установления равновесного состояния). Ведь все особи всех таких поколений для митохондрий — один клон и в них время (для развития такого процесса) у всех одинаковое независимо от возраста и пола. А вот если бы зиготическое смешивание происходило, то вытеснение мутантными митохондриями нормальных затягивало бы данный процесс, особи по содержанию мутантных и нормальных геномов были бы разными и происходящее являлось бы не процессами в клонах, а инфицированием. Загрязнение популяций могло бы иметь самые нежелательные последствия. На страже здесь стоит митохондриальный фильтр, исключающий попадание митохондриальной ДНК через сперматозонды. В этом — еще одна роль мужского пола.

Медицина и здесь вносит свою лепту. С переливанием крови, пересадкой тканей и органов и т. д. передаются и митохондрии и теперь уже возникает принципиальная возможность инфицирования и мутантными митохондриями из клонов, хотя оценить количественно такую возможность пока нельзя. В принципиальном же плане экспериментально показано, что при попадании извне в клетки человека измененных митохондрий они в них через несколько недель замещают хозяйские именно по механизму внутриклеточной селекции [142].

Но и на этом не заканчивается необычность генетического статуса мужчин. Начнем с X-хромосомы. Так же, как и митохондрии, она всегда мужчине достается от матери. В силу абсолютных запретов, связанных с самой природой половой репродукции, X-хромосома отца никак не может быть передана сыну. Зато свою единственную X-хромосому отец в силу той самой природы передает дочери. Поэтому у женщины обязательно присутствует одна X-хромосома, полученная от отца (вторая от матери). Из этого вытекает удивительное несочетанное следствие. Поскольку мужчины гаплоидны по X-хромосоме, то мутации по генам, расположенным на данной X-хромосоме и экспрессируемым у мужчин, обязательно дадут мутантный фенотип. Женщины по X-хромосоме диплоидны, и у них, как правило, проявятся *de novo* только доминантные мутации (да и то не все). Но у гаплоидов рецессивных мутаций не может быть по природе гаплоидности. Поэтому мужская популяция в силу хромосомной особенности полов является чистильщиком X-хромосомы для женской популяции и через них — для всего вида в целом. В каждом поколении женщина получает одну апробированную мужчиной X-хромосому. В случае же, если апробация показывает дефектность, такая неполноценная X-хромосома вместе с ее носителем элиминирует из популяции. Элиминация, конечно же, не абсолютная, а вероятностная. Но чем сильнее дефект и жестче постнатальный фильтр, тем элиминация вероятнее вплоть до практически абсолютной. Мужчина же, каждый без исключения, получает при рождении от матери на апробацию новую X-хромосому. И так непрерывно и безвариантно. Это касается не только классических наследственных дефектов, но и отсроченных, так как постнатальный фильтр убирал (и в какой-то мере продолжает еще убирать и сейчас) те фенотипы (и, таким образом, мутантные генотипы), которые были отягощены и по не ярко выраженным дефектам.

Но X-хромосома содержит не только гены, обуславливающие репродукцию. Более того, содержание генов, детерминирующих пол, в ней очень невелико. Природа внесла в нее большое количество иных критически важных для жизни признаков. Вычистка популяции идет и от них: все, что на X-хромосоме, — у мужчин гаплоидно, а потому доминантно. Этой очень эффективной формой очистки популяции от мутационного груза можно объяснить размер X-хромосомы. У человека

она содержит 9 % всей ДНК [143], в то время как усредненный размер одной аутосомы составляет чуть более 4 % генома, а средний размер хромосомы полного гаплоидного мужского набора (22 аутосомы плюс Y-хромосома) — менее 4 %. Таким образом, у мужчин общий объем генома (за счет того, что его вторая половая Y-хромосома существенно меньше X-хромосомы) меньше, чем у женщин. Возможно, разница эта еще больше. На эффективность вычистки влияет еще одна особенность — заместительное давление «мужской» (т. е. доставшейся от мужской, а не женской линии) и, таким образом, прошедшей апробацию гаплоидизацией X-хромосомы в женском кариотипе. В первом поколении у женщины присутствие одной X-хромосомы отца детерминированно со стопроцентной вероятностью. Во втором поколении (по женской линии) опять одна X-хромосома поступает обязательно от отца (т. е. непосредственно апробированная гаплоидизацией), а вторая, полученная от матери, с вероятностью 50 % достается от деда (т. е. апробированная всего на поколение ранее). В третьем поколении — опять же одна X-хромосома обязательно отцовская, а вторая (полученная от матери) с вероятностью 50 % поступит от деда и с вероятностью 25 % — от прадеда и т. д. Поэтому выражение типа: одна X-хромосома у женщины от отца (т. е. «мужская»), а вторая — от матери (т. е. «женская») имеет лишь тот смысл, что «женская» X-хромосома поступила непосредственно от матери, т. е. хоть один раз прошла через женский организм. Но по своему происхождению, учитывая очень сильное заместительное давление, фактически все женские X-хромосомы достаются от мужчин и непрерывно обновляются свежими «мужскими» же. Появляются данные и о различиях в аутосомах у мужчин и женщин. Так, было обнаружено, что общий генетический размер хромосомы № 12 у мужчин равен 111 СМ, а у женщин — 258 СМ, т. е. 12-я хромосома у женщин более чем вдвое превышает таковую у мужчин [144]. Некоторые гены с тканеспецифической экспрессией функционируют лишь в том случае, если аутосома, их содержащая, поступила от самца, и не функционируют, если от самки [145], и т. д. Однако пока неясно, насколько такое явление универсально.

Уже только в силу этого мужчины должны иметь меньшую среднюю продолжительность жизни, так как биологически на них возложена функция очистки популяции от абсолютно неприемлемых и поэтому самых существенных для вида нарушений — репродукции и комплекса других жизненно важных признаков, детерминированных X-хромосомой. И поскольку биологически репродуцирующей особью является женщина и численность популяции определяется численностью женщин, вычистку от нарушений важнейших функций природа возложила на мужчин. А раз вычистка генотипа в природе может осуществляться только путем элиминации носителя дефектного фенотипа, меньшая (средняя! т. е. статистическая по всей популяции) продолжительность жизни мужчин предопределена отведенной им реальией. Естественно, это не свойство только человека. Оно досталось нам эволюционно. Но раз досталось, а человек перешел в статус *sapiens*, то это свойство следует корректно оценить, понять и, когда удастся, взять под контроль. В животном мире численность самцов в очень широком пределе не влияет на репродукцию популяции в целом. И если их количество уменьшится, скажем, на порядок, то для вида это не будет иметь существенного значения. А во многих случаях лишних самцов вообще изгоняют, чтобы «не путались под ногами». Зато если на тот же порядок снизится число самок — это не просто надолго снизит численность вида, но при определенных условиях вообще сможет поставить его на грань исчезновения. Мужской и женский пол далеко не равнозначны для вида. И все известное о фенотипических различиях самцов и самок тому яркая иллюстрация. Самец обычно крупнее, сильнее, активнее. Хищник на него скорее обратит внимание (мяса-то побольше, чем у самки). И сила пригодится, чтобы, пока его съедят, он задержал хищника подольше (если не удастся отогнать).

Благодаря социальному статусу у человека внешние атрибуты жизни во многом изменились, но биологию социальным статусом изменить нельзя (во всяком случае, пока и к счастью для человечества). А вот учитывать следует.

Частичная гаплоидность мужчин с особенностью наследования X-хромосомы определяет еще одну их особенность. Некоторое время тому назад проведен анализ распределения популяции мужчин и женщин по критерию отклонения от среднего значения (в основном по показателям, связанным с психикой). По статистике выходило, что женщины распределяются в виде компактного пика с крутым падением отклонений от среднего значения. У мужчин же вся кривая распределения была сильно растянута с более низким вследствие этого пиком, соответствующим среднему значению. Если среднее принять за норму (а другого удовлетворительного универсального критерия для определения нормы пока еще нет), то получается, что у мужчин значительно больше представителей по сравнению с женщинами имеют отклонения (как в сторону «хуже», так и в сторону «лучше»). Но отклонений не в целом, а только по отдельным показателям.

Все это было весьма любопытно, но механизм подобного явления не только не обсуждался, но даже казалось, что он вообще малореален. Да и выглядело все очень уж как-то тенденциозно — один пол, значит, «от природы» имеет больше возможностей, а другой — меньше. Нехорошо. Интерес к проблеме угас. Но природа не понимает наших эмоций и не считается с нами. Опыт же ее переделывания показал, что, по крайней мере пока, — это надежный вариант самоуничтожения того общества, которое занялось подобной деятельностью. А вот исходя из генетики мужского и женского пола иначе и быть не может. Действительно, по двум хромосомам мужчины гаплоидны. Значит, мутации в них (в том числе и лишь частично меняющие функцию, о чем писалось выше) будут проявляться сразу. А у женщин они компенсируются второй X-хромосомой (Y-хромосомы вообще нет), и если такие мутанты не гомозиготны по мутации, а мутации не доминантны, то их проявление, как минимум, будет сглажено. Вот и механизм более широкого разброса от среднего значения у мужчин. А поскольку с X-хромосомой связаны очень многие психические функции, то и разброс будет для них просто обязательным. Более того, такой разброс надежно страхуется. Ведь X-хромосома передается сыну только от матери. И если крайность разброса устраняет мужской индивид, имеющий данное проявление, то его генотип может сохраняться в материнской линии и воспроизводиться опять, теоретически сколь угодно много раз. Таким образом, как это ни странно звучит, широта разброса вариаций от среднего у мужчин сохраняется женщинами, у которых она не проявляется вообще или проявляется существенно меньше (благодаря полной диплоидности). Это определяет и особенности поведения и деятельности мужчин и женщин. И передано это нам тоже от видов — прародителей рода людского. Если отклонение, реализуемое у самца в данное время, вредно — он гибнет и признак не распространяется (но сохраняется для новой пробы в новых условиях). А потеря самца для вида — явление вообще незаметное. Самка же, носительница непроявляемого в ней признака (диплоидность!), сохраняется, численность самок для вида — критична. Если же признак полезен — он распространяется в популяции, так как теперь уже от самца пойдет репродукция и новое, с одной стороны, начнет увеличиваться соответственно увеличению численности особей, а с другой — уйдет в надежное хранилище до поры до времени не проявляемого женского генотипа (пока не возникнет гомозиготность).

Теперь проанализируем вклад в среднюю продолжительность жизни мужчин Y-хромосомы. Ее статус у видов, для которых она характерна, в том числе и у человека, весьма своеобразный. Y-хромосома присуща только мужским особям и никогда опять же в силу природы явления не передается женщинам. Y-хромосома передается только по

мужской линии от отца сыну. И так не то, что от Адама, но задолго до его появления — у предков человека и предков их предков. Будучи всегда гаплоидными по Y-хромосоме, мужчины сами, и только они, являются и носителями, и чистильщиками.

По крайней мере у человека Y-хромосома несет на удивление мало наследственной информации — практически только ту, которая определяет мужской пол [146]. Но с точки зрения очистки популяции от мутационного груза так и должно быть. Поскольку проку от очистки Y-хромосомы женской составляющей и, как следствие, виду в целом нет никакого, наличие на Y-хромосоме иных генов, да еще в большом количестве, эволюционно бессмысленно.

