

*Асатрян Аида Араевна, студент-магистрант, Калужский филиал ФГБОУ ВО  
«Московский государственный технический университет имени Н. Э. Баумана  
(национальный исследовательский университет)»*

*Белов Юрий Сергеевич, к.ф.-м.н., доцент, Калужский филиал ФГБОУ ВО  
«Московский государственный технический университет имени Н. Э. Баумана  
(национальный исследовательский университет)»*

## **ОБЗОР ПОДХОДОВ К РАСЧЕТУ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**Аннотация:** Генетический риск – это вероятность того, что конкретное наследственное заболевание разовьется у человека, обращающегося за консультацией, или у его родственников. От точности диагностики и целостности генеалогических данных зависит то, как точно будут выявлены генетические риски. Статья посвящена анализу подходов к расчету генетического риска при заболеваниях с различными типами менделевской наследственности.

**Ключевые слова:** генетические заболевания, генетический риск, теория вероятности.

**Abstract:** Genetic risk is the probability of the appearance of a certain hereditary pathology in a person who has applied for advice, or in his relatives. The possibility of determining genetic risk largely depends on the accuracy of the diagnosis and the completeness of genealogical data. The article is devoted to the analysis of approaches to the calculation of genetic risk in diseases with different types of Mendelian inheritance.

**Keywords:** genetic diseases, genetic risk, probability theory.

Риск как математическая величина может быть выражен в виде дробей, десятичных знаков, процентов или вероятностей. Предрасположенность к заболеванию рассчитывается на основе генетических закономерностей или оценивается на основе эмпирических данных. Эти два подхода к оценке генетического риска принципиально различаются: теоретические расчеты основаны на законах формальной генетики и принципах теории вероятностей, а эмпирические данные представляют собой статистические оценки заболеваемости тех или иных заболеваний среди родственников разной степени родства, полученные на практике.

**Методы, используемые в расчётах риска.** Чтобы правильно рассчитать риск зачастую нужно знать три основных правила (принципа) теории вероятностей. Первые два принципа достаточно простые (сложение и умножение вероятностей). Третий, более сложный принцип известен как теорема Байеса.

**1. Аутосомно-доминантное наследование.** Оценка риска аутосомно-доминантного наследования часто связана с рассмотрением факторов, которые могут повлиять на конечный результат и создать дополнительные трудности в расчетах. К ним относятся неполная пенетрантность, поздний возраст манифестации и использование данных о полиморфных генетических маркерах (чаще всего о «маркерных гаплотипах» ДНК), связанных с локусом заболевания.

**Неполная пенетрантность** – выявление клинической симптоматики только у некоторого числа носителей патологического аллеля при аутосомно-доминантных заболеваниях [2].

**Манифестация болезни** (лат. manifestatio - обнаружение, проявление) – это проявление ярко выраженных, типичных болезненных симптомов после его скрытого или стертого течения [3].

Таблица 2 – Приблизительная вероятность того, что лица с априорным риском унаследования хорей Гентингтона 50% будут здоровы в разном возрасте

Возраст в годах	Вероятность экспрессии гена	Вероятность гетерозиготности для клинически здорового субъекта
20	0,02	0,49
25	0,05	0,48
30	0,1	0,47
35	0,2	0,44
40	0,3	0,41
45	0,35	0,39
50	0,5	0,33
55	0,65	0,26
60	0,75	0,20
65	0,85	0,13
70	0,95	0,05

**Использование сцепленных маркеров ДНК.** Нахождение конкретных мутаций при таких заболеваниях, как хорea Гентингтона и миотоническая дистрофия, позволяет нам точно предсказать генетический статус людей с отягощенным семейным анамнезом. Однако для ряда доминантных заболеваний прямой анализ мутаций пока недоступен, поскольку ген еще не идентифицирован, а также потому, что поиск отдельных мутаций в этом гене чрезвычайно трудоемок. Отчего для некоторых семей спасением является использование вспомогательных данных о связывании локуса болезни с маркерами ДНК.

**2. Аутомно-рецессивное наследование.** В традиционном смысле расчет риска аутомно-рецессивных заболеваний считается относительно простым. Если больной ребенок родился у здоровых родителей, вполне логично сделать вывод, что оба родителя носят ген болезни, так как риск новой мутации ничтожен, то есть вероятность заболевания для каждого будущего ребенка в этом браке составляет 25% (1 / 4). Шанс того, что здоровый брат или сестра пациента носят ген заболевания, составляет 2/3. Значения риска для других родственников пациентов (не братьев и сестер), как правило, очень низкие.