И это подтверждается еще одним удивительным явлением. Поскольку все хромосомы, кроме половых, у мужчины присутствуют в двух экземплярах, то рекомбинация между ними (и с высочайшей строгостью только между ними) предусмотрена эволюцией на структурном уровне. Что же касается половых хромосом, то своей гаплоидностью они нарушают эту симметрию. В результате вероятность рекомбинации между ними должна быть выше, чем между разными, не гомологичными, аутосомами. Так оно и происходит. Но тогда перенос части наследственной информации (даже той, которая не определяет пола и поэтому, казалось бы, не запрещена, так как не нарушит репродукции) с X-хромосомы на Y-хромосому будет приводить к загрузке ее генами и эффект очистки популяции снизится. Значит, должен быть какой-то механизм, устраняющий такую возможность. И он действительно есть. Между X- и Y-хромосомами существует определенная область гомологии. И когда барьер рекомбинационного обмена по любым причинам понижается до уровня реализации, он в силу резко повышенной вероятности протекания по гомологии осуществляется именно по данному участку, а по другим, обширным областям Y-хромосомы, не происходит [146]. Однако этот участок информационно пустой. Эволюция поставила своеобразный предохранитель-ловушку: когда пробируются все запреты, рекомбинация не приводит к перераспределению наследственного материала. Если же и это преодолевается — тогда в силу структурного расположения генов, детерминирующих пол, обмен информацией приводит к нарушению репродукции в фенотипе, и образовавшийся генотип элиминирует [147].

Однако как ни мала информационная нагрузка на Y-хромосому, она тем не менее имеется. И в силу гаплоидности по Y-хромосоме мужская часть популяции также должна иметь среднюю продолжительность жизни меньше. Кроме обычных мутаций, для Y-хромосомы имеет место еще один тип изменений, не свойственный другим хромосомам. Для хромосом существует специальный механизм избавления от транспозонов, обладающих слабым повреждающим эффектом. Заключается он в определенных рекомбинационных событиях. Но Y-хромосома в силу отсутствия гомолога не участвует в кроссинговере и вследствие этого насыщена (а, возможно, и пересыщена) транспозонами [148]. Женскую же половину это вообще никак не затрагивает, поскольку Y-хромосома у них отсутствует.

Но если такая ситуация запрограммирована для обычного (дотехногенного) существования человека, то любое повышение мутационной нагрузки должно увеличивать разницу в средней продолжительности жизни женщин и мужчин — гаплоидность по двум хромосомам не дает им возможности ни компенсировать возникающие дефекты вторым аллелем (его просто нет физически), ни отложить на будущее реализацию повреждения в фенотипе, так как гаплоидность исключает рецессивность. И чем сильнее нагрузка, тем больше будет разница. В этом отношении такая разница — это показатель ситуации в целом. Мужчины являются сторожевым фенотипом популяции. Они первыми будут реагировать на возрастающую мутационную нагрузку и повышение их смертности, заболеваемости, уровня врожденных патологий, разрыв в продолжительности жизни по сравнению с женщинами покажут сте-

пень нависшего генетического вырождения. Мужчинам природой дано первыми принять на себя удар, и здесь им не отвертеться, как это часто бывает в других случаях. Дополнительный вклад вносит процесс снижения рождаемости, особенно в случае, приближающемся к предельному, когда численность населения стабилизируется, а медицина и социальные условия снижают дорепродукционную смертность до величины, стремящейся к нулю, т. е. при крайне низкой эффективности функционирования постнатального фильтра. При этом снижается и возможность механизма вычистки дефектов в X-хромосомах.

При высокой рождаемости наличие нескольких мальчиков в семье обеспечивает апробацию в них обеих X-хромосом матери. И дальше за счет постнатального фильтра обеспечивается более высокая вероятность передачи следующему поколению недефектной (или с меньшими дефектами) апробированной X-хромосомы. В случае же чистого воспроизведения популяции при неэффективности постнатального фильтра в семье среднестатистически рождается только один мальчик и в силу этого — только одна, распределяемая по случайному механизму, X-хромосома матери поступает вообще на апробацию. Вторая (с 50 %-ной вероятностью менее дефектная, если дефекты имеются) — вообще элиминируется из популяции. А переданная из-за низкой эффективности постнатального фильтра апробируется максимально неэффективно (устраиваются только абсолютно несовместимые с жизнью и(или) репродукцией варианты). Это со временем неизбежно должно отразиться на жизнеспособности всей популяции, но вследствие описанных выше причин раньше всего — на средней продолжительности жизни мужчин. И действительно, уже реально регистрируется утяжеление течения болезни мужского населения [149]. В ряде стран зарегистрировано повышение (и абсолютное, и относительное) смертности мужчин от опухолей [150, 151]. В нашей стране такое положение выражено особенно ярко. Для СССР характерна «сверхсмертность» мужчин в молодом возрасте (20—40 лет) [53]. Что же касается остального мира, то разрыв между средней продолжительностью жизни мужчин и женщин в развитых странах в 1984—1986 гг. достиг 8,2 года в противоположность ожидаемому в 60-е годы его сокращению [133]. И это — несмотря на рост и уровня жизни, и уровня медицины.

В связи с мутагенезом следует рассмотреть еще одну ситуацию, которая в своей основе свойственна всему живому, но по конкретной реализации имеет место только в человеческой популяции, вследствие чего до сих пор не анализировалась.

Кодирующие последовательности составляют не более 5 % всего генома человека [152]. Уже это не может не настораживать. Сегодня пока не представляется возможным сделать исчерпывающий обзор по составу тех 95 % генома человека, которые реально существуют, но функции которых непонятны. Однако известно, что примерно 10 % всего генома млекопитающих составляют ретровирусоподобные генетические элементы [153]. Но ретровирусные элементы обладают способностью к транспозиции. Если принять, что средний размер такого элемента составляет 5000 н. п. (несколько меньше «средней» ДНКовой копии генома ретровируса), то общее количество потенциально способных к транспозиции элементов составит 700 000, т. е. их в 14 раз больше, чем структурных генов. Имеется большое количество иных потенциально подвижных структур. В благоприятных условиях они ведут себя спокойно. И если принять общее число мутаций, связанных с перестройкой генетического материала, по отношению ко всем исследованным случаям за 25 % [154], то с учетом того, что не всегда это обусловлено транспозиционными элементами, вклад последних в изменчивость генома относительно скромный. Но здесь имеется одна очень существенная деталь — на нестабильность генома оказывают влияние внешние условия вообще, и стрессовые в частности [155]. Это принципиальный момент — на мутагенез могут влиять внешние не мутагенные в чистом виде воздействия. А поскольку в рассматриваемом случае транспозиру-

емые элементы — это часть генома, внутри которого они перемещаются, то на собственный мутагенез влияет и сам геном. В общем виде последнее положение будет формулироваться как влияние генотипа на генотип. Применительно к человеку (хотя, конечно, и не только к нему) оно означает, что существуют отдельные мутации, влияющие на общую частоту мутирования данного генома. Для разбираемой проблемы самым существенным является то, что могут быть мутации по отдельным генам, заметно увеличивающие частоту мутирования любых других генов (или участка хромосомы) и часто весьма существенно. Сегодня тому известны примеры как феноменологические, так и в виде

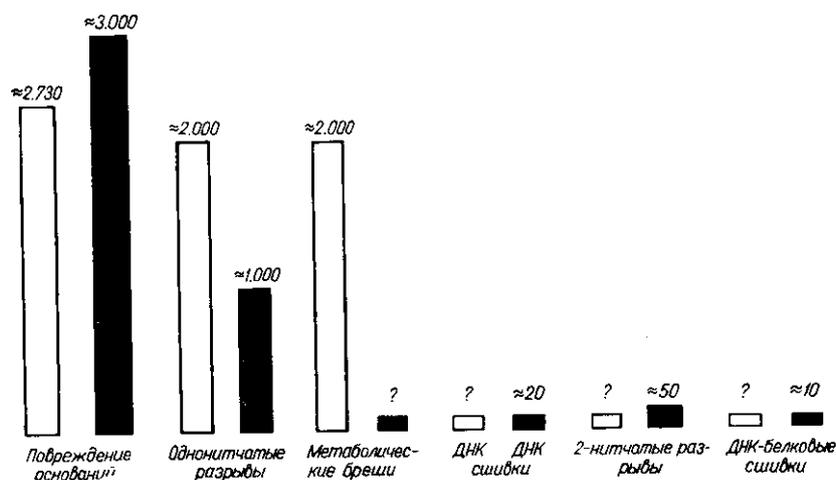
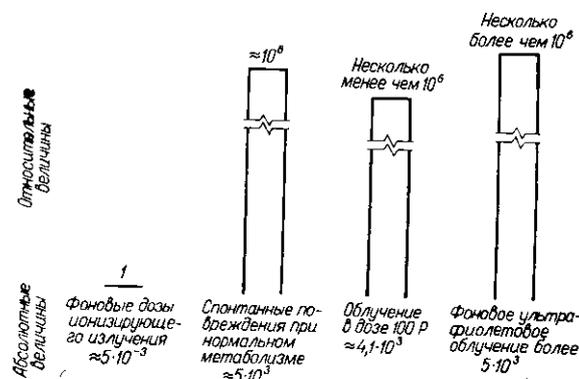


Рис. 6. Структура повреждений ДНК при облучении 100 Р на одно летальное событие (закрашенные прямоугольники) и в норме за 1 ч (светлые прямоугольники)

Fig. 6. The structure of DNA damages at 100 R on one lethal event (point over rectangle) and in standard for 1 hour (the light rectangle)

конкретных молекулярных механизмов. Так, у супругов, родивших ребенка с синдромом Дауна, увеличен риск повторения хромосомной патологии в последующем потомстве в три раза по сравнению с аналогичной возрастной нормой [156]. У больных с синдромами хромосомной нестабильности последняя обусловлена исходно существующими дефектами репликации ДНК [157]. Из материалов генетики других организмов известно, что дефекты генов, контролирующих репарацию, увеличивают количество мутаций. Собственно говоря, так и должно быть — мутагенез контролируется большим количеством систем клетки, и мутации соответствующих генов неизбежно должны увеличивать количество образующихся или нерепарируемых дефектов ДНК. По оценке М. Виленчика [158], в клетке млекопитающих (включая и человека) ежедневно происходят примерно 5000 спонтанных повреждений ДНК (рис. 5). Это — 120 000 повреждений генома в сутки. Сопоставление таких повреждений, происходящих в норме (!), с уровнем и спектром повреждений при облучении (имеется в виду только прямое действие радиации на ДНК) показывает, что оно примерно соответствует 100 Р (рис. 6). Но если учесть все повреждения, с которыми сталкивается человек в повседневной жизни в «чистых» экологических условиях, то окажется, что уровень естественно возникающих повреждений ДНК на протяжении жизни превосходит любые мыслимые повреждения от искусственных вредных воздействий (рис. 7). При всей невероятности из приведенных данных следует, что за время жизни человека в каждой его клетке возникает примерно столько же повреждений, сколько от растянутого на тот же срок облучения (в виде опять же только прямого действия на ДНК) в 64 млн Р (!?).

И тем не менее количество возникающих повреждений в ДНК при нормальном метаболизме клетки в нормальных условиях еще выше. Так, в норме на каждые 130 000 оснований ядерной ДНК присутствует один продукт перекисного окисления нуклеотидов: 8-гидроксилдезокси-гуанозина [159]. Это соответствует 27 000 поврежденных таким образом оснований на геном человека. Но данная величина является равновесной — устранение повреждений и их возникновение идут с равной скоростью, абсолютное значение которой пока неизвестно. Если же оценивать все типы повреждений, то в течение суток в соматических клетках человека (для генеративных пока таких данных просто нет) возникает 250—300 тыс. спонтанных повреждений [160]. Это 10,5—



12,5 тыс. повреждений ежедневно, т. е. в 2—2,5 раза больше, чем по Виленчику, и соответствуют они количе-

Рис. 7. Соотношение повреждаемости ДНК клетки млекопитающих под воздействием разных факторов (на 1 клетку за 1 ч на протяжении всей жизни индивидуума)

Fig. 7. The relation of cell mammalian damages under influence of different factors (on 1 cell for 1 hour during all individual life)

ству прямых повреждений ДНК (за время жизни человека) от радиации в дозе, превышающей 150 млн Р. Такова норма. Норма — потому, что естественные повреждения устраняются естественно существующей очень сложной и очень совершенной системой репарации. Но то, что проскакивает через репарацию, закрепляется в виде изменений в ДНК, далее воспринимаемых этой системой как норма и потому не устраняемых. Такие изменения и есть мутации.

Таким образом, в каждой клетке человека непрерывно идут естественные, т. е. нормальные, потенциально — мутагенные изменения ДНК колоссальной интенсивности. Собственно говоря, по самой сути процесса — это уже мутационные изменения, так как химическая модификация оснований при этом происходит совершенно реальная. Репарация не предотвращает появления таких изменений, а устраняет уже возникшие, возвращая геном к исходному состоянию. И для того чтобы в полной мере представить себе мощь естественного давления на геном клетки и эффективность репарации (т. е. устранения уже возникших изменений), полезно привести расчеты, вытекающие из приведенных выше данных. Примем количество спонтанных повреждений ДНК одной клетки в сутки за 300 000 (12 500 в час). Примерно 2000 из них (в час) приходится на разрывы и сшивки, а остальные — на повреждения оснований. Только последние и будем учитывать как потенциально мутагенные события. В геноме клетки человека $3,5 \cdot 10^9$ оснований. Это значит, что примерно за 39 лет жизни все 100 % оснований всей ДНК его клеток потенциально мутируют (при равномерном распределении). И такая ситуация будет иметь место как для долгоживущих, так и короткоживущих клеток, так как последние берут свое начало от первых и общий срок изменений ДНК их зависит от возраста организма, а не времени жизни данной клетки.

Не происходит такого только благодаря репарации. Попробуем оценить ее эффективность. Выше указывалось, что за частоту «реальной» мутации принята цифра, соответствующая по порядку величины 10^{-5} на ген за генерацию. Эти данные были получены на культуре клеток, поэтому примем время генерации за 1 сутки. «Реальная» мутация — это повреждающая, дающая достаточно измененный фенотип.

Примем, что «тихий» мутаций происходит в 100 раз больше. Тогда полная величина всех изменений, закрепляемых при делении, будет соответствовать 10^{-3} на ген. Всего в клетке в сутки возникают 300 000 спонтанных нарушений ДНК, из которых 252 000 приходятся на повреждения оснований. Конечно, эти цифры достаточно условны. Более того, повреждения ДНК связаны с метаболизмом клетки, а не с делением ее. Можно лишь полагать, что при делении усиливается метаболизм и, как следствие, увеличивается количество нарушений в геноме (и, надо думать, более или менее адекватно растет эффективность репарации). Кроме того, деление клетки реализует пропускаемые повреждения в мутации, закрепляя их. Но в данном случае это достаточно оценочная, но не абсолютно точная величина, которая, строго говоря, будет меняться от клетки к клетке и от одних условий к другим. После такой оговорки переведем повреждения на клетку в повреждения на ген. Из всего генома человека только 5 % приходится на кодирующие последовательности. Значит, в них произойдет за сутки 12 600 нарушений оснований. Эти 5 % содержат 50 000 генов. Следовательно, на 1 ген в среднем придется 0,252 повреждения оснований в сутки. А реализуемая в «тихий» (и иных) мутациях величина составляет 0,001. Таким образом, из 252 повреждений ДНК одно реализуется в виде изменения, закрепленного делением и далее уже не репарируемого. Это дает величину эффективности репарации 0,996. Таким образом, степень совершенства процессов, устраняющих повреждения генома, очень высока, но далеко не абсолютна.

Из приведенных данных вытекает совершенно необычное на первый взгляд следствие — в плане уровня мутагенеза фенотип должен влиять на генотип! Речь идет не об адекватном изменении гена в ответ на внешние условия в виде появления новой функции (или исчезновения старой). Речь идет о том, что условия внешней среды (не мутагены!) могут ускорять темпы мутирования. Такая ситуация будет возникать с абсолютной неизбежностью, если внешние условия приведут к снижению активности систем репарации. А они очень отзывчивы на внешние условия. Изменение некоторых их компонентов обнаружено у человека даже по сезонам года, снижалось до минимума весной [161], что соответствует общему состоянию организма. На других объектах показан значительно более широкий спектр изменений репарации в зависимости от внешних условий. Но поскольку такие процессы носят характер общебиологических закономерностей, то вряд ли у человека качественно будет иметь место другая ситуация. Так, при тепловом шоке образуются белки теплового шока, препятствующие репарации ДНК [162]. Но белки теплового шока образуются в ответ на практически все стрессовые воздействия (физические, химические, эмоциональные). В условиях гипоксии начинается амплификация отдельных районов хромосом [163]. Но наличие амплифицированных районов приводит к нестабильности хромосом [164]. И так практически во всем. Значит, чем грязнее условия, тем, как это уже хорошо известно, хуже себя чувствуют люди, а на молекулярном уровне — ослаблены различные, в том числе и репаративные процессы. В результате к прямому мутагенному действию генотоксических агентов присоединяется подавление систем, устраняющих повреждения ДНК как от этих мутагенов, так и от нормальных метаболических процессов. Но если содержание мутагенов хоть как-то экспериментально оценивают по их мутагенному действию на модельные системы (в стандартных условиях!), то реальное мутагенное воздействие окружающей среды на человека с учетом подавления репарационных систем, усиления перекисного окисления, действия психологических стрессов и т. д., т. е. всего того, что определяет влияние фенотипа на генотип, вообще никак не учитывается. На основании изложенного можно утверждать, что реальный мутагенез в современной человеческой популяции вообще и живущей в грязных экологических условиях особенно, существенно выше того, который следует только из оценок по содержанию мутагенов, хотя, как

указывалось выше, оно часто превышает не только все мыслимое, но и все немислимое.

Но из всего вышеизложенного вытекает еще одно следствие, по значимости для состояния наследственного аппарата самое неприятное — саморазгон деградации генома человека в условиях принятой модели цивилизации. Суть его заключается в следующем. Как указывалось выше, в развитых странах высокий уровень условий жизни и совершенная медицина сохраняют почти всех живорожденных и доводят их до репродукции (и эта тенденция будет усиливаться), а рождаемость, в лучшем случае, уравнивает смертность от старости. Поэтому мутации с каждым поколением будут накапливаться, реализуясь как в классические, так и отсроченные патологии, что должно проявляться в повышенной болезненности населения. Болезненность парируется лечением. И здесь возникает новая ситуация — любые, самые совершенные лекарства и способы лечения генетически не нейтральны. В одних случаях они прямо мутагенны. Причем мутагенез часто удивительно сильный. Так, при комбинированной химиотерапии в клетках 5 из 13 тестированных больных зарегистрированы делеции определяющиеся (всего двух!) фрагментов ДНК [165]. В других — подавляются системы репарации и (или) иные системы защиты организма, предохраняющие наследственный аппарат от повреждений. В третьих — сочетаются свойства и прямых мутагенов, и ингибиторов систем защиты. Вот лишь несколько тому примеров. В метаболизме лекарств у человека основное участие принимают монооксидазы широкого спектра действия, известные как группа цитохромов *p450*. При их дефекте лекарства накапливаются в организме и оказывают повреждающее действие. Цитохромы *p450* могут обладать нормальной активностью или (при наличии соответствующих генов) — ослабленной. Тогда по такой функции их и называют «слабыми метаболиторами». Так вот, в европейской популяции 5—10 % всех людей генетически относятся к таковым, у которых метаболиторы слабые [166]. Это аутосомно-рецессивный признак и такая частота фенотипического проявления означает, что в рецессивном состоянии популяция близка к насыщению генами, кодирующими слабые метаболиторы. В некоторых случаях это показано достаточно четко. Так, частота мутантного аллеля цитохрома *p450 ab1* (метаболитора многих лекарств) в популяции составляет 35—43 % [167].

Но даже в случае генетически полноценных систем защиты лечение приводит к их ингибированию и воссозданию фенотипического дефицита при генетической норме. Оно вроде бы и ничего, но фенотипический дефицит систем защиты и есть фактор повышенной мутабельности, так что при нем у следующего поколения уже будет больше мутировавших генов. И степень подавления часто очень значительная. Так, под действием иммунодепрессантов уровень экспрессии цитохромов *p450* снижается на 30—60 % [168]. Бета-лактамы антибиотики (т. е. чаще всего применяемые) снижают в клетках млекопитающих содержание ДНК-полимеразы α (участвующей в репарации) и подавляют активность некоторых других ДНК-полимераз [169].

Потомство от животных, больных диабетом, имело резко повышенный уровень аномалий скелета [170]. А на людях, больных диабетом, показано, что к повышению уровня аномалий у детей ведет не сама болезнь, а собственно лечение инсулином [171].

Наконец, в клетках индивидуумов с наследственно обусловленными нарушениями репарации ДНК как после химиотерапии, так и после радиотерапии резко повышался (по сравнению с теми, у кого при таких же курсах лечения не было генетических дефектов репарации) уровень как генных мутаций, так и структурных аномалий хромосом [172].

Так наступает саморазгон деградации геномов даже при чистой экологии: чем слабее здоровье, тем чаще и интенсивнее необходимо проводить лечение. А лечение приводит к повышению мутагенеза (в принципе независимо от экологического окружения, хотя в грязных

условиях при лечении уровень мутагенеза от внешних мутагенов будет существенно выше, чем в чистых). Повышенный мутагенез реализуется в следующем поколении в еще большей болезненности популяции — появится большее количество людей с большим количеством патологий. Их надо будет лечить еще интенсивнее и т. д. Саморазгон круто нарастает: лечение увеличивает количество мутаций, люди с большим количеством мутаций требуют более интенсивного лечения, которое приводит к еще большему появлению мутаций, которое...

Очевидно, что принципиальная тенденция деградации генома в существующей модели цивилизации будет иметь место и при идеальной экологии, но в грязных регионах она резко ускорится, а при определенном уровне загрязнений увеличение мутационного давления (по сравнению с чистой экологией), наложенное на саморазгон (круто возрастающий от влияния грязных условий на фенотип), приводит к очень быстрой генетической катастрофе. И здесь крупные промышленные центры приобретают для человечества характер двойных черных дыр. С одной стороны, как это хорошо известно, они засасывают окружающее население, а с другой — форсированно разрушают его геномы. Этот процесс по первой составляющей начался уже давно, а по второй — лишь с развитием большой химии, т. е. с 60-х годов. Поэтому реальные темпы деградации людских геномов в черных дырах нашей цивилизации еще предстоит определить. Но если слишком долго разрабатывать необходимые для этого методы, то может наступить ситуация, когда определять будет не у кого и некому. В то же время все негативные тенденции упрямо выстраиваются в одну линию. Даже рост черных дыр и их функционирование происходят стремительно. Сегодня уже 24 % населения мира живет в городах, к 2025 году (всего через 35 лет!) этот процент удвоится — 48 % обитателей планеты Земля всосут в себя города [173].