При расчете генетического риска при аутосомно-рецессивном наследовании используется закон Харди-Вайнберга [1].

**Использование сцепленных маркеров ДНК.** Метод оценки риска аутосомно-рецессивного наследования на основе сцепленных ДНК-маркеров по существу такой же, как и подход, описанный выше для аутосомно-доминантного наследования. Однако вычисления усложняются тем, что кроссинговер может происходить не с одним, а с двумя родителями.

**Расчеты риска при кровном родстве.** Родственные браки - это браки между людьми, у которых есть хотя бы один общий предок. С практической точки зрения, близкородственные браки между супругами с общими предками, самое позднее в третьем или четвертом поколении, важны для консультирования. В родственных браках гораздо чаще рождаются дети с аутосомно-рецессивными расстройствами. Это можно объяснить носительством общего рецессивного патологического гена, унаследованного от общего предка. Вероятность такого исхода прямо пропорциональна степени родства супругов. Самым важным для оценки генетического риска мерой супружеского родства является коэффициент инбридинга ( $F$ ).

Следует отметить, что эти расчеты показывают надбавку к общему популяционному риску, связанному с кровным родством супругов. Следовательно, значения риска, рассчитанные на основе анализа родословных, должны в конечном итоге добавляться к общему популяционному риску [4].

**3. Рецессивное наследование, сцепленное с полом.** Этот случай наследования характеризуется многочисленными трудностями в вычислениях генетической предрасположенности к заболеваниям, вызванные тем, что сцепление с полом в строгом генетическом смысле означает локализацию гена заболевания в X- хромосоме, которая в разном количественном соотношении представлена в популяции у мужчин и женщин. Первичной целью в ходе анализа родословных с X-сцепленными рецессивными заболеваниями является идентификация т.н. облигатных и вероятных носительниц аномального гена [5].

**Включение результатов лабораторных анализов.** Для многих X-сцепленных рецессивных заболеваний, таких как МДЦ и гемофилия, лабораторные тесты на транспортировку выявляют значительное совпадение между носителями и не-носителями. К примеру, при МДЦ приблизительно у двух третей всех носителей уровень креатинкиназы в сыворотке повышен, а статистический анализ перекрывающихся кривых для носителей и не-носителей дает условные вероятности носителей, основанные исключительно на креатинкиназе.

**Использование сцепленных маркеров ДНК.** В настоящее время связанные ДНК-маркеры идентифицированы почти при всех рецессивных заболеваниях, связанных с полом. До выделения гена DMD эти маркеры были особенно полезны для определения транспорта, и в тех семьях, где мутация, приводящая к развитию заболевания, все еще неизвестна, такие маркеры все еще широко используются в качестве очень полезного инструмента для определения вероятного носителя. государство. ... Методология расчета риска сцепления очень похожа на описанную в разделе об аутосомно-доминантном наследовании.

**Выводы.** В статье представлен обобщенный подход к расчету генетической предрасположенности к заболеваниям с различными типами менделевской наследственности, основанный на законах классической генетики и основных принципах теории вероятностей.

#### **Библиографический список:**

1. Волобуев А.Н., Математические аспекты генетики / А.Н. Волобуев, И.Л. Давыдкин, А.В. Колсанов и др. – Москва: Изд. «ГЭОТАР-Медиа», 2020.
2. Омеличкина Ю.В. Генетика человека с основами медицинской генетики: учеб. пособие / Ю. В. Омеличкина; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, Института сестринского образования, Кафедра общепрофессиональных дисциплин. – Иркутск: ИГМУ, 2014. – 68 с.

3. Снигур Г.Л. Основы генетики человека: учебное пособие / Г.Л. Снигур, Т.Н. Щербакова, Э.Ю. Сахарова. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2017. – 120 с.
4. Современное медико-генетическое консультирование (под редакцией Е.К.Гинтера, С.И.Козловой) – М: Авторская академия, 2016, 304 с.
5. Юров И.Ю., Цитогенетические, молекулярные и клинические основы генетически обусловленных болезней / И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, В.Ю. Воинова и др. – Москва: Изд. Академия Естествознания, 2019.