Попробуем оценить темпы нарастания мутационного груза в человеческой популяции на современном этапе, используя имеющиеся данные. Сразу следует оговориться: такая оценка будет сугубо ориентировочной, популяционной. И если удастся произвести более точные оценки, то их и будут закладывать в основу прогноза. Но хотя бы для того, чтобы стимулировать работу в данном направлении, необходимо с чего-то начать. Приведем несколько вариантов расчетов. На удивление, все они дают достаточно близкие результаты.

Начнем с чисто теоретического расчета. За исходную базовую величину частоты мутирования в нормальных условиях без какого-то бы ни было искусственного мутагенного воздействия примем уже упомянутое $2 \cdot 10^{-5}$ на ген за деление на клетку. Как следует из приведенного выше анализа, при оценке мутаций, на основе которых была получена данная величина, учитывались только мутации, приводящие к появлению четко отличаемого нового фенотипа. Но опять же, как было показано выше, основное количество изменений в геноме вообще и в каждом гене, в частности, приводит лишь к небольшому изменению функции. По этой причине такие изменения не учитываются при обычных исследованиях, так как заметно не влияют на фенотип. Но именно они должны очень сильно превышать количество мутаций, регистрируемых по резкому изменению фенотипа. Примем эту величину как 1 : 100, т. е. на 1 мутацию, резко меняющую фенотип, приходится 100 изменений в гене, приводящих лишь к частичному изменению функции.

Тогда вероятность «тихих» мутаций, т. е. таких, которые отвечают за отсроченные патологии, составит $2 \cdot 10^{-3}$ на клетку за деление. Как принято было выше, от гамет до гаметы проходит 40 делений. Это даст за поколение $8 \cdot 10^{-2}$ «слабых» мутаций на гамете. В зиготе количество мутаций удвоится за счет того, что каждая гамета принесет свои, и общая величина составит $1,6 \cdot 10^{-1}$. Следует лишь оговорить, что все это касалось только генных мутаций.

До начала эпохи превращения природы в окружающую среду так, возможно, и было. К ним добавлялись геномные и хромосомные мута-

лин, полноценно функционировали пре- и постнатальные фильтры и было то человечество, которое нам известно. Современную мутагенную нагрузку непосредственно на уровне генов оценить очень трудно в силу чисто методических ограничений. Поэтому воспользуемся оценкой соотношения числа реализованных А-хромосом (которые легко наблюдать) и возникающих при этом первичных повреждений ДНК. Считается, что эта разница примерно стократная: при возникновении одной А-хромосомы одновременно происходит 100 первичных повреждений ДНК [174]. Количество А-хромосом в клетках человека возрастает в несколько раз при контактах с обычным и неизбежным — воздухом, насыщенный всем мыслимым и немыслимым, пищей, отравленной всеми достижениями цивилизации, водой, очень далекой по составу от чистой, и т. д. Но и база, т. е. сами клетки, которые берутся от человека, уже не те, что были, скажем, 100 лет назад — в них тоже повышен уровень А-хромосом, который в силу отсутствия иного принимают за «норму». И если учесть саму возросшую «норму» и отсчет от нее общего увеличения А-хромосом сегодня, при столкновении людей с грязной реальностью по сравнению с основным «чистым» периодом существования человечества, то пятикратный рост (например, с 1 до 5 %) не будет завышен. Поскольку соотношение А-хромосом к первичным повреждениям 1 : 100, то для того, чтобы получить мутагенную реальность придется $1,6 \cdot 10^{-1}$ умножить на 500. Результирующая цифра 80 и покажет количество мутаций, приводящих по своему гену к своей отсроченной патологии на индивид, на поколение. 80 новых отсроченных патологий в среднем по каждому гену на каждого живорожденного!?

Посмотрим теперь, что дает прямой анализ состояния геномов у ныне живущих людей. Прямых анализов проведено пока крайне мало. Но то, что получено, дает удивительные результаты. Так, анализ ДНК от 130 лиц по 40 независимым локусам у каждого при выявлении только мутаций типа инсерций, делеций и перестроек, возникших *de novo* и унаследованных, составил величину 3,1 на 1000 локусов [175]. Если принять 50 000 структурных генов за 50 000 локусов, то тогда на геном окажется более 150 мутаций такого типа на живорожденного за поколение. В приведенном выше теоретическом анализе учитывали все генные мутации, а в данном эксперименте — только часть их (не анализировались замены, которые происходят значительно чаще). И истина лежит где-то между этими крайними значениями. Если это так, тогда описанное выше состояние здоровья населения укладывается в описываемую мутационную ситуацию — там, где в развитых странах медицина лучше, отсроченные патологии сию (да и уровнем жизни) еще компенсируются. Там, где хуже, а мутационная перегрузка выше (как это имеет место в нашей стране) — выявляемая болезненность и смертность мужчин молодого и среднего возраста как сторожевого генотипа популяции уже проявляется очень ярко, а болезненность всего населения крайне высока: компенсация не достигается. И наиболее наглядно об этом говорят цифры. В 1965—1969 гг. в СССР средняя продолжительность жизни мужчин составляла 66 лет, а в 1985 г. снизилась до 63 лет. Понижилась она и у женщин соответственно с 74 до 72,7. И по фону всего этого разрыв увеличился с 8 лет до 9,7 года [176].

Общий показатель болезненности мужского населения СССР в теоретически самом здоровом возрасте наглядно характеризуется следующим интегральным показателем — каждый второй юноша не пригоден для службы в армии по состоянию здоровья [177]. А из тех, кто призван в армию, т. е. уже прошел первый отбор, по критерию здоровья только 20 % может направляться в любой род войск, т. е. здоровы «по-настоящему» [178].

Очень сильное впечатление оставляют и эксперименты на модельных объектах. Так, было определено количество дрозофил с измененными формами двух ферментов, кодируемых генами *Adh* и *Zw*. Особенностью данной работы являлось то, что анализировали мутации не в обычном понимании (да или нет), а по всему спектру, т. е. больше —

меньше. Оказалось, что при облучении насекомых, находящихся на премеитических стадиях гаметогенеза, дозой в 150 Р частота появления в потомстве особей с измененным уровнем данных ферментов составляла $2,6 \cdot 10^{-2}$ [179]. Для многих регионов (если экстраполировать эти данные на человека) мутационный эквивалент всех воздействий не меньше 150 Р и действуют они в течение всей жизни, в том числе и в период гаметогенеза. А поскольку у человека примерно 50 000 структурных генов, то при прямой экстраполяции это привело бы к мутациям по типу отсроченных патологий в 1300 генах у каждого живородящего! Такого, скорее всего, нет, так как время премеитической стадии невелико и люди просто не успевают за этот период получить требуемое воздействие. Но зато немало добивают в остальное время.

Из уже приведенного материала видно, насколько велик разброс данных о частоте мутаций. Причин может быть много, но, пожалуй, наиболее значимая связана с потерями мутантных клеток при селекции, что очень сильно занижает истинное значение. Так, использование специальной методики, позволявшей оценивать частоту мутации без селекции (т. е. все, что образуется) и с селекцией, для гена ксантигуанинфосфорибозилтрансферазы дало 25-кратное различие. При селекции (обычно используемый прием) частота мутаций составляла $4 \cdot 10^{-8}$, а без селекции — 10^{-4} на поколение [180]. Поэтому приведем еще один вариант расчета. Для человека с учетом пренатального фильтра вероятность появления «тихих» мутаций наиболее правильно оценивать по нуклеотидным заменам либо в псевдогенах, либо в виде замен, приводящих к слабому изменению функции. По оценкам разных авторов, такие изменения лежат в диапазоне от 10^{-7} до 10^{-8} на нуклеотид [181—183]. Поскольку у человека лишь примерно 5 % всего генома составляют кодирующие последовательности, на них приходится $1,75 \cdot 10^8$ н. п. С учетом указанной частоты замен это будет означать одну «тихую» мутацию на каждое поколение. Если принять видовую продолжительность жизни для *Homo sapiens* за величину самой длинной (документированной) жизни ее представителя, то возраст превысит сто лет. А некая усредненная продолжительность жизни сегодня близка к 75 годам. Остальное — съедено «тихими» мутациями. Это — тот старт, с которого начала отсчет мутагенная эра человечества. На оставшемся уровне наш генотип поддерживали пре- и постнатальные фильтры. Быстрое улучшение условий жизни и повышение уровня медицины привели к тому, что в текущем столетии оставшийся потенциал генотипа реализовался в увеличение продолжительности жизни. Но примерно с середины 60-х годов наступила мутагенная эра — природа стремительно стала превращаться все в менее и менее пригодную для жизни окружающую среду. И даже если начинать с идеально чистого генома, взяв за основу первую «тихую» мутацию, принять увеличение мутирования за 100-кратную величину, а коэффициент саморазгона за 10, то и тогда в третьем поколении неминуемо полное генетическое вырождение. Сейчас начался отсчет первого пораженного поколения (считая его рождение в 1985 г. от родителей, появившихся на свет в условный рубеж начала мутагенной эры — 1965 г.). Можно принять более льготные коэффициенты, но тогда следует уже учитывать имеющийся мутационный груз, а он высок. И, скорее всего, даже при разных расчетах середина следующего столетия окажется роковой для населения развитых стран. Только это будет не пороговый эффект — до того все хорошо, а затем сразу — катастрофа. Круто начинает нарастать болезненность населения. И это, с одной стороны, является признаком генетического вырождения, а с другой — начнет отсасывать силы и средства на поддержание все большего количества больных. Но такая картина является усредненной. Для одних регионов она наступит позже, для других — уже наступила. Первые к критическому рубежу, как уже указывалось выше, подошли развитые страны. В них уровень загрязнений выше и постнатальный фильтр почти прекратил функционирование, так как население по своей численности стабилизировалось при мини-

Таблица 2
 Уровень рождаемости в союзных республиках СССР
 The birth-rate level in Union Republics in USSR

Республика	Суммарный коэффициент рождаемости*			Республика	Суммарный коэффициент рождаемости*		
	1958— —1959	1969— —1970	1978— —1979		1958— —1959	1969— —1970	1978— —1979
РСФСР	2,63	1,97	1,90	ССР Молдова	3,57	2,56	2,38
Украинская ССР	2,30	2,04	1,96	Латвийская ССР	1,94	1,93	1,86
Белорусская ССР	2,80	2,30	2,06	Киргизская ССР	4,32	4,85	4,41
Узбекская ССР	5,04	5,64	5,10	Таджикская ССР	3,93	5,90	5,97
Казахская ССР	4,46	3,31	3,03	Армянская ССР	4,73	3,20	2,46
Грузинская ССР	2,59	2,62	2,29	Туркменская ССР	5,12	5,93	5,27
Азербайджанская ССР	5,01	4,63	3,48	Эстонская ССР	1,95	2,14	2,01
Литовская ССР	2,63	2,35	2,07				

* Среднее число детей, рождаемых женщиной за всю жизнь.

мальной рождаемости. А вот в развивающихся странах и загрязнений пока меньше, и рост населения продолжается, и постнатальный фильтр функционирует вследствие высокой рождаемости и смертности. Там до финала может пройти еще весьма много поколений. Промежуточная картина имеет место в многонациональных развитых странах, таких как США и СССР (табл. 2) [184]. В них весьма резко выражена разница в приросте населения по регионам. Только в СССР при этом еще и с загрязнением уж очень плохо. Похоже, европейская часть страны ближе всего к финалу — печальное мировое первенство. Но и здесь нет равномерной картины.

Из крупных регионов европейской части СССР в особом положении находится Украина. Ежегодно в ее воздушный бассейн поступают около 20 млн тонн промышленных выбросов. В реки и водоемы, находящиеся на территории республики, сбрасывается около миллиарда кубических метров стоков, а в отвалах накапливаются полтора миллиарда тонн твердых отходов. Это составляет четвертую часть всех промышленных загрязнений СССР. Но площадь Украины составляет всего 2,7 % общей территории страны. Зато зон экологической разгрузки очень мало. В республике распаханно 56,9 % территории. Это больше, чем в любой стране Европы и втрое больше, чем в США (не говоря уже об общем проценте распаханной площади СССР [185]). Если к этому прибавить площадь, занимаемую городами, отвалами и терриконами, зонами атомных электростанций, шахт и т. д., то картина экологической перегрузки станет очевидной. В сочетании же либо с полным отсутствием, либо с крайне несовершенным очистным хозяйством такая перегрузка превращает регион в начинающие сливаться воедино густые очаги зон экологического бедствия. И даже при отсутствии сколько-нибудь совершенной системы индикации в этих зонах степень давления загрязнений на человека становится (или уже стала) непереносимой. Так, по эквиваленту перевода химических загрязнений в радиационные эффекты жители Запорожья за 35 лет пребывания в этом городе подвергаются воздействию в 100 бэр, а в Мариуполе — в 180 бэр, что составляет более 5 бэр ежегодно [186]. Результаты такого воздействия можно оценивать по разнице в продолжительности жизни мужчин и женщин, а по ней, косвенно, о скорости деградации геномов населения.

В середине 60-х годов разница в продолжительности жизни мужчин и женщин в СССР составляла примерно 7,3 года [187]. В Англии эта величина в тот же период равнялась 6—6,1 года, а во Франции — 7—7,5 года [188]. Для Украины такая разница в то время составляла 3,7 года [189]. Это был один из лучших показателей мира и свиде-

тельствовал о хорошем состоянии генома. Но уже через поколение для тех, кто родился в середине 80-х годов, разница в ожидаемой продолжительности жизни мужчин и женщин составила для Англии 6 лет (т. е. не изменилась), Франции — 8 лет (изменилась очень мало), для Украины — 9,6 года [189]. Эта разница за одно поколение возросла в 2,7 раза и стала выше, чем в любой развитой стране, и одной из самых плохих в мире. Такова динамика различий в состоянии геномов людей по разным регионам за одно поколение мутагенной эры.

Замедлить (но не устранить!) такую тенденцию можно, сняв мутагенную нагрузку. Пока не видно, чтобы такое стало реальным, а время идет.

Любое обсуждение противоречий человеческого бытия с гуманизмом всегда воспринимается крайне болезненно, и первое, что в таких случаях приходит на ум — это подозрение в отношении автора подобных высказываний в интеллектуальном людоедстве (неважно по какой причине, то ли в силу умственной неполноценности, то ли в результате того самого «сдвига по фазе», который становится столь распространенным, то ли в силу каких-то иных причин). Такое подозрение всегда имеет под собой определенное основание, так как откровенных и завуалированных людоедских высказываний (да и действий) история человечества вообще и последнего столетия особенно знает множество. Поэтому во избежание ярлыков (хотя, думаю, их все равно будут навешивать) следует четко определить позицию.

Модель развития общества, предусматривающая стабилизацию численности населения, является вообще единственной теоретически возможной. Бесконечного роста планета просто не выдержит. Поэтому речь идет только о способах достижения такой стабильности. Если отвлечься от расселения во Вселенной со скоростью репродукции (что в обозримом будущем вообще нельзя рассматривать серьезно), то другие идеи либо предусматривают сокращение рождаемости в теоретическом пределе до 2 детей на 1 женщину, либо, наоборот, максимальную рождаемость с решением стабильности на основе приемов и методов, заставляющих ставить вопрос о праве такой цивилизации на существование. Варварство в любом облике и с любыми целями неприемлемо. И если человечество окажется неспособным найти иное решение, оно не будет иметь права на существование и окажется уничтоженным. Альтернативы гуманизму для человечества просто не существует. Об этом свидетельствует вся его история. Строго говоря, альтернатива имеется — это уничтожение. Но такая альтернатива сама себя исключает, так как при постановке альтернатив «гуманизм или уничтожение» во втором варианте исчезает само человечество вместе со всеми своими проблемами. А так как развитие науки обеспечило потенциал технических и нетехнических систем воздействия (химических, биологических) на все живое и неживое, превышающих во много раз предел абсолютного общепланетарного самоуничтожения, все разговоры о контроле, самоконтроле и прочих атрибутах гуманизма при развитии человечества в варианте варварства полностью исключены как абсолютно несовместимые. Обманывать самих себя можно сколько угодно, но от этого ничего на деле не изменится.

Из всего вышеизложенного следует лишь одно — искать выход можно только в рамках гуманизма. Сделаем последний анализ. Модель цивилизации, предусматривающая стабилизацию численности населения с ограниченной рождаемостью, социальна. Накопление мутаций в геноме — явление биологическое. Таким образом, единственно приемлемая социальная модель неприемлема биологически. В такой трактовке выхода не видно. Но сместим акценты: для единственно приемлемой социальной модели неприемлема биология человека, но не вся, а та, которая связана с геномом. И тогда выход в том, чтобы изменить геном человека, приведя его в соответствие с социальной моделью, но изменять не геном вообще, а только то, что разрушается цивилизацией. Радикально изменить ситуацию можно только генной терапией. В ее

нынешнем разрешении — генная терапия соматических клеток — она потенциально способна лишь улучшить положение на уровне фенотипов. Но и это — выигрыш столь необходимого времени (т. е. важно стратегически) и одновременно реальное облегчение для людей, возвращение им на период их индивидуальной жизни полноценного здоровья. Для радикального же решения потребуется генная терапия в полном объеме — не только на соматических, но и на зародышевых клетках. По определению, связанному с дословным переводом термина, генная терапия — это лечение генами. Но такое определение не более чем внешняя аналогия с лекарствами; отданная дань привычному. По сути же процесса генная терапия — это ремонт генов, а в дальнейшем — ремонт геномов и, наконец, реконструкция геномов. Такая незамаскированная терминологией трактовка будет воспринята не сразу. И тем не менее к подобным вещам уже психологически начинают готовиться. Так, появился термин «репродуктивные технологии», который охватывает все технологии человеческой репродукции (!): оплодотворение вне организма, программирование пола, генную инженерию применительно к человеку и т. д. [190]. Отсюда до индустрии производства людей не так уж и далеко. Сегодня все это звучит крайне необычно, да и чего греха таить, предельно неприятно и вообще неприемлемо. Добрый старый способ воспроизводства представляется во всех отношениях лучше. Если он результативен. А если нет? Тогда остаются только репродуктивные технологии?? И они — будущее человечества?? Но общество стремительно развивается и его будущее непредсказуемо.

Так, путь, по которому идет человечество, делает генную терапию неизбежной. Но успеем ли?

Резюме

Висувається і обгрунтовується положення, згідно якому прийнята та єдино можлива модель людської цивілізації на найближче майбутнє, що передбачає стабілізацію чисельності населення з мінімальною народжуваністю, є несумісною з біологією людини в плані його генетичного апарату і неминуче повинна призвести до генетичного виродження. З урахуванням мутагенного тиску навколишнього середовища та практичної стабілізації чисельності населення в розвинутих країнах до генетичного виродження підійшли впритул чи, можливо, в деяких регіонах воно вже відбувається. Оскільки пошкодження геному, які вже відбулися, потенційно може виправити лише генна терапія, її самий широкий розвиток неминучий, якщо такий розвиток встигнуть здійснити.

Summary

We are putting forward and giving ground the statement according to which accepted and the only possible model of human civilisation for visible future (providing stabilization of the population growth with minimum child-birth), is incompatible with human biology in part of his genome and should lead to gene degeneration. Taking into consideration mutagenic influence of environment and practical stabilization of population growth, in developed countries they came closely to gene degeneration or in some regions it is possibly going on. Disorders of genome, which already have occurred could be corrected only by gene therapy. So, its wide development is inevitable if we have enough time to realise it.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kondrashov A. S. Deleterious mutations and the evolution of sexual reproduction // Nature.— 1988.— 336, N 6198.— P. 435—440.
2. Grinde B. Unhealthy genes // Ibid.— 1989.— 338, N 6210.— P. 24.
3. Finley W. H. Radiation as a mutagen // Ala J. Med. Sci.— 1988.— 25, N 4.— P. 456—459.
4. Weatherall D. J. Molecular pathology of a single gene disorders // J. Clin. Pathol.— 1987.— 40, N 9.— P. 959—970.

5. **Morley A.** Comparison of *hprt* and HLA-A mutations // *Mutat. Res.*—1989.—216, N 1.—P. 72.
6. *Increased somatic cell mutant frequency in atomic bomb survivors* / M. Hakoda, M. Akiyama, S. Kyoizumi et al. // *Ibid.*—1988.—201, N 1.—P. 39—48.
7. **Tates A. D., Rossi A. M., Natarajan A. T.** Detection of *hprt*⁻ mutants in human T-lymphocytes and mouse splenocytes // *Ibid.*—1989.—216, N 1.—P. 83—84.
8. **Den O. W., Koten J. W., Derkinderen D. J.** A new model for oncogenesis. From tumour immunology to a mathematical approach of oncogenesis // *Anticancer Res.*—1986.—6, N 3, pt B.—P. 509—514.
9. **Hood L.** Biotechnology and medicine of the future // *Jama.*—1988.—259, N 12.—P. 1837—1844.
10. **Теппермен Дж., Теппермен Х.** Физиология обмена веществ и эндокринной системы.— М.: Мир, 1989.— 656 с.
11. **Speed R. M.** The possible role of meiotic pairing anomalies in the atresia of human fetal oocytes // *Hum. Genet.*—1988.—78, N 3.—P. 260—266.
12. **Human sperm chromosomes** / C. Templado, J. Benet, A. Geneska et al. // *Hum. Reprod.*—1988.—3, N 2.—P. 133—138.
13. **Mikamo K., Kamiguchi Y., Tateno H.** Spontaneous and *in vitro* radiation-induced chromosome aberrations in human spermatozoa, application of a new method // *Environ. and Mol. Mutagenesis.*—1989.—14, Suppl.—P. 129.
14. **Renee M. H.** Segregation analysis of translocations by the study of human sperm chromosome complements // *Amer. J. Hum. Genet.*—1989.—44, N 4.—P. 461—463.
15. **Volpe E. P.** Developmental biology and human concerns // *Amer. Zool.*—1987.—27, N 2.—P. 697—714.
16. **Edwards R. G.** Causes of early embryonic loss in human pregnancy // *Hum. Reprod.*—1986.—1, N 3.—P. 185—198.
17. **McKusick V.** Mendelian inheritance in man eighth edition.— Baltimore; London: The Johns Hopkins Univ. press, 1988.—P. 1626.
18. **Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland** / J. R. Sampson, S. J. Scahill, J. B. Stephenson et al. // *J. Med. Genet.*—1989.—26, N 1.—P. 28—31.
19. **Czeizel A., Agnes K. V.** Mutation surveillance of sentinel anomalies in Hungary, 1980—1984 // *Biol. Zbl.*—1988.—107, N 4.—P. 447—453.
20. **Marx Y. L.** A parent's sex may affect gene expression // *Science.*—1988.—239, N 4838.—P. 352—353.
21. **Renaid J. P., Barra J., Babinet C.** L'action du genome paternel au debut du developement embryonnaire // *Reprod., nutr., develop.*—1988.—28, N 6—8.—P. 1541—1554.
22. **Баранов В. С.** Хромосомный импринтинг и регуляция экспрессии генов в раннем онтогенезе млекопитающих // *Изв. Сиб. отд-ния АН СССР. Сер. биол.*—1989.—№ 2.—С. 15—16.
23. **Neri G.** Malformazioni fetali da alterazioni dell'assetto genico o cromosomico // *Acta med. rom.*—1986.—24, N 4.—P. 403—405.
24. **Czeizel E.** Some epidemiological characteristics of Down's syndrome in Hungary // *Acta morphol. hung.*—1988.—36, N 1—2.—P. 63—77.
25. **Pfeiffer R. A.** Die pranatale Selektion der Chromosomenaberrationen beim Menschen // *Gynecol. Prax.*—1989.—13, N 2.—P. 225—229.
26. **Galjaard H.** Biochemical diagnosis of genetic disease // *Experientia.*—1986.—42, N 10.—P. 1075—1085.
27. **Diagnosis and carrier detection of Tay-Sachs disease: Direct determination of hexosaminidase A using 4-methylumbelliferyl derivatives of β -N-acetylglucosamine-6-sulfate and β -N-acetylgalactosamine-6-sulfate** / Y. Ben-Yoseph, J. E. Reid, B. N. Shapiro, H. L. Nadler // *Amer. J. Hum. Genet.*—1985.—37, N 4.—P. 733—740.
28. **Insertion of retrovirus into the first intron of $\alpha 1$ (1) collagen gene leads to embryonic lethal mutation in mice** / K. Harbers, M. Kuehn, H. Delius, R. Jaenisch // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1984.—81, N 5.—P. 1504—1508.
29. **Determination of Gaucher's disease phenotypes with monoclonal antibody** / E. I. Ginns, F. P. Tegelaers, R. Barneveld et al. // *Clin. chim. acta.*—1983.—131, N 3.—P. 283—287.
30. **Gaucher disease types 1, 2, and 3: differential mutations of the acid β -glucosidase active site identified with conduritol B epoxide derivatives and sphingosine** / G. A. Grabowski, T. Dinur, K. M. Osiecki et al. // *Amer. J. Hum. Genet.*—1985.—37, N 3.—P. 499—510.
31. **Cytochrome c oxidase deficiency** / S. Dimauro, M. Zeviani, E. Bonilla et al. // *Biochem. Soc. Trans.*—1985.—13, N 4.—P. 651—653.
32. **Elevation of nucleotide pyrophosphatase activity in skin fibroblasts from patients with lowe's syndrome** / H. Yoshida, S. Fukui, I. Yamashina et al. // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1982.—107, N 3.—P. 1144—1150.
33. **Goodfellow P., Stewart A.** TIG. Human genetic disease — a new series in TIG // *Trends Genet.*—1988.—4, N 5.—P. 123—124.
34. **Kuglin B., Kolb H.** Fruherkennung des Typ-1-Diabetes: Darstellung und Bewertung vorhandener Ansätze // *Mitt. Dtsch. Ges. Klin. Chem.*—1988.—19, N 1.—P. 34—38.
35. **Gavenee W. K., Hansen M. F.** Molecular genetics of human familial cancer // *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*—1986.—41, pt 2.—P. 829—835.
36. **Human retinoblastoma susceptibility gene: genomic organization and analysis of heterozygous intragenic deletion mutants** / R. P. Bookstein, P. Lee, Y.-H. Eva et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1988.—85, N 7.—P. 2210—2214.

37. *Molecular mechanism of retinoblastoma gene inactivation in retinoblastoma cell line Y 79* / Y. H. Lee, R. Bookstein, L. J. Young et al. // *Ibid.*— N 16.— P. 6017—6021.
38. *Evidence that men with familial hypercholesterolemia can avoid early coronary death. An analysis of 77 gene carriers in four Utah pedigrees* / R. R. Williams, S. J. Hassstedt, D. E. Wilson et al. // *JAMA.*— 1986.— 255, N 2.— P. 219—224.
39. *Goldbourt U., Neufelc H. N.* Genetic aspects of arteriosclerosis // *Arteriosclerosis.*— 1986.— 6, N 4.— P. 357—377.
40. *Джарофф Л.* Охота за геном // *За рубежом.*— 1989.— 1513, № 28.— С. 20.
41. *Diamond J. M.* Infectious, genetics or both? // *Nature.*— 1987.— 328, N 6127.— P. 199—200.
42. *Возрастные особенности показателей липидов крови и их перекисного окисления у лиц с повышенным генетическим риском развития атеросклероза* / М. Г. Шафран, Н. Н. Колосова, Б. М. Векслер и др. // 5-ый Всесоюз. съезд геронтологов и педиатров (Тбилиси, 22-25 ноября, 1988): Тез. и реф. докл.— Киев, 1988.— Ч. 2.— С. 720—721.
43. *Type C Niemann-Pick disease. Abnormal metabolism of low density lipoprotein in homozygous and heterozygous fibroblasts* / H. S. Kruth, M. E. Comly, J. D. Butler et al. // *J. Biol. Chem.*— 1986.— 261, N 35.— P. 16769—16774.
44. *Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia* / H. Mabuchi, J. Koizumi, M. Shimizu, R. Takeda // *Circulation.*— 1989.— 79, N 2.— P. 225—232.
45. *Kopelovich L.* The transformed (initiated) human cell phenotype: study of cultured skin fibroblasts from individuals predisposed to cancer // *Mutat. Res.*— 1988.— 199, N 2.— P. 369—385.
46. *Antonozzi J., Leuzzi V.* Hyperargininaemia // *J. Inherit. Metab. Disease.*— 1987.— 10, N 2.— P. 200.
47. *Wilson J. M., Kelley W. N.* Molecular genetics of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in man // *Arch. Intern. Med.*— 1985.— 145, N 10.— P. 1895—1900.
48. *A molecular survey of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in man* / J. M. Wilson, J. T. Stout, T. D. Palella et al. // *J. Clin. Invest.*— 1986.— 77, N 1.— P. 188—195.
49. *Hasholt L., Wandall A., Soerensen S. A.* Possible genetic heterogeneity among Danish Fabry patients // *Clin. Genet.*— 1989.— 35, N 3.— P. 222.
50. *Prospective ascertainment of complete and partial serum biotinidase deficiency in the newborn* / G. Dunkel, C. R. Scriver, C. R. Glow et al. // *J. Inherit. Metab. Disease.*— 1989.— 12, N 2.— P. 131—138.
51. *Gaucher disease: molecular heterogeneity and phenotype-genotype correlations* / B. Theophilus, T. Latham, G. A. Grabowski, F. I. Smith // *Amer. J. Hum. Genet.*— 1989.— 45, N 2.— P. 212—225.
52. *Bijman J., de Jonge H., Wine J.* Cystic fibrosis advantage // *Nature.*— 1988.— 336, N 6198.— P. 430.
53. *Blum A., Monnier A.* La mortalite en Union Sovietique // *Popul. et soc.*— 1988.— N 223.— P. 1—4.
54. *Najejan Y.* The iatrogenic leukaemias induced by radio- and/or chemotherapy // *Med. Oncol. and Tumor Pharmacother.*— 1987.— 4, N 3—4.— P. 245—257.
55. *Фролов А. Ф.* Вирусы и их вклад в генетический фонд популяции человека // Тез. докл. секции генет. аспектов проблемы «Человек и биосфера».— Киев, 1988.— С. 127.
56. *Carcinogenicity, mutagenicity and teratogenicity of industrially used metals* / A. Leonard, T. B. Terber, P. Jacquet, R. R. Lauwerys // *Mutagen., carcinogen., and teratogen. ind. pollutants.*— New York; London, 1984.— P. 59—126.
57. *Effects of exposure to vehicle exhaust on health* / U. Ulfvarson, R. Alexandersson, L. Aringer et al. // *Scand. J. Work, Environ. and Health.*— 1987.— 13, N 6.— P. 505.
58. *Zapata G. N., Zapata G. C., Gonzalez A. A.* Alteraciones clastogenicas en cromosomas de una poblacion de individuos ocupacionalmente expuestos a diferentes plaguicidas // *Salud publica Mex.*— 1987.— 29, N 6.— P. 506—511.
59. *Ishidate M., Jr., Harnois M. C., Sofuni T.* A comparative analysis of data on the clastogenicity of 951 chemical substances tested in mammalian cell cultures // *Mutat. Res. Rev. Genet. Toxicol.*— 1988.— 195, N 2.— P. 151—213.
60. *Астафьев О. М., Корганова Н. Л.* Загрязнение атмосферного воздуха и его влияние на заболеваемость гриппом и ОРЗ // *Гигиена и санитария.*— 1989.— № 11.— С. 42—46.
61. *Chromosomal effects in lymphocytes of 400 kV-substation workers* / I. Nordenson, M. Nansson, U. Ostman, H. Ljungberg // *Radiat. and Environ. Biophys.*— 1988.— 27, N 1.— P. 39—47.
62. *Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of industrially important monomers* / F. Poncelet, M. Duverger-van-Bogaert, M. Lombotte-Vandepaer, C. de Meester // *Mutagen., carcinogen., and teratogen ind. pollutants.*— New York; London, 1984.— P. 205—279.
63. *Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption: a case-control study* / K. P. Cantor, R. Hoover, P. Hartge et al. // *J. Nat. Cancer Inst.*— 1987.— 79, N 6.— P. 1269—1279.
64. *Meier J. R.* Mutagenes in chlorinated water // *Environ. and Mol. Mutagenesis.*— 1989.— 14, Suppl.— P. 128.
65. *Monitoring for polycyclic aromatic hydrocarbons and mutagens in air particulate matter from Santa Clara county, California* / P. Flessei, Yi. Y. Wang, I. S. Kim, K. Chang // *Ibid.*— 1988.— 11, Suppl., N 11.— P. 34.

66. *Kamiya A.* Study on the behavior of mutagens from municipal incinerators by means of Ames assay // *Ibid.*— 1989.— 14, Suppl.— P. 98.
67. *Grawford W. A.* On air pollution, environmental tobacco smoke, radon, and lung cancer // *J. Air Pollut. Contr. Assoc.*— 1988.— 38, N 11.— P. 1386—1391.
68. *Gough M.* The most potent carcinogen? // *Resources.*— 1989.— N 92.— P. 2—5.
69. *Kromhout D.* Blood lead and coronary heart disease risk among elderly men in Zutphen, the Netherlands // *Environ. Health Perspect.*— 1988.— 78.— P. 43—46.
70. *Ghosh B. B., Talukder G., Sharma A.* Effects of stannic chloride on human leucocytes *in vitro* // *Cytobios.*— 1988.— 56, N 224.— P. 23—27.
71. *Genotoxicity* of inorganic mercury / S. Helmi, M. El-Seehi, H. El-Zyat, M. H. Mostafa // *Environ. and Mol. Mutagenesis.*— 1989.— 14, Suppl.— P. 87.
72. *Raj A. S., Logan D. M.* Cooperative effects in assays of chemical mixtures of atmospheric pollutants // *Ibid.*— P. 159.
73. *Crow J. F.* Concern for environmental mutagens: some personal reminiscences // *Ibid.*— N 16, Suppl.— P. 7—10.
74. *Cystic fibrosis* typing 48 German families with linked DNA probes / L. Mathy, W. Kampmann, M. Hiquchi et al. // *Hum. Genet.*— 1987.— 75, N 4.— P. 359—361.
75. *Birth* prevalence rates of skeletal dysplasias / C. Stoll, B. Dott, M.-P. Roth, Y. Alembik // *Clin. Genet.*— 1989.— 35, N 2.— P. 88—92.
76. *Rotter J. I., Diamond J. M.* What maintains the frequencies of human genetic diseases? // *Nature.*— 1987.— 329, N 6137.— P. 289—290.
77. *Guttler F.* Medical genetics in Denmark // *Clin. Genet.*— 1989.— 35, N 3.— P. 210—212.
78. *Genetic disorders* in children and young adults: A population study / P. A. Baird, T. W. Anderson, H. B. Newcombe et al. // *Amer. J. Hum. Genet.*— 1988.— 42, N 5.— P. 677—693.
79. *Guttler F.* Diagnosis of inherited metabolic disorders by DNA analysis // *Med. Lab. Sci.*— 1985.— 42, N 4.— P. 326—332.
80. *Циков Н.* Населенного на Земята — проекции в миналото и бъдещето // *География.*— 1988.— 42, № 7.— С. 1—4.
81. *Nei M., Saitou N.* Genetic relationship of human populations and ethnic differences in reaction of drugs and food // *Ethnic. Differ. React., Drugs and Xenobiotics: Proc. Meet. (Titisee, Black Forest, Oct. 3—6, 1985).*— New York, 1986.— P. 21—37.
82. *Seidegard J., Pero R. W.* The genetic variation and the expression of human glutathione transferase μ // *Klin. Wochenschr.*— 1988.— 66, Suppl., N 11.— P. 125—126.
83. *UK team* seeks to repair DNA damage // *Pract. Biotechnol.*— 1986.— 7, N 9.— P. 3.
84. *The feasibility* of testing patients for drug acceptance / *Eur. Biotechnol. Newslett.*— 1988.— N 44.— P. 5.
85. *P₁-450 and P₂-450* gene expression and maximum life span in mice / S. R. Spindler, A. Koizumi, R. L. Walford, P. L. Mote // *Mutat. Res. DNAGing: Gen. Instab. and Aging.*— 1989.— 219, N 2.— P. 89—94.
86. *Shibuya A., Yoshida A.* Frequency of the atypical aldehyde dehydrogenase-2 gene (ALDH₂)² in Japanese and Caucasians // *Amer. J. Hum. Genet.*— 1988.— 43, N 5.— P. 741—743.
87. *Spontaneous* mutation rates to new length alleles at tandem-repetitive hypervariable loci in human DNA / A. J. Jeffreys, N. J. Royle, V. Wilson, Z. Wong // *Nature.*— 1988.— 332, N 6161.— P. 278—281.
88. *Genetic* marker for atherosclerosis at the human insulin gene locus / H. Funke, P. M. Frossard, R. T. Coleman, G. Assmann // *Amer. J. Hum. Genet.*— 1986.— 39, N 3.— P. A199.
89. *Cherfas J.* Geneticists develop DNA fingerprinting // *New Sci.*— 1985.— 105, N 1449.— P. 21.
90. *Berg K.* Genetic variation in low density lipoprotein // *Beginning of a new era?*— 1985.— 12, N 6.— P. 263—265.
91. *Mann M. A.* The pathological association between Down syndrome and Alzheimer disease // *Tech. Ageing and Developt.*— 1988.— 43, N 2.— P. 99—136.
92. *Fertility* in a male with trisomy 21 / R. Sheridan, J. Lierena, S. Matkins et al. // *J. Med. Genet.*— 1989.— 26, N 5.— P. 294—298.
93. *Muller-Wiedermann H.* Schwangerschaftsabbruch bei genetischer indication // *Gynecol. Prax.*— 1989.— 13, N 2.— P. 315—320.
94. *Dolan M. A., Dolan C. R.* Ring chromosome 18 in mother and son // *Amer. J. Med. Genet.*— 1986.— 24, N 1.— P. 111—114.
95. *Gaucher* disease type 1 and pregnancy / J. Zlotogora, N. Sagi, M. Zeigler, G. Bach // *Ibid.*— 1989.— 32, N 4.— P. 475—477.
96. *Corcoy R., Aris A., de Leiva A.* Case report: fertility in a case of progeria // *Amer. J. Med. Sci.*— 1989.— 297, N 6.— P. 383—384.
97. *Genetics* and expression of the fragile X syndrome / W. T. Brown, E. C. Jenkins, A. C. Gross et al. // *Upsala J. Med. Sci.*— 1987.— Suppl., N 44.— P. 137—154.
98. *Kolata G.* Researchers seek melanoma gene // *Science.*— 1986.— 232, N 4750.— P. 708—709.
99. *Molecular* genetic analysis reveals chromosomal deletion, gene amplification, and autocrine growth factor production in the pathogenesis of human lung cancer / J. D. Minna, J. F. Battey, B. J. Brooks et al. // *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*— 1986.— 41, pt 2.— P. 843—853.
100. *Deletion* of a DNA sequence at the chromosomal region 3p21 in all major types of lung cancer / K. Kok, J. Osinga, B. Carritt et al. // *Nature.*— 1987.— 330, N 6148.— P. 578—581.

101. *Retinoblastoma* gene implicated in breast cancer development // Genet. Eng. News.— 1988.— 8, N 8.— P. 35.
102. *Larsen C. J.* Polymorphisme genetique et susceptibilty an cancer // Nouv. Rev. Franc. Hematol.— 1988.— 30, N 1—2.— P. 39—43.
103. *Nebert D., Gonzales F. J.* P450 genes: structure, evolution, regulation and relationship to cancer // 621st Meet. Biochem. Soc.: Abstrs (London, 17—19 Dec., 1986).— London, 1986.— P. 33.
104. *Roberts L.* New targets for human gene therapy // Science.— 1988.— 241, N 4868.— P. 906.
105. Single gene may predispose to heart disease // Genet. Eng. and Biotechnol. Monit.— 1986.— N 17.— P. 19—20.
106. A combined segregation and linkage analysis of insulin-dependent diabetes mellitus / S. S. Rich, A. Green, N. E. Morton, J. Barbosa // Amer. J. Hum. Genet.— 1987.— 40, N 3.— P. 237—249.
107. *Karlsson J. L.* Heterozygous inheritance of schizophrenia // Hereditas.— 1987.— 107, N 1.— P. 59—64.
108. Genetics of schizophrenia // Lancet.— 1989.— N 8629.— P. 79—80.
109. *Barnes D. M.* Schizophrenia genetics a mixed bag // Science.— 1988.— 242, N 4881.— P. 1009.
110. DR locus-inclusive HLA in persistent HB_s antigen-positive patients / S. Sugiura, M. Mizokami, E. Orito et al. // J. Med. Virol.— 1987.— 21, N 4.— P. A85.
111. *Fine P. E.* Implications of genetics for the epidemiology and control of leprosy // Phil. Trans. Roy. Soc. London. B.— 1988.— 321, N 1207.— P. 356—376.
112. Viruses and antibody deficiency syndromes / A. D. Webster, G. P. Spickett, B. J. Thompson, J. Farrant // Immunol. Invest.— 1988.— 17, N 2.— P. 93—105.
113. *Валикова Н. М.* О генетической предрасположенности при вирусном гепатите В // Актуал. вопр. антропогенетики и токсикогенетики.— Ташкент, 1988.— С. 21—22.
114. A susceptibility locus for multiple sclerosis is linked to the T cell receptor β chain complex / E. Seboun, M. A. Robinson, T. H. Deolittle et al. // Cell.— 1989.— 57, N 7.— P. 1095—1100.
115. *Schmidtke J.* Moleculargenetische analyse menschlicher erkrankungen // Mitt. Dtsch. Ges. Klin. Chem.— 1989.— 20, N 2.— P. 68—69.
116. *Brown W. T.* Premature aging syndromes // Clin. Orient. Int. Symp. Eur. Soc. Dermatol: res. (Oslo, 1986): Abstrs.— Basel etc., 1987.— P. 152—165.
117. *Еленовская Г. Ф., Митрощенко И. В., Присевок Е. К.* Распространенность аллергического диатеза у детей г. Минска // Здоровоохранение Белоруссии.— 1985.— № 5.— С. 41—44.
118. *Surault P.* Sur l'optimisme des hypotheses de mortalite dans les projections de l'INSEE 1985 // Trav. et doc.— 1988.— N 122.— P. 213—220.
119. *Fries J. F., Green L. W., Levine S.* Health promotion and the compression of morbidity // Lancet.— 1989.— N 8636.— P. 481—483.
120. *Rose M. R.* The evolution of animal senescence // Can. J. Zool.— 1984.— 62, N 9.— P. 1661—1667.
121. *Schoff J.* Krankheiten und seuchenzuge in mittelalterlichen bzw fruhneuzeitlichen Europa im ihrer demographischen bedeutung // Ethnogr.-archaol. Z.— 1988.— 29, N 3.— S. 426—433.
122. Прирост населения // Известия.— 1990.— № 42.— С. 5.
123. *Iwasaki H., Koresewa M.* Fetal medicine. Its present status and future prospects // Asian Med. J.— 1989.— 32, N 7.— P. 372—378.
124. *Moller H., Mellemgaard A., Jensen O. M.* Measuring progress against cancer // J. Cancer Res. and Clin. Oncol.— 1988.— 114, N 4.— P. 612—613.
125. *Scriver C. R.* Casset are incidence and vice versa // Genet. Epidemitt.— 1988.— 5, N 6.— P. 481—487.
126. *Студеникин М. Я.* Современные проблемы детской смертности // Вестн. АМН СССР.— 1988.— № 12.— С. 29—34.
127. *Исаков Б. И.* Без иллюзий // Смена.— 1989.— № 12.— С. 2—3, 16.
128. *Holden C.* Why do women live longer than men? // Science.— 1987.— 238, N 4824.— P. 158—160.
129. *Гаврилов Л. А.* Биолого-демографические аспекты исследования продолжительности жизни // Демограф. исследования.— М., 1988.— С. 105—121.
130. *Smith D. W. E., Warner H. R.* Does genotypic sex have a direct affect on longevity? // Exp. Gerontol.— 1989.— 24, N 4.— P. 277—288.
131. *Miklos G. L., Matthaai K. I., Reed K. C.* Occurrence of the (GATA)_n sequences in vertebrate and invertebrate genomes // Chromosoma.— 1989.— 98, N 3.— P. 194—200.
132. ZFX has a gene structure similar to ZFY, the putative human sex determinant, and escapes X inactivation / S. G. Ansbart, B. R. Peggy, L. G. Brown et al. // Cell.— 1989.— 57, N 7.— P. 1247—1258.
133. *Jacques V.* Duree de vie: les femmes creusent l'ecart // Popul. et soc.— 1988.— N 229.— P. 1—4.
134. *Schanz S., Steinbach P.* Investigation of the «variable spreading» of X inactivation into a translocated autosome // Hum. Genet.— 1989.— 82, N 3.— P. 244—248.
135. Duplication of an Xp segment that includes the ZFX locus causes sex inversion in man / G. Scherer, W. Schempp, C. Baccichetti et al. // Hum. Genet.— 1989.— 81, N 3.— P. 291—294.
136. X-Chromosome inactivation in the Wiskott-Aldrich syndrome: A marker for detection of the carrier state and identification of cell lineages expressing the gene defect /

- W. L. Greer, P. C. Kwong, M. P. Peacocke et al. // *Genomics*.—1989.—4, N 1.—P. 60—67.
137. *Deficience en enzyme lysosomiale correction in vitro de cellules deficitaires par du milieu conditionne ou par des co-cultures avec des cellules non deficitaires* / P. Veyron, R. E. Habib, M. T. Zobot et al. // *Pathol. Biol.*—1989.—37, N 1.—P. 35—38.
 138. *Poulton J., Deadman M. E., Gardiner R. M.* Duplication of mitochondrial DNA in mitochondrial myopathy // *Lancet*.—1989.—1, N 8632.—P. 236—240.
 139. *Multiple populations of deleted mitochondrial DNA detected by a novel gene amplification method* / S. Wataru, T. Masachi, O. Kinji et al. // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1989.—162, N 2.—P. 664—672.
 140. *Specific amplification of deleted mitochondrial DNA from a myopathic patient and analysis of deleted region with S1 nuclease* / T. Y. Tomoko, T. Masashi, O. Kinji et al. // *Biochim. et biophys. acta.*—1989.—1009, N 2.—P. 151—155.
 141. *Young P.* Cutting away DNA the mitochondrial way // *Sci. News*.—1989.—136, N 6.—P. 85.
 142. *King M., Attardi G.* Injection of the mitochondria into human cells leads to a rapid replacement of the endogenous mitochondrial DNA // *Cell*.—1988.—52, N 6.—P. 811—819.
 143. *Molecular analysis of human X-linked diseases* / K. E. Davides, S. P. Ball, H. R. Dorkins et al. // *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*—1986.—41, pt 1.—P. 337—343.
 144. *A primary genetic linkage map for human chromosome 12* / P. O'Connell, G. M. Lathrop, M. Law et al. // *Genomics*.—1987.—1, N 1.—P. 93—102.
 145. *Swain J. L., Stewart T. A., Leder P.* Parental legacy determines methylation and expression of an autosomal transgene: a molecular mechanism for parental imprinting // *Cell*.—1987.—50, N 5.—P. 719—727.
 146. *Weissenbach J.* Mapping the human Y chromosome // *Phil. Trans. Roy. Soc.*—1988.—322, N 1208.—P. 125—131.
 147. *Page D. C.* Sex reversal: deletion mapping the male-determining function of the human Y chromosome // *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*—1986.—41, pt 1.—P. 229—235.
 148. *Packer C.* Molecular ecology // *Trends Ecol. and Evol.*—1989.—4, N 6.—P. 156—157.
 149. *Коларов Ю. М., Школьников В. М.* Медико-географический анализ смертности за рубежом // *Итоги науки и техники*.—М.: ВИНТИ, 1989.—С. 1—200 (Сер. мед. географии; № 16).
 150. *Schon D., Bertz J.* Steigt die inzidenz von Krebskrankheiten? // *BGA-Schriften*.—1988.—N 4.—P. 24—31.
 151. *Големанов Н.* Смертность от опухолей мужчин активного возраста (тенденции и перспективы) // *Онкология*.—1989.—26, № 1.—С. 3—9.
 152. *Merz B.* Mapping the human genome raises question: which road to take? // *JAMA*.—1987.—258, N 9.—P. 1131—1132.
 153. *Гудков А. В., Тихоненко А. Т.* Ретровирусоподобные элементы и геном человека // *Итоги науки и техники*.—М.: ВИНТИ, 1988.—С. 5—45 (Сер. «Вирусология»; № 16).
 154. *A major insertion accounts for a significant proportion of mutations underlying human lipoprotein lipase deficiency* / S. Zanglois, S. Deeb, J. D. Brunzel et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—1989.—86, N 3.—P. 948—952.
 155. *Fouldlevita A.* The unstable genome: an evolutionary approach // *Genet. iber.*—1987.—39, N 3—4.—P. 315—343.
 156. *Синкус А., Андриушкявичюте И.* Семейные случаи синдрома Дауна // *Состояние и перспективы развития генетики и селекции в Литве: Тез. Респ. конф. (26—27 октября, 1989)*.—Вильнюс, 1989.—С. 26—27.
 157. *Раднорезистентный синтез ДНК при генетических болезнях человека: новое объяснение* / Л. С. Баренфельд, С. Г. Нергадзе, Л. Ф. Андреева и др. // *I Всесоюз. радиобиол. съезд (Москва, 21—27 августа 1989 г.)*: Тез. докл.—Пуцдино, 1989.—Т. 1.—С. 90—91.
 158. *Вилевич М. М.* Биологические основы старения и долголетия.—М.: Знание, 1987.—20 с.
 159. *Richter C., Park J.-W., Ames B. N.* Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—1988.—85, N 17.—P. 6465—6467.
 160. *Jendryczko A., Drozd M.* Podstawowy poziom uszkodzen DNA komórek ludzkich // *Pez. lek.*—1989.—46, N 5.—P. 470—473.
 161. *Influence of demographic factors on unscheduled DNA synthesis as measured in human peripheral leukocytes and fibroblasts* / J.-J. Madden, S. D. A. Falck, D. A. Shafer et al. // *Individual susceptibility genotoxic agents hum. popul.: Proc. workshop. res. triangle park (May 10—12, 1982)*.—New York; London, 1984.—N 1.—P. 359—371.
 162. *Тихомирова М. М.* Белки теплового шока и мутагенез // *Вестн. ЛГУ. Сер. 3*.—1989.—№ 2.—С. 90—94.
 163. *On the mechanism of induced gene amplification in mammalian cells* / R. T. Schimke, S. Sherwood, R. Johnston et al. // *Accomplishments Oncol.*—1987.—2, N 1.—P. 35—44.
 164. *The presence of amplified region affects the stability of chromosomes in drug-resistant Chinese hamster cells* / M. Miele, S. Bonatti, P. Menichini et al. // *Mutat. Res.*—1989.—219, N 3.—P. 171—178.
 165. *DNA «fingerprint» changes in patients on combination chemotherapy* / K. Ross, N. Haites, K. Kelly et al. // *J. Med. Genet.*—1989.—26, N 9.—P. 599—600.

166. Dumont E., Belpaire F. Genetic polymorphism of drug metabolism // *Acta clin. beig.*— 1989.— 44, N 3.— P. 157—160.
167. Characterization of the common genetic defect in human deficient in debrisoquine metabolism / F. J. Gonzales, R. C. Skoda, S. Kimura et al. // *Nature.*— 1988.— 331, N 6155.— P. 442—446.
168. Gonzales F. J., Jaiswal A. K., Nebert D. W. P450 genes: evolution, regulation, and relationship to human cancer and pharmacogenetics / Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.— 1986.— 51, pt 2.— P. 879—890.
169. *Betalactam* antibiotics interfere with eukaryotic DNA-replication by inhibiting DNA polymerase α / D. U. Huynh, K. A. Nefel, S. Spadari, U. Hibscher // *Nucl. Acids Res.*— 1987.— 15, N 24.— P. 10495—10506.
170. Erikson U. J. Importance of genetic predisposition and maternal environment for the occurrence of congenital malformation in offspring of diabetic rats // *Tetratology.*— 1988.— 37, N 4.— P. 365—374.
171. Мазовецький А. Г., Велихов В. К. Сахарный диабет.— М.: Медицина, 1987.— 288 с.
172. Mendelsohn M. L. Glycophorin mutation and fluorescence *in situ* hybridization as genetic tools in human subjects // *Mutat. Res.*— 1989.— 216, N 5.— P. 192.
173. Cohen A. Urban unfinished business // *J. Publ. Health Policy.*— 1989.— 10, N 2.— P. 214—221.
174. Акифьев А. П., Беляев И. Я. Современные проблемы хромосомного мутагенеза // *Морфология и генетика процессов роста и развития.*— М., 1989.— С. 34—36.
175. Mohrenweiser H. W., Perry B. A. Methods for screening for germinal mutations: detection of «non-point» mutations using a modification of the «RFLP» analysis strategy // *Environ. and Mol. Mutagenesis.*— 1989.— 14, Suppl.— P. 131.
176. Findl P. Internationaler Vergleich der Lebenserwartung in Industrieländern 1984 // *Statist. Nachr.*— 1988.— 43, N 6.— P. 380—382.
177. Марковський Л. М. Життя на межі можливого // *Прапор комунізму.*— 1990.— № 76.— С. 3.
178. Изгаршев В., Саутин Н. Армия и перестройка // *Правда.*— 1990.— № 173 (26256).
179. Иващенко Н. И., Гришаева Т. М., Карпова О. И. Влияние облучения на изменчивость локусов, кодирующих ферменты в различных условиях гибридного дисгенеза у дрозофилы // 6-е Всесоюз. совещ. по пробл. биологии и генетики дрозофилы (Одесса, 7—12 сентября, 1989) : Тез. докл.— Одесса, 1988.— С. 39.
180. Studying DNA mutations in human cells with the use of an integrated HSV thymidine kinase target gene / G. G. Micheline, A. Groenewegen, H. Dulk et al. // *Mutat. Res.*— 1989.— 214, N 2.— P. 223—232.
181. Neel J. V., Saton C., Goriki K. The rate with which spontaneous mutation alters the electrophoretic mobility of polypeptides // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*— 1986.— 83, N 2.— P. 389—393.
182. Mermer B., Colb M., Krontiris T. G. A family of short interspersed repeats is associated with tandemly repetitive DNA in the human genome // *Ibid.*— 1987.— 84, N 10.— P. 3320—3324.
183. Li W.-H., Tanimura M. The molecular clock runs more slowly in man than in apes and monkeys // *Nature.*— 1987.— 326, N 6108.— P. 93—96.
184. Дарский Л. Е. Рождаемость // *Большая мед. энциклопедия.*— М., 1984.— 22.— С. 362—364.
185. Факти для роздумів // *Зелений світ.*— 1990.— № 1.
186. Інтерв'ю з директором Всесоюз. наук.-досл. центру радіац. медицини А. Ю. Романенко // *Молода гвардія.*— 1990 (25 квітня).
187. Blum A., Pressat P. Une nouvelle table de mortalite pour l'URSS (1984—1985) // *Population.*— 1987.— 42, N 6.— P. 843—862.
188. Les tendances demographiques dans la region europeenne // *Rev. epidemiol. et sante publique.*— 1989.— 37, N 1.— P. 85—87.
189. Либанова Е. М., Палій О. М. Тривалість життя населення України // *Вісник АН УРСР.*— 1989.— № 9.— С. 36—41.
190. Raymond J. G. Reproductive technologies, radical feminism, and socialist liberalism // *Reprod. and Genet. Eng.*— 1989.— 2, N 2.— P. 133—142.

Ин-т молекуляр. биологии и генетики АН УССР, Киев

Получено 20.11.